

УДК 616.24-002.5:616.24-002.2-097.3:612.112.94

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

γδ-Т-КЛЕТКИ И ОБЩИЙ Т-КЛЕТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ТУБЕРКУЛЁЗЕ ЛЁГКИХ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ И ИХ СОЧЕТАНИИ

Д.Н.Оськин, С.Н.Котляров, Е.Н.Федяева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9

РЕЗЮМЕ. Введение. Сочетание хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и туберкулёза лёгких (ТБ) является клинически значимой коморбидностью. Роль αβ- и γδ-Т-клеточного иммунитета при их изолированном и сочетанном течении изучена недостаточно. **Цель.** Установить особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови при изолированной ХОБЛ, изолированном ТБ, их сочетании и у условно здоровых лиц; выявить взаимосвязи Т-клеточного профиля с показателями вентиляционной функции лёгких и системного воспаления. **Материалы и методы.** Методом проточной цитометрии у 55 мужчин (ТБ – 17, ХОБЛ – 16, ТБ + ХОБЛ – 8, контрольная группа – 14) определяли относительные доли CD3⁺, αβ- (CD3⁺TCRγδ⁻) и γδ- (CD3⁺TCRγδ⁺) Т-лимфоцитов; абсолютные количества (×10⁹/л) рассчитывали двухплатформенным методом из данных общего (клинического) анализа крови. Использовали критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна и поправкой Холма, размер коэффициента Клиффа δ, корреляции Спирмена с поправкой Бенджамини-Хохберга, а также анализ чувствительности с исключением двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием CD3⁺ в группе ТБ + ХОБЛ. **Результаты.** Относительное содержание CD3⁺-Т-лимфоцитов значимо различалось между группами (H = 24,1; p < 0,001): максимум при изолированном ТБ (19,4%), минимум при ТБ + ХОБЛ (11,8%; коэффициент Клиффа δ = 1,00 при сравнении с ТБ). Абсолютное содержание CD3⁺-Т-лимфоцитов подтвердило различия: 1,71 × 10⁹/л при ТБ против 1,00 при ТБ + ХОБЛ и 0,95 при ХОБЛ (p = 0,002). Доля γδ-Т-лимфоцитов в пуле CD3⁺ снижалась у пациентов с бронхолёгочной патологией (2,1–3,2%) по сравнению с контролем (6,9%); значимость сохранялась для ТБ (p < 0,01) и ХОБЛ (p < 0,001). CD3⁺-Т-клетки положительно коррелировали с отношением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (FEV₁/FVC) (ρ = 0,60) и FEV₁ (ρ = 0,48), отрицательно – со стажем курения (ρ = –0,54), нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (NLR) и IL-1β (оба ρ = –0,47); все различия сохранялись при анализе чувствительности. **Заключение.** Изолированный ТБ ассоциировался с повышенным содержанием CD3⁺/αβ-Т-клеток; ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ – с его снижением и избирательным дефицитом γδ-Т-клеток. Сдвиги Т-клеточного профиля сопряжены с выраженностью бронхообструкции, стажем курения и системным воспалением. Это позволяет рассматривать Т-клеточный профиль как потенциальный иммунологический маркер бронхообструктивного фенотипа при ТБ, однако подтверждение причинно-следственных связей требует проспективных исследований.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; туберкулёз лёгких; коморбидность; Т-лимфоциты; γδ-Т-клетки; αβ-Т-клетки; проточная цитометрия; иммунный профиль.

γδ T-CELLS AND THE PERIPHERAL BLOOD T-CELL PROFILE IN PULMONARY TUBERCULOSIS, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, AND THEIR COMORBIDITY

Контактная информация

Дмитрий Николаевич Оськин, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Dmitry N. Oskin, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation. E-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Для цитирования:

Оськин Д.Н., Котляров С.Н., Федяева Е.Н. γδ-Т-клетки и общий Т-клеточный профиль периферической крови при туберкулёзе лёгких, хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетании // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып. 101. С. 126–138. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

For citation:

Oskin D.N., Kotlyarov S.N., Fedyaeva E.N. γδ T-cells and the peripheral blood T-cell profile in pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, and their comorbidity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):126–138 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-126-138

D.N.Oskin, S.N.Kotlyarov, E.N.Fedyaeva

Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary tuberculosis (TB) is a clinically significant comorbidity. The role of $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ -T-cell immunity in their isolated and combined course remains insufficiently studied. **Aim.** To establish features of the subpopulation composition of peripheral blood T-lymphocytes in isolated COPD, isolated TB, their combination, and in conditionally healthy individuals, as well as to identify associations between the T-cell profile and indicators of pulmonary ventilation function and systemic inflammation. **Materials and methods.** Using flow cytometry in 55 men (TB – 17, COPD – 16, TB + COPD – 8, control group – 14), the relative proportions of $CD3^+$, $\alpha\beta$ - ($CD3^+TCR\gamma\delta^-$), and $\gamma\delta$ - ($CD3^+TCR\gamma\delta^+$) T-lymphocytes were determined; absolute counts ($\times 10^9/L$) were calculated using a two-platform method based on complete blood count data. The Kruskal–Wallis test with Dunn's post-hoc test and Holm correction, Cliff's δ effect size, Spearman correlations with Benjamini–Hochberg correction, and sensitivity analysis with exclusion of two observations with extremely low relative $CD3^+$ content in the TB + COPD group were used. **Results.** The relative counts of $CD3^+$ T-lymphocytes differed significantly between groups ($H = 24.1$; $p < 0.001$): maximum in isolated TB (19.4%), minimum in TB + COPD (11.8%; Cliff's $\delta = 1.00$ when compared with TB). The absolute counts of $CD3^+$ T-lymphocytes confirmed these differences: $1.71 \times 10^9/L$ in TB versus 1.00 in TB + COPD and 0.95 in COPD ($p = 0.002$). The proportion of $\gamma\delta$ T-lymphocytes within the $CD3^+$ pool decreased in patients with bronchopulmonary pathology (2.1–3.2%) compared to controls (6.9%); significance was maintained for TB ($p < 0.01$) and COPD ($p < 0.001$). $CD3^+$ T-cells positively correlated with the forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity ratio (FEV_1/FVC) ($p = 0.60$) and FEV_1 ($p = 0.48$), and negatively with smoking history ($p = -0.54$), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and IL-1 β (both $p = -0.47$); all differences persisted in the sensitivity analysis. **Conclusion.** Isolated TB was associated with elevated $CD3^+/\alpha\beta$ -T-cell counts, whereas COPD and TB + COPD were associated with their reduction and a selective deficit of $\gamma\delta$ -T-cells. Shifts in the T-cell profile are linked to the severity of bronchial obstruction, smoking history, and systemic inflammation. This allows consideration of the T-cell profile as a potential immunological marker of the broncho-obstructive phenotype in TB; however, confirmation of causal relationships requires prospective studies.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, comorbidity, T-lymphocytes, $\gamma\delta$ T-cells, $\alpha\beta$ T-cells, flow cytometry, immune profile.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и туберкулёз лёгких (ТБ) относятся к числу наиболее значимых причин заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения на ХОБЛ приходится свыше 3 млн смертей ежегодно, а число впервые выявленных случаев активного ТБ превышает 10 млн в год. В странах с высокой эпидемической нагрузкой по ТБ распространённость сочетания ХОБЛ + ТБ продолжает увеличиваться [1–3]. Данная коморбидность характеризуется более тяжёлым клиническим течением, более частыми обострениями, замедленным закрытием полостей деструкции легочной ткани и увеличенным риском неблагоприятного исхода [4–8].

Иммунологические основы взаимного отягощения ХОБЛ и ТБ обсуждаются с различных позиций. С одной стороны, длительное курение и хроническое воспаление слизистой дыхательных путей при ХОБЛ нарушают барьерные и эффекторные механизмы лёгочного иммунитета, что может способствовать реактивации латентной туберкулёзной инфекции [9–12]. С другой стороны, активный туберкулёзный процесс сопровождается интенсивной Т-клеточной реакцией, в первую очередь за счёт антиген-специфических $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов – преимущественно $CD4^+$ Т-хелперов 1-го типа (Th1) и цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток, проду-

цирующих интерферон (IFN) γ и активирующих альвеолярные макрофаги для подавления внутриклеточного размножения *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [13–15]. Особый интерес представляет популяция $\gamma\delta$ -Т-клеток, в норме составляющая 1–10% от пула $CD3^+$ периферической крови и обладающая выраженной способностью к быстрому распознаванию микобактериальных фосфоантигенов и осуществлению ранней эффекторной защиты на слизистых оболочках [16, 17].

Опубликованные данные о состоянии Т-клеточного звена при коморбидности ХОБЛ и ТБ остаются разрозненными. В ряде работ продемонстрировано снижение количества $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в крови при стабильной ХОБЛ, ассоциированное со степенью обструкции и интенсивностью курения [18, 19]. При туберкулёзе описана как экспансия V γ 9V δ 2-субпопуляции – основной популяции $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов крови у человека, распознающей микобактериальные фосфоантигены (преимущественно HMBPP) МНС-независимым способом и запускающей раннюю IFN- γ -зависимую защиту от МБТ, так и обратная тенденция – снижение её количества при тяжёлых деструктивных формах [20]. Данные прямого сопоставления относительного и абсолютного вклада $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -субпопуляций при изолированной ХОБЛ, изолированном ТБ и при их сочетании в рамках одной клинической когорты в настоящее время крайне

ограничены.

Новизна настоящего исследования состоит в одновременном сравнении $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеточного профиля у пациентов с изолированным ТБ, изолированной ХОБЛ и их сочетанием с учётом спирометрических показателей и маркеров системного воспаления, а также в расчёте абсолютных чисел Т-клеточных субпопуляций. В отличие от работ, посвящённых изолированному ТБ или ХОБЛ, данное исследование фокусируется именно на коморбидном фенотипе ТБ + ХОБЛ.

Цель исследования – установить особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХОБЛ, ТБ, их сочетанием и у условно здоровых лиц; выявить взаимосвязи Т-клеточного профиля с показателями вентиляционной функции лёгких и системного цитокинового ответа.

Материалы и методы исследования

Было выполнено одноцентровое наблюдательное поперечное исследование, которое проводилось в 2025–2026 гг. на базе пульмонологического и фтизиатрического отделений клинических баз ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – ГБУ РО «Областная клиническая больница» и ГБУ РО «Областной клинический противотуберкулёзный диспансер» (г. Рязань). В исследование были включены 55 мужчин 47–92 лет: 1) группа «ТБ» – 17 пациентов с ТБ (A15) без клинико-функциональных признаков ХОБЛ; 2) группа «ХОБЛ» – 16 пациентов со стабильной ХОБЛ (J44), без указаний на текущий или перенесённый ТБ; 3) группа «ТБ + ХОБЛ» – 8 пациентов с активным ТБ и сопутствующей ХОБЛ; 4) контрольная группа (условно здоровых лиц) – 14 человек. Диагноз ТБ устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям Российского общества фтизиатров «Туберкулёз у взрослых» (2024) на основании клинико-рентгенологических данных, результатов микробиологического (микроскопия и посев мокроты, молекулярно-генетические методы) и/или гистологического исследования. У пациентов с ТБ дополнительно регистрировали бактериовыделение (наличие МБТ: МБТ+ / МБТ–), наличие полостей деструкции легочной ткани (CV+ / CV–) и статус множественной или широкой лекарственной устойчивости возбудителя (МЛУ/ШЛУ). Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с актуальной редакцией стратегии GOLD 2025 [2] и Федеральными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по диагностике и лечению ХОБЛ [1] на основании постбронходилатационного снижения отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких (FEV_1/FVC) $< 0,7$ в сочетании с клинико-анамнестическими критериями. Верификация диагноза ХОБЛ в группе ТБ + ХОБЛ проводилась пульмонологом. В контрольную группу включали условно здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп. Критериями

включения в контрольную группу служили: отсутствие респираторных жалоб и признаков активного инфекционного процесса по данным клинического осмотра в течение не менее 6 месяцев до включения; отсутствие в анамнезе диагноза ХОБЛ, бронхиальной астмы, активного или перенесённого туберкулёза, других хронических заболеваний органов дыхания; нормальные показатели температуры тела; отрицательные результаты скрининга на туберкулёз (флюорография органов грудной клетки в пределах 12 месяцев). Критериями исключения служили: онкологические заболевания в активной фазе, ВИЧ-инфекция, приём системных глюкокортикоидов или цитостатиков, обострение ХОБЛ или кровохарканье на момент забора крови, возраст < 18 лет.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2024 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (выписка из протокола № 4 от 06.12.2024). Все участники подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных.

Функциональное исследование лёгких (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC) выполняли по стандартам ATS/ERS. Выраженность клинических проявлений ХОБЛ и степень тяжести одышки оценивали по шкалам CAT (COPD Assessment Test) и mMRC (Modified Medical Research Council) соответственно.

Образцы периферической венозной крови для проточно-цитометрического исследования получали утром натощак в пробирки с K3-EDTA. Окрашивание клеток проводили с использованием коммерческого коктейля моноклональных антител (Cat. No. IM2662, Immunotech SAS/Beckman Coulter, Марсель, Франция) к CD45 (общий лейкоцитарный антиген; конъюгат с PC5), CD3 (общий маркер Т-лимфоцитов; конъюгат с APC) и TCR $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ -Т-клеточный рецептор; конъюгат с фикоэритрином, PE). Лизис эритроцитов выполняли с использованием реагента BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США) по безотмывочной технологии. Анализ образцов проводили в течение 2 часов после окрашивания на проточном цитометре FC 500 (Beckman Coulter, США). Регион (гейт) лимфоцитов выделяли на основании параметров бокового светорассеяния и высокой интенсивности экспрессии CD45 (SSC/CD45 bright). В пределах CD3⁺-гейта выделяли $\gamma\delta$ -Т-клетки (CD3⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺) и $\alpha\beta$ -Т-клетки (CD3⁺TCR $\gamma\delta$ [–]). Для каждого образца рассчитывали относительные доли субпопуляций (% от всех клеток, % от лимфоцитов и % от пула CD3⁺ Т-клеток). Минимальное число анализируемых событий составляло 50 000 на пробу. Абсолютное количество лимфоцитов ($\times 10^9/л$) определяли по результатам общего анализа крови с дифференциальной лейкоцитарной формулой.

Расчет абсолютного количества $CD3^{+}$ -, $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов выполняли общепринятым двухплатформенным методом [21] по формулам:

$$CD3^{+}_{\text{абс}} = \text{лимфоциты}_{\text{абс}} \times (CD3^{+} \% \text{ от лимфоцитов}) / 100$$

$$\alpha\beta_{\text{абс}} = CD3^{+}_{\text{абс}} \times (\alpha\beta \% \text{ от } CD3^{+}) / 100$$

$$\gamma\delta_{\text{абс}} = CD3^{+}_{\text{абс}} \times (\gamma\delta \% \text{ от } CD3^{+}) / 100$$

В контрольной группе абсолютные значения не рассчитывались (общий анализ крови не выполняли).

У пациентов с бронхолегочной патологией оценивали показатели общего анализа крови с расчётом нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR). Концентрации цитокинов – интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и фактора некроза опухоли (TNF) α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» / АО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирская область, р. п. Кольцово). Оптическую плотность регистрировали на микропланшетном фотометре УНИПЛАН (ООО/НПФ «Пикон», Россия) при длине волны 450 нм с использованием референсного фильтра 620–630 нм, с последующим расчётом концентраций по калибровочной кривой. Цитокиновый профиль рассматривался как дополнительная характеристика системного воспаления, а не как самостоятельная конечная точка исследования.

Статистическую обработку данных проводили в среде Python 3.12 (библиотеки pandas, scipy, numpy, matplotlib). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [Q1; Q3]). Категориальные – в виде n (%). Распределения большинства количественных признаков отклонялись от нормального (тест Шапиро-Уилка), поэтому использовали непараметрические методы. Сравнение четырёх групп выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующими попарными сравнениями тестом Данна и поправкой Холма на множественность. Размер эффекта попарных сравнений оценивали коэффициентом Клиффа δ ($|\delta| < 0,15$ – незначительный; 0,15–0,33 – малый; 0,33–0,47 – умеренный; $> 0,47$ – большой). Парные корреляционные связи внутри групп пациентов с бронхолегочной патологией оценивали коэффициентом Спирмена с поправкой Бенджамини-Хохберга. Дополнительно проводили анализ чувствительности – повторение основных межгрупповых сравнений после исключения двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием $CD3^{+}$ в группе ТБ + ХОБЛ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-лабораторные характеристики трёх клинических групп представлены в таблице 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу. У

пациентов с ХОБЛ отмечалась более высокая масса тела (индекс массы тела (ИМТ) 24,7 [23,6; 26,5] кг/м²) по сравнению с группами ТБ (20,2 [18,5; 20,2]) и ТБ + ХОБЛ (18,9 [18,8; 23,8]); $p < 0,001$. Наибольший стаж курения был зарегистрирован в группе ТБ + ХОБЛ (36 [28; 45] пачек-лет; $p = 0,001$). FEV₁ и индекс FEV₁/FVC были ниже у пациентов с ХОБЛ и сочетанием ТБ + ХОБЛ; FVC, выраженная в % от должного, у пациентов с ТБ + ХОБЛ оказалась самой низкой за счёт сочетания обструктивного и рестриктивного компонентов. Выраженность одышки по модифицированной шкале Медицинского исследовательского совета (mMRC, Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) в группах ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ была сопоставимой (медиана – 3 балла). МЛУ/ШЛУ была зарегистрирована у 2 из 17 пациентов с изолированным туберкулёзом (12%) и у 3 из 7 пациентов с сочетанной патологией ТБ + ХОБЛ (43%). Сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 имели наибольшие медианы в группе ТБ + ХОБЛ, тогда как уровень противовоспалительного IL-10 был максимален в группе ТБ и минимален в группе ХОБЛ (14,8 vs 6,5 пг/мл; $p < 0,001$).

Межгрупповое сравнение по относительному содержанию $CD3^{+}$ -Т-лимфоцитов в общем числе клеток выявило статистически значимые различия (критерий Краскела-Уоллиса: $H = 24,1$; $p = 2,4 \cdot 10^{-5}$). Наибольшая медиана была зарегистрирована у пациентов с ТБ – 19,4% [18,3; 21,5], в контрольной группе она составила 14,8% [14,3; 16,7], в группе сочетанной патологии ТБ + ХОБЛ – 11,8% [8,9; 13,0], в группе изолированной ХОБЛ – 12,0% [7,3; 17,2]. Доля $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в общем числе клеток следовала тому же межгрупповому профилю с максимумом при ТБ (18,5%) и минимумом при сочетании ТБ + ХОБЛ (11,2%) ($H = 24,7$; $p = 1,8 \cdot 10^{-5}$), что закономерно, поскольку $\alpha\beta$ -субпопуляция составляет основу общей фракции $CD3^{+}$ -клеток.

Внутри пула $CD3^{+}$ -Т-лимфоцитов наблюдалось перераспределение в пользу $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов за счёт сокращения $\gamma\delta$ -компонента. Доля $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в составе $CD3^{+}$ была максимальной в контрольной группе (6,88% [6,34; 7,31]) и снижалась у пациентов с бронхолегочной патологией: при ТБ – до 2,76%, при сочетании ТБ + ХОБЛ – до 3,21%, при изолированной ХОБЛ – до 2,05% ($H = 22,1$; $p = 6,1 \cdot 10^{-5}$). Реципрокно, поскольку сумма $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -долей среди общего числа $CD3^{+}$ была равна 100%, возрастало содержание $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в данной субпопуляции: с 93,1% в контрольной группе до 95,3–97,6% у пациентов с ТБ, ХОБЛ и их сочетанием ($p < 0,001$).

Индивидуальные распределения значений Т-клеточных показателей по группам и уровни статистической значимости попарных сравнений представлены на рисунке 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанной патологией

Параметр	ТБ	ТБ+ХОБЛ	ХОБЛ	p
Возраст, годы	66,0 [61,0; 69,0]	61,0 [54,5; 69,5]	64,0 [57,5; 74,0]	0,885
Мужской пол, n (%)	17 (100%)	7 (100%)	15 (100%)	-
ИМТ, кг/м ²	20,2 [18,5; 20,2]	18,9 [18,8; 23,8]	24,7 [23,6; 26,5]	$9,3 \cdot 10^{-5}$
Стаж курения, пачек-лет	15,0 [5,0; 27,0]	36,0 [28,0; 45,0]	21,0 [19,0; 29,0]	0,0013
FEV ₁ , % должного	76,0 [76,0; 86,3]	38,1 [31,7; 62,0]	62,5 [30,5; 70,6]	0,0019
FVC, % должного	97,1 [90,5; 98,9]	73,5 [59,1; 109,5]	102,6 [69,0; 108,3]	0,625
FEV ₁ /FVC	0,80 [0,77; 0,82]	0,57 [0,52; 0,60]	0,56 [0,46; 0,63]	$6,5 \cdot 10^{-7}$
Стадия GOLD	-	3 [2; 3]	2 [2; 3,5]	0,769
CAT, баллы	-	23 [13,5; 27,0]	15 [11,5; 25,5]	0,571
Одышка по mMRC, баллы	-	3 [2,5; 4]	3 [1; 4]	0,709
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,5 [7,3; 10,5]	9,6 [8,6; 10,0]	9,0 [7,3; 9,3]	0,404
NLR	2,0 [1,6; 2,3]	2,8 [2,5; 3,7]	2,2 [1,7; 3,2]	0,078
IL-1 β , пг/мл	9,4 [5,0; 9,4]	21,0 [15,5; 24,1]	13,8 [8,3; 16,1]	0,0041
IL-6, пг/мл	25,3 [17,2; 25,3]	36,5 [31,2; 37,8]	23,5 [14,5; 29,8]	0,038
IL-8, пг/мл	36,5 [36,1; 40,5]	58,1 [54,1; 63,9]	38,0 [29,4; 43,8]	0,0071
IL-10, пг/мл	14,8 [9,8; 20,0]	13,5 [11,2; 15,7]	6,5 [5,8; 8,3]	$9,0 \cdot 10^{-6}$
TNF- α , пг/мл	14,9 [11,6; 14,9]	15,3 [14,4; 19,1]	16,5 [12,2; 17,8]	0,576
Бактериовыделение (МБТ+), n (%)	3 (18%)	0 (0%)	-	-
Полости распада лёгочной ткани (CV+), n (%)	9 (53%)	3 (43%)	-	-
МЛУ/ШЛУ МБТ, n (%)	2 (12%)	3 (43%)	-	-

Примечание: Значения количественных показателей представлены как медиана [Q1; Q3], категориальных – как n (%). p – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трёх групп пациентов. Прочерк (–) – данные не были получены или показатель неприменим. ИМТ – индекс массы тела; FEV₁ – объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; FVC – форсированная жизненная ёмкость лёгких; CAT – COPD Assessment Test; mMRC – шкала одышки Modified Medical Research Council; NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; МБТ – Mycobacterium tuberculosis; CV – полость деструкции лёгочной ткани (cavity); МЛУ/ШЛУ – множественная/широкая лекарственная устойчивость возбудителя.

Сходные межгрупповые различия наблюдались и при оценке абсолютного содержания Т-клеточных субпопуляций (табл. 2), которые подтвердили межгрупповые различия, полученные для относительных долей. Абсолютное количество CD3⁺-Т-лимфоцитов в группе ТБ составило $1,71 \times 10^9/\text{л}$ против $1,00 \times 10^9/\text{л}$ – в группе ТБ + ХОБЛ и $0,95 \times 10^9/\text{л}$ – в группе ХОБЛ ($p = 0,002$). Абсолютные количества $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов показали аналогичную картину ($p = 0,001$). Абсолютное число $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов было ниже всего в группе пациентов

с ХОБЛ ($0,01 \times 10^9/\text{л}$), различия между группами ТБ и ХОБЛ статистически значимы ($p = 0,022$). При этом общее абсолютное количество лимфоцитов в группах статистически значимо не различалось ($p = 0,10$), что свидетельствует об избирательном (затрагивающем именно Т-клеточную субпопуляцию) снижении её абсолютного содержания при сохранной общей численности лимфоцитов периферической крови, а не об общей лимфопении.

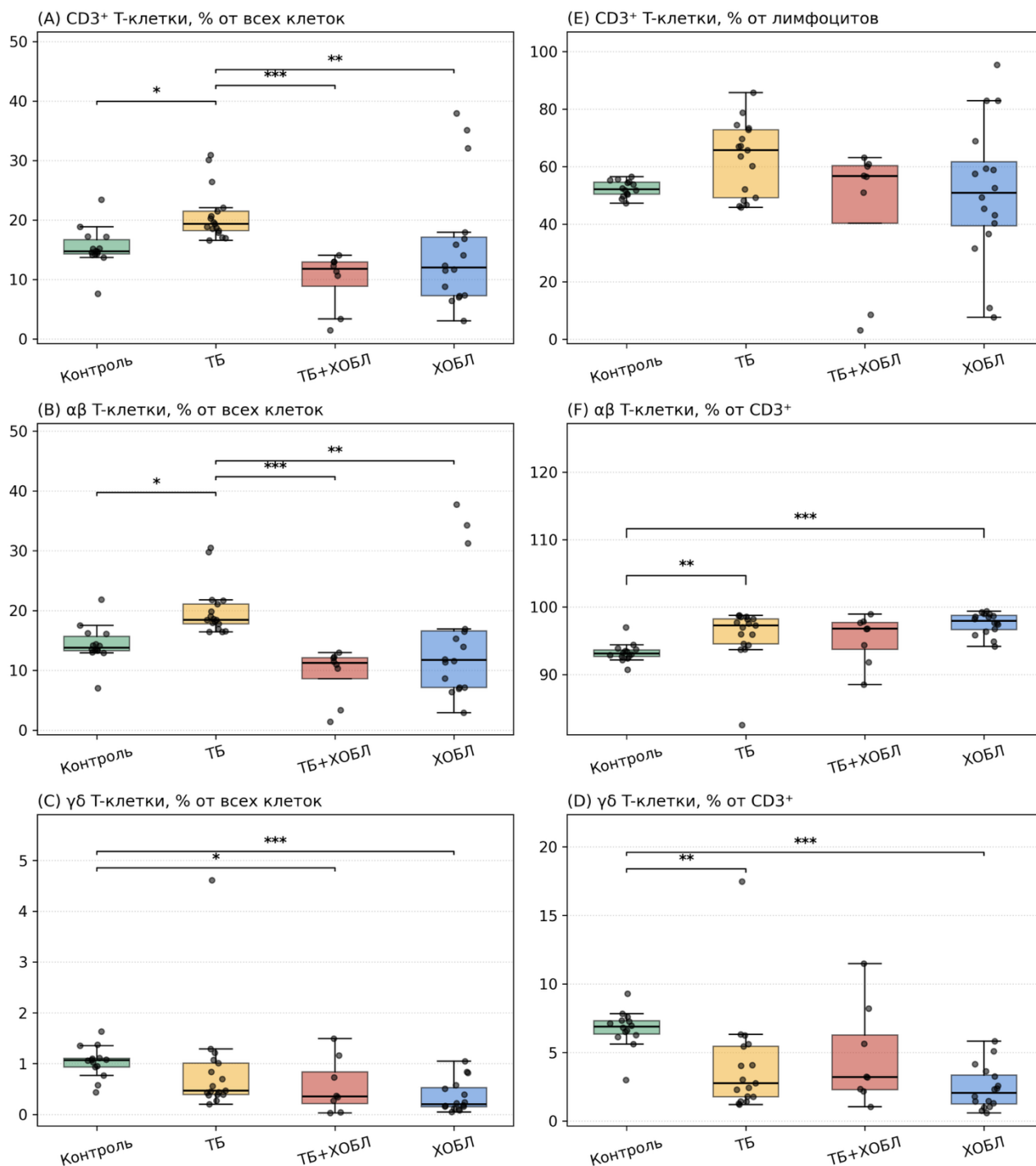


Рис. 1. Т-клеточные субпопуляции в исследуемых группах. Относительное содержание CD3⁺-, αβ- и γδ-Т-лимфоцитов в периферической крови у обследованных групп пациентов и условно здоровых лиц (контрольная группа: n = 14; ТБ: n = 17; ТБ + ХОБЛ: n = 8; ХОБЛ: n = 16) по данным проточной цитометрии: А – CD3⁺-Т-клетки, % от всех клеток; В – αβ-Т-клетки (CD3⁺TCRγδ⁺), % от всех клеток; С – γδ-Т-клетки (CD3⁺TCRγδ⁺), % от всех клеток; D – γδ-Т-клетки, % от фракции CD3⁺-клеток; Е – CD3⁺-Т-клетки, % от лимфоцитов; F – αβ-Т-клетки, % от фракции CD3⁺-клеток. Точки – индивидуальные значения, прямоугольники – межквартильный диапазон [Q1; Q3], горизонтальная линия внутри них – медиана, «усы» – размах в пределах 1,5 межквартильного интервала. Уровень значимости попарных сравнений тестом Данна с поправкой Холма на множественность: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Таблица 2

Абсолютное содержание Т-клеточных субпопуляций в периферической крови у пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких и сочетанной патологией, Me [Q1; Q3]

Показатель	ТБ	ТБ+ХОБЛ	ХОБЛ	p
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,59 [2,49; 3,66]	2,34 [1,94; 2,71]	2,28 [1,73; 2,93]	0,097
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,71 [1,48; 1,91]	1,00 [0,51; 1,26]	0,95 [0,71; 1,31]	0,002
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,68 [1,43; 1,80]	0,96 [0,50; 1,21]	0,90 [0,71; 1,28]	0,001
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,04 [0,03; 0,07]	0,03 [0,01; 0,05]	0,01 [0,01; 0,04]	0,025

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса для сравнения трёх групп пациентов. Абсолютное содержание субпопуляций рассчитано двухплатформенным методом из абсолютного количества лимфоцитов общего (клинического) анализа крови и относительных долей по данным проточной цитометрии.

Для всех показателей с выявленными значимыми межгрупповыми различиями (по критерию Краскела-Уоллиса) проводили попарный постнормировочный анализ с использованием критерия Данна и поправки Холма (табл. 3). Величина эффекта (коэффициент Клиффа δ) для всех статистически значимых пар соответствовала категории «большая» ($\delta > 0,47$). Наиболее выраженные различия фиксировались при сопоставлении пациентов с изолированным туберкулёзом и соче-

танной патологией ТБ + ХОБЛ по относительному содержанию как CD3⁺, так и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. В обоих случаях коэффициент Клиффа δ составил +1,00, что свидетельствует о полном разделении выборок: все индивидуальные значения в группе ТБ строго превышали показатели в группе ТБ + ХОБЛ. Полные матрицы попарных сравнений находятся в распоряжении авторов и могут быть предоставлены по запросу.

Таблица 3

Попарные сравнения показателей Т-клеточного профиля периферической крови между группами пациентов с туберкулёзом лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких, сочетанной патологией и условно здоровых лиц

Показатель	Сопоставляемые группы	Разность медиан, Δ	Размер коэффициента Клиффа, δ	Уровень значимости, p*
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+7,54%	+1,00 (большой)	$4,8 \cdot 10^{-5}$
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ХОБЛ	+7,36%	+0,59 (большой)	0,0015
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ	–4,63%	–0,77 (большой)	0,040
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+7,24%	+1,00 (большой)	$3,2 \cdot 10^{-5}$
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	ТБ – ХОБЛ	+6,75%	+0,58 (большой)	0,0019
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ	–4,65%	–0,84 (большой)	0,017
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ХОБЛ	+0,86%	+0,87 (большой)	$1,2 \cdot 10^{-4}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от всех клеток	Контроль – ТБ+ХОБЛ	+0,71%	+0,54 (большой)	0,044
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от CD3	Контроль – ХОБЛ	+4,83%	+0,95 (большой)	$3,0 \cdot 10^{-5}$
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, % от CD3	Контроль – ТБ	+4,12%	+0,77 (большой)	0,0037
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+0,72	+0,85 (большой)	0,0092
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,76	+0,58 (большой)	0,0092
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ТБ+ХОБЛ	+0,71	+0,87 (большой)	0,0074
$\alpha\beta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,78	+0,58 (большой)	0,0074
$\gamma\delta$ Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (абс.)	ТБ – ХОБЛ	+0,03	+0,57 (большой)	0,022

Примечание: Разность медиан (Δ) рассчитана как разница медианных значений показателя между первой и второй группой пары. Размер эффекта оценён с помощью коэффициента Клиффа (δ) и интерпретируется следующим образом: $|\delta| < 0,15$ – незначительный; 0,15–0,33 – малый; 0,33–0,47 – умеренный; $> 0,47$ – большой эффект. * – уровень статистической значимости (p) приведён с поправкой Холма на множественность попарных сравнений, выполненных по тесту Данна.

Для оценки устойчивости выявленных межгрупповых различий был проведён анализ чувствительности с повторным сравнением групп после исключения двух наблюдений группы «ТБ + ХОБЛ» с экстремально низким относительным содержанием CD3⁺ в группе ТБ + ХОБЛ. После их исключения (объём группы уменьшился с 8 до 6) межгрупповые различия по всем семи изучавшимся Т-клеточным показателям сохранили статистическую значимость (табл. 4). Полученные результаты позволяли считать наблюдаемые межгрупповые различия не следствием отдельных выбросов, а устойчивой характеристикой обследованной группы пациентов. Клиническая характеристика двух исключённых наблюдений не выявила общего фенотипа, который мог бы объяснить аномально низкое относительное содержание CD3⁺-Т-клеток. У одного пациента наблюдалось тяжёлое течение ХОБЛ с признаками кахексии (68 лет, GOLD 3, mMRC 4 балла, CAT 23 балла, FEV₁ 32,3% от должного, ИМТ 18,3 кг/м², стаж курения 52

пачко-года), у второго – стабильное течение ХОБЛ при сохранной функции внешнего дыхания (61 год, GOLD 1, mMRC 1 балл, CAT 8 баллов, FEV₁ 84,8% от должного, ИМТ 21,7 кг/м², стаж курения 38 пачко-лет). Ни один из них не имел лекарственной устойчивости МБТ или активного бактериовыделения. У остальных шести пациентов группы «ТБ + ХОБЛ» клинический профиль варьировал от тяжёлой ХОБЛ с выраженной обструкцией (FEV₁ 19,3% от должного, mMRC 4 балла) до состояний с относительно сохранной вентиляцией (FEV₁ 60–64% от должного); среди них наблюдались как чувствительные, так и МЛУ-формы туберкулёза. Таким образом, низкое относительное содержание CD3⁺ у двух исключённых наблюдений не объяснялось систематическим клиническим фактором (возраст, стадия ХОБЛ, бактериовыделение, лекарственная устойчивость, ИМТ) и, по-видимому, отражает индивидуальную характеристику Т-клеточного звена данных пациентов с коморбидной патологией.

Таблица 4

Показатели статистической значимости межгрупповых различий Т-клеточного профиля при исключении двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием CD3⁺-Т-лимфоцитов в группе «ТБ + ХОБЛ»

Показатель	р (полный набор данных)	р (после исключения 2 наблюдений)
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, % от всех клеток	2,4·10 ⁻⁵	1,1·10 ⁻⁴
αβ Т-лимфоциты, % от всех клеток	1,8·10 ⁻⁵	7,9·10 ⁻⁵
γδ Т-лимфоциты, % от всех клеток	2,3·10 ⁻⁴	1,9·10 ⁻⁴
γδ Т-лимфоциты, % от CD3 ⁺	6,3·10 ⁻⁵	3,0·10 ⁻⁵
CD3 ⁺ Т-лимфоциты, ×10 ⁹ /л (абс.)	0,0018	0,0048
αβ Т-лимфоциты, ×10 ⁹ /л (абс.)	0,0015	0,0044
γδ Т-лимфоциты, ×10 ⁹ /л (абс.)	0,025	0,013

Примечание: Анализ чувствительности выполнен путём повторного межгруппового сравнения с помощью критерия Краскела-Уоллиса после исключения двух наблюдений с экстремально низким относительным содержанием CD3⁺-Т-клеток из группы «ТБ + ХОБЛ». Сравнение по относительным долям Т-клеточных показателей проводили для четырёх групп (включая контрольную), по абсолютному содержанию – для трёх клинических групп. р – уровень статистической значимости по критерию Краскела-Уоллиса.

Корреляционный анализ в объединённой выборке пациентов с ТБ, ХОБЛ и сочетанной патологией (n = 39) выявил статистически значимые ассоциации Т-клеточных показателей с параметрами вентиляционной функции лёгких и маркерами системного воспаления. Относительное содержание CD3⁺-Т-лимфоцитов положительно коррелировало с индексом FEV₁/FVC (ρ = 0,60; p_{ВН} = 0,003) и FEV₁ в процентах от должного (ρ = 0,48; p_{ВН} = 0,029) и отрицательно – со стажем курения (индекс пачко-лет) (ρ = -0,54; p_{ВН} = 0,011), нейтрофильно-лимфоцитарным отношением (ρ = -0,47; p_{ВН} = 0,031) и сывороточной концентрацией IL-1β (ρ = -0,47; p_{ВН} = 0,031). Сходные по направлению и силе связи установлены для αβ-Т-клеток.

В объединённой выборке пациентов с бронхолёгочной патологией (ТБ, ХОБЛ и ТБ + ХОБЛ) для γδ-Т-

лимфоцитов, выраженных как % от всех клеток, была выявлена отрицательная корреляция с IL-1β (ρ = -0,46; p_{ВН} = 0,034). Ассоциации γδ-Т-лимфоцитов с другими цитокинами и с показателями функции внешнего дыхания не достигли уровня значимости после поправки на множественность сравнений. Графически связи относительного содержания CD3⁺-Т-лимфоцитов с показателем FEV₁/FVC, стажем курения, нейтрофильно-лимфоцитарным отношением и сывороточной концентрацией IL-1β представлены на рисунке 2. Таким образом, выраженность вентиляционных нарушений и интенсивность системного воспалительного ответа были сопряжены со снижением относительного количества общей Т-клеточной популяции в крови.

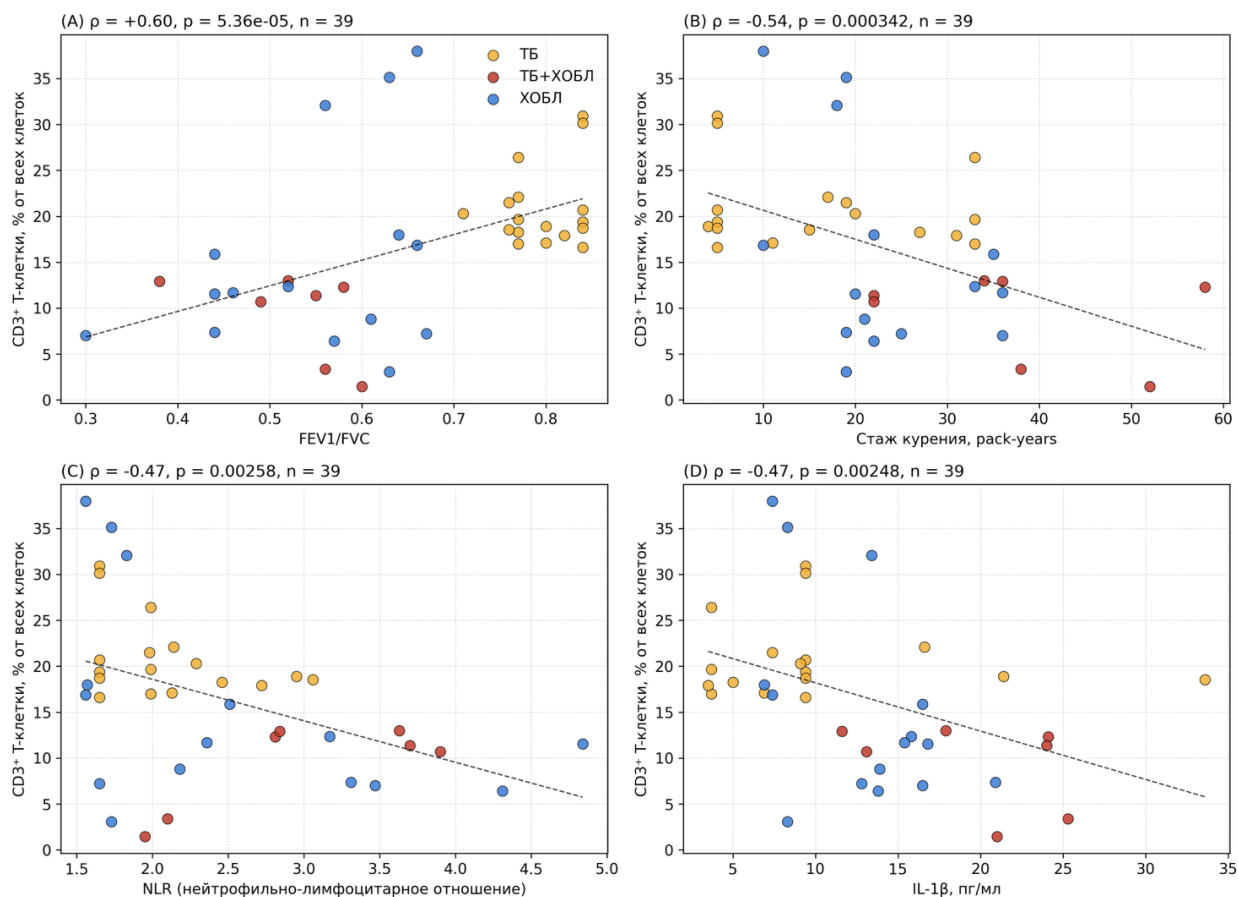


Рис. 2. Корреляционные связи относительного содержания $CD3^+$ -Т-лимфоцитов периферической крови (% от всех клеток) с показателями функции внешнего дыхания и маркерами системного воспаления у пациентов с туберкулёзом лёгких, ХОБЛ и сочетанной патологией (объединённая выборка, $n = 39$): А – индекс FEV_1/FVC (отношение объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких); В – стаж курения, pack-years (индекс пачка-лет); С – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR); D – сывороточная концентрация интерлейкина-1 β (IL-1 β), пг/мл. Пунктирная линия – линейная регрессия для визуализации направления связи; точки – индивидуальные значения; цвет точек соответствует группе пациента (см. легенду на панели А). ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – двусторонняя значимость с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественность сравнений.

Доля $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов во фракции $CD3^+$ была максимальной в контрольной группе и снижалась у пациентов с бронхолёгочной патологией. Индивидуальные распределения данного показателя представлены на панели D рисунка 1, а результаты попарных сравнений – в таблице 3. При ТБ и ХОБЛ различия с контрольной группой достигали статистической значимости, тогда как в группе ТБ + ХОБЛ сохранялось только одностороннее снижение без достижения post-hoc уровня значимости, вероятно вследствие малого объёма подгруппы.

В совокупности полученные данные свидетельствуют, что изменения Т-клеточного профиля у пациентов с ТБ, ХОБЛ и их сочетанием затрагивают как общую $CD3^+$ -популяцию, так и внутреннее соотношение $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеток. Наиболее выраженное межгрупповое различие касалось общей $CD3^+$ -популяции: у пациентов с изолированным ТБ её относительное и абсолютное содержание превышало значения двух других клинических групп. Такая картина, по-видимому,

указывала на активацию Т-клеточного звена при размножении МБТ и укладывается в традиционные представления о роли антиген-специфических $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов в противотуберкулёзной защите [15, 22]. Аналогичная направленность изменений сохранялась как для относительных, так и для абсолютных показателей $CD3^+$ - и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Это делало маловероятной связь обнаруженных различий исключительно с особенностями гейтирования или перераспределением фракций внутри лимфоцитарного пула.

В составе $CD3^+$ -лимфоцитов отмечался сдвиг в пользу $\alpha\beta$ -Т-клеток. Поскольку $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -субпопуляции представляют собой взаимодополняющие компоненты общей фракции $CD3^+$, рост доли первых у пациентов был обусловлен прежде всего сокращением $\gamma\delta$ -составляющей. В группе условно здоровых лиц $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты занимали заметно большую часть данной популяции, тогда как при ТБ, ХОБЛ и сочетанной патологии их содержание было ниже. Следовательно, речь идёт не о приросте $\alpha\beta$ -клеток как таковом, а о пе-

рестройке внутренней структуры CD3⁺-звена за счёт его $\gamma\delta$ -редукции.

У пациентов с ХОБЛ снижение $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в нашей выборке регистрировалось и в относительных, и в абсолютных значениях. Сходное уменьшение пула циркулирующих $\gamma\delta$ -Т-клеток ранее описано у курильщиков и у больных с выраженной бронхиальной обструкцией [18, 19]. В обследованной группе снижение Т-клеточных показателей сочеталось с более тяжёлыми функциональными нарушениями: относительное содержание CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов положительно коррелировало с FEV₁/FVC и FEV₁ и отрицательно – с IL-1 β и нейтрофильно-лимфоцитарным отношением. Значит, наблюдаемая редукция определялась не столько стажем курения, сколько выраженностью бронхообструкции и системного воспаления. Учитывая роль $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов в раннем распознавании микобактериальных фосфоантигенов [23, 24], обеднение этой субпопуляции может быть одним из звеньев, определяющих повышенную восприимчивость больных ХОБЛ к туберкулёзу. Это объяснение мы рассматриваем как патогенетическую гипотезу, а не как доказанную причинную связь.

В группе ТБ + ХОБЛ картина оказалась иной. Несмотря на активный туберкулёзный процесс, содержание CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов у этих пациентов не достигало значений, типичных для изолированного ТБ, и приближалось к показателям при ХОБЛ. По-видимому, бронхообструктивный фенотип и сопутствующее ему хроническое воспаление изменяют системный Т-клеточный ответ при туберкулёзе. Среди возможных механизмов в литературе обсуждаются перераспределение эффекторных клеток из крови в воспалённую лёгочную ткань, повышенный апоптоз циркулирующих лимфоцитов на фоне провоспалительной среды и истощение отдельных Т-клеточных пулов при длительной антигенной нагрузке [25]. Косвенным подтверждением этого выступали более высокие медианы IL-1 β , IL-6 и IL-8 в группе ТБ + ХОБЛ, указывавшие на выраженность системного воспаления при коморбидности [26]. Поперечный дизайн, однако, не позволял установить, предшествовало ли снижение Т-клеточных показателей формированию коморбидности или развилось уже на её фоне.

В клинической практике эти наблюдения могут быть полезны для стратификации больных туберкулёзом лёгких. У пациента с ТБ при значительном стаже курения, снижении FEV₁/FVC и низких показателях CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-клеточного звена оправдан более активный поиск сопутствующей ХОБЛ, поскольку бронхообструкция способна изменять иммунологический профиль заболевания и, по-видимому, влиять на течение туберкулёзного процесса. Эти показатели имеет смысл рассматривать как дополнительный лабораторный ориентир, а не как самостоятельный диагностический критерий, при отборе пациентов для углублённого пульмонологического обследования и

динамического наблюдения. Прикладная значимость такого подхода требует проверки на более крупных выборках, включающих женщин, с многофакторной поправкой на возраст, индекс массы тела и стаж курения. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка связи Т-клеточного профиля с клиническими исходами туберкулёза и частотой обострений ХОБЛ в рамках продольных наблюдений.

Основное ограничение работы – поперечный дизайн, который не даёт возможности судить о направлении причинно-следственных связей между ХОБЛ, системным воспалением и сдвигами Т-клеточного профиля. Т-клеточные показатели мы оценивали только в периферической крови, без параллельной характеристики местного (лёгочного) иммунного звена. Ещё одно ограничение – малый объём выборки, особенно группы ТБ + ХОБЛ (n = 8), что ограничивало мощность попарных сравнений; анализ чувствительности, однако, показал устойчивость основных межгрупповых различий после исключения наблюдений с экстремально низким содержанием CD3⁺-Т-лимфоцитов. Наконец, в выборку вошли только мужчины из одного региона, поэтому экстраполяция результатов на иные популяции ограничена.

Заключение

Установлено, что туберкулёз легких характеризуется повышенным относительным и абсолютным содержанием CD3⁺/ $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов периферической крови, в то время как при ХОБЛ и коморбидности (ТБ + ХОБЛ) эти значения снижены. Максимальный удельный вес $\gamma\delta$ -Т-клеток в пуле CD3⁺ зарегистрирован в контрольной группе; у пациентов с бронхолегочной патологией он был ниже, особенно при ХОБЛ. Снижение пула CD3⁺- и $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов сопряжено с тяжестью бронхообструкции, стажем курения и выраженностью системного воспаления. Полученные данные позволяют рассматривать Т-клеточный профиль крови как возможный маркер обструктивного фенотипа при туберкулёзе, что требует дальнейшей проверки в проспективных исследованиях на более крупных выборках.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось в рамках инициативной научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России без участия спонсоров и без внешнего финансирования

Funding Sources

The study was conducted as an independent research project at Ryazan State Medical University without any external funding or commercial support

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина. 2025. Т.1, №2. С.5–16. <https://doi.org/10.17116/respm202510215>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Fontana, WI: GOLD; 2025. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (дата обращения: 08.06.2026).
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924> (дата обращения: 08.06.2026).
4. Kotlyarov S., Oskin D. The role of inflammation in the pathogenesis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis // Int. J. Mol. Sci. 2025. Vol. 26, №6. Article number:2378. <https://doi.org/10.3390/ijms26062378>
5. Gai X., Allwood B., Sun Y. Post-tuberculosis lung disease and chronic obstructive pulmonary disease // Chin. Med. J. 2023. Vol.136, №16. P.1923–1928. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002771>
6. O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: an emerging global co-morbidity in human lung disease // Tuberculosis (Edinb.). 2015. Vol. 95, №6. P. 659–663. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>
7. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y., Park S., Park Y.B., Jang S.H., Kim C.H., Shin T.R., Park S.M., Sim Y.S., Kim D.G., Lee M.G., Hyun I.G., Jung K.S. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis // J. Thorac. Dis. 2014. Vol. 6, №5. P.471–476. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02>
8. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks G.B. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review // Int. J. Infect. Dis. 2015. Vol. 32. P.138–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
9. Васильева Е.В., Кудрявцев И.В., Максимов Г.В., Вербов В.Н., Серебрякова М.К., Ткачук А.П., Тотолян А.А. Влияние ВИЧ-инфекции и туберкулеза на степень дифференцировки Т-лимфоцитов периферической крови // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, №2. С.151–161. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-151-161>
10. Котляров С.Н., Сучков И.А., Урясьев О.М., Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Котлярова А.А. Анализ влияния сигаретного дыма на сигнальные пути врожденной иммунной системы в моноцитах периферической крови // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023. Т. 31, №3. С.391–404. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ306495>
11. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Исследование окислительного стресса и функции митохондрий в мононуклеарных лейкоцитах крови у больных с хроническим бронхитом и с хронической обструктивной болезнью лёгких // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №2. С.203–210. <https://doi.org/10.23888/HMJ201862203-210>
12. Бердюгина О.В., Ершова А.В. Дифференцированный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // Российский иммунологический журнал. 2017. Т. 11(20), №2. С.103–106. EDN: ZCSCDJ.
13. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov D.V., Eliseeva T.I., Novikov V.V., Karaulov A.V. Comparative study of the levels of IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , and IFN γ in stable course and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity // Bull. Exp. Biol. Med. 2022. Vol.173, №6. P.745–748. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05622-z>
14. Cliff J.M., Kaufmann S.H.E., McShane H., van Helden P., O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood // Immunol. Rev. 2015. Vol. 264, №1. P.88–102. <https://doi.org/10.1111/imr.12269>
15. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P.R. The immune response in tuberculosis // Annu. Rev. Immunol. 2013. Vol. 31. P.475–527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
16. Spencer C.T., Abate G., Sakala I.G., Xia M., Truscott S.M., Eickhoff C.S., Linn R., Blazevic A., Metkar S.S., Peng G., Froelich C.J., Hofst D.F. Granzyme A produced by $\gamma(9)\delta(2)$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen // PLoS Pathog. 2013. Vol. 9, №1. Article number:e1003119. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003119>
17. Chen Z.W. Multifunctional immune responses of HMBPP-specific V γ 2V δ 2 T cells in *M. tuberculosis* and other infections // Cell. Mol. Immunol. 2013. Vol. 10, №1. P.58–64. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.46>
18. Urboniene D., Babusyte A., Lötvall J., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Distribution of $\gamma\delta$ and other T-lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Respir. Med. 2013. Vol. 107, №3. P.413–423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.012>
19. Pons J., Sauleda J., Ferrer J.M., Barceló B., Fuster A., Regueiro V., Julià M.R., Agustí A.G.N. Blunted gamma delta T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25, №3. P.441–446. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00069304>
20. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis // Clin. Vaccine Immunol. 2015. Vol. 22, №3. P.258–266. <https://doi.org/10.1128/CVI.00721-14>
21. Mandy F.F., Nicholson J.K.A., McDougal J.S.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus // MMWR Recomm. Rep. 2003. Vol.52, №RR-2. P.1–13. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5202a1.htm>
22. Lyadova I.V., Pantelev A.V. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers // Mediators Inflamm. 2015. Vol. 2015. Article number:854507. <https://doi.org/10.1155/2015/854507>
23. Hu Y., Hu Q., Li Y., Lu L., Xiang Z., Yin Z., Kabelitz D., Wu Y. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy // Signal Transduct. Target Ther. 2023. Vol. 8, №1. Article number:434. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01653-8>
24. Herrmann T., Fichtner A.S., Karunakaran M.M. An update on the molecular basis of phosphoantigen recognition by V γ 9V δ 2 T cells // Cells. 2020. Vol. 9, №6. Article number:1433. <https://doi.org/10.3390/cells9061433>
25. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8+ T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Inflamm. Res. 2021. Vol. 70, №1. P.11–18. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01408-z>
26. Tang S., Cui H., Yao L., Hao X., Shen Y., Fan L., Sun H., Zhang Z., Huang J.A. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. 2013. Vol. 8, №4. Article number:e62385.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062385>

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine* 2025; 1(2):5–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/respm202510215>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2025 Report. Fontana, WI: GOLD; 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (accessed June 8, 2026).
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924> (accessed June 8, 2026).
4. Kotlyarov S., Oskin D. The role of inflammation in the pathogenesis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(6):2378. <https://doi.org/10.3390/ijms26062378>
5. Gai X., Allwood B., Sun Y. Post-tuberculosis lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J.* 2023; 136(16):1923–1928. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002771>
6. O'Toole R.F., Shukla S.D., Walters E.H. TB meets COPD: An emerging global co-morbidity in human lung disease. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015; 95(6):659–663. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.08.005>
7. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y., Park S., Park Y.B., Jang S.H., Kim C.H., Shin T.R., Park S.M., Sim Y.S., Kim D.G., Lee M.G., Hyun I.G., Jung K.S. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6(5):471–476. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02>
8. Byrne A.L., Marais B.J., Mitnick C.D., Lecca L., Marks G.B. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 32:138–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
9. Vasilyeva E.V., Kudryavtsev I.V., Maksimov G.V., Verbov V.N., Serebryakova M.K., Tkachuk A.P., Totolian A.A. [Impact of HIV infection and tuberculosis on the differentiation of peripheral blood T-lymphocytes]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2017; 7(2):151–161 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-2-151-161>
10. Kotlyarov S.N., Suchkov I.A., Uryasev O.M., Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Kotlyarova A.A. [Analysis of the influence of cigarette smoke on signaling pathways of the innate immune system in peripheral blood monocytes]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2023; 31(3):391–404 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ306495>
11. Belskikh E.S., Uryasev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V. [The study of oxidative stress and the function of mitochondria in mononuclear leukocytes of blood in patients with chronic bronchitis and with chronic obstructive pulmonary disease]. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the young (Eruditio Juvenium)* 2018; 6(2):203–210 (in Russian). <https://doi.org/10.23888/HMJ201862203-210>
12. Berdyugina O.V., Ershova A.V. [Differentiated approach to assessing the response of the immune system to the presence of Mycobacterium tuberculosis with different drug sensitivity]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2017; 11(20)(2):103–106 (in Russian). EDN: ZCSCDJ.
13. Kubyshcheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov D.V., Eliseeva T.I., Novikov V.V., Karaulov A.V. Comparative study of the levels of IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF α , and IFN γ in stable course and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173(6):745–748. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05622-z>
14. Cliff J.M., Kaufmann S.H.E., McShane H., van Helden P., O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol. Rev.* 2015; 264(1):88–102. <https://doi.org/10.1111/immr.12269>
15. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P.R. The immune response in tuberculosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31:475–527. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939>
16. Spencer C.T., Abate G., Sakala I.G., Xia M., Truscott S.M., Eickhoff C.S., Linn R., Blazevic A., Metkar S.S., Peng G., Froelich C.J., Hoft D.F. Granzyme A produced by $\gamma(9)\delta(2)$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1):e1003119. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003119>
17. Chen Z.W. Multifunctional immune responses of HMBPP-specific V γ 2V δ 2 T cells in M. tuberculosis and other infections. *Cell. Mol. Immunol.* 2013; 10(1):58–64. <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.46>
18. Urboniene D., Babusyte A., Lötvall J., Sakalauskas R., Sitkauskienė B. Distribution of $\gamma\delta$ and other T-lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir. Med.* 2013; 107(3):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.11.012>
19. Pons J., Sauleda J., Ferrer J.M., Barceló B., Fuster A., Regueiro V., Julià M.R., Agustí A.G.N. Blunted gamma delta T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25(3):441–446. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00069304>
20. Bhatt K., Verma S., Ellner J.J., Salgame P. Quest for correlates of protection against tuberculosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 22(3):258–266. <https://doi.org/10.1128/CVI.00721-14>
21. Mandy F.F., Nicholson J.K.A., McDougal J.S.; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for performing single-platform absolute CD4+ T-cell determinations with CD45 gating for persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm. Rep.* 2003; 52(RR-2):1–13. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5202a1.htm>
22. Lyadova I.V., Pantelev A.V. Th1 and Th17 cells in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:854507. <https://doi.org/10.1155/2015/854507>
23. Hu Y., Hu Q., Li Y., Lu L., Xiang Z., Yin Z., Kabelitz D., Wu Y. $\gamma\delta$ T cells: origin and fate, subsets, diseases and immunotherapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023; 8(1):434. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01653-8>
24. Herrmann T., Fichtner A.S., Karunakaran M.M. An update on the molecular basis of phosphoantigen recognition by V γ 9V δ 2 T cells. *Cells* 2020; 9(6):1433. <https://doi.org/10.3390/cells9061433>

25. Williams M., Todd I., Fairclough L.C. The role of CD8+ T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Inflamm. Res.* 2021; 70(1):11–18. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01408-z>

26. Tang S., Cui H., Yao L., Hao X., Shen Y., Fan L., Sun H., Zhang Z., Huang J.A. Increased cytokines response in patients with tuberculosis complicated with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2013; 8(4):e62385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062385>

Информация об авторах:

Дмитрий Николаевич Оськин, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-2702>; e-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Станислав Николаевич Котляров, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой сестринского дела, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>; e-mail: skmr1@yandex.ru

Евгения Николаевна Федяева, зав. клинико-диагностической лабораторией клиники гематологии, онкологии и иммунологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>; e-mail: FedyaevaNKC@yandex.ru

Author information:

Dmitry N. Oskin, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-2702>; e-mail: doctor.oskin@yandex.ru

Stanislav N. Kotlyarov, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Nursing, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>; e-mail: skmr1@yandex.ru

Evgenia N. Fedyaeva, MD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Clinic of Hematology, Oncology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education "Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>; e-mail: FedyaevaNKC@yandex.ru

Поступила 10.06.2026
Принята к печати 24.08.2026

Received June 10, 2026
Accepted August 24, 2026