

**ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ КАК
БИОМАРКЕРЫ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ
ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ**

Э. В. Лесник¹

С. С. Гинда²

¹ Кафедра пневмофтизиологии, доцент кафедры, Государственный медицинско-фармацевтический университет имени Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

² Лаборатория иммунологии и аллергологии, Институт пневмофтизиологии им. Кирилла Драганюка, Кишинев, Республика Молдова

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

E. V. Lesnic^a

S.S. Ghinda^b

^a Pneumophthisiology Department, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, associated professor, Chisinau, Republic of Moldova

^b Immunology and Allergology Laboratory, Chiril Draganiuc Institute of Pneumophthisiology, Chisinau, Republic of Moldova

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 степень тяжести эндогенной интоксикации. Были обследованы 56 больных с диагнозом туберкулез легких и 36 здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты были разделены на 2 исследуемые группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, у которых тест выявил лекарственную чувствительность и во 2-ю группу вошли 27 пациентов с подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Критерии включения в исследуемых группах: впервые в жизни установленный диагноз туберкулеза легких; возраст от 18 лет; подтвержденная лекарственная чувствительность (1-я группа) или подтвержденный МЛУ-ТБ (2-я 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 μ л сыворотки больного в три пробирки, в которые добавляют по 100 μ л боратного буфера и раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) 2,5%, 4,2% и 8,0% а в четвертую контрольную пробирку вводят 50 μ л сыворотки и 100 μ л боратного буфера. Пробирки инкубируют 15 мин и определяют оптическую плотность при длине волны 340 нм. Результаты сопоставили с общим анализом крови и лейкоцитарным индексом интоксикации по формуле Кальф-Калифа, как альтернативный метод определения эндогенной интоксикации. В результате исследования были получены следующие данные. Наиболее значительные концентрации ЦИК с высокой и средней молекулярной массой, и менее значительные для ЦИК с низкой молекулярной массой. Высокий уровень эндогенной интоксикации преобладал во 2-й группе и средний уровень эндогенной интоксикации в 1-й группе, без достижения статистического порога. Индекс лейкоцитарной интоксикации, рассчитанный по формуле Кальфа-Калифа, был ниже во всех исследуемых группах пациентов по сравнению с контрольным значением у здоровых людей в результате увеличения количества эозинофилов.

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

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 1st study group (1st SG) included 29 patients in which the test established the drug susceptible TB and in the 2nd study group (2nd 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 (1st SG) and confirmed MDR-TB (2nd 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 1st SG and middle degree in the 2nd SG, 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.

1 Эндогенная интоксикация (ЭИ) развивается вследствие нарушений в механизме
2 детоксикации, который отвечает за удаление эндотоксинов и экзотоксинов
3 путем трансформации или выведения [1, 2, 3]. Основными детерминантами ЭИ
4 являются: оксидативный стресс, снижение биотрансформации токсинов в
5 печени, уменьшение выведения токсинов почками, интоксикация лекарствами,
6 тяжелыми металлами, природными/промышленными ксенобиотиками или
7 генетические нарушения [4, 3]. Иммуные комплексы (ИК), представляют
8 собой молекулы, образованные в результате связывания микробных антигенов
9 с антителами [5]. Циркулирующие иммуные комплексы (ЦИК) выявляются в
10 кровотоке в небольших количествах и следуют за неполным разрушением ИК в
11 острой фазе инфекций (вирусных, бактериальных), аллергических и
12 аутоиммунных заболеваний, а также при злокачественных новообразованиях
13 [6]. Высокий уровень ЦИК обнаруживается при различных системных
14 заболеваниях, таких как васкулит, иммуный комплексный гломерулонефрит,
15 красная волчанка, ревматоидный артрит а также при туберкулезе [5-8].
16 Высокий уровень ЦИК не специфичен для какого-либо заболевания, но
17 отражает клиническую картину и помогает определить степень ЭИ [1]. При
18 выраженной ЭИ необходимо проводить длительную детоксикационную
19 терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию и
20 иммуномодулирующую терапию [9]. Ранняя диагностика и начало
21 противотуберкулезного лечения в соответствии с лекарственной устойчивостью
22 и иммуномодуляторные препараты дает пациенту более высокие шансы на
23 выздоровление [1, 2, 10]. Исследования показали, что клинические проявления
24 и радиологические изменения более нарушены, а эффективность лечения
25 намного ниже у пациентов с МЛУ-ТБ [11, 12]. Клинические проявления
26 туберкулеза неспецифичны и наиболее частые жалобы относятся к синдрому
27 интоксикации: астения, анорексия, лихорадка, похудание и кахексия, ночное
28 потоотделение. Из респираторных симптомов наиболее частыми являются
29 кашель с мокротой и кровохаркание [10].

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

34 Методы. Были обследованы 56 больных с диагнозом туберкулез легких и 36
35 здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты были разделены на 2
36 исследуемые группы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов, у которых тест выявил
37 лекарственную чувствительность и во 2-ю группу вошли 27 пациентов с
38 подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).

39 Критерии включения в исследуемые группы: впервые в жизни установленный
40 диагноз туберкулеза легких; инфильтративный туберкулеза легких в фазе
41 распада, возраст от 18 лет; подтвержденная лекарственная чувствительность (1-
42 я группа) или подтвержденный МЛУ-ТБ (2-я группа). Критерии исключения:
43 противотуберкулезное лечение в анамнезе, внелегочный туберкулез, возраст до
44 18 лет, ВИЧ-инфекция и тяжелые соматические заболевания. Метод
45 определения ЦИК описан в патенте [11].

46 По результатам общего анализа крови была проведена оценка лейкоцитарного
47 индекса интоксикации (ЛИИ_{к.к.}) по формуле Кальф-Калифа, как альтернативный
48 метод определения ЭИ [12]. ЛИИ К.К. был рассчитан по математической
49 формуле:

$$50 \quad \text{ЛИИ}_{\text{к.к.}} = \frac{(4\text{МИЕ}+3\text{Ю}2\text{П}+1\text{С}) \cdot (\text{ПК}+1)}{(M + L) \cdot (\text{Э} + 1)}, \quad (2)$$

54 где: МИЕ - миелоциты, Ю - юные, П - палочкоядерные, С – сегментоядерные
55 нейтрофилы, ПК - плазматические клетки, М - моноциты, Л - лимфоциты, Э -
56 эозинофилы.

57 Статистический анализ проводился с использованием программы EpiInfo.
58 Данные оценивались как номинальные или количественные. Частота и процент
59 были указаны для номинальных данных, а среднее и стандартное отклонение

60 были представлены для непрерывных данных. Для оценки различий между
61 двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака,
62 измеряемого количественно, использовался статический U-критерий
63 Манна–Уитни. Статистическая значимость результатов выражалась в
64 виде p и результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Для выявления
65 силы и направления корреляционной связи между двумя варьирующими
66 признаками нами был проведен корреляционный анализ и определен
67 коэффициент корреляции (r) Пирсона. Сила корреляционной связи
68 оценивалась следующим образом: при r от $+0,3$ до $+0,49$ — как слабая;
69 при r от $+0,5$ и $+0,69$ - как умеренная средняя; при r от $+0,7$ и выше— как
70 сильная.

71 Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Государственного
72 медицинского и фармацевтического университета им. Николае Тестемицану
73 21.11.2017.

74 Результаты

75 При распределении пациентов по биологическим характеристикам было
76 установлено статистическое преобладание мужчин во всех группах, что
77 позволило сопоставить результаты. Их распределение по возрасту выявило, что
78 во всех группах преобладали молодые пациенты в возрасте от 18 до 44 лет.
79 Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 36 ± 5 лет, в 1-й
80 группе - 39 ± 6 лет, во 2-й группе - 35 ± 8 лет. Итак, по распределению пациентов
81 по полу и возрасту все группы были сопоставимы (табл. 1).

82 ТАБЛИЦА I. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ

83 Примечание. Применяемый статистический тест: парный t -критерий
84 Стьюдента.

85 * Абсолютные числа и проценты в столбце (в скобках).

86 При обследовании у всех пациентов исследуемых групп были выявлены такие
87 клинические симптомы, как астения, похудание и кашель с отхаркиванием.
88 Среди клинических проявлений интоксикационного синдрома преобладали
89 анорексия или потеря аппетита, высокая температура и субфебрильная
90 температура и дефицит массы тела (индекс массы тела $< 19 \text{ кг/м}^2$) во 2-й группе

91 без достижения статистического порога. Среди клинических проявлений
92 респираторного синдрома незначительно преобладали боль в груди,
93 кровохарканье и одышка во 2-й группе (рис. 1).

94

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

96 Чтобы проанализировать лабораторные данные ЭИ у пациентов с легочным
97 туберкулезом, мы определили концентрацию ЦИК с высокой, средней и низкой
98 молекулярной массой. Концентрация ЦИК с высокой молекулярной массой
99 (ПЭГ 2,5%), которые проявляют низкую степень токсичности, была
100 статистически выше во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной
101 группой ($p < 0,001$). При сравнении исследуемых групп между ними,
102 концентрация была статистически ниже в 1-й группой по сравнению со 2-й
103 группой ($p < 0,001$).

104 Концентрация ЦИК со средней молекулярной массой (ПЭГ 4,2%), которые
105 проявляют среднюю степень токсичности, была статистически выше во всех
106 исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При
107 сравнении исследуемых групп между ними, концентрация была статистически
108 ниже в 1-ой группе по сравнению со 2-й группой ($t=2,42$, $p < 0,05$).
109 Концентрация ЦИК с низкой молекулярной массой (ПЭГ-8,0%), которые
110 проявляют высокую степень токсичности, была статистически выше во всех
111 исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При
112 сравнении исследуемых групп между ними, концентрация была статистически
113 ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p < 0,001$). Результаты показали,
114 что концентрация всех типов ЦИК выше при лекарственно-устойчивом
115 туберкулезе, чем при лекарственно-чувствительном (таб. 2).

116 **ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

117 Примечание: * - применяемый статистический тест: U-критерий Манна-Уитни;

118 □ - статистическая разница между здоровыми людьми и исследуемыми
119 группами

120 ● - статистическая разница между 1-й группой по сравнению со 2-й группой

121

122 По результатам общего анализа крови была проведена оценка лейкоцитарного
123 индекса интоксикации (ЛИИ_{кк}) по формуле Кальф-Калифа. ЛИИ_{кк} у пациентов
124 всех групп исследования был ниже, чем у здоровых лиц. У пациентов из 1-й и
125 2-й групп ЛИИ_{кк} был статистически ниже по сравнению с КГ ($p < 0,001$).
126 Полученные результаты являются следствием повышенного количества
127 эозинофилов (таб. 2).

128 Чтобы определить корреляцию между концентрациями ЦИК с разной
129 молекулярной массой между группами, мы использовали коэффициент
130 корреляции Пирсона (R). В 1-й группе была получена сильная положительная
131 корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 4,2%, $R = 0,76$ и $p < 0,0001$; умеренная
132 положительная корреляция ЦИК 2,5% с ЦИК 8%, $R = 0,69$ и $p < 0,01$; умеренная
133 положительная корреляция ЦИК 4,2% и ЦИК 8%, $R = 0,56$ и $p < 0,05$. Таким
134 образом, мы определили сильную положительную корреляцию ЦИК с высокой
135 и средней молекулярной массой в 1-й группе. Кроме того, умеренная
136 корреляция была получена при анализе ассоциации ЦИК с средней и низкой
137 молекулярной массы в 1-й группе.

138 Во 2-й группе была получена сильная положительная корреляция ЦИК 2,5% с
139 ЦИК 4,2%, $R = 0,811$ и $p < 0,0001$; сильная положительная корреляция ЦИК
140 2,5% с ЦИК 8%, $R = 0,71$ и $p < 0,01$; умеренная положительная корреляция ЦИК
141 4,2% с ЦИК 8%, $R = 0,69$ и $p < 0,01$. Как и в 1-й группе, мы получили сильную
142 корреляцию ЦИК с высокой и средней молекулярной массой. Отличительная
143 была сильная корреляция ЦИК с высокой и низкой молекулярной массой, а
144 также умеренная корреляция ЦИК со средней и низкой молекулярной массой
145 (таб. 3).

146 ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТ ОЦЕНКИ СИЛЫ КОРРЕЛЯЦИИ ЦИК

147

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

150 В 1-й группе концентрация ЦИК-2,5% была в 4 раза выше, ЦИК-4,2% была в
151 2,5 раза выше, а ЦИК-8% была в 2 раза выше по сравнению с контрольной

152 группой. Во 2-й группе концентрация ЦИК-2,5% была в 6,7 раз выше, ЦИК-
153 4,2% была в 3 раза выше, а ЦИК- 8% была в 2 раза выше по сравнению с
154 контрольной группой. Таким образом, концентрации ЦИК с высокой, средней и
155 низкой молекулярной массой были статистически выше во всех исследуемых
156 группах по сравнению с контрольной группой. Уровень ЦИК с высоким
157 молекулярным весом был статистически выше по сравнению с ЦИК с
158 умеренным и низким молекулярным весом во всех исследуемых группах
159 ($t=4,63$, $p<0,001$ по сравнению с ЦИК 4,2% и $t=5,31$, $p<0,001$ по сравнению с
160 ЦИК 8,0% в 1-й группе, $t=3,97$, $p<0,001$ по сравнению с ЦИК 4,2% и $t=7,61$,
161 $p<0,001$ по сравнению с ЦИК 8,0% во 2-й группе). Уровень ЦИК с умеренным
162 молекулярным весом был выше по сравнению с концентрацией ЦИК с низким
163 молекулярным весом во всех исследуемых группах, без достижения
164 статистического порога (таб. 2).

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

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

173 Если в пробирке с концентрацией ПЭГ 2,5% содержание ЦИК более 10 УЕ, с
174 концентрацией ПЭГ 4,2% содержание ЦИК менее 40 УЕ и с концентрацией
175 ПЭГ 8,0% менее 240 УЕ диагностируют минимальную степень ЭИ. У 22 (76%)

176 пациентов 1-й группы и у 24 (89%) пациентов 2-й группы диагностировали
177 высокую степень ЭИ. У 5 (17%) пациентов 1-й группы и у 1 (4%) пациентов 2-й

178 группы диагностировали среднюю степень ЭИ. У 2 (7%) пациентов 1-й группы

179 и у 2 (7%) пациентов 2-й группы диагностировали минимальную степень ЭИ.

180 Соответственно результатам, высокий уровень ЭИ преобладал во 2-й группе и

181 средний уровень ЭИ в 1-й группе, без достижения статистического порога
182 ($t=1,87$, $p>0,05$) (рис 2).

183

184

185 **Рисунок 2. Степени оценки эндогенной интоксикации**

186 Обсуждение

187 Наше исследование - одна из немногих работ, посвященных количественной
188 оценке ЭИ у пациентов с диагнозом туберкулез легких. В его основе лежал
189 новый метод определения тяжести интоксикационного синдрома путем
190 измерения сывороточной концентрации циркулирующих иммунных
191 комплексов с высокой, средней и низкой молекулярной массой. Группы
192 отобранных для исследования пациентов были сопоставимы по распределению
193 по полу и возрасту. Хотя следует учитывать ограничение исследования из-за
194 небольшого количества обследованных пациентов.

195 По результатам проведенного нами клинического исследования установлено
196 преобладание показателей пониженной массы тела и одышки в группе
197 пациентов с диагнозом МЛУ-ТБ по сравнению с группой с диагнозом
198 лекарственно-чувствительный туберкулез. Эти данные можно объяснить
199 продолжительностью заболевания. Симптомы у больных туберкулезом
200 неспецифичны, развивается постепенно, проявления более тяжелы у пациентов
201 с длительным заболеванием, с ослабленным иммунитетом и аналогичные
202 признаки могут быть обнаружены при любом респираторном заболевании. [10].

203 Наше исследование является первым, в котором оценивается тяжесть
204 клинических проявлений у больных с восприимчивости к лекарственными
205 препаратами и лекарственно устойчивого туберкулезом легких по 3-ем
206 концентрациям ЦИК с разной молекулярной массой. Ghinda S., Cula E (2014)
207 определили содержание ЦИК с разной молекулярной массой у больных с
208 лекарственно устойчивым туберкулезом получавших противотуберкулезное
209 лечение и иммуномодулирующие препараты Меллозан и BioR [15]. Наши

210 результаты показали, что у всех больных туберкулезом, независимо от профиля
211 лекарственной устойчивости, концентрация ЦИК была намного выше, чем в
212 контрольной группе. Несколько отчетов продемонстрировали высокий уровень
213 ЦИК при легочном туберкулезе [1, 16, 17].

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

221 Мы установили, на основании статистического анализа, что концентрация ЦИК
222 с высокой молекулярной массой была намного выше по сравнению с ЦИК с
223 умеренной и низкой молекулярной массой, так как эти молекулы имеют более
224 низкую способность выделения и фильтрации. Наше исследование установило,
225 что концентрация ЦИК с низкой молекулярной массой была меньше, чем
226 концентрация ЦИК с умеренной и высокой молекулярной массой, потому что
227 они быстро выводятся почками. Raja (1995) установил, что концентрация ЦИК
228 через преципитацию ПЭГ 3,5% была выше в сыворотки пациентов с легочным
229 туберкулезом, была значительно повышена по сравнению с контролем и
230 снижалась во время противотуберкулезной химиотерапии [20]. Наше
231 исследование установило, что индекс лейкоцитарной интоксикации,
232 рассчитанный по формуле Кальфа-Калифа, был ниже во всех исследуемых
233 группах по сравнению с контрольным значением у здоровых людей. Мордык
234 А.В. (9) сообщили о высоком индексе лейкоцитарной интоксикации,
235 рассчитанного по формуле Кальфа-Калифа до начала химиотерапии. Различия
236 между полученными результатами объяснялись критериями включения в
237 цитируемую статью, в которую были включены пациенты с обширными
238 формами инфильтративного туберкулеза легких, таких как казеозная
239 пневмония и лобит [9]. Мы получили повышенное количество эозинофилов во

240 всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Полученные
241 данные объяснили снижение индекса лейкоцитарной интоксикации,
242 рассчитанного по формуле Кальфа-Калифа в нашем исследовании, как
243 следствие увеличения количества эозинофилов.

244 Выводы

245 Насколько нам известно, это исследование является первым, в котором степень
246 эндогенной интоксикации оценивается по измерению концентрации ЦИК через
247 преципитацию с ПЭГ 2,5%, 4,2% и 8,0%, что предоставило новизну
248 исследования. Наши результаты показали, что концентрация ЦИК с разной
249 молекулярной массой была выше в группах пациентов с МЛУ-ТБ, чем у
250 лекарственно-чувствительных, и выше во всех исследуемых группах по
251 сравнению с контрольной. Наиболее высокие уровни были получены в
252 отношении ЦИК с высокой и средней молекулярной массой. ЦИК с низкой
253 молекулярной массой были наименее увеличены. Сильная положительная
254 корреляция ЦИК с высокой молекулярной массой и средней молекулярной
255 массой была получена у пациентов с МЛУ-ТБ. Умеренная положительная
256 корреляция ЦИК с высокой и низкой молекулярной массой, а также со средней
257 и низкой молекулярной массой была получена у пациентов с МЛУ-ТБ.
258 Высокий уровень эндогенной интоксикации преобладал в группе с МЛУ-ТБ и
259 средний уровень эндогенной интоксикации в группе с лекарственно-
260 чувствительным ТБ. Индекс лейкоцитарной интоксикации, рассчитанный по
261 формуле Кальфа-Калифа, был ниже во всех исследуемых группах пациентов по
262 сравнению с контрольным значением у здоровых людей в результате
263 увеличения количества эозинофилов. Метод измерения ЦИК с высокой,
264 средней и низкой молекулярной массой может быть использовано для оценки
265 эндогенной интоксикации у пациентов с легочным туберкулезом.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Распределение пациентов по клиническим признакам

Figure 1 Patient distribution by clinical signs



of

Intoxication syndrome

Respiratory syndrome

Dyspnea

chest pain

Hemoptysis

Cough, expectoration

underweight

Weight loss

Subfebrile temperature

High body temperature

Anorexia

Asthenia

Рисунок 2. Степени оценки эндогенной интоксикации

Figure 2. Degree of assessing endogenous intoxication



Рисунок 2. Степени оценки эндогенной интоксикации

Figure 2. Degree of assessment of endogenous intoxication

High EI degree

Moderate EI degree

Low EI degree

ТАБЛИЦЫ

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ И ПОЛУ

Параметры Parameters	Контрольная группа (N=36) Control group	1-я группа (N=29) Group 1	2-я группа (N=27) Group 2
	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).

Comments: the data were compared by using a paired Student's t-test

- Absolute numbers and percentage are shown in columns (in parentheses)

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Table 2. The data on assessing endogenous intoxication

Параметры Parameters	Контрольная группа (N=36) Control group	1-я группа (N=29) Group 1	2-я группа (N=27) Group 2
	M±SD	M±SD	M±SD
ЦИК -2,5% * CICs	7,2±0,35 100% ⁰	28,2±3,77 □ 400% ¹	47,0±6,56 □● 670% ²
ЦИК -4,2% * CICs	25,2±0,84 100%	62,6±5,55 □ 250%	78,3±9,38 □● 300%
ЦИК -8,0% * CICs	245,5±7,2 100%	487±39,1 □ 200%	523±83,7 □ 210%
ЛИИ _{кк} ЛП _{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%

Примечание: * - применяемый статистический тест: U-критерий Манна-Уитни;

□ - статистическая разница между здоровыми людьми и исследуемыми группами

● - статистическая разница между 1-й группой по сравнению со 2-й группой из 1-й и 2-й групп;

Информация была представлена в процентах для определения на сколько раз концентрация ЦИК и другие результаты изменились у пациентов из 1-й¹ и 2-й групп¹ в сравнении с исходной величины контрольной группой⁰.

Comments: * - 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 from group 1 and group 2;

The data are shown as percentage for calculating CIC-fold difference and changes in other parameters in group 1¹ and group 2¹ vs. baseline magnitude in control group⁰.

ЛП_{кк} – eucocital intoxication index Kalf-Kalif.

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТ ОЦЕНКИ СИЛЫ КОРРЕЛЯЦИИ ЦИК

Table 2. The data on assessing CIC-linked correlation strength

Клинические проявления в днях clinical manifestations, days	Исследуемые факторы Parameters	r* 1-я группа Group 1	r* 2-я группа Group 2
Астения Asthenia 61±10 ^I 76±184 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность) CIC 2.5% (low toxicity)	0,574 ³	0,673 ³
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность) CIC 4.2% (medium toxicity)	0,621 ³	0,781 ⁴
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность) CIC 8.0% (high toxicity)	0,722 ⁴	0,801 ⁴
Потеря аппетита Loss of appetite 38±10 ^I 41±11 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,227 ¹	0,382 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,384 ²	0,421 ²
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,512 ³	0,562 ³
Высокая температура High body temperature 7±6 ^I 12±4 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,486 ²	0,497 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,497 ²	0,584 ³
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,516 ³	0,692 ³
Субфебрильная температура Subfebrile temperature 24±6 ^I 21±8 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,383 ²	0,482 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,487 ²	0,527 ³
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,691 ³	0,678 ³
Дефицит массы тела Body mass deficit 67±8* 58±12 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,401 ²	0,391 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,548 ²	0,441 ²
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,607 ³	0,527 ³
Потеря веса Weight loss 62±8 ^I 71±16 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,428 ²	0,402 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,535 ³	0,464 ²
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,735 ³	0,612 ³
Кашель с отхаркиванием Cough with expectoration 52±15 ^I 61±8 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,393 ²	0,303 ²
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,504 ³	0,445 ²
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,662 ³	0,556 ³
Кровохарканье Hemoptysis	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,227 ¹	0,128 ¹
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,312 ²	0,251 ¹

12±6 ^I 17±4 ^{II}	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,343 ²	0,371 ²
Боль в груди Chest pain 7±4 ^I 9±3 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,143 ¹	0,131 ¹
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,315 ²	0,218 ¹
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,343 ²	0,288 ¹
Одышка Shortness of breath 31±7 ^I 42±5 ^{II}	ЦИК 2,5% (низкая токсичность)	0,118 ¹	0,115 ¹
	ЦИК 4,2% (средняя токсичность)	0,225 ¹	0,214 ¹
	ЦИК 8,0% (высокая токсичность)	0,367 ²	0,327 ²

Примечание: ^I продолжительность клинических проявлений в днях в 1-й группе, ^{II} продолжительность клинических проявлений в днях во 2-й группе, *Коэффициент корреляции Спирмена был определен для выявления силы корреляции между длительностью клинических признаках 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.

Comments: ^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.

МЕТАДАННЫЕ

ЭВЕЛИНА ЛЕСНИК – кандидат медицинских наук, Кафедра пневмофтизиологии, доцент кафедры, Государственный медицинско-фармацевтический университет имени Николая Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова, бдШтефана Великого, 165, МД-2004

+37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

ORCID -0000-0002-4259-0227

EVELINA LESNIC– PhD, Pneumophthiology Department, NicolaeTestemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, associated professor, Chisinau, Republic of Moldova, Stefan cel Mare str., 165, MD-2004

+37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

СЕРГЕЙ ГИНДА –доктор медицинских наук, профессор. Заведующий лаборатории иммунологии и аллергологии Института пневмофтизиологии им. Кирилла Драганюка. Кишинев, Республика Молдова.

+37369956336, ginda-sergei@mail.ru

ORCID - 0000-0002-6458-4223

SERGHEIGHINDA – PhD, Immunology and Alergology Laboratory, Chiril Draganiuc Institute of Pneumophthysiology, Chisinau, Republic of Moldova, chief of laboratory.

Циркулирующие иммунные комплексы как биомаркеры эндогенной интоксикации при туберкулезе легких

16 страниц, 3 таблицы, 2 рисунка.

Оригинальная статья

- Дата отправления работы 25/08/2021

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ КАК БИОМАРКЕРЫ
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ
THE CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES BIOMARKERS OF THE
ENDOGENOUS INTOXICATION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

ЭВЕЛИНА ЛЕСНИК – кандидат медицинских наук, Кафедра
пневмофтизиологии, доцент кафедры, Государственный медицинско-
фармацевтический университет имени Николая Тестемицану, Кишинев,
Республика Молдова, бд Штефана Великого, 165, МД-2004

EVELINA LESNIC – PhD, Pneumophthisiology Department, Nicolae Testemitsanu
State University of Medicine and Pharmacy, associated professor, Chisinau, Republic
of Moldova, Stefan cel Mare str., 165, MD-2004

СЕРГЕЙ ГИНДА – доктор медицинских наук, Лаборатория иммунологии и
аллергологии, Институт пневмофтизиологии им. Кирилла Драганюка,
Кишинев, Республика Молдова, заведующий.

SERGHEI GHINDA – PhD, Immunology and Alergology Laboratory, Chiril
Draganiuc Institute of Pneumophthisiology, Chisinau, Republic of Moldova, chief.

выполнялась работа на Кафедре пневмофтизиологии, доцент кафедры,
Государственный медицинско-фармацевтический университет имени
Николая Тестемицану и в Институте пневмофтизиологии им. Кирилла
Драганюка, Кишинев, Республика Молдова

Циркулирующие иммунные комплексы в ТБ

Circulating immune complexes in TB

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

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

бд Штефана Великого, 165, Кишинев, Республика Молдова, МД-2004,
+37369883302, evelinalesnic@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или doi
1	Мордык А.В., Пузырева Л.В., Батищева Т.Л. Клеточные тесты реактивности и эндогенной интоксикации у впервые выявленных социально сохранных 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. <i>Infektsiya i immunitet=Russian Journal of Infection and Immunity</i> , 2015, vol. 5, no. 3, pp. 219–224 (in Russ).	https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-3-219-224
2	Тодорико Л. Д., И. В. Еременчук, С. А. Батрановская, В. П. Шаповалов Динамика показателей эндогенной интоксикации при мультирезистентном туберкулезе легких с деструктивными изменениями. // Актуальная инфектология , Киев, 2014, № 4, С. 55-58	Todoriko L. D., I. V. Eremenchuk, S. A. Batranovskaya, V. P. Shapovalov. The dynamic of the indicators of the endogenous intoxication in patients with multidrug-resistant tuberculosis with destructive changes. <i>Actualinaia infectologia=Actual infectology</i> , 2014, no.4, pp. 55-58. (In Russ.)	http://www.mif-ua.com/archive/article/39679
3		Baya B, Achenbach CJ, Kone B. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. <i>Int J Infect Dis</i> . 2019; vol. 81, pp. 149-155.	http://doi:10.1016/j.ijid.2019.02.004
4		Eisenmann A, Murr C, Fuchs D, Ledochowski M. Gliadin IgG antibodies and circulating immune complexes. <i>Scand J Gastroenterol</i> . 2009; vol 44(2), pp.168-71.	http://doi.org/10.1080/0365520802449328
5		Ghinda S., Cula E., Lesnic E, Chiriac T., Chiroasca V., Guila. Dynamics of circulating immune	https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/77745

		complexes in patients with tuberculosis under the influence of immunomodulatory drugs. <i>The 2nd International Conference on Microbial Biotechnolog, Chişinău, 2014, p. 53-57.</i>	
6		Ginda 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	http://www.db.agepi.md/Inventions/details/s%202015%200021
7		Heemskerk D, Caws M, Marais B. Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer ; 2015. Chapter 3, Clinical Manifestations.	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 <i>Journal of Physical Education and Sport, 2019, vol 19(1), pp.214 - 218</i>	https://doi.org/10.7752/jpes.2019.s1032
9		Lesnic E., Todoriko L., Ghinda S., et al. General non-specific adaptive reactions and expressiveness of endogenous intoxication in pulmonary tuberculosis. <i>Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2015, vol. 4 (22), pp. 50-54.</i>	http://tubvil.vitapol.com.ua/en/svizhij_nomer.php?nid=22
10		Lesnic E. Biomarkers of the oxidative stress and antioxidant system in pulmonary drug susceptible and drug resistant tuberculosis. <i>The Moldovan Medical Journal. 2018, vol 61 (1), pp. 24-28.</i>	https://doi.org/10.5281/zenodo.1186182
11		Raja A, Narayanan PR, Mathew R, Prabhakar R.	

		Characterization of mycobacterial antigens and antibodies in circulating immune complexes from pulmonary tuberculosis. <i>J Lab Clin Med.</i> , 1995, vol. 125(5), pp.:581-587.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7738424/
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. <i>Scientific Reports</i> , 2018, 8 (1), 2620.	https://doi.org/10.1038/s41598-018-20947-4
13		Samuel AM, Ashtekar MD, Ganatra RD. Significance of circulating immune complexes in pulmonary tuberculosis. <i>Clin Exp Immunol.</i> 1984, vol. 58(2), pp.317-324.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1577061/
14		Senbagavalli P, Hilda JN, Ramanathan VD, Kumaraswami V, Nutman TB, Babu S. Immune complexes isolated from patients with pulmonary tuberculosis modulate the activation and function of normal granulocytes. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2012; vol. 19(12), pp.1965-1971.	https://doi.org/10.1128/CVI.00437-12
15		Shastri MD, Shukla SD, Chong WC. Role of Oxidative Stress in the Pathology and Management of Human Tuberculosis. <i>Oxid Med Cell Longev.</i> 2018; vol. 11, 7695364.	https://doi.org/10.1155/2018/7695364
16		Simonney N, Bourrillon A, Lagrange PH. Analysis of circulating immune complexes (CICs) in childhood tuberculosis: levels of specific antibodies to glycolipid antigens and relationship with serum antibodies. <i>Int J Tuberc Lung Dis.</i> 2000, vol 4(2), pp. 152-160.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10694094/
17		Wener MH. Tests for circulating immune complexes. <i>Methods Mol Biol.</i> 2014, vol. 1134, pp. 47-57.	https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0326-9_4

18		Zivot JB, Hoffman WD. Pathogenic effects of endotoxin. <i>New Horiz.</i> 1995, vol. 3 (2), pp. 267-75.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7583168/
----	--	--	---