

## Оптимальное обследование групп риска по развитию мочеполового туберкулеза в Ставропольском крае

Р.Х. Уртенев<sup>1</sup>, Л.Ю. Тарасенко<sup>1</sup>, О.Н. Зубань<sup>2</sup>, Е.М. Богородская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, г. Ставрополь;

<sup>2</sup> 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 (инфильтративный, 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 инфильтративной 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.