

## ФТИЗИАТРИЯ – ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

### КОЖНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛЕГОЧНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ФГБУ УНИИФ МИНЗДРАВА РОССИИ

Пацюк А.О., Колчанов М.А., Тюлькова Т.Е.

ФГБУ УНИИФ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия

Пацюк Алексей Олегович - студент лечебного факультета ФГБОУ ВО УГМУ, 510 группа

Колчанов Максим Андреевич - студент лечебного факультета ФГБОУ ВО УГМУ, 510 группа

Тюлькова Татьяна Евгеньевна – ведущий научный сотрудник ФГБУ УНИИФ Минздрава России

**Аннотация.** Широкое применение инновационного метода диагностики туберкулеза с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, диаскинтест) в течение ряда лет привело к появлению мнений о его недостаточной специфичности и чувствительности. Цель: изучение результатов кожной гиперчувствительности замедленного типа у пациентов туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ УНИИФ Минздрава России в совокупности с лабораторными показателями, оценивающими состояние иммунной системы.

Нами были проанализированы истории болезни пациентов, находившихся на лечении в период с февраля по август 2016 года. Группы были сформированы по результатам кожного теста с АТР. В первую группу включены пациенты, имеющие отрицательный результат кожного теста с АТР (n=8), во вторую отнесены пациенты с положительными результатами

Диаскинтеста (n=33). Мы выявили, что результаты кожного теста не зависят ни от объемов поражения легочной ткани, ни от уровня иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов, моноцитов) и белковых фракций. В обеих группах описаны гранулемы с различными типами тканевых реакций. При имеющихся гистоморфологических признаках активности туберкулезных гранул в обеих группах, результаты теста с АТР значительно различались: от отсутствия чувствительности до повышения ее.

**Ключевые слова.** Повышенная чувствительность замедленного типа, гистологические морфологические признаки, химиотерапия, белковый состав крови, активность туберкулезного воспаления

SKIN TESTES HYPERSENSITIVITY OF THE SLOWED-DOWN TYPE AT PATIENTS OF TUBERCULAR PULMONARY AND SURGICAL UNIT OF URAL RESEARCH INSTITUTE FOR PHTHISIOPULMONOLOGY

Patsyuk A.O., Kolchanov M.A., Tyulkova T. E.

Ural Research Institute for Phthisiopulmonology Ministry of Public health of Russian Federation

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

**Summary.** Broad use of an innovative diagnostic method of tuberculosis with allergen tubercular recombinant (the Pacific Rim, a diaskintest) led to emergence of opinions on its insufficient specificity and sensitivity for a number of years. Purpose: studying of results of a dermal hypersensitivity of the slowed-down type at patients of tubercular pulmonary and surgical unit of Ural Research Institute for Phthisiopulmonology in total with the laboratory indicators estimating a condition of immune system.

Case histories of the patients who were on treatment during the period from February to August, 2016 were analyzed. Groups are created by results of the dermal test with the Pacific Rim. The first group included the patients having negative result of the dermal test with Allergen Tubercular Recombinant (n=8) in the second patients with positive takes of the Diaskintest (n=33) are carried. We

taped that results of the dermal test don't depend on volumes of a lesion of a pulmonary tissue, level of lymphocytes, monocytes, protein fractions. In both groups granulomas with various types of fabric reactions are described. At the available histological and morphological features of activity of tubercular granulomas in both groups, test results considerably differed from the Pacific Rim: from lack of sensitivity before its rising.

**Keywords.** A hypersensibility of the slowed-down type, histological morphological features, a chemotherapy, albuminous structure of a blood, activity of tuberculosis

Широкое применение инновационного метода диагностики туберкулеза с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, диаскинтест) в течение ряда лет привело к появлению мнений о его недостаточной специфичности и чувствительности [7]. Одной из причин этого, надо полагать, могут быть дефекты самого возбудителя *Mycobacterium tuberculosis*, у которого в RD1-регионе находятся белки ESAT-6/CFP-10. По мере развития микробиологии появляются сообщения о наличии подобных белков у других микобактерий [4,7]. Другая сторона проблемы – неспособность иммунной системы человека (хозяина) распознать указанные антигены. Проба с АТР, как и с туберкулином, является классическим примером иммунологической реакции IV типа [3], позволяющей определять сенсibilизированные к вводимым антигенам Т-лимфоциты [8], т.е. оценить клеточное звено иммунной системы. При отсутствии иммунологической лаборатории оценить состояние иммунной системы возможно по ориентировочным тестам: определение относительного и абсолютного процента лимфоцитов с описанием их морфологии, оценке кожных тестов с туберкулином и др.[9], белкам сыворотки [10].

**Целью** нашего исследования явилось изучение результатов кожной гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у пациентов туберкулезного легочно-хирургического отделения ФГБУ УНИИФ Минздрава России в

совокупности с лабораторными показателями, оценивающими состояние иммунной системы.

**Материалы и методы.** Нами были выполнены ретро- и проспективное исследования. Объектом изучения явились пациенты хирургического отделения для больных туберкулезом легких, находящиеся на лечении в период с февраля до августа 2016 года. Больные туберкулезом поступали из всех регионов курации ФГБУ УНИИФ Минздрава России для оперативного вмешательства. Группы были сформированы по результатам теста с АТР. Критерием исключения явилось наличие ВИЧ-инфекции. В первую группу были включены пациенты, имеющие отрицательный результат кожной ГЗТ с АТР (n=8), во вторую группу были отнесены пациенты с положительными результатами теста с АТР (n=33). Группы сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов в изучаемых группах составил  $38,75 \pm 13,3$  и  $35,09 \pm 9,6$  лет соответственно,  $p > 0,05$ . Лабораторные исследования проводились при поступлении в отделение, до назначения кожных тестов. Кожные тесты проводились перед оперативным вмешательством.

При статистической обработке оценивались интервальные и дискретные (типа да\нет) показатели. Данные обработаны при помощи компьютерной программы Biostat. Рассчитывали среднее значение (M) и отклонение среднего (s), критерий Пирсона ( $\chi^2$ ), t-критерий Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони, относительный риск (RR) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Гипотеза о равенстве средних отвергалась при  $p < 0,05$ , а 95% ДИ не содержал внутри интервала единицу.

**Результаты и обсуждение.** В нашем исследовании большинство пациентов было выявлено при профосмотре (по 87,5% в обеих группах) и характеризовалось наличием у них небольших объемов поражения легочной ткани (см.табл.1). При этом достоверных отличий между группами не доказано (см.табл.1)

По данным таблицы 1 в обеих группах преобладали ограниченные процессы с поражением 1-3 сегментов легких. Среди клинических форм

туберкулеза легких первоначально преобладал инфильтративный во 2-ой ( $p=0,011$ ) и 1-ой группах ( $p=0,180$ ) (см.табл.2).

По данным таблицы 2 обращало внимание отсутствие кавернозных форм у пациентов 1-ой группы и их незначительная доля в структуре у пациентов 2-ой группы ( $p=0,718$ ). В процессе проведения химиотерапии удалось добиться отграничения туберкулезного воспаления с формированием туберкулом у 5 из 8 человек 1-ой группы и 22 из 33 – во 2-ой (62,5% и 66,7%,  $p>0,05$ ).

Первоначально бактериовыделение диагностировалось в 62,5% и 66,7% случаев ( $p=0,831$ ) и сохранялось до оперативного вмешательства у 25% и 33,3% человек соответственно,  $p=0,940$ .

При анализе историй болезни указанного контингента мы констатировали факт длительного проведения специфической химиотерапии. В 1-ой группе этот период составил 60 – 1200 доз (326,8+370,3 доз), а во 2-ой группе – 60-2840 доз (551,0+701,2 доз) (95% ДИ: -41,22; 26,32). На момент поступления в хирургическое отделение пациенты получали лечение по 1/3 режиму химиотерапии в изучаемых группах в 50% и 33,3% случаев, а по IV/V режимам – в 50% и 66,7% соответственно,  $p>0,05$ .

По анамнезу заболевания, никто из исследуемых в обеих группах не имел клинических признаков иммунокомпроментации.

Нами было выявлено, что все пациенты 2-ой группы имели гиперэргическую реакцию на пробу с АТР (18,4±4,8мм), из них 7 (21,2%) - дополнительно предъявляли жалобы на локальный отек до 10 см в месте введения АТР, наличие лимфангоита или лимфаденита или везикулеза или пузыря с напряженной крышкой. Помимо свидетельства о присутствии в организме антигенов ESAT-6\CFP-10, это, по-нашему мнению, могло быть следствием аллергической перестройки организма. Последнее подтверждалось незначительным увеличением уровня эозинофилов, выявляемых в клеточном составе периферической крови (см.табл.3).

По данным табл.3, уровни лимфоцитов и моноцитов, как иммунокомпетентных клеток, ответственных за формирование гранулем, не отличались в изучаемых группах. Кроме того, нами была зафиксирована тенденция к увеличению эозинофилов у пациентов 2-ой группы ( $p=0,049$ ), что, на наш взгляд, могло быть причиной гиперергической реакции на АТР. При этом следует подчеркнуть, что аллергические реакции извращают иммунный ответ на микобактериальные антигены, изменяя качественный состав гранулем, как ограничительного барьера и формируют риск распространения туберкулезной инфекции [8].

Косвенные показатели, оценивающие состояние иммунной системы, преимущественно гуморального звена, не имели достоверных отличий (см.табл.4). По данным табл.4 все показатели протеинограммы не отличались у пациентов изучаемых групп.

При гистоморфологическом исследовании основных компонентов гранулемы (см.табл.5) достоверных отличий между изучаемыми группами не было выявлено, за исключением некоторого снижения частоты встречаемости вала из специфических клеток отмечалось преимущественно у пациентов 1-ой группы ( $p>0,05$ ). Эозинофилы не выявлены ни у кого в исследуемых группах.

По данным табл.5 мы обратили внимание, что патогномичный признак для туберкулезной гранулемы (казеозный некроз) регистрировался у подавляющего большинства пациентов в обеих группах [2]. В то время как, обнаружение гигантских клеток Лангханса выявлялось у меньшего числа пациентов (см.табл.5) обеих групп ( $p>0,05$ ). А.Н.Маянский рассматривал туберкулезную гранулему как третичный иммунный орган [6]. Снижение и/или отсутствие многоядерных клеток Лангханса изменяет состав гранулем за счет меньшего привлечения в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток. Вместо продуктивных развиваются экссудативные или альтеративные тканевые реакции, не способные ограничить распространение МБТ. Следовательно, отсутствие или низкий уровень клеток Лангханса

является маркером дисфункции иммунной системы. Нами было отмечено, что в обеих изучаемых группах отсутствовали лица с иммунокомпроментацией: наличие у пациента вируса иммунодефицита являлось критерием исключения. Других проявлений вторичных иммунодефицитных состояний, кроме туберкулеза, отмечено не было. Несмотря на длительную химиотерапию, обнаруживались гистологические признаки, свидетельствующие об активности специфического (туберкулезного) воспаления у значительного большинства исследуемых пациентов в обеих группах ( $p > 0,05$ ) и сопровождалось поражением бронхов у равного количества пациентов обеих групп, наличием у них распада ( $p > 0,05$ ). Соответственно, при отрицательном результате пробы с АТР, возможно наличие активных форм туберкулеза, что подтверждено данными литературы [1, 5].

Бактериологическое исследование обнаруживало наличие МБТ культуральным методом только в единичных случаях в обеих группах (95% ДИ 0,319; 10,254). При этом молекулярно-генетическое исследование позволяло выявлять ДНК МБТ у большего числа пациентов (6 из 8 человек в 1-ой группе и 23 из 33 больных во 2-ой группе, 95% ДИ 0,291; 5,303). Лекарственная устойчивость подтверждалась в обеих группах (87,5% и 60,6% случаев, соответственно, 95% ДИ 0,494; 26,444).

**Вывод.** Таким образом, результаты кожной ГЗТ не зависят от состояния иммунной системы и не отражают состав гранулем. Несмотря на значительные количества принятых доз соответствующих режимов химиотерапии, сохранялись признаки активности туберкулезного воспаления (по данным гистоморфологических признаков) в обеих группах.

Таблица 1

## Протяженность поражения легочной ткани при туберкулезе

Количество сегментов	1-я группа (n=8)		2-я группа (n=33)		p
	n	%	n	%	
1-2 сегмента	5	62,5	29	87,8	0,810
3 сегмента	2	25	0	0	0,076
более 3 сегментов	1	12,5	4	12,2	0,568
итого	8	100	33	100	

Таблица 2

## Клинические формы туберкулеза при взятии пациентов на учет

Клинические формы	1-я группа (n=8)		2-я группа (n=33)		p
	n	%	n	%	
Инфильтративная	7	87,5	26	78,8	0,956
Туберкулома	1	12,5	4	12,2	0,925
Кавернозная	0	0	3	9	0,718
итого	8	100	33	100	

Таблица 3

## Показатели лейкоформулы пациентов

параметры	1 группа (n=8)	2 группа (n=33)	ДИ
Лейкоциты	6,5±2,0	7,6±5,2	-4,951;2,715
Нейтрофилы	53,8±10,3	49,1±9	-2,623; 12,020
Лимфоциты	34,0±11,8	36,2±10,3	-10,64;6,237
Моноциты	9,1±1,9	8,8±3,5	-2,207;2,907
Эозинофилы	2,7±1,0	3,54±1,0	-1,597;-0,002

Таблица 4

## Показатели протеинограммы

параметры	1 группа (n=8)	2 группа (n=33)	95% ДИ
общий белок	70,6±4,6	68,5±6,5	-2,844;7,044
альбумины	58,4±3,7	60,0±6,8	-6,666;3,486
глобулины	24,7±10,4	20,6±13,2	-6,012;14,210
альбумино-глобулиновый индекс	1,33±0,5	1,2±0,8	-0,478;0,731
α1-фракция	4,1±0,3	4,1±0,9	-0,657;6,576
α2-фракция	10,1±0,5	9,5±2,0	-0,034;1,435
β1-фракция	5,6±0,5	5,6±1	-0,745;7,457
β2-фракция	5,6±0,3	4,8±1,4	-0,069;1,669
γ-фракция	16,0±2,7	16,0±3,6	-2,745;2,745



Таблица 5

## Гистоморфологические признаки операционного материала

параметры	1-я группа (n=8)		2-я группа (n=33)		RR	95% ДИ
	n	%	n	%		
Фиброз	7	87,5	23	69,9	1,255	0,889; 1,773
Вал специфических клеток	2	25	15	45,4	0,550	0,156; 1,933
Лимфоцитарная инфильтрация	4	50	14	42,4	1,179	0,530; 2,620
Сегментоядерные нейтрофилы	6	75	12	36,4	3,833	0,876; 16,784
Гигантские клетки	3	37,5	16	48,5	0,695	0,191; 2,532
Казеозный некроз	7	87,5	28	84,8	1,200	0,178; 8,087
Распад	7	87,5	18	54,5	4,480	0,607; 33,075
Отложение кальция	3	37,5	15	45,4	0,767	0,211; 2,790
Поражение бронхов	3	37,5	13	39,4	0,938	0,259; 3,394
Активность	7	87,5	28	84,8	1,200	0,178; 8,087
Линия резекции с признаками инфильтрации	4	50	18	54,5	0,864	0,249; 2,992

Ответственный за переписку:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна [tulkova@urniif.ru](mailto:tulkova@urniif.ru) 8-912-924-97-10

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмерова Т.Е. Туберкулиновая чувствительность при активных формах туберкулеза по пробе Манту 2ТЕ и Диаскинтест // Аспирантский вестник Поволжья. – № 1-2.– 2012. – С. 235-238
2. Баранова Е.Ю., Гринберг Л.М. Методика гистобактериоскопии в морфологической диагностике туберкулеза легких // Уральский медицинский журнал. – №8. – 2007. – С. 55-57.
3. Иммунология и аллергология. Цветной атлас. Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, В.А. Караулова. Практическая медицина. – Москва. –2006. – С. 90, 96-97.
4. Королюк А.М., Кривохижих В.М. Диаскинтест и туберкулиновая проба: вместо или вместе? Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. –№2. – 2013. – С.73-75.
5. Мушкин А.Ю., Маламашин Д.Б., Бакин М.Н., Голубев В.А. ВСГ - спондилиты у детей (серия клинических наблюдений). // Медицинский альянс. – №2. – 2014. – С.13-17.
6. Маянский А.Н. Туберкулез (микробиологические и иммунопатогенетические аспекты. // Иммунология. – 2001, № 2. – С. 53-63.
7. Кисличкин Н.Н., Ленхерр – Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6\CFP-10 / Инфекционные болезни. – №1. – Т.14. – 2016. – С. 2-8.
8. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы III-IV СПб.: Наука. – 2004. – С. 143-146
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – С42-43.
10. Шевченко О.П., Долгов В.В., Олефиренко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории. I Белки сыворотки крови. – Реафарм. – 2006. – 67 с.