

лишь у 7 больных. Во время эндовидеоскопии и в случаях мини-лапаротомии нами проведено облучение брюшной полости ультрафиолетовым лазерным излучением. В случаях экссудативной формы туберкулеза ультрафиолетовое лазерное облучение брюшной полости проводили многократно через кварцевый световод, введенный в брюшную полость по дренажной трубке. Однократное облучение проведено 65 больным, двукратное – 6 и трехкратное – 3. Мини-лапаротомия была выполнена при адгезивной форме туберкулеза (19 больных), им также в комплексном лечении местно было использовано лазерное УФ-облучение.

Эндоскопические исследования толстой кишки проведены 8 пациентам. В 3-х случаях из-за сужения просвета кишки в следствие спазма, отека слизистой оболочки исследовать кишечник удалось до дистальных отделов сигмовидной кишки и выявила смазанность, изменения сосудистого рисунка по типу «бульжностной», «недоскладчатость», ригидность стенок, а также множественные язвы от 0,5 до 2,7 см., покрытые фибрином. В остальных 5 случаях проведена фиброколоноскопия на всем протяжении. При этом были обнаружены язвы на всем протяжении, гиперемия и отечность слизистой оболочки, «недоскладчатость», со смазанным сосудистым рисунком, ригидность стенок на ограниченных участках, местами имелись бугристые разрастания. У всех обследованных указанным путем пациентов при гистологическом исследовании биоптата выявлена туберкулезная этиология поражений. Из 8 больных с туберкулезным поражением толстой кишки у 2 пациентов пальпировалось опухолевидное образование в брюшной полости: в одном случае по ходу восходящей ободочной кишки, а в другом – в проекции селезеночной кривизны ободочной кишки. В обоих случаях была выполнена лапаротомия, при которой было выявлено опухолевидное поражение указанных отделов кишечника. Им выполнено удаление опухоли в пределах здоровых тканей с восстановлением непрерывности кишечника и при гистологическом исследовании препаратов обнаружено туберкулезное поражение кишечника. Лапаротомия также была выполнена еще двум другим пациентам, у которых подозревали опухоли верхнего этажа брюшной полости. Во время операции были удалены увеличенные и мягкой консистенции парапанкреатические и парааортальные лимфатические узлы. Гистологическое исследование пораженных лимфатических узлов показало туберкулезное поражение их.

По результатам проведенных исследований патоморфологически у больных с асцитической формой туберкулеза развивалось экссудативно-пролиферативное воспаление с образованием просовидных высыпаний на серозных оболочках и в паренхиматозных органах, а также накоплением жидкости в брюшной полости довольно в большом количестве. У части больных специфическое воспаление протекало в виде язв и инфильтратов слизистых оболочек и подслизистых слоев полых органов. Иногда воспалительный процесс носил опухолевидный характер. Источником инфекции в 28 случаях послужил туберкулез легких. До появления абдоминальных жалоб больные наблюдались по поводу указанного поражения в специализированных учреждениях. У остальных 65 больных, в основном, источниками инфекции, по видимому, явились остаточные очаги первичного инфицирования в лимфоидном аппарате желудочно-кишечного тракта, туберкулезный сальпингоофорит с эндометритом, а также лимфогематогенный занос из других нераспознанных первичных очагов. Полное разрешение специфического поражения органов брюшной полости достигнуто у 86 больных. При 1,5-2 годичных наблюдениях накопление жидкости не отмечено, признаки эндотоксикоза не имелись, симптомы характерные для абдоминального туберкулеза отсутствовали. Обратное развитие специфического воспалительного процесса органов брюшной полости у 24 пациентов было подтверждено путем повторного выполнения лапароскопии. При этом, кроме умеренно выраженного спаечного процесса, других признаков воспаления париетальной и висцеральной брюшины не были выявлены.

У 8 пациентов сохранились признаки абдоминального туберкулеза в сочетании с легочными проявлениями. Всего умерло 3 больных: один пациент скончался от гнойного перитонита вследствие несостоятельности межкишечного анастомоза после гемиколэктомии; а двое других – в связи с легочными осложнениями и тяжелым эндотоксикозом.

Выводы. Абдоминальный туберкулез может протекать без поражения легких, являться осложнением легочных форм, либо развиваться одновременно с поражением легких; абдоминальный

туберкулез характеризуется многообразием клинических проявлений, может протекать под маской хронических воспалительных заболеваний органов брюшной полости; для своевременной диагностики абдоминального туберкулеза важное значение имеет эндоскопические методы. Эндоскопия, в частности, лапароскопия позволяет с большой достоверностью вести дифференциальную диагностику между абдоминальным туберкулезом (экссудативная форма) и канцероматозом органов брюшной полости; Ультрафиолетовой лазерное облучение органов брюшной полости под контролем видеопалароскопии в комплексном лечении больных с абдоминальным туберкулезом дает вполне удовлетворительные результаты и является весьма перспективным направлением.

Литература

1. Абрамовская А.К. Актуальные проблемы внелегочного туберкулеза. – Минск, 1995. – С. 67 – 68.
2. Долгушина Л.М. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза женских половых органов: Метод. реком. – М., 1987.
3. Колачевская Е.Н. Туберкулез женских половых органов. – М., 1996.
4. Ломаченков В.Д., Касумьян С.А. // Пробл. туб. – 1998. – №1. – С. 54–55.
5. Семеновский А.В. и др. // Пробл. туб. – 1999. – №3. – С. 36.
6. Bellicer L. et al. // Med. Trop. – 1987. – Vol. 47, №3. – P. 249.
7. Jorqe A.D. // Endoscopy. – 1984. – Vol. 16, №1. – P.10-12.
8. Mantovani A. et al. // Minerva ginec. – 1998. – Vol. 50. №3. – P. 93–96.
9. Palmer R. et al. // J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 1980. – Vol. 9, №6. – P. 713–719.

УДК 616.24-002.5:616.9-06

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СИСТЕМЫ HLA У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л.И. АРЧАКОВА*

На протяжении многих столетий туберкулез легких остается одной из самых распространенных инфекций в мире и до настоящего времени занимает ведущее место в структуре смертности. Согласно данным ВОЗ, ежегодно от туберкулезной инфекции умирает до 3 млн., а заболевает 8 млн. человек. На основании этиопатологических характеристик выделяют наследственные и средовые заболевания. По критерию участия в возникновении и развитии генетических факторов можно разделить болезни на моногенные, хромосомные и мультифакториальные. Мультифакториальные заболевания – болезни с наследственным предрасположением. В формировании этих болезней принимают участие генетические и средовые факторы. Эффективность лечения больных туберкулезом легких зависит от различных факторов, в том числе от наличия лекарственной устойчивости микобактерий и степени иммунной недостаточности человека.

Следует отметить, что тяжесть течения специфической инфекции и выраженность иммунной недостаточности не у всех пациентов бывает одинаковой [2,7]. В число первых генов – кандидатов на роль наследственных факторов восприимчивости к туберкулезу гены HLA попали из-за участия продуктов генов главного комплекса гистосовместимости во всех без исключения иммунных реакциях [1]. А благодаря такому важнейшему свойству как экстремальный аллельный полиморфизм, система HLA является «мощным механизмом варибельности и естественного отбора» человека как вида и позволяет ему противостоять эволюционирующему множеству патогенов [5]. Полиморфизм системы HLA, помимо ранее установленного межрасового и межэтнического различия, имеет также и внутриэтнические различия. По данным польских исследователей [8], наиболее высокий риск заболевания туберкулезом связан с аллелем HLA-DRB* 16. В работах Кондаковой М.Н. (2006) было подтверждено, что наличие 16 аллеля DRB* ассоциируется с восприимчивостью к туберкулезу органов дыхания (ТОД) у подростков, а идентификация 01,07 или 13 специфичностей напротив характеризуется как фактор, определяющий резистентность к данной инфекции.

* Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий

Возможность надежно определять группы риска в возникновении и неблагоприятном течении туберкулеза органов дыхания очень важна и связана с идентификацией генов, от которых зависит резистентность организма человека к туберкулезной инфекции, в частности генов II класса главного комплекса гистосовместимости локусов HLA-DQB1* и HLA-DRB1*.

Цель – изучение частоты встречаемости генетических маркеров у больных с различным течением ТОД.

Материал и методы. Для изучения влияния генетических параметров на течение ТОД проведено молекулярное генотипирование аллелей локусов HLA-DQB* и HLA-DRB* методом полимеразно-цепной реакции (PCR-SSP) с использованием панели отечественных праймеров фирмы «ДНК-технология» (Москва, Институт иммунологии) при участии лаборатории РосНИИ гематологии и трансфузиологии у 100 больных ТОД. Сравнительный анализ гена HLA-DRB* был осуществлен у 434 здоровых людей, при этом у 88 проведено одновременное изучение аллельных вариантов локуса HLA-DQB*. Больные ТОД, так же как и здоровые люди были славянской национальности, проживали в Северо-Западном регионе России. В зависимости от клинического течения все разделены на две группы: I гр.– 58 (впервые выявленные больные инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 42 пациента с фиброзно-кавернозным (ФКТ) или прогрессирующим течением ИТЛ с тенденцией к формированию ФКТ (II гр.) старше 18 лет.

У пациентов I группы незначительные симптомы интоксикации регистрировали у 2/3 больных. Кашель беспокоил 31,0% больных, одышку отмечали у единичных больных. При аускультативном исследовании у 50,0% пациентов выслушивали ослабленное или жесткое дыхание и катаральные явления. В клиническом анализе крови лейкоцитоз более $10 \times 10^9 / л$ фиксировали у 15,5%, СОЭ более 31 мм/час – у 20,7%. У всех пациентов II группы на момент обследования отмечали симптомы интоксикации различной степени, в т.ч. выраженные – более чем у половины больных. Понижение аппетита, слабость, потливость в течение дня и ночные поты определяли у 66,6% больных. Респираторные нарушения в виде кашля наблюдали у 54,8%, в т.ч. с выделением мокроты слизисто-гнойного характера до 30-50 мл в сутки; одышку регистрировали у трети пациентов. Локальные признаки болезни с изменением характера дыхания и различных катаральных явлений были выявлены также у всех больных этой группы. Лейкоцитоз более $10 \times 10^9 / л$ отмечен у 21,4%, ускорение СОЭ определяли у половины пациентов.

Таблица 1

Рентгенологическая характеристика больных

Группы наблюдения	n	Распространенность по сегментам			
		1-3 сегмента		> 3 сегментов	
		Абс.	%	Абс.	%
I	58	26	44,8	32	55,2
II	42	10	23,8	32	76,2
всего	100	36	36	64	64

Таблица 2

Распределение аллелей локуса HLA-DQB1* у больных и здоровых (%)

Аллель локуса HLA-DQB1*	Здоровые n=88	Больные туберкулезом n=100
02	31,8	25,0
03	61,4	50,0
04	3,4	5,0
05	29,5	42,0*
06	46,6	42,0

p<0,04 по сравнению со здоровыми лицами

У лиц II группы преобладали двусторонние изменения, поражение 3-х сегментов – у 76,2% против 55,2% у больных с впервые выявленным ИТЛ (табл.1). У 84,5% пациентов I группы регистрировали бактериовыделение (у 97,9% подтверждено культуральным методом); лекарственную устойчивость – у 64,5%. Все лица II группы являлись бактериовыделителями (культуральным методом подтверждено у 97,6%), лекарственная устойчивость – у 92,7%. При анализе результатов использованы методы непараметрической статистики с определением χ^2 с поправкой Йетса. Показатель

относительного риска (RR) определяли методом Вульфа [6]. Показатель $RR>1$ принимали за значимый, если $RR<0,5$, ассоциацию расценивали как достоверно отрицательную.

Результаты. Данные генетического типирования частот встречаемости аллелей локуса HLA-DQB1* у больных туберкулезом легких и здоровых людей представлены в табл. 2.

Таблица 3

Частота встречаемости специфичностей гена HLA DQB1 у больных двух групп и здоровых лиц (%)

Аллель	2	3	4	5	6
n=88 группа здоровых людей					
%	31,84	61,4*	3,4	29,5+	46,6
n=58 I гр					
%	29,3	53,4	5,2	34,9	44,8
n=42 II гр					
%	21,4	40,5*	4,8	52,4+	42,0

*p<0,03, +p<0,001 – достоверно между группами

Сопоставление результатов показало, что у больных ТОД значительно чаще встречается 05 аллель (42,0%, p<0,04) по сравнению со здоровыми лицами (29,5%), %, несколько реже (не достоверно) фиксировали 03 специфичность. Относительный риск (RR) заболеть туберкулезом у здоровых лиц – носителей 05 аллеля равен 2,63. Необходимо отметить, что данную наследственную компоненту (табл. 3) идентифицировали чаще у больных с более тяжелым течением туберкулеза легких: 52,4% против 34,9% в I группе и 29,5% (p<0,05) у здоровых людей, при относительном риске (RR) неблагоприятного течения у заболевших носителей 05 аллеля, равному 2,62. В то же время отличительной чертой распределения специфичностей в этой же группе была достоверно более редкая регистрация 03 аллеля – 40,5% против 61,4% у здоровых, показатель RR составил 0,43.

Таблица 4

Распределение аллелей локуса HLA-DRB* у больных и у здоровых лиц (%)

Аллель локуса HLA-DRB1*	Здоровые n=434	Больные туберкулезом n=100
01	23,7%	26,0%
03	19,1%	11,0%
04	21,2%	21,0%
07	27,6%	19,0%
08	6,5%	8,0%
09	2,1%	5,0%
10	2,3%	2,0%
11	22,1%	24,0%
12	4,6%	5,0%
13	23,0%	21,0%
14	3,2%	1,0%
15	28,3%	23,0%
16	6,9%	18,0%*

p<0,05 по сравнению со здоровыми

Распределение аллелей локуса HLA-DRB1* у больных ТОД см. в табл. 4. Анализируя результаты, можно сказать, что 16 аллель более часто встречается у больных ТОД (18,0% против 6,9% у здоровых, p<0,05). Относительный риск (RR) заболеть туберкулезом у здоровых лиц – носителей 16 специфичности равен 2,95.

При сравнении встречаемости аллелей локуса HLA DRB1* (табл.5) в группах больных ТОД и здоровых доноров налицо отсутствие достоверных различий в частоте регистрации генетических маркеров системы HLA – DRB* в группе здоровых и больных впервые выявленным ИТЛ. У лиц с неблагоприятным течением инфекции (II группа) достоверно более часто идентифицировали 16 специфичность (30,9% против 8,6% и 6,9%). При относительном риске (RR) развития прогрессирующего течения туберкулеза у заболевших носителей 16-аллеля, равному 6,03.

Таблица 5

Частота встречаемости аллелей гена HLA DRB1* у больных двух групп и здоровых доноров

Аллель	1	3	4	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
n=434 группа здоровых людей													
%	23,7	16,1	21,2	27,6*	6,5	2,1	2,3	22,1	4,6	23,0	3,2	28,3	6,9+
n=58 I гр													
%	27,6	10,3	17,2	25,9	10,3	10,3	0	27,6	5,2	24,3	1,7	22,4	8,6+
n=42 II гр													
%	23,8	11,9	26,2	11,9*	9,5	2,4	4,8	21,4	4,8	14,3	0	23,8	30,9+

* p<0,05, +p<0,004 – достоверно между группами

Среди больных ФКТ и прогрессирующим ИТЛ реже отмечали такие генетические маркеры, как 07 (11,9%, $p < 0,04$) и 13 (14,3%). В группе здоровых эти аллели регистрировали в 27,6% и 23,0%. Величина относительного риска RR составила 0,35 и 0,55. Проведенное исследование позволяет предположить наличие связи между генетически детерминированными признаками и развитием проявлений туберкулеза легких у взрослых.

Выводы. С 05 аллелем локуса HLA-DQB1* связан риск развития ТОД (RR составил 2,63) и неблагоприятное его течение ($RR - 2,62$). 16 аллель HLA DRB1* положительно ассоциируется с заболеванием туберкулезом ($RR - 2,93$), определяет и неблагоприятное течение инфекции ($RR - 6,03$). Более благоприятное течение характерно для пациентов, имеющих в генетическом паспорте с 07 и 13 специфичности локуса HLA DRB1* ($RR - 0,35$ и 0,55) и 03 HLA-DQB1* ($RR - 0,43$).

Литература

1. Ант А.С. // Проблемы туберкулеза. – 2001. – №7. – С. 65.
2. Еремеев В.В. Майоров К.Б. // Проблемы туберкулеза. – 2002. – №3. – С. 54–57.
3. Кондакова М.Н. Автореф... докт. мед. наук, СПб., 2006
4. Кондакова М.Н. и др. // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внегочного туберкулеза: Науч. труды Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2006. – С.274–277.
5. Маянский Н.А., Маянский А.Н. // Иммунол. – 2006. – №1. – С.43–46.
6. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний: Уч.-метод. пос. /Под ред. В.Н.Шабалина. – М., 1994.
7. Новицкий В.В. и др. // Иммунол. – 2006. – №2. – С.76.
8. Dubaniewicz A. et al. // Int. J. Infect. Diseases. – 2000. – Vol.4, №3. – P. 129–133.

УДК 616.24-073.43

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ БРОНХОФОНОГРАФИИ

А.А.ГУСЕЙНОВ, К.М.О.МИНКАЙЛОВ, С.Б.БАШИРОВА, Э.А.ХАНОВА, А.Н.КЕРИМОВА*

Обструктивные заболевания легких, в частности бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются проблемой медицины. По данным ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ будет на 5-м месте по потерям, связанным с преждевременной смертью от заболевания и нетрудоспособностью, связанной с тяжестью болезни [1]. За последние 30-40 лет значительно возросла распространенность БА и ущерб от этой болезни [2].

Превалирует диагностика в поздних стадиях заболевания, когда самые современные программы не в состоянии тормозить неуклонное прогрессирование болезни. Сложности возникают при сочетании БА и ХОБЛ. Функциональные исследования, документирующие доклиническую стадию, трудоемки и недоступны для широкого применения, что приводит к тотальной гиподиагностике. Данные физического обследования при ОЗ недостаточны для установления диагноза. Они дают лишь ориентиры для дальнейшего направления диагностического исследования с применением инструментальных и лабораторных методов [1].

Ведущее значение в диагностике ОЗ имеет исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Общепринятыми методами регистрации бронхиальной обструкции (БО) являются спирометрия и пневмотахометрия, проведенные во время форсированного экспираторного маневра. Основным критерием, определяющим БО является падение показателей ОФВ₁ (<80% от должных величин) и ОФВ₁/ФЖЕЛ (<70%). Дифференциальная диагностика БА и ХОБЛ основана на интеграции данных основных клинических, функциональных и лабораторных тестов. Так как не существует надежного лабораторного маркера, позволяющего дифференцировать эти две болезни. Решающим в дифференциальной диагностике является определение обратимости БО, характерной для БА и отсутствие ее (неполная обратимость) – свойственной ХОБЛ [1]. Однако и этот показатель не всегда является определяющим.

Например, в исследовании IPPVT, включавшем около 1000 больных ХОБЛ, средний прирост показателя ОФВ₁ в ответ на β_2 -агонист составил около 15%, а у трети больных был >20% [3].

Поиск новых функциональных методов исследования БО является актуальной задачей, так как многие из существующих недоступны для широкого применения.

Одним из перспективных, на наш взгляд, является метод бронхофонографии (БФГ), основанный на регистрации и анализе временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, разработанный В.Г.Малышевым и соавт. [41]. С помощью компьютерно-диагностического комплекса «Паттерн» (КДК) производится съем и обработка данных для расчета количественных показателей, характеризующих респираторный цикл: $АРД$ – акустический эквивалент работы дыхательных мышц в различных частотных диапазонах ($АРД_0 - 0,2-1,2$ кГц – «нулевой» или низкочастотный диапазон, $АРД_1 - 1,2-12,6$ кГц общий, $АРД_2 - 5,0-12,6$ кГц – высокочастотный, $АРД_3 - 1,2-5,0$ кГц – среднечастотный диапазоны соответственно), выраженный в мДж. K – коэффициент, отражающий те же параметры в относительных единицах: $K_1 = АРД_1 / АРД_0 \times 100$ – отражает весь спектр частот, $K_2 = АРД_2 / АРД_0 \times 100$ – высокочастотный диапазон, $K_3 = АРД_3 / АРД_0 \times 100$ – среднечастотный диапазон.

КДК рекомендован к постановке на производство и применению в медицинской практике комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол N4 заседания комиссии по аппаратам, приборам и инструментам от 28.04.2000 г).

Цель исследования – изучение возможности применения БФГ в дифференциальной диагностике БА и ХОБЛ.

Материал и методы. Обследованы 91 больной БА (средний возраст – $45,63 \pm 1,6$ лет) и 62 больных ХОБЛ ($60,39 \pm 1,35$ лет). Всем больным проводились спирографические и бронхофонографические исследования. Согласно основным классификациям (1), на основании показателя объема форсированного выдоха за первую секунду, все больные были распределены по степеням тяжести. Группа больных БА включала 10 человек легкой степени тяжести (1 ст), 26 – средней степени (2 ст) и 55 – тяжелой степени (3 ст). Группа ХОБЛ – 4, 18 и 40 больных соответственно. Кроме того, 59 больным БА и 11 – ХОБЛ была проведена бронходилатационная проба (БДП) с симпатомиметиками (беротеком) по общепринятой методике [5]. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (ЗЛ). Бронхофонографическое исследование проводили при спокойном и форсированном дыхании.

Таблица 1

Показатели акустической работы дыхания $АРД$ (мДж) и K исследуемых групп

Показатели	БА (n = 91)	ХОБЛ (n = 62)	М-У (р)
ИР $АРД_0$	455,47-1589,6 1587,06-2342,39	288,17-587,5 1195,54-1893,07	0,000* 0,000*
ИР $АРД_1$	42,66-313,2 637,66-1296,6	37,52-148,5 571,47-1092,89	0,013* 0,098
ИР $АРД_2$	2,95-17,7 57,42-135,84	1,06-3,8 31,4-101,2	0,000* 0,002*
ИР $АРД_3$	36,66-300,7 571,19-1188,97	35,6-146,0 518,92-1004,55	0,021* 0,160
ИР K_1	9,21-23,4 31,76-66,17	10,66-26,6 31,6-68,76	0,115 0,371
ИР K_2	0,478-1,436 3,006-6,976	0,366-0,617 2,313-6,068	0,000* 0,103
ИР K_3	8,36-21,6 29,45-58,69	10,05-26,17 29,42-64,65	0,068 0,302
95% ДИ $АРД_0$	753,9-1285,3 1773,1-2243,5	338,6-548,1 1390,1-1819,7	
95% ДИ $АРД_1$	102,8-205,2 793,1-1068,6	53,7-105,2 685,9-982,0	
95% ДИ $АРД_2$	4,7-12,3 76,6-110,3	1,4-2,6 47,5-83,4	
95% ДИ $АРД_3$	88,8-190,3 705,1-971,9	52,3-103,7 661,0-845,2	
ИПК	1,1-4,0	1,47-7,71	0,048*

Примечание: ИР – интерквартильный размах показателей работы дыхания (значения 25-го и 75-го процентилей), 95% ДИ – доверительный интервал показателей работы дыхания, М-У (р) – сравнение по критерию Манна-Уитни (* – статистически значимые различия между показателями больных БА и ХОБЛ). В числителе – показатели при спокойном дыхании, в знаменателе – при форсированном.

Вели записи не менее 3 дыхательных циклов при каждом режиме. При выполнении БФГ-теста обязательным было выполнение условий: отсутствие посторонних звуков в помещении в

* Дагестанская ГМА, Махачкала