

ФТИЗИАТРИЯ

УДК 616.24-002.5-074

Д. С. Эсмедляева, М. Е. Дьякова, Н. М. Блюм, Т. С. Карташова

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
Росмедтехнологий»

Фиброзно-кавернозный туберкулез легких (ФКТ) — это одна из наиболее часто встречающихся в настоящее время форм туберкулеза с богатой морфологической картиной, хорошо известной фтизиатрам, хирургам и патологоанатомам. В работах ряда авторов указывается на необходимость выделять различные по патогенезу формы туберкулеза, отличающиеся друг от друга по особенностям общего и местного иммунитета, в частности вовлечением в патологический процесс лимфатических узлов [1]. Многочисленные полостные образования и распространенные склеротические изменения в этом случае являются итогом более или менее длительно протекавшего воспалительного процесса, началом которого может служить либо реинфект, когда очаги первичного туберкулезного комплекса в легких или лимфатических узлах находятся в неактивном состоянии, либо сами эти очаги, еще сохраняющие свою активность. Имея в виду эту альтернативу, мы говорим о ФКТ либо вторичного, либо первичного генеза. Следует указать на то, что оценка особенностей генеза проводилась лишь с применением клинко-иммунологических, морфологических и иммуногистохимических методов исследования [2–4]. Возможности биохимических методов оценки использованы не были.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей воспалительного ответа больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с учетом природы генеза.

Материал и методы. Проведено биохимическое исследование крови 91 больного, оперированных по поводу ФКТ в возрасте от 18 до 56 лет. У 68% больных поражение легких сочеталось с поражением бронхо-пульмональных лимфатических узлов, где определялись специфические гранулематозные изменения разной давности, что характерно для ФКТ первичного генеза (I группа). У 32% больных специфические изменения в лимфатических узлах отсутствовали, что явилось основанием для отнесения их к категории страдающих ФКТ вторичного генеза (II группа).

В каждой из этих групп анализ проводили по традиционным клинко-рентгенологическим критериям с выделением фаз относительной стабилизации и прогрессиру-

вания, массивности бактериовыделения, распространенности процесса, морфологическим признакам активности воспаления в легких по 5-балльной системе [5].

Согласно существующим представлениям о значимости биохимических показателей в характеристике воспалительного процесса, и в том числе туберкулезного [5], для оценки его остроты, активности и тяжести были выбраны следующие методы исследования сыворотки крови:

- концентрация альбуминов (А), церулоплазмينا (ЦП), лактоферрина (ЛФ) и активности α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) для оценки остроты процесса;
- активность аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов, показатели протеазно-ингибиторной системы, такие как активность трипсиноподобных протеиназ (БАПНА), эластазоподобная активность (ЭА), активность α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и его функциональных форм — свободной (S) и связанной (F) для оценки активности и тяжести процесса;
- содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) для оценки тяжести поражения органов наряду со степенью эндогенной интоксикации;
- концентрация неоптерина (НЕО) в качестве интегральной характеристики воспалительного процесса [6, 7].

Концентрация альбумина исследовалась с использованием наборов фирмы «Абрис+», активность ЦП определялась методом Равина. ЛФ оценивался с помощью набора ИФА производства «Вектор-Бест». Активность аденозиндезаминазы и 2-дезоксаденозиндезаминазы (2-дезокс АДА) определялась методом G. Giusti (1974). На основании результатов одновременного исследования активности АДА и 2-дезокс АДА рассчитывалась активность изоферментов АДА-1 и АДА-2 с учетом их различного сродства к субстратам, оптимума pH, константы Михаэлиса (G. Giusti, 1971). Активность БАПНА, α_1 -АТ, а также α_2 -МГ определяли с использованием синтетического субстрата N- α -бензоил-L аргининпаранитроанилида. Активность функциональных форм α_2 -МГ fast (F) и slow (S) определяли методом Г. М. Боголюбовой (1988). ЭА определяли методом L. Visser и E. R. Blout. Уровень ВНСММ плазмы крови исследовали по М. Я. Малаховой (1995). Для определения неоптерина в сыворотке крови использовали иммуноферментный набор «MP Biomedicals Germany GmbH».

Для статистической обработки результатов использован пакет программ «Statistica-7». Рассчитывались средние значения, квадратичные ошибки и коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность различий величин показателей оценивалась с использованием U-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным результатам, больные I и II группы достоверно отличались по ряду важнейших клинко-морфологических показателей (табл. 1).

Следует отметить, что по распространенности процесса различий между группами установлено не было: в каждой группе вовлечение в процесс от 3 до 7 сегментов легких отмечено в 66,7% случаев.

При гистологическом исследовании легких у больных обеих групп обнаруживалось сочетание свежих инфильтративных изменений, казеозно-некротических фокусов различной давности и величины, каверн с толстыми стенками, состоявшими из специфической и неспецифической грануляционной ткани, бугорков и распространенных рубцовых изменений. Активность воспалительного процесса колебалась в диапазоне III–V степеней. Это были ограниченные (III степень) или распространенные

Таблица 1. Клинико-морфологическая характеристика больных ФКТ различного генеза (% от общего числа больных соответствующей группы)

I группа	Бактериовыделение (число колоний)				Активность по клиническим признакам		Активность по патолого-анатомическим признакам		
	>10	10– 100	<100	0	Прогресси- рование	Стабили- зация	III	IV	V
	69	15	11	4	77	23	16	38	22
II группа	30	20	7	44	52	48	26	70	11

воспалительные изменения (IV–V степени), без прогрессирования (III степень) или же прогрессирующие (IV–V степени). Последние характеризовались активными воспалительными изменениями в перикавернозной зоне с формированием «свежих» бугорков и очагов катарально-десквамативной (булевской) пневмонии (IV степень активности). При активности максимальной (V степень) в легких имелись, кроме того, очаговые скопления нейтрофильных гранулоцитов и крупных вакуолизированных макрофагов, а также фибринозный экссудат. Как видно из табл. 1, активно прогрессирующие изменения V степени наблюдались у больных I группы в 2 раза чаще, чем у больных II группы.

Согласно биохимическим критериям, обе группы отличались превышением референтного уровня средних значений по большинству показателей активности, остроты и тяжести воспалительного процесса (табл. 2).

Таблица 2. Биохимические показатели остроты, активности и тяжести процесса у больных ФКТ различного генеза

Биохимические показатели	I группа	II группа	Референтные значения
ВНСММ, усл. ед.	22,14 ± 1,74*	21,01 ± 1,78*	10,84 ± 0,53
Альбумин, г/л	40,82 ± 0,77	43,46 ± 1,12	>35
Амплитуда	26,4–53,6	29,6–55,6	34–48
Церулоплазмин, г/л	0,45 ± 0,01*	0,42 ± 0,02*	0,36 ± 0,01
Лактоферрин, нг/мл	2459,09 ± 319,94*	1350,00 ± 334,87* **	373,33 ± 56,7
α ₁ -АТ, нмоль/л	2,61 ± 0,07*	2,50 ± 0,13	1,59 ± 0,13
БАПНА, нмоль/л	112,57 ± 9,28*	73,38 ± 6,67* **	60,27 ± 4,3
Эластазоподобная активность, усл. ед.	185,08 ± 8,95*	202,08 ± 10,89*	173,20 ± 5,14
Общий α ₂ -МГ, нмоль/л	2,14 ± 0,10*	2,07 ± 0,17*	2,55 ± 0,12
F α ₂ -МГ, нмоль/л	1,50 ± 0,08	1,3 ± 0,14*	1,46 ± 0,09
S α ₂ -МГ, нмоль/л	0,64 ± 0,06*	0,76 ± 0,08	1,08 ± 0,08
АДА, ед/л	24,23 ± 2,98 *	18,90 ± 1,20* **	14,24 ± 0,26
2-Део АДА, ед/л	7,91 ± 0,62*	6,48 ± 0,42* **	5,31 ± 0,12
АДА-1, ед/л	3,67 ± 0,30	3,54 ± 0,36*	3,46 ± 0,16
АДА ₂ , ед/л	20,54 ± 1,76*	15,40 ± 1,02* **	10,84 ± 0,25
Неоптерин, нмоль/л	13,27 ± 1,33*	9,74 ± 1,09* **	5,60 ± 0,42

* достоверность различий по сравнению с референтным уровнем;

** достоверность различий между группами.

Содержание ВНСММ в сыворотке крови вдвое превышало референтный уровень в обеих группах ($p < 0,01$), что свидетельствует о высокой степени эндогенной интоксикации у больных ФКТ независимо от генеза.

Направленность изменений концентрации белков острой фазы, таких как А и ЦП, в обеих группах были одинаковы и не отличались между собой. Значимое увеличение ЦП сопровождалось сохранением концентрации А в пределах нормы. Наряду с этим повышение концентрации α_1 -АТ отмечено лишь в I группе. Уровень ЛФ был значимо повышен в обеих группах, однако в I группе он был в два раза выше, чем во II ($p < 0,02$). Суммарная активность другого протеазного ингибитора — α_2 -МГ (отрицательного реактанта острой фазы воспаления) — была значимо снижена в обеих группах. При этом у больных I группы установлен достоверно низкий уровень активности его S формы, а у больных II группы отмечено снижение активности его F формы. Таким образом, острофазовая реакция в I группе была более выражена.

Уровень протеолиза, оцениваемый по уровню трипсиноподобных протеиназ (БАПНА), превышал референтный в обеих группах; при этом в I группе увеличение этого показателя было двукратным, а во II группе лишь полукратным. Судя по величине отношения БАПНА/ α_1 -АТ, превышающей референтный уровень в 4 раза в I группе ($48,05 \pm 5,1$) и в 3 раза во II группе ($38,11 \pm 9,2$) при норме $11,72 \pm 1,15$, в обеих группах имеется дисбаланс в системе «протеиназы — ингибиторы», причем в I группе он выше ($p < 0,02$).

Значимо повышенный уровень ЭА в обеих группах также свидетельствует о наличии протеолитической агрессии у больных ФКТ независимо от природы генеза.

Наши исследования показали, что у больных обеих групп имелась прямая корреляция между концентрацией альбумина и величиной отношения БАПНА/ α_1 -АТ ($r = 0,36$ при $p < 0,01$). Наличие этой связи лишний раз подтверждает способность А связывать широкий спектр эндогенных и экзогенных токсинов и позволяет рассматривать его в качестве показателя уровня детоксикации.

Уровень активности АДА превышал референтный в обеих группах, причем в I группе в большей степени, чем во II группе ($p < 0,01$). То же самое касается активности 2-деокси АДА. Гиперферментемия развивалась преимущественно за счет прироста активности изофермента ADA_2 в обеих группах, причем прирост ее в I группе был достоверно выше ($p < 0,0001$). Повышение активности ADA_1 отмечено лишь во II группе.

Значимое повышение среднего значения концентрации неоптерина в сыворотке крови установлено в обеих группах ($p < 0,01$). В I группе отмечено его увеличение в среднем на 237% по сравнению с референтным уровнем, тогда как во II группе — на 174%.

Таким образом, практически все выбранные биохимические показатели острой фазы, активности и тяжести воспалительного процесса у больных ФКТ различного генеза превышают референтный уровень.

При этом, судя по величине этих изменений, больных I группы характеризует более тяжелый и активный воспалительный процесс, чем больных II группы. Это подтверждается как более выраженным дисбалансом в системе «протеиназы — ингибиторы», так и более высокими значениями СОЭ (35 мм/ч и 12 мм/ч соответственно, при норме ниже 15 мм/ч).

Биохимическое исследование крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом различного генеза позволило выявить определенные метаболические сдвиги,

характеризующие воспалительный процесс в целом, а также функциональное состояние мононуклеаров и лейкоцитов, принимающих активное участие в формировании морфологических изменений легких.

О масштабности общего повреждения, его тяжести и остроте с нарастанием активности катаболических процессов и степени интоксикации свидетельствуют изменения двух типов. С одной стороны, это повышение концентрации ВНСММ и концентрации глобулинов острой фазы, таких как церулоплазмин, лактоферрин, α_1 -АТ, α_2 -МГ, а с другой — нарушения баланса в системе «протеазы — ингибиторы».

Поскольку α_1 -АТ и α_2 -МГ обладают антипротеиназной активностью, например в отношении эластазоподобных и химотрипсиновых протеаз, разнонаправленные изменения их активности, выраженные особенно резко у больных I группы, свидетельствуют об угнетении защитных реакций [8].

У больных обеих групп отмечалось повышение общей протеолитической активности, судя по изменениям трипсиноподобной (БАПНА) и ЭА, которая вызывает деструкцию легочной ткани и в первую очередь эластических волокон межальвеолярных перегородок. Массивное бактериовыделение, свойственное в значительно большей мере больным I группы, индуцирует дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов, что увеличивает уровень Э и ЛФ в сыворотке крови. В свою очередь, уровень ЛФ с его противовоспалительной функцией обеспечивает связывание бактериальных противовоспалительных факторов.

Сопоставление величин коэффициентов БАПНА/ α_1 -АТ в выделенных группах больных свидетельствует о том, что нарушение баланса в системе «протеиназы — ингибиторы» более выражено в первом случае. Это согласуется с тем, что альтеративно-экссудативные изменения у больных I группы выражены резче по сравнению с больными II группы.

Все сказанное выше дает основание судить о разной степени изменений факторов неспецифической защиты организма при ФКТ различного генеза.

Выбранные показатели также отражают функциональную активность циркулирующих фагоцитирующих клеток, играющих центральную роль в системе защитных реакций организма. Маркером активности мононуклеаров служили изменения АДА₂ и НЕО, а нейтрофилов — ЛФ и ЭА [9]. Согласно полученным результатам, метаболическая активность этих клеток повышена у всех больных ФКТ, однако в I группе она более значительна, что сопровождается и более выраженными воспалительными изменениями.

Проведенное исследование, в известной мере, характеризует и неспецифические иммунные реакции, точнее говоря, особенности участвующих в них иммунокомпетентных клеток. I группу характеризует более выраженная активация макрофагального звена клеточного иммунного ответа на фоне снижения лимфоцитарного звена, судя по низкой активности функционально активной формы α_2 -МГ (S), контролирующей распределение, уровень активности и деградацию ключевых цитокинов (интерферонов, ИЛ-6, ФНО- α и др.), участвующих в регуляции воспалительного ответа [10, 11].

Таким образом, используемые биохимические критерии остроты, активности и тяжести воспалительного процесса свидетельствуют о нарушениях метаболизма при обеих формах, отличающихся друг от друга, в сущности, не по характеру, а по степени выраженности. Группу больных первичного генеза характеризует большая степень

выраженности неспецифического воспалительного ответа по сравнению с группой вторичного генеза, более высокий уровень функциональной активности моноцитов и нейтрофилов, а также низкий уровень клеточного иммунного ответа. Это находится в полном соответствии с общими представлениями о соотношении структуры и функции, которые издавна развиваются в отечественной литературе.

В самом деле, ФКТ первичного генеза представляет собой нозологическую форму *sui generis* с преобладанием общих (системных) патологических реакций, тогда как при ФКТ вторичного генеза речь идет о местных воспалительных изменениях легких. Следовательно, не объем местных изменений в легких, который примерно одинаков при обеих формах, а именно общий характер патологических реакций — системный у больных I группы и локальный у больных II группы определяет специфику метаболических расстройств.

Факты, полученные в данном комплексном исследовании с привлечением биохимических методов, подтверждают правомерность разделения клинически диагностированного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких на две группы, одной из которых является фиброзно-кавернозный туберкулез первичного генеза (*resp.* первичный туберкулез легких), представляющий собой заболевание *sui generis* не только с морфологической, но и с функционально морфологической точки зрения.

Все это имеет не только академический интерес, но и практическое значение. Правильная и своевременная диагностика первичных форм очень важна, поскольку адекватными лечебно-профилактическими мероприятиями удавалось во многих случаях предотвратить развитие тяжелых, необратимо прогрессирующих форм [12]. «Мы правильно поймем и оценим должным образом клинические и морфологические данные как в патогенетическом плане, так и в аспекте профилактики и терапии лишь в том случае, если научимся лучше, чем теперь, различать период первичной инфекции со всеми его последствиями и период реинфекции со всеми его последствиями» [13].

Литература

1. Пинская Р. М. Первичный туберкулез у взрослых. М.: Медгиз, 1949. 207 с.
2. Ариэль Б. М., Блюм Н. М., Елькин А. В. Патологическая анатомия лекарственно-устойчивого фиброзно-кавернозного туберкулеза // Архив патологии. 2005. № 2. С. 38–40.
3. Басек Т. С., Елькин А. В., Кноринг Б. Е., Кобак М. Э., Кириллов Ю. В. Дифференцированный подход к лимфаденэктомии у больных с прогрессирующим течением фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. 2009. № 12. С. 28–31.
4. Осташко О. М. Кооперативные взаимоотношения клеток-эффекторов иммунной системы легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе различного генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. 21 с.
5. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. СПб., 2006. 516 с.
6. Фукс Д., Самсонов М. Ю., Вейс Г., Рейбнигер Г., Насонов Е. Л., Вахтер Х. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека // Тер. архив. 1993. № 5. С. 80–87.
7. Эсмедяева Д. С., Дьякова М. Е., Титаренко О. Т., Перова Т. Л. Клиническая значимость определения неоптерина сыворотки крови у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Академический журнал Западной Сибири. 2007. № 5. С. 72–74.
8. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В., Серебряная Б. А. Биохимические аспекты оценки реактивности организма у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2001. № 1. С. 62–65.

9. Дьякова М.Е., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С., Елькин А.В., Табанакова И.А., Алексеева Н.П. Функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // *Вопр. биол., мед. и фармакологии*. 2008. № 2. С. 15–19.
10. Эсмедляева Д.С., Кноринг Б.Е., Елькин А.В., Дьякова М.Е., Перова Т.Л. Взаимосвязь активности α_2 -макроглобулина и показателей клеточного иммунного ответа у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Болезни органов дыхания*. 2009. № 1. С. 50–54.
11. Bonner J., Brody A. Cytokine-binding proteins in the lung // *Am. J. Physiol.* 1995. 286 (Lung Cell. Mol. Physiol. 12). L869-L878.
12. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медгиз, 1986. 232 с.
13. Aschoff L. Vortrage uber Pathologie. Jena, 1925. 360 s.

Статья поступила в редакцию 1 июня 2011 г.