

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ И ПНЕВМОНИИ В ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

А. Е. Дорошенкова, Н. В. Ставицкая, Т. И. Фролова
Кубанский государственный медицинский университет

Одним из приоритетных направлений в системе противотуберкулезных мероприятий в современных условиях является выявление туберкулеза в учреждениях общей лечебно-профилактической сети из числа лиц, обратившихся за медицинской помощью [4].

Диссеминированный туберкулёз как инфекцию известной этиологии не принято относить непосредственно к интерстициальным заболеваниям [7, 9, 11]. В то же время является всё больше исследований, характеризующих клинко-рентгенологическую картину диссеминированного туберкулеза с позиций поражения интерстициальной ткани. Так, по данным Я.В. Лазаревой [3], у 25 % больных диссеминированным туберкулёзом имеется специфический процесс с преимущественным поражением перибронховаскулярного интерстиция, т.е. смешанный интерстициально-паренхиматозный вариант воспаления. Эти больные отличаются олигобациллярностью и гипоаллергией к туберкулину, что естественно затрудняет дифференциальную диагностику.

Внебольничная пневмония (ВП) – это широко распространенное заболевание с серьёзным прогнозом, характеризующееся острым воспалением, которое в 10 % случаев приобретает угрожающее жизни течение с развитием осложнений и синдрома полиорганной недостаточности. При этом у 10–30 % больных тяжелая форма не разрешается в ожидаемые сроки, и процесс приобретает тенденцию к затяжному течению. От всех случаев заболевания пневмонией затяжные формы составляют от 12 до 40 % [5]. По-видимому, частота затяжных форм пневмонии обуславливает устоявшийся вариант диагностического маршрута туберкулезного больного. В 40 % случаев легочного туберкулеза воспалительный процесс расценивается как пневмония, лечение проводится длительно (более 4 недель) и даже с коррекцией антибиотикотерапии. При этом отсутствие этиотропного лечения непременно приводит к более тяжелому течению и зна-

чительному распространению туберкулеза. И уже с серьезностью прогноза сталкиваются фтизиатры и, конечно, пациенты.

Учитывая трудности дифференциальной диагностики специфических и неспецифических поражений лёгких, многие авторы полагают, что современный уровень развития иммунологии позволяет внедрить в клиническую практику иммунопатогенетический подход для постановки нозологического диагноза [1, 8].

Адекватность реакций организма на всех этапах воспалительно-репаративного процесса регулируется с помощью межклеточных взаимодействий путём синтеза цитокинов и их рецепторов. Каждому классу клеток присущ свой спектр продуцируемых интерлейкинов. По профилю секретируемых цитокинов дифференцируют, как минимум, два варианта Т-хелперов (Th1 и Th2), которые различаются по активности в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Th1 управляют стимуляцией макрофагов (через γ -интерферон и др.) и дифференцировкой цитотоксических Т клеток CD8⁺ (через интерлейкин 2 и др.), а Th2 – реакциями В-лимфоцитов (через интерлейкины 4, 5 и др.) [2].

Известно, что при туберкулёзе у человека защита обеспечивается становлением иммунного ответа первого типа, характеризующегося выработкой цитокинов: γ -интерферона и интерлейкина 2 [10].

В этиопатогенезе внебольничной пневмонии важная роль отводится ассоциированной вирусно-бактериальной инфекции. Элиминация этих микроорганизмов обеспечивается защитными факторами иммунной системы – нейтрофилами, натуральными киллерами (NK-клетками) и Т-лимфоцитами. К медиаторам доиммунного воспаления, т.е. первой линии защиты, относятся хемокины, продуцируемые главным образом макрофагами покровных тканей и слизистых в ответ на прямое раздражение микробными продуктами. Ведущим цитокином, регулирующим функции фагоцитов, признан интерлейкин 8, который выступает в роли хемотаксического фактора, способствующего активизации нейтрофилов. Вызывая миграцию нейтрофилов в очаг проникновения патогена, он является мощным индуктором острой воспалительной реакции, развивающейся, как правило, на неспецифические агенты [12]. Установлено влияние уровня интерлейкина 8 на тяжесть, течение заболевания и формирование иммунной несостоятельности при затяжном течении тяжёлых форм ВП [6].

Цель исследования: определение уровней цитокинов, характеризующих функциональное состояние Th1- и Th2-клеток лимфоцитов у больных туберкулёзом лёгких и пневмонией на разных стадиях течения болезни.

Дорошенкова Алла Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии Кубанского государственного медицинского университета;
тел.: (861)2336661.

Ставицкая Наталия Васильевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиопульмонологии Кубанского государственного медицинского университета;
тел.: (861)2336661; e-mail: stavitskayaNV@ksma.ru.

Фролова Татьяна Ивановна, врач-пульмонолог краевой клинической больницы № 1
им. профессора С. В. Очаповского г. Краснодара;
тел.: (861)2336661.

Материал и методы. Под наблюдением находились 45 больных диссеминированным туберкулёзом легких и 48 – внебольничной пневмонией.

У всех больных и у 30 здоровых лиц проводили исследование ключевых цитокинов – γ -интерферона (γ -IFN) и интерлейкина 4 (IL4), а также классического провоспалительного интерлейкина 8 (IL8) и главного иммунорегуляторного для Th1-клеток – интерлейкина 12 (IL12). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на анализаторе «MULTISKAN ASCER» (Финляндия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Наличие взаимосвязи между группами и её достоверность оценивали с помощью статистики хи-квадрат, включающую поправку на непрерывность Иэйтса [<http://www.Biometrika.tomsk.ru>]. Различия или показатели считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Обработку полученного материала проводили с использованием программ Microsoft Excel и STATISTIKA.

Результаты и обсуждение. При анализе показателей изучаемых цитокинов в сыворотке крови больных в раннем периоде развития пневмонии прежде всего обращает внимание высокое продуцирование «классического» провоспалительного IL8: его количество превышает контрольные цифры в 12,5 раза (табл. 1). Однако если пневмония не разрешается в ожидаемые сроки, т. е. при затянувшемся течении воспалительного процесса, содержание IL8 в сыворотке крови снижается в 1,9 раза, но по сравнению с контролем остаётся ещё увеличенным в 6,5 раза. В то же время почти не изменяется количество одного из ключевых цитокинов Th2-системы – IL4. Его содержание в раннем периоде болезни увеличилось в 1,7 раза, а в отсроченном периоде превышало контрольные цифры всего в 2 раза, что соответствует

замедленной регрессии воспалительных изменений в легочной ткани.

У всех больных наблюдается умеренное увеличение γ -IFN и IL12. В раннем периоде развития пневмонии отмечается увеличение IL12 в 1,9 раза по сравнению с контролем, а в отсроченном – нарастает его концентрация в сыворотке крови и показатель увеличивается в 2,4 раза. В прогностическом плане такие изменения можно оценить положительно, поскольку, являясь «помощником» γ -IFN, он может обеспечить сдвиг соотношения Th1/Th2 в сторону Th1-иммунного ответа. Действительно, улучшение клинико-рентгенологических показателей сопровождается медленным нарастанием концентрации γ -IFN в 2,8 раза. Следует отметить, что все наблюдаемые больные с тяжелой пневмонией выздоровели.

Количественное определение IL8 в сыворотке крови у пациентов с туберкулезом легких показало, что клетки-продуценты, к которым прежде всего относятся мононуклеары крови, слабо реагируют на микобактериальную инфекцию. На раннем этапе развития болезни увеличение IL8 отмечено в 1,6 раза по сравнению с контролем (табл. 2).

Известно, что одним из ключевых цитокинов Th2-иммунного ответа является противовоспалительный цитокин IL4. Индуцируя дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-хелперные клетки, он активирует синтез IgE В-лимфоцитами и определяет таким образом гуморальный иммунитет. Полученные нами данные подтверждают положение о том, что сдвиг соотношения Th1/Th2 в пользу последних определяет слабую возможность сопротивления прогрессированию туберкулёзной инфекции и соответственно способствует развитию туберкулеза. У больных с подтверждённым в последующем туберкулёзом количество IL4 в сыворотке крови превысило показатели у здоровых лиц в 4,3 раза.

Таблица 1

Характеристика цитокинов Th1 и Th2 у больных внебольничной пневмонией в разные периоды заболевания

Этапы заболевания	Характер цитокинов и их показатели											
	IL8 (пг/мл)			IL12 (пг/мл)			IL4 (пг/мл)			γ -IFN (пг/мл)		
	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p
Ранний, до 28 дней (n=21)	226,58±0,12	177,49 32,946	<0,001 <0,001	127,2±,9	20,28 3,429	<0,001 <0,001	3,49±1,7	0,380 0,069	0,537 0,793	38,7±7,0	4,980 32,737	0,026 <0,001
Поздний, после 28 дней (n=27)	119,76±1,8	74,845	<0,001	158,5±2,9	39,318	<0,001	4,22±2,6	0,759	0,384	108,0±4,2	57,956	<0,001
Контроль (n=30)	18,16±7,0			64,8±8,7			2,04±2,5			21,4±7,4		

* Достоверность различий с контролем.

Таблица 2

Характеристика цитокинов Th1 и Th2 у больных туберкулезом легких в раннем периоде заболевания

Этапы развития болезни	Характер цитокинов и их показатели											
	IL8 (пг/мл)			IL12 (пг/мл)			IL4 (пг/мл)			γ -IFN (пг/мл)		
	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p	0/0±m	χ^2	p
Ранний (до года) (n=45)	29,4±6,0	2,656	0,103	79,07±6,0	1,415	0,234	8,9±3,7*	4,302	0,038	X 93,2±5,5	44,985	<0,001
Контроль. Здоровые лица (n=30)	18,16±7,0			64,8±8,7			2,04±2,5			21,4±7,4		

* Достоверность различий с контролем.

Особого внимания заслуживает соотношение γ -IFN и IL12 у пациентов с туберкулёзом. Главным предзнаменованием интерферонов является регуляция клеточной активности, связанная с ростом, дифференцировкой и управлением иммунным ответом. К настоящему времени установлено, что регуляторная активность по отношению к клеткам более выражена у γ -IFN, в частности, он является мощным активатором макрофагов.

Важным партнёром γ -IFN в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям считается IL12, поскольку именно его действие дополнительно требуется для выработки γ -IFN.

Процессы, инициируемые IL12, помогают идентифицировать клетки-киллеры (ЕК) – один из решающих клеточных компонентов в защитных реакциях против *M. tuberculosis*. ЕК-клетки продуцируют γ -IFN, что позволяет быстро активировать макрофаги, развернуть их микобактерицидные способности на ранних, «доиммунных», этапах туберкулёзной инфекции ещё до экспансии и дифференциации специфических Т-лимфоцитов.

В литературе имеются сообщения о том, что биологически активный IL12 продуцируют альвеолярные макрофаги, фагоцитирующие микобактерии. Вместе с тем микобактериям туберкулеза свойственно ингибировать активность макрофагов, что выражается в снижении выделения ими γ -интерферона и тогда основным источником ключевого цитокина иммунной системы становятся активированные CD4⁺ Т-лимфоциты, а уровень антигенспецифической секреции этого цитокина изменяется параллельно с микобактериальной нагрузкой.

В нашем исследовании получены следующие данные. В раннем периоде заболевания концентрация IL12 в сыворотке крови у больных туберкулёзом осталась почти на уровне нормальных показателей – увеличение отмечено лишь в 1,2 раза. Несмотря на то что «помощник» γ -интерферона не продуцировался, количество γ -IFN всё-таки достоверно увеличилось – в 4,3 раза по сравнению с контролем. По-видимому «слабые» макрофаги у больных туберкулёзом, нагруженные *M. tuberculosis*, не могут вырабатывать необходимое количество IL12, а γ -IFN как главный антимикобактериальный цитокин, очевидно, продуцируется другими клетками, но в недостаточном количестве, особенно когда возбудитель обладает повышенной агрессивностью. В таких условиях микобактериальная инфекция прогрессирует, и развивается заболевание.

Таким образом, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных иммунокомпетентных клеток и тем самым судить о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний лёгких специфической и неспецифической этиологии.

Заключение. Отличительные особенности иммунопатогенеза туберкулёза и внебольничной пневмонии обуславливают различный характер цитокинового профиля при этих заболеваниях. Достоверным показателем развития специфического туберкулёзного воспаления в лёгких может служить значительное увеличение продукции противовоспалительного цитокина IL4 и низкое содержание IL12 в сыворотке крови, что определяет усиление Th2-иммунного ответа. При внебольничной пневмонии (вирусно-бактериальной)

мощным индуктором острой воспалительной реакции является IL8 как основной фактор хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов. Содержание IL8 в сыворотке крови значительно возрастает, что существенно отличает иммунопатогенез неспецифического и специфического воспалительного процесса в лёгких. Количественные показатели ключевых цитокинов, определяющих соотношение Th1/Th2-иммунный ответ, могут учитываться как дополнительные надежные диагностические критерии в разграничении туберкулеза и пневмонии на ранней стадии заболевания.

Литература

1. Азнабаева, Л.Ф. Иммунологические особенности у больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева, Л.С. Козырева // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 2. – С. 71–73.
2. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – Т. 23. – № 2. – С. 77–79.
3. Лазарева, Я.В. Интерстициальный (лимфогенный) диссеминированный туберкулез легких: диагностические возможности компьютерной томографии / Я.В. Лазарева, В.А. Корякин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 3. – С. 20–25.
4. Мишин, В.Ю. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции / В.Ю. Мишин // Пульмонология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 270–282.
5. Синопальников, А.И. Бактериальная пневмония / А.И. Синопальников // Пульмонология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 218–256.
6. Скопинцев, М.А. Влияние факторов воспаления на течение внебольничной пневмонии / М.А. Скопинцев, О.В. Петухова // Медицина в Кузбассе. – 2004. – № 5. – С. 95–96.
7. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний / И.П. Соловьева, Ф.А. Батыров, А.Б. Пономарев, Б.Н. Федоров. – М., 2005. – 89 с.
8. Цветкова, О.А. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких / О.А. Цветкова, К.Ю. Колосова // РМЖ. – 2009. – № 14. – С. 940.
9. Costabel, U. Diffuse parenchymal lung disease / U. Costabel, J.J. Egan // Prog. Respir. Res. Basel. Karger. – 2007. – Vol. 36. – P. 2–10.
10. Pai, M. Interferon- γ release assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review / M. Pai, L.W. Riley, J.M. Jr. Coford // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol. 4. – P. 761–776.
11. Pavic, M. Non-tuberculosis systematic granulomatosis mimicking sarcoidosis but related to a specific etiology. Study of 67 cases / M. Pavic, E. Le Pape, P. Debourdeau, L. Grevon, B. Colle, H. Rousset // Rev. Med. Interne. – 2008. – Vol. 29. – P. 5–14.
12. Ringeaud J. Interleukin-4 downregulates TNF alpha-induced IL-8 production in keratinocytes / J. Pierre // FEBS. – 2005. – Vol. 579, № 18. – P. 3953–3959.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ПНЕВМОНИИ В ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

А. Е. ДОРОШЕНКОВА, Н. В. СТАВИЦКАЯ,
Т. И. ФРОЛОВА

Изучены уровни цитокинов, характеризующих функциональное состояние Th1 и Th2-лимфоцитов, у больных туберкулезом и пневмонией на разных стадиях течения болезни. Исследование ключевых цитокинов – γ -IFN и IL4, IL8 и IL12 проведено у 45 больных диссеминированным туберкулезом легким и у 48 – внебольничной пневмонией. Установлено, что при туберкулезе определяется усиление Th2-иммунного ответа: в сыворотке крови увеличивается концентрация IL4 и снижается IL12. При внебольничной пневмонии значительно возрастает содержание IL8, что существенно отличает иммунопатогенез специфического и неспецифического воспалительного процессов в легких. Количественные показатели ключевых цитокинов, определяющих соотношение Th1/Th2, могут учитываться как дополнительные диагностические критерии при разграничении туберкулеза и пневмонии.

Ключевые слова: туберкулез, пневмония, диагностика, цитокины

IMMUNOLOGICAL RESEARCH IN DIAGNOSING OF DISSEMINATED LUNG TBC AND PNEUMONIA IN GENERAL CLINICS

DOROSHENKOVA A. E., STAVITSKAYA N. B.,
FROLOVA T. I.

Cytokine levels characterizing the functional state of Th1 and Th2-lymphocytes in patients with tuberculosis and pneumonia in different stages of the disease were studied. Investigation of key cytokines – γ -IFN and IL4, IL8 and IL12 was performed in 45 patients with disseminated pulmonary tuberculosis and in 48 persons with CAP. It was found that at tuberculosis the increase of Th2-immune response is defined: in the serum the concentration of IL4 increases and that of IL12 decreases. At community-acquired pneumonia the content of IL8 increases significantly, which distinguishes immunopathogenesis of specific and non-specific inflammatory processes in the lung. Quantitative indicators of key cytokines that define the correlation between Th1 and Th2 may be considered as additional diagnostic criteria for differentiation of tuberculosis and pneumonia.

Key words: tuberculosis, pneumonia, diagnosis, cytokines

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.366-07-08

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ «СВЕЖИХ» ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

А. З. Вафин, А. Н. Айдемиров, К. И. Делибалтов, Г. А. Погосян
Ставропольская государственная медицинская академия

Лечение повреждения и стриктуры внепеченочных желчных протоков (ВЖП) становится все более значимой проблемой в гепатобилиарной хирургии. Частота повреждения желчных протоков при традиционной холецистэктомии колеблется от 0,1 до 0,5 % [3, 5], при лапароскопической холецистэктомии отмечается чаще – 0,2–3,5 % [1, 5, 8]. Небольшая доля повреждений желчных протоков приходится на другие операции, производимые в гепатодуоденальной зоне – до 0,14 %. 90 % повреждений во время первой

операции остаются незамеченными [6, 7]. Нередко хирурги, обнаружившие повреждение, самостоятельно пытаются восстановить целостность протока, не имея достаточного опыта в лечении подобных осложнений, необходимого оснащения и не владея техникой сложных операций. По-прежнему остается высокой частота стриктуры билио-билиарных и билио-дигестивных анастомозов, послеоперационной летальности [4, 9, 10].

Цель исследования – разработка оптимальной диагностической и лечебной тактики при свежих ятрогенных повреждениях внепеченочных желчных протоков.

Материал и методы. Анализированы результаты лечения 107 пациентов с ятрогенным повреждением и стриктурой внепеченочных желчных протоков. Повреждение в нашей клинике было у 16 (15 %) пациентов. 91 (85 %) больной поступил из других стационаров.

До поступления в клинику 38 (41,7 %) пациентов по поводу ятрогенного повреждения внепеченочных желчных протоков перенесли в других лечебных учреждениях до 4 и более различных хирургических вмешательств.

Результаты этих операций, предпринятых у больных со «свежей» травмой желчных протоков, как правило, были неудовлетворительными. 91 пациент направлен в клинику в сроки от 2 суток и более после операции с типичными проявлениями ятрогенного повреждения и/или стриктуры внепеченочных желчных протоков: желтухой (57 %), холангитом (38,3 %), желчным пери-

Вафин Альберт Закирович, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)717003, 89034168319; e-mail: azvafin@mail.ru.

Айдемиров Артур Насирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)717003.

Делибалтов Константин Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)718044.

Погосян Георгий Арменакович, аспирант кафедры госпитальной хирургии Ставропольской государственной медицинской академии; тел.: (8652)717003; e-mail: Galiccia@yandex.ru.