

Оптимальное обследование групп риска по развитию мочеполового туберкулеза в Ставропольском крае

Р.Х. Уртенов¹, Л.Ю. Тарасенко¹, О.Н. Зубань², Е.М. Богородская²

¹ Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, г. Ставрополь;

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

Введение. Туберкулез мочеполовой системы (ТМПО) остается актуальной медико-социальной проблемой. Более чем у половины больных процесс диагностируется в поздней и запущенной стадиях, нередко с утратой функции почки. Актуальность темы определяется сохраняющейся недостаточной эффективностью мероприятий по его раннему выявлению.

Цель. Повышение эффективности выявления ТМПО путем оптимального формирования групп риска по его развитию и разработки дифференцированного подхода к их обследованию.

Материалы и методы. Обследовано 593 (171 МБТ+) впервые выявленных больных ТМПО, зарегистрированных с 1 января 2001 г. по 31 декабря 2012 г. в Ставропольском краевом клиническом противотуберкулезном диспансере (ГБУЗ СК ККПТД), разделенных на два периода: 1-й (2001–2006 гг.) и 2-й (2007–2012 гг.) — до и после внедрения комплекса мероприятий по раннему выявлению ТМПО, включающего формирование групп риска по его развитию, разработку и внедрение алгоритмов их обследования. Нами выделены следующие группы риска: I — пациенты, перенесшие туберкулез экстраренальных локализаций; IIA — пациенты с хронической урологической патологией без обструктивных осложнений, с частотой обострения не более 2 раз в год; IIB — пациенты с хроническими урологическими заболеваниями, осложненными обструкцией мочевых путей, обострениями 3 раза в год и более, недостаточным эффектом от неспецифической антибактериальной терапии. Комплекс исследований, помимо общепринятых клинико-рентгенологических, бактериоскопических, микробиологических методов, включал туберкулинодиагностику, исследования мочи, эксприматов предстательной железы, соскоба слизистой мочеточника, мочевого пузыря молекулярно-генетическим методом (МГМ) realtime. Кроме того, разработан и обоснован дифференцированный подход к кратности обследования в группах риска патологического материала на МБТ. В I группе обязательный диагностический минимум (ОДМ) ограничивается однократным исследованием мочи на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ). Во IIA группе ОДМ дополняется трехкратным исследованием мочи и эксприматов предстательной железы на МБТ мето-

дами микроскопии и посевами на твердые среды и во IIB группе (высокого риска) — исследованиями мочи и иного доступного диагностического материала на МБТ МГМ и посевами на жидкие питательные среды. Статистический анализ проведен с помощью параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение. Анализ показал, что на фоне снижения общей заболеваемости туберкулезом с $56,1 \pm 1,3$ на 100 тыс. в I периоде до $50,9 \pm 2,3$ на 100 тыс. в II периоде, в Ставропольском крае произошел достоверный рост заболеваемости ТМПО с $1,51 \pm 0,11$ до $2,14 \pm 0,06$ на 100 тыс. населения ($p < 0,05$). В структуре внелегочного туберкулеза установлены преобладание и рост ТМПО с $27,0 \pm 2,8\%$ в 2001–2006 гг. до $44,5 \pm 1,6\%$ — в 2007–2012 гг. ($p < 0,05$). Таким образом, выявляемость данной патологии во II периоде оказалась выше, чем в I, что связано с рациональным формированием групп риска и оптимизацией их обследования. Претерпела значительные изменения структура ТМПО. В 2001–2006 гг. преобладали деструктивные формы. Число больных кавернозным туберкулезом почек, выявляемых ежегодно, достоверно снизилось в 1,8 раза — с $16,8 \pm 1,3$ в I периоде до $9,3 \pm 1,28$ во II. Одновременно выросло количество пациентов с мало- и недеструктивными формами: туберкулезом почечной паренхимы в 3,3 раза — с $1,8 \pm 0,47$ до $6,0 \pm 0,37$ и туберкулезным папиллитом в 1,7 раза — с $17,2 \pm 1,78$ до $29,0 \pm 1,03$ ($p < 0,05$). Также отмечено снижение случаев полиорганного туберкулеза в 1,3 раза — с $29,2 \pm 2,2$ до $22,3 \pm 0,1,1\%$ ($p < 0,05$). Зарегистрированы снижение удельного веса билатеральных поражений почек при кавернозном нефротуберкулезе в 1,6 раза — с $69,3 \pm 3,78\%$ в I периоде до $42,7 \pm 4,3\%$ во II, уменьшение двусторонних поражений при туберкулезном папиллите в 1,6 раза — с $69,3 \pm 3,7$ до $42,7 \pm 4,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Существенно повысилось качество лабораторного подтверждения диагноза. При кавернозном туберкулезе почек почти в 3 раза выросло количество случаев подтверждения диагноза методом люминесцентной микроскопии: $7,6 \pm 3,35\%$ и $20,37 \pm 4,8\%$ соответственно ($p < 0,05$), в 5 раз — методом посева на плотные среды: $3,83 \pm 1,24\%$ против $19,57 \pm 4,83\%$ ($p < 0,05$) по периодам соответственно. Увеличилось число случаев диагно-

стики туберкулезного папиллита почек методом люминесцентной микроскопии — с $29,57 \pm 3,94\%$ в I периоде до $35,25 \pm 3,72\%$ во II ($p < 0,05$). Бактериологический метод исследования стал основой для постановки диагноза данной формы в $19,87 \pm 2,67\%$ в I периоде и $16,6 \pm 1,55\%$ во II ($p < 0,05$). В 4 раза выросло количество больных с гистологически верифицированным диагнозом — $6,27 \pm 4,8\%$ в I периоде и $24,65 \pm 2,66\%$ во II

($p < 0,05$), в $9,03 \pm 4,33\%$ случаев туберкулез почечного сосочка во II периоде подтвержден МГМ, который не был доступен в I периоде.

Выводы. В современных эпидемических условиях в Ставропольском крае выросла заболеваемость ТМПО. Снизилась доля деструктивных форм заболевания, уменьшилось число билатеральных поражений и полиорганного туберкулеза.

IL-12-зависимые механизмы дисрегуляции противотуберкулезного иммунитета

О.И. Уразова, И.Е. Есимова, О.В. Филинук, Ю.В. Колобовникова

Сибирский государственный медицинский университет

Введение. Нарушения противотуберкулезного иммунитета могут формироваться на стадии его запуска — при взаимодействии антигенпрезентирующей клетки (АПК) и Т-лимфоцита посредством цитокинов и их рецепторов, в частности цитокинов семейства интерлейкина (IL) 12. Не исключается роль в дисрегуляции этой стадии иммунного ответа также нарушений внутриклеточной трансдукции цитокин- и рецептор-связанных сигналов, генерируемых в процессе межклеточных взаимодействий.

Цель. Оценить секрецию цитокинов семейства IL-12 (IL-12 и IL-27), экспрессию их поверхностных рецепторов на Т-лимфоцитах и состояние внутриклеточной трансдукции сигналов IL-12-зависимой активации Т-клеток у больных туберкулезом легких (ТЛ).

Материалы и методы. В программу исследования вошли 107 больных ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» впервые выявленным ТЛ (возраст 20–55 лет) и 50 здоровых доноров. Для моделирования *in vitro* цитокин-зависимой активации выделенные из крови лимфоциты культивировали 1–48 ч в полной питательной среде в присутствии рекомбинантных цитокинов IL-12 и IL-27 (eBioscience Company, США) в дозах 20 и 10 нг/мл соответственно. Оценка базальной и индуцированной секреции IL-12 и IL-27 *in vitro* проводилась в 48-часовой культуре мононуклеарных лейкоцитов по их концентрации в супернатантах. Для оценки цитокиновой секреции, содержания в лизатах лимфоцитов крови фосфорилированных форм тирозиновых киназ (Jak1, Jak2, Tyk2) и факторов транскрипции (STAT1, STAT4), участвующих в трансдукции сигнала IL-12-опосредованной активации Т-клеток, использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Экспрессия на Т-лимфоцитах (CD3+) рецепторов к IL-12 и IL-27 оценивалась методом проточной цитометрии. Пробоподготовка и тестирование показателей проводились согласно протоколам фирм — производителей реагентов (eBioscience Company, США; Cusabio Biotech, США; Cell Signaling Technology, США; R&D Systems, США). При анализе результатов исследований учитывались клиническая форма ТЛ (инfiltrативный, диссеминированный) и лекарственная чувствительность возбудителя. Статистическую обработку результатов проводили на основе стандартных алгоритмов биометрии.

Результаты. Выявлено, что уровень секреции IL-12 у больных ТЛ варьирует с наибольшей выраженностью его понижения при инfiltrативной форме заболевания и в связи с расширением спектра лекарственной резистентности *M. tuberculosis* (он достоверно ниже при поли- и множественно резистентном ТЛ, чем при монорезистентном ТЛ). При анализе секреции IL-27 показано ее увеличение у больных ТЛ вне зависимости от клинической формы заболевания и лекарственной чувствительности возбудителя. При этом обнаружено, что гипосекреция IL-12 и гиперсекреция IL-27 сопряжены с гипоэкспрессией на Т-клетках $\beta 2$ -субъединицы рецептора к IL-12 и gp130-субъединицы рецептора к IL-27 (цитокину, потенцирующему связывание IL-12 с комплементарным ему рецептором на Т-лимфоците). Данные нарушения сочетаются с дефицитом в Т-лимфоцитах активных (фосфорилированных) форм тирозиновых киназ (Jak1, Jak2, Tyk2) и факторов транскрипции (STAT1, STAT4), что препятствует реализации каскада внутриклеточных IL-12-зависимых реакций, опосредующих активацию Т-клетки.