

ВИДИ ІМУНОПОСЕРЕДКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ОЗНАК ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ, ЯКІ ЗАХВОРИЛИ ПІСЛЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Ю. О. Матвієнко ^{*, A, B, C, D}, О. М. Рекалова ^{A, E, F}, В. М. Жадан ^{B, C, D}, Л. М. Процик ^B, А. В. Тараненко ^B

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

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті;
E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Особливу увагу привертає перебіг туберкульозу легень у пацієнтів, які захворіли після перенесеної коронавірусної інфекції (COVID-19), оскільки її віддалені наслідки можуть бути клінічно значущими та впливати на перебіг туберкульозу.

Мета дослідження. Визначити варіанти імунологічної недостатності з урахуванням ознак ендогенної інтоксикації у хворих із чутливим туберкульозом (ЧТБ) легень, які захворіли протягом року після перенесеного COVID-19, на основі їх комплексного імунологічного, біохімічного та загальнолабораторного обстеження та розробити алгоритм лабораторної діагностики для подальшої додаткової корекції їх лікування.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати обстеження 20 пацієнтів із чутливим туберкульозом легень (основна група), які захворіли протягом року після перенесеного COVID-19. Усім обстеженим проводили загальний аналіз крові з розрахунком інтегрального показника активності запалення, а також комплексне імунологічне (показники клітинного та гуморального імунітету) та біохімічне дослідження, включаючи визначення маркерів ендогенної інтоксикації (вмісту молекул середньої маси, сорбційної ємності еритроцитів та активності каталази). На основі порівняння одержаних даних основної групи з показниками контрольної групи (яку склали 15 практично здорових осіб — донорів крові, що також мали лабораторно підтверджений COVID-19 протягом року в анамнезі) визначені найбільш значущі для цих хворих порушення в імунній системі.

Результати. В імунограмі хворих на туберкульоз легень, які захворіли протягом року після перенесеного COVID-19, виявлено синдром імунного дисбалансу з пригніченням специфічного клітинного і ослабленням противірусного імунітету, що супроводжувалося хронічною поліклональною активацією гуморальної ланки. У 80,0 % пацієнтів відзначено системне запалення. Розвиток туберкульозу таких хворих супроводжувався синдромом ендогенної інтоксикації: високим рівнем молекул середньої маси в еритроцитах і плазмі крові, зниженням майже на третину коефіцієнта співвідношення активності каталази «еритроцити/плазма» та зростанням сорбційної ємності еритроцитів, що свідчило про порушення структурно-функціонального стану їхніх мембран, поглиблення інтоксикації та ослаблення детоксикаційних механізмів.

Висновки. На основі отриманих даних визначено чотири види імуноопосередкованих порушень з урахуванням ознак ендогенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень, які захворіли після коронавірусної інфекції. Розроблено алгоритм діагностики варіантів імунологічної недостатності для визначення необхідності додаткової імунокоригуючої терапії, що складається з трьох етапів: первинного скринінгу, розширеної лабораторної діагностики та формування одного з чотирьох висновків щодо поєднання різних типів імуноопосередкованих порушень.

Ключові слова: туберкульоз легень, COVID-19, імунний дисбаланс, ендогенна інтоксикація, алгоритм діагностики.

Вступ. В сучасних умовах туберкульоз (ТБ) залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я та входить до десяти провідних причин смерті у світі [5, 20]. Особливу увагу привертає перебіг ТБ легень, який розвивається після перенесеної коронавірусної інфекції (COVID-19), оскільки її віддалені наслідки є клінічно значущими. Це зумовлено насамперед полісиндромністю уражень у гострому періоді та

наявністю виражених залишкових явищ із формуванням тривалого COVID-19 і постковідного синдрому у 20–30 % пацієнтів, що суттєво впливає на перебіг туберкульозного процесу та інших хронічних захворювань [1, 7, 9, 12, 21].

Під час дослідження хворих із постковідним синдромом виявлено імунологічні зміни, такі як лейкопенія, відносний лімфоцитоз, підвищення рівнів

В-клітин (CD19+), імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), кількості NK-клітин (CD3-CD16+56+), гетерофільних гемолізінів, лімфоцитотоксичних автоантитіл, загальних IgG й IgM, а також зниження кількості Т-клітин (CD3+), активованих Т-клітин (CD3+HLADr+) і NK-Т-клітин (CD3+CD16+56+) [2].

Крім того, встановлено, що SARS-CoV-2 зумовлює стан «імунологічного боргу», який характеризується виснаженням Т-клітинної ланки, хронічним системним запаленням та глибоким дисбіозом слизових оболонок, які виступають ключовими предикторами зростання частоти інвазивних бактеріальних інфекцій [19].

Отримано клінічні та рентгенологічні дані, що вказують на тяжкий перебіг захворювання в осіб із ТБ та коінфекцією SARS-CoV-2. Це лабораторно підтверджується зниженням показників клітинного й вродженого імунітету на тлі підвищення маркерів гуморальної імунної відповіді [8].

В наших попередніх роботах було з'ясовано, що імунна відповідь у хворих на ТБ після перенесеної протягом року інфекції COVID-19, в порівнянні із хворими на ТБ, що не хворіли на COVID-19 (дані доковідного періоду 2018-2019 рр.), є різною та неоднозначною — з перехресненням імунних реакцій, притаманних ТБ легень та постковідним змінам імунітету.

З одного боку, перенесений COVID-19 у хворих на ТБ сприяв компенсаторній активації імунних клітин, а саме – Т-клітинної ланки імунітету з підвищенням відносної кількості та функціональної активності пан-Т-клітин та Т-хелперів, зростанням функціональної активності Т-супресорів, натуральних кілерів та кілерних Т-клітин (на фоні абсолютного та відносного зменшення в крові останніх), більш високим рівнем абсолютної та відносної кількості дубль позитивних (CD4+8+) клітин та функціональної активності В-клітин [13]. Такі імунологічні зміни можливо трактувати як позитивний фактор.

З іншого боку, перенесений в анамнезі COVID-19 у хворих на туберкульоз обумовлював наступні негативні фактори імунологічної реактивності:

- пригнічення протибактеріального захисту слизових оболонок (через зниження в крові рівня IgA) та зниження резистентності організму (через пригнічення фагоцитарної ланки імунітету) [13];

- активізацію запалення через зниження кількості лейкоцитів (лімфоцитів та гранулоцитів) і еритроцитів та зміни інтегральних гематологічних індексів, які пов'язані з ними (підвищення ІЗАК при прева-

люванні гранулоцитів та відставанні клітин лімфоцитарно-моноцитарної ланки, підвищення сумарних індексів запалення ІАЗсум та ІП АЗсум) [14];

- деякі негативні біохімічні ознаки: підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази в крові, непрямого білірубину і незначне зниження кількості загального білку та рівня лужної фосфатази [11];

- тривалий прозапальний вплив на імунну систему, який призводить до її виснаження та анергії у хворих на туберкульоз (за реакцією седиментації еритроцитів) [10].

Таким чином, у хворих на ТБ, які перенесли COVID-19 протягом року до встановлення діагнозу, мають місце особливі імунологічні порушення в результаті складного впливу коронавірусу на їх імунологічну реактивність.

Метою роботи було виявлення варіантів імунологічної недостатності з урахуванням ознак ендогенної інтоксикації у хворих на чутливий туберкульоз (ЧТБ) легень, які захворіли протягом року після перенесеного COVID-19, на основі їх комплексного імунно-біохімічного та загальнолабораторного обстеження та розробити алгоритм лабораторної діагностики для подальшої додаткової корекції їх лікування.

Алгоритм потрібен, щоб вчасно виявити критичну точку зниження імунітету та спрогнозувати ризик прогресування ТБ. Створення такого алгоритму — це перехід від стандартизованого фтизіатричного протоколу до персоналізованої медицини з підключенням методів м'якої імунокорекції.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз результатів обстеження 20 хворих на ЧТБ легень, які проходили стаціонарне лікування в Державній установі «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України». Критерії включення об'єктів вивчення в дослідження – чоловіки або жінки у віці між 18 та 76 роками з установленим діагнозом ЧТБ, які захворіли протягом року після перенесеного COVID-19 та можливістю і бажанням брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь у добровільних дослідженнях за підписом пацієнта. Середній вік хворих дорівнював (42,5 ± 2,7) років (11 чоловіків, 9 жінок) з установленим діагнозом ЧТБ без важкої супутньої патології. Хворим призначали стандартну чотирьохкомпонентну схему лікування ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом двох місяців інтенсивної фази лікування та ізоніазид, рифампіцин протягом чотирьох місяців підтримуючої фази [18]. Контрольну групу для визна-

чення референсних показників алгоритму склали 15 практично здорових осіб (донорів крові) без клінічних ознак соматичної та інфекційної патології, які перехворіли на лабораторно підтверджений COVID-19 протягом року в анамнезі, середній вік — $(44,3 \pm 3,5)$ років.

Усім обстеженим проводили визначення показників периферійної крові (абсолютної кількості лейкоцитів (L) та еритроцитів (Er), абсолютної та відносної кількості лімфоцитів (Лф), моноцитів (Мц) і гранулоцитів (Гр), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)) за допомогою гематологічного аналізатору ABX-miscros 60 (Франція) та розраховували сумарний інтегральний показник активності запалення (ІП $AZ_{\text{сум}}$) за формулою: $ІП\ AZ_{\text{сум}} = I_{\text{ErШОЕ}} + IAZ_{\text{сум}}$, де $IAZ_{\text{сум}} = L \times ШОЕ / 100 + Гр \times ШОЕ / 100 + АГр \times ШОЕ / 100$, де L — абсолютна кількість лейкоцитів в крові; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів, Гр — відносна кількість гранулоцитів крові [17], $I_{\text{ErШОЕ}} = Er \times Нб \times ШОЕ / 1000$, де Er — абсолютна кількість еритроцитів, ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів [22] в нашій модифікації, як один з доказових інтегральних показників в постковідний період у хворих на ТБ [14].

При імунологічному дослідженні визначали вміст Т-лімфоцитів (Т-Лф CD3+), їх основних субпопуляцій та В-лімфоцитів на проточному цитофлюориметрії FACS Calibur (Канада) шляхом їх фенотипування моноклональними антитілами BC (USA) до поверхневих мембранних диференціальних антигенів: CD3+19- (пан Т-клітини), CD4+8- — Т-хелпери/індуктори, (Т-h CD4+), CD4+8+ — Т-супресори/цитотоксичні (Т-s CD8+), CD4+8+ — Т-дубль позитивні (Dp CD4+/CD8+), CD3+16+56+ — натуральні кілери Т-клітинного походження (NKT CD3+16+56+), CD3-16+56+ — натуральні кілери (NK CD3-16+56+), CD3-19+ — В-клітини (В-Лф CD19+) [6]. Рівень сироваткових імуноглобулінів (Ig) А, М, G визначався методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Хема». Протитуберкульозні антитіла (Ат-ТБ) визначали методом імунохроматографії в швидких тестах «Ecotest» (Китай). Антитіла IgG до SARS-CoV-2 (Ат-SARS Cov-2) визначали методом ІФА з використанням комерційної тест-системи «Хема» (Україна). Маркери запалення визначали за вмістом сироваткового високочутливого С-реактивного протеїну (hs C-RP) методом ІФА з використанням комерційної тест-системи «Хема» (Україна).

При біохімічному обстеженні для оцінки здатності еритроцитів здійснювати транспорт та нейтралізацію токсинів досліджували сорбційну ємність еритроцитів

(ССЕ) методом А. А. Тогайбаєвої в модифікації Т. В. Копитової (2006) [3]. ССЕ визначали, застосовуючи барвник — метиленовий синій, і виражали у відсотках (%) кількості барвника, що сорбувався еритроцитами.

Рівень ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) в еритроцитах та плазмі методом прямої спектрофотометрії при довжині хвиль 260 нм та 280 нм за методикою М. Я. Малахової (1995) у модифікації Н. І. Габріелян (1985) [16], в якій при довжині хвилі 280 нм визначається ароматична фракція $МСМ_{280}$, при 260 нм — нуклеотидно-пептидна фракція $МСМ_{260}$. Результати виражали в ум. од. (одиницях оптичної густини).

Активність каталази (КАТ) визначали за методом М. А. Королюк (1988) [4]. Результати виражали МО/мл плазми або еритроцитів. Розраховували коефіцієнт співвідношення активності каталази ($КС_{\text{КАТ}}$) в умовних одиницях (ум. од.), як відношення показника рівня її активності в еритроцитах до рівня активності в плазмі крові.

Математична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програми «Minitab 21» з використанням вбудованих бібліотек статистики: параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA), який застосовується для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною, р-значення якого були розраховані за допомогою двостороннього точного критерію Фішера та скориговані для вибірки малих груп за допомогою Bootstrap методу [24]. Розраховувались середні значення показника (Mean), та його стандартне відхилення (StDev) для непараметричного розподілу даних при заданій кількості хворих (n). Обчислювання критеріальних значень проводилось при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$ [15]. Діагностичну цінність алгоритму оцінювали за індексом Юдена (J), розраховуючи значення чутливості, специфічності, прогностичності негативного та позитивного результатів діагностики, відношення правдоподібності позитивного та негативного результату [23].

Результати та їх обговорення

У хворих на ЧТБ в порівнянні з контрольною групою в лейкоцитарній формулі відмічалися такі особливості: відносний рівень лімфоцитів був знижений на 23,1 %, відносний рівень моноцитів — на 33,3 % (табл. 1). Відносна кількість гранулоцитів була вищою на 23,8 %, абсолютна кількість — вищою на 37,5 %. ШОЕ підвищувалось на 44,2 %. Також відмічалось вірогідне підвищення сумарного індексу запалення — ІП $AZ_{\text{сум}}$ на 49,3 %, ($p < 0,05$), що, як

було нами показано раніше [15], свідчило про активність специфічного запального процесу.

З боку клітинної ланки імунітету спостерігалась супресія Т-хелперної ланки, а саме достовірне зниження відносного вмісту Т-хелперів ($CD4^+$) до 38,1 % ($p = 0,03$) (табл. 2), що було проявом імуносупресії. Паралельно відмічалась активація цитотоксичного пулу Т-лімфоцитів за рахунок підвищення рівня Т-супресорів/цитотоксичних клітин ($CD8^+$) до 32,0 % ($p = 0,02$) з відповідним зниженням імунорегуляторного індексу (ІРІ) до 1,3 ум. од., що свідчило про вторинну супресію Т-клітинної ланки імунітету. Також відбувалась компенсаторна активація вродженого імунітету за рахунок зростання кількості Т-кілерних лімфоцитів ($CD3^+16^+56^+$) до 8,9 % ($p = 0,04$), що відображало напруження клітин вродженого імунітету на тлі пригнічення адаптивного.

З боку гуморального імунітету спостерігалась хронічна активація та виснаження специфічного захисту, що проявлялось в посиленій продукції IgG у хворих на ЧТБ до 17,8 г/л ($p = 0,02$) та було, скоріш за все, результатом хронічного інфекційного процесу за рахунок тривалої антигенної стимуляції мікобактеріями туберкульозу при ЧТБ легень (табл. 2). При цьому спостерігалось зниження специфічної противірусної пам'яті за рахунок нижчого рівня антитіл до SARS-CoV-2 у хворих на ЧТБ (4,7 ум. од. проти 6,4 ум. од. у здорових осіб, $p = 0,05$), що могло вказувати на те, що на тлі туберкульозної імуносупресії постковідний специфічний гуморальний імунітет формулювався менш ефективно або згасав швидше.

Також практична відсутність протитуберкульозних антитіл у досліджених хворих на ТБ на тлі високого рівня загального IgG в крові (17,8 г/л) вказувала на загальну неспецифічну активацію В-клітин, тоді як моноспецифічна відповідь проти МБТ заблокована або несформована через дефект антигенпрезентації та Т-хелперного контролю. Це є додатковим маркером глибокої імунодисфункції у цієї групи пацієнтів.

Показник системного запалення С-реактивний білок у хворих на ТБ був очікувано і суттєво підвищений до 18,1 мг/л проти 3,7 мг/л у здорових осіб контрольної групи ($p = 0,003$), що підтверджувало активність хронічного бактеріального деструктивного процесу в легенях.

Отже, імунограма хворих на ТБ легень після перенесеної коронавірусної інфекції в анамнезі демонструє синдром імунного дисбалансу за рахунок пригнічення специфічного клітинного імунітету на тлі виснаження противірусного імунітету, що супроводжувалось хронічною поліклональною активацією гуморальної ланки імунітету, вираженим системним запаленням.

У зв'язку з тісним зв'язком функцій імунних клітин (та їх мембран) з процесами цитоліза, також були досліджені деякі біохімічні показники плазми та еритроцитів крові, що характеризують рівень ендогенної інтоксикації обстежених.

Ключову роль у патогенезі синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) відіграє кумуляція продуктів порушеного метаболізму, серед яких МСМ є чутливим

Таблиця 1. Зміни загально-лабораторних показників крові у хворих на ЧТБ легень, які захворіли після перенесеного COVID-19 (Mean / StDev)

Показники	Хворі на ЧТБ (n = 20)		Здорові особи (n = 15)	
	Mean	StDev	Mean	StDev
L (10^9 /л)	6,4	1,1	5,7	1,3
Лф (%)	29,4*↓	6,7	36,2	8,2
Лф 10^9 /л)	1,9	0,5	2,0	0,5
Гр (%)	68,1*↑	6,3	55,0	8,0
Гр (10^9 /л)	4,4*↑	1,0	3,2	1,0
Мц (%)	4,8*↓	0,8	6,4	1,8
Мц 10^9 /л)	0,3	0,1	0,4	0,1
Ер 10^{12} /л)	4,4	0,4	4,6	0,6
ШОЕ (мм/год)	19,0*↑	12,8	8,4	6,5
ІП АЗ _{сум.}	30,0*↑	24,3	14,8	11,6

Примітки: * — достовірні зміни показника відносно такого відповідної контрольної групи за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$; ↑↓ — напрямок змін між відповідними групами.

Таблиця 2. Зміни імунологічного профілю у хворих на ЧТБ легень, які захворіли на ТБ після перенесеного COVID-19 (Mean / StDev)

Показники		Хворі на ТБ (n = 20)		Здорові особи (n=15)	
		Mean	StDev	Mean	StDev
Клітинні фактори	T-Аф CD3+ (%)	65,1	11,5	69,8	6,9
	T-h CD4+ (%)	38,1*	10,5	45,0	5,7
	T-s CD8+ (%)	32,0*	6,7	26,5	5,9
	IPI (ум. од.)	1,3*	0,6	1,8	0,5
	NKT CD3+16+56+ (%)	8,9*	8,8	3,7	1,9
	Dp CD4+/CD8+ (%)	1,5	1,1	1,6	1,2
	NK CD3-16+56+ (%)	14,3	7,4	13,6	6,0
	B-Аф CD19+ (%)	8,0	5,2	10,8	4,2
Гуморальні фактори	Ig A (г/л)	3,5	1,3	3,0	1,0
	Ig M (г/л)	1,3	0,6	1,5	1,1
	Ig G (г/л)	17,8*	3,7	14,7	3,1
	Ig E (МО/мл)	164,8	295,6	34,3	29,9
	Ат-ТБ (ум. од.)	0,1	0,2	0,0	0,0
	Ат-SARS Cov-2 (ум. од.)	4,7*	2,4	6,4	2,3
	hs CRP (мг/л)	18,1*	15,6	3,7	6,0

Примітка. * — різниця даного показника з показником групи здорових осіб статистично значима за точним критерієм Фішера ($p < 0,05$).

інтегральним маркером, що відображає як інтенсивність деструкції тканин, так і накопичення проміжних токсичних метаболітів. Було виявлено рівномірне зростання нуклеотидно-пептидної фракції MCM_{260} в плазмі та еритроцитах хворих на ЧТБ на 34,6 % та 30,7 % відповідно, та майже двократне збільшення білково-ароматичного пулу MCM_{280} в еритроцитах (табл. 3). Це свідчило про інтенсифікацію процесів клітинної біодеструкції та вказувало на критичне навантаження на клітинну ланку детоксикації (еритроцитарні мембрани).

Також було визначено, що сорбційна ємність еритроцитів (СЄЕ), яка є інтегральним індикатором метаболічного статусу та структурної цілісності біологічних мембран під впливом патогенних факторів, у групі хворих на ЧТБ була вірогідно вища за показники здорових осіб на 44,9 % і складала відповідно $(67,5 \pm 17,0)$ % та $(46,6 \pm 6,4)$ % ($p < 0,05$ за критерієм Фішера). Це відображало порушення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів, їх бар'єрних властивостей і резистентності у хворих основної групи.

Одночасно у хворих на ЧТБ було встановлено достовірне зниження коефіцієнту співвідношення активності каталази «еритроцити/плазма» ($\text{КС}_{\text{КАТ}}$) на 29,4 % — до $(28,2 \pm 21,4)$ ум. од. порівняно з $(40,0 \pm 13,3)$ ум. од. у контрольній групі ($p < 0,05$ за

критерієм Фішера). $\text{КС}_{\text{КАТ}}$ є головним патогенетичним критерієм метаболічних порушень та відображає звуження компенсаторних можливостей клітинної ланки захисту від пероксидних радикалів.

Таким чином, виявлені імуноопосередковані порушення у хворих на ЧТБ, які захворіли після перенесеного COVID-19, супроводжуються вираженою ендogenous інтоксикацією. Це лабораторно виявлялося підвищенням концентрації молекул середньої маси як в еритроцитах, так і в плазмі крові, зростанням сорбційної ємності еритроцитів та зниженням коефіцієнта співвідношення активності каталази «еритроцити/плазма», що об'єктивно відображає звуження компенсаторних можливостей клітинної ланки захисту від пероксидних радикалів. Погіршення функціонального стану еритроцитів крові є індикатором ушкодження мембран та клітинної дезорганізації у хворих на ТБ.

Виходячи з цього нами був розроблений алгоритм діагностики імуноопосередкованих порушень, що були спричинені перенесеною коронавірусною інфекцією в анамнезі, у хворих на ТБ легень. Він починається з первинного скринінгу та веде до чотирьох можливих діагностичних висновків.

1. Етап первинного скринінгу. Проводять загальний аналіз крові з розрахунком інтегрального

Таблиця 3. Вміст МСМ в еритроцитах та плазмі крові у хворих на ЧТБ легень, які захворіли на туберкульоз після перенесеного COVID-19 (Mean / StDev)

Молекули середньої маси (ум. од.)	Групи			
	Хворі на туберкульоз (n = 20)		Здорові особи (n = 15)	
	Mean	StDev	Mean	StDev
МСМ _{260плазма}	0,136*	0,034	0,101	0,025
МСМ _{260еритроцити}	0,136*	0,027	0,104	0,032
МСМ _{280плазма}	0,286*	0,119	0,206	0,047
МСМ _{280еритроцити}	0,213*	0,190	0,112	0,044

Примітка. * – достовірні зміни показника відносно такої контрольної групи за точним критерієм Фішера, $p < 0,05$.

сумарного показнику активності запалення (ІП АЗ_{сум}). Цей показник є маркером запалення. Його зміна (підвищення або зниження на 30,0 % та більше) є першим сигналом про наявність імунітопосередкованих порушень.

2. Етап розширеної діагностики. При виявленні відхилення показнику ІП АЗ_{сум} більш ніж на 30,0 % ($\uparrow/\downarrow$) переходять до визначення дисбалансу (відхилення показників від норми більш ніж на 30,0 %) в імунограмі (показників Т-, В- та фагоцитарної систем імунітету), що підтверджує наявність імунітопосередкованих порушень. Підвищення рівня МСМ в плазмі крові більше 0,13 ум. од. (для МСМ₂₆₀ — нуклеарна фракція) та 0,22 ум. од. (для МСМ₂₈₀ — ароматична фракція) вказує на накопичення в системному кровотоці токсичних метаболітів. Зниження коефіцієнта співвідношення активності каталази в еритроцитах та плазмі крові (КС_{КАТ}) нижче 20,0 ум. од. відображає ослаблення ферментативної ланки антиоксидантного захисту організму та є високочутливим індикатором оксидативного стресу, що дозволяє діагностувати ендегенну інтоксикацію на більш ранніх етапах і з вищою точністю, ніж стандартні лейкоцитарні індекси. Підвищення сорбційної ємності еритроцитів (СЄЕ) більше 53,0 % вказує на глибокі порушення структурно-функціонального стану мембран еритроцитів та високий рівень ендегенної інтоксикації й активацію процесів перекисного окиснення ліпідів.

3. Етап формування висновку. На основі результатів розширеної діагностики для хворих на туберкульоз легень, які захворіли після перенесеної коронавірусної інфекції, формується один із чотирьох можливих висновків:

– «Висновок (1) про наявність імунітопосередкованих порушень з ознаками ендегенної інтоксикації» базується на підставі: імунограма – дисбаланс; показники ендегенної інтоксикації – відхилення. Цей висновок вказує на найскладніший стан, що потребує активного лікування із застосуванням імунітокорегуючої та детоксикаційної терапії.

– «Висновок (2) про наявність імунітопосередкованих порушень без ознак ендегенної інтоксикації, яка потребує імунітокорекції» базується на підставі: імунограма – дисбаланс; показники ендегенної інтоксикації – норма.

– «Висновок (3) про відсутність імунітопосередкованих порушень, але з наявністю ознак ендегенної інтоксикації» базується на підставі: імунограма – норма; показники ендегенної інтоксикації – відхилення, що може свідчити, наприклад, про пряме токсичне ураження органів і такий стан потребує застосування детоксикаційної терапії.

– «Висновок (4) про відсутність імунітопосередкованих порушень та ознак ендегенної інтоксикації у хворих на ТБ, які перенесли COVID-19» базується на підставі: всі показники – норма. Цей висновок означає, що у пацієнта з туберкульозом легень після перенесеного COVID-19 не виявлено ознак глибокої вторинної імунітопосередкованості та патологічних змін метаболічного гомеостазу.

Висновок. На основі отриманих даних визначено чотири види імунітопосередкованих порушень з урахуванням ознак ендегенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень, які захворіли після коронавірусної інфекції. Розроблений алгоритм діагностики варіантів імунологічної недостатності для визначення необхідності додаткової імунітокоригуючої терапії, який складається з трьох етапів: первинного скринінгу, розширеної лабораторної діагностики та формування одного з чотирьох висновків щодо поєднання різних типів імунітопосередкованих порушень.

TYPES OF IMMUNE-MEDIATED DISORDERS, CONSIDERING SIGNS OF ENDOGENOUS INTOXICATION, IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHO DEVELOPED THE DISEASE FOLLOWING CORONAVIRUS INFECTION

Yu. O. Matviienko, O. M. Rekalova, V. M. Zhadan, L. M. Protsyk, A. V. Taranenko

SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovski NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Particular attention is drawn to the course of pulmonary tuberculosis in patients who developed the disease following a coronavirus infection (COVID-19), as the long-term sequelae of the latter can be clinically significant and influence the progression of tuberculosis.

Aim. To identify variants of immunological deficiency, taking into account signs of endogenous intoxication—in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis who fell ill within one year of contracting COVID-19, based on comprehensive immuno-biochemical and general laboratory assessments, and to develop a laboratory diagnostic algorithm to facilitate further treatment adjustments.

Materials and Methods. We analyzed the results of examinations of 20 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis (main group) who developed the disease within one year after contracting COVID-19. All patients underwent a complete blood count with the calculation of an integra index of inflammatory activity [13], as well as comprehensive immunological (cellular and humoral immunity parameters) and biochemical analyses, including the detection of markers of endogenous intoxication (levels of medium-molecular-weight molecules, erythrocyte sorption capacity, and catalase activity). Based on a comparison of data from the study group with those of the control group (comprising 15 apparently healthy individuals - blood donors with a history of laboratory-confirmed COVID-19 within the past year), the most significant immune system abnormalities in these patients were identified.

Results. An analysis of the immunograms of patients who developed pulmonary tuberculosis within a year of contracting COVID-19 revealed an immune imbalance syndrome characterized by the suppression of specific cellular immunity and a weakening of antiviral immunity, accompanied by chronic polyclonal activation of the humoral immune response. Systemic inflammation was observed in 80,0 % of the patients. The development of tuberculosis in these patients was accompanied by an endogenous intoxication syndrome: elevated levels of medium-molecular-weight molecules in erythrocytes and blood plasma, a reduction of nearly one-third in the erythrocyte-to-plasma catalase activity ratio, and an increase in the sorption capacity of erythrocytes - indicating a disruption of the structural and functional state of their membranes, an intensification of intoxication, and a weakening of detoxification mechanisms.

Conclusions. Based on the data obtained, four types of immune-mediated disorders were identified in patients with pulmonary tuberculosis who developed the disease following a coronavirus infection, taking into account signs of endogenous intoxication. A diagnostic algorithm for immunological deficiency variants was developed to determine the need for additional immunomodulatory therapy; this algorithm comprises three stages: initial screening, expanded laboratory diagnostics, and the formulation of one of four conclusions regarding the combination of different types of immune-mediated disorders.

Key words: pulmonary tuberculosis, COVID-19, immune dysregulation, endogenous intoxication, diagnostic algorithm.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Декларація етики. Під час збору, аналізу та оприлюднення даних забезпечено конфіденційність пацієнтів, які надали добровільну письмову згоду на використання їх даних у науковій публікації.

Джерела фінансування. Стаття підготовлена в межах науково-дослідної роботи «Дослідити вплив перенесеного COVID-19 на стан імунної системи у хворих на туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0124U000665), виконаної за кошти державного бюджету України.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Ethics Declaration. During the collection, analysis, and publication of data, the confidentiality of patients who provided voluntary written consent to the use of their data in a scientific publication was ensured.

Sources of Funding. The article was prepared within the framework of the research work «To investigate the influence of past COVID-19 infection on immune system parameters in patients with pulmonary tuberculosis.» (state registration number 0124U000665), carried out with funds from the state budget of Ukraine.

REFERENCES

1. Vantiukh NV, Lemko OI, Reshetar DV. Peculiarities of immune reactivity in convalescents after COVID-19. Asthma and allergy (Ukraine). 2023;1:36–43. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2023-1-36-43>.
2. Davydova TV. Post-COVID syndrome: immunological mechanisms of development and therapeutic approaches. Klinichna imunolohiia, alerholohiia, infektolohiia. 2021;7-8(136-137):42–46. Available from: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2021/7-8%28136-137%29/pages-42-46/postkovidniy-sindrom-imunologichni-mehanizmi-rozvitku-i-terapevtichni-pidhodi> (cited 09.08.2026).
3. Zhadan VM, Rekalova OM, Matviienko YuO. Absorption capacity of erythrocytes in patients with pulmonary tuberculosis after using the natural hepatoprotector with immunomodulating properties. New trends and unsolved issues in medicine: International scientific conference, 2022. July 29–30, Riga, Latvia: "Baltija Publishing". 2022:35–37. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-226-5-8>.
4. Koroliuk M A, Yvanova LY, Maiorova YH, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy. Laboratornoe delo. 1988;1:16–19.
5. Kostyk OP, Sakhelashvili MI, Bilozir LI, et al. Diagnostic algorithm of tuberculosis combined with chronic bronchitis and antimicrobial therapy. Actual problems of preventive medicine. 2023; 25: 55–60. DOI: <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-25-7>.
6. Lapovets LLe, Akimova VM, Lebed HB, et al. Laboratorna imunolohiia: navchalnyi posibnyk. Lviv: Vydavets Marchenko T. V. 2024. 318 p.
7. Lemko OI, Vantiukh NV, Reshetar DV, Lukashchuk SV. Convalescents After COVID-19 and COPD: Peculiarities Of The Immune Reactivity. Asthma and allergy (Ukraine). 2026;25(2):8–16. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2026-25-2-8-16>.
8. Lesnic E, Todoriko L, Ghinda S, Yeremenchuk I. The diversity of immune response disorders in patients with pulmonary tuberculosis with different drug resistance profiles and concurrent SARS-COV-2 infection (part 1). Ukr. Pulmonol. J. 2026;34(1):11–15. DOI: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2026-34-1-11-15>.
9. Masiuk LA, Vasilenko OV, Geliukh EP, Islam ZM. Antituberculosis in the minds of the pandemic caused by the coronavirus SARSCoV2 (on the results of the hearings in the Committee of the Verkhovna Rada of Ukraine on the health of the nation, medical care and health insurance). Tuberculosis lung diseases HIV infection. 2021;2:5–14. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2021-2-5>.
10. Matviienko YuO, Zhadan VM, Panasiukova OR, Yasyr SG. Erythrocyte Sedimentation Reaction as a Marker of Immune-Mediated Disorders after Coronavirus Infection in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Asthma and allergy (Ukraine). 2024;3:34–39. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2024-3-34-39>.

11. Matviienko YuO, Rekalova OM, Zhadan VM, et al. Kharakter zmin zahalno-laboratornykh pokaznykh krovu u khvorykh na tuberkuloz lehen pislia perenesenoho COVID-19. Klinichna ta profilaktychna medytsyna. 2024;7(37): 190. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024>.
12. Matviienko YuO, Rekalova OM, Panasiukova OR, et al. Osoblyvosti klinichnoho perebihu tuberkulozu lehen u khvorykh do ta pislia perenesenoi koronavirusnoi infektsii. Perspectives of contemporary science: theory and practice: Proceedings of the 7th International scientific and practical conference, 2024 August 19-21, Lviv, Ukraine: SPC "Sci-conf.com.ua". 2024:97–102.
13. Matviienko YuO, Rekalova OM, Panasiukova OR, et al. Features of immune status in patients with pulmonary tuberculosis after the COVID-19. Infusion & Chemotherapy. 2024;7(3):28–33. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-3-28-33>.
14. Matviienko YuO, Rekalova OM, Zhadan VM, et al. Changes in integral hematological indices in patients with pulmonary tuberculosis after a coronavirus infection under the conditions of chronic stress caused by martial law. Infusion & Chemotherapy. 2025;8(3):29–36. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-8-2025-3-29-36>.
15. Obrobka rezultativ bahatorivnevnykh eksperymentiv. Available from: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bahatorivnevnykh_eksperymentiv (cited 19.06.2026).
16. Partsei Khlu, Lykhatskyi PH. State of erythrocyte membranes and endogenous erythrocyte intoxication under conditions of energy drink consumption. Medical and Clinical Chemistry. 2024; 1:35–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14595>.
17. Radchenko OM, Filipiuk AL. Intehrlni hematolohichni indeksy u diahnostytsi ta prohnozuvanni perebihu vnutrishnikh khvorob. Lviv: Prostir-M. 2021. 128 p.
18. Standarty medychnoi dopomohy «Tuberkuloz» : nakaz MOZ Ukrainy vid 19.01.2023 r. № 102. Kyiv: MOZ Ukrainy. 2023. 79 p.
19. Tkachuk VV, Kosovska MA, Shvabska AN, et al. Post-COVID Immunological Disorders as a Factor of Increased Susceptibility to Secondary Bacterial Infections. Ukr. Med. Journal. 2026;1(175):1–2. DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.273513>.
20. Todoriko LD, Petrenko VI, Valetskyi YuM, et al. Achievements and complex issues for tuberculosis in Ukraine (consolidated view from different regions). Tuberculosis lung diseases HIV infection. 2020;1:10–17. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2020-1-10>.
21. Todoriko LD, Feshchenko YI, Semianiv IO, et al. Aspects of coronavirus infection pathogenesis and prognosis for pathomorphosis of pulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic. Ukr. Pulmonol. J. 2022;2-3:12–22. DOI: <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2022-30-2-12-22>.
22. Yasinyskyi RM. Severity of endogenous intoxication in tuberculosis/HIV co-infected patients with first diagnosed pulmonary tuberculosis. Zaporozhye Medical Journal. 2016;4(97):68–72. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.4.79692>.
23. Luo J, Xiong C. Youden Index and Associated Cut-points for Three Ordinal Diagnostic Groups. Communication in Statistics - Simulation and Computation. 2013;42(6):1213–1234. DOI: <https://doi.org/10.1080/03610918.2012.661906>.
24. Solomon D. Bootstrapping: The Basics. URL: <https://drewsolomon.medium.com/bootstrapping-the-basics-4dbd7ca965f1>. (cited 19.06.2026).

Цитування: Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Жадан ВМ, Протик ЛМ, Тараненко АВ. Види імуніопосередкованих порушень з урахуванням ознак ендогенної інтоксикації у хворих на туберкульоз легень, які захворіли після коронавірусної інфекції. Астма та алергія. 2026;25(3):18–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-3-18-25.

Cited: Matviienko YuO, Rekalova OM, Zhadan VM, Protsyk LM, Taranenko AV. Types of immune-mediated disorders, considering signs of endogenous intoxication, in pulmonary tuberculosis patients who developed the disease following coronavirus infection. Asthma and allergy (Ukraine). 2026;25(3):18–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2026-25-3-18-25. Ukrainian.

Відомості про авторів

Ю. О. Матвієнко*

Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Канд. біол. наук., старш. наук. співроб.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
E-mail: matviienko@ifp.kiev.ua
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

О. М. Рекалова

Завідувачка відділення пульмонології, клінічної алергології і імунології, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Д-р мед. наук, професор
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

В. М. Жадан

Імунолог лабораторії клінічної та трансфузійної імунології, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Канд. біол. наук, старш. наук. співроб.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Л. М. Протик

Завідувач відділення амбулаторного та стаціонарного лікування туберкульозу органів дихання № 3, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
Канд. мед. наук, старш. наук. співроб.
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7719-9124

А. В. Тараненко

Лікар-фтизіатр відділення амбулаторного та стаціонарного лікування туберкульозу органів дихання № 3, ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»
10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID iD: orcid.org/0000-0002-4039-6914

Information about authors

Yu. O. Matviienko

Immunologist of the Laboratory of Clinical and Transfusion Immunology, SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine»
PhD, Senior Researcher
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

O. M. Rekalova

Head of pulmonology, clinical allergology and immunology department, SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine».
MD, PhD, Professor
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

V. M. Zhadan

Immunologist of the Laboratory of Clinical and Transfusion Immunology, SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine»
PhD, Senior Researcher
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

L. M. Protsyk

Head of the department of outpatient and inpatient treatment of respiratory tuberculosis № 3, State Institution SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine»
PhD, Senior Researcher
10 Amosova St., Kyiv, 03038, Ukraine

A.V. Taranenko

Doctor-phthisiologist of the department of diagnostics of chemo-resistant forms of tuberculosis, SO «National scientific center of phthisiatry, pulmonology and allergology named after F.G. Yanovski NAMS of Ukraine»
10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 03.08.2026 р.

Після доопрацювання / Revised: 31.08.2026 р.

Прийнято до друку / Accepted: 21.09.2026 р.