



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54175 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 10/00  
G01N 33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФІЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ТА НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ІЗ ЗАТЯЖНИМ ПЕРЕБІГОМ**

1

(21) u201006037  
(22) 19.05.2010  
(24) 25.10.2010  
(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.  
(72) ЧЕРЕНЬКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА,  
СКОРОХОДОВА НАТАЛІЯ ОЛЕГІВНА, ПОГРЕБНА  
МАРИНА ВІТАЛІЙВНА  
(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ  
Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ"  
(57) Спосіб диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної

2

пневмонії із затяжним перебігом шляхом оцінки імунного статусу, який **відрізняється** тим, що визначають концентрацію цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 в надосадовій рідині культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятому з ураженої сторони легень при проведенні фібробронхоскопії, і, при підвищенні концентрації цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 порівняно з контрольним рівнем здорових осіб, діагностують інфільтративний туберкульоз, тоді як у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом рівні цих цитокінів не відрізняються від норми.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фтизіатрії і пульмонології і може бути застосована для диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом.

Підвищення ефективності диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом є дуже актуальною проблемою в Україні, де з року в рік визначають високий рівень захворюваності на туберкульоз через несвоєчасну діагностику захворювання, що сприяє розповсюдженню та передачі інфекції (див. Феценко Ю.І. Симптоми захворювання та рентгенологічні зміни в легенях під час діагностування туберкульозу легень у пацієнтів з позитивним мазком мокротиння в умовах епідемії туберкульозу [Текст] / Ю.І. Феценко, С.О. Черенько, М.С. Кутишенко // Укр. пульмонолог. журн. - 2007. - №4. - С.56-60).

На сьогодні однією із актуальних задач, які стоять перед охороною здоров'я, є поліпшення якості діагностики інфільтративних змін в легенях через високу частоту помилок при діагностуванні туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії (див. Ошибки и трудности диагностики туберкулеза легких в терапевтическом стационаре [Текст] / О.Е. Буянова, И.Г. Даниляк, Ю.И. Найманн и др. //

Вестник новых мед.технологий. - 2003. - №1-2. - С.75-77).

Диференційна діагностика негоспітальної пневмонії та інфільтративного туберкульозу при негативних мазках мокротиння на мікобактерії туберкульозу за Цилем-Нільсенем являє собою складну задачу, оскільки в легенях протягом тривалого часу спостерігають запальні зміни, які рентгенологічно виглядають однаково як при пневмонії, так і при туберкульозі. Частота діагностичних помилок у розпізнаванні подібних змін у легенях досить висока і коливається від 17,0 до 52,0% (див. Мишин В.Ю. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии [Текст] / В.Ю. Мишин, О.Н. Дейкина, Н.В. Назарова // Справочник поликлинического врача. -2004.-№5. - С.15-19).

Основою диференційної діагностики туберкульозу легень є якісні мікробіологічні дослідження мокротиння, промивних вод бронхів та біопсійного матеріалу, отриманого при бронхоскопії, на виявлення специфічного збудника (див. Наказ МОЗ України №384 від 09.06.2006р. "Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз").

Якщо збудник туберкульозу не виявлений, то не існує переконливих методів дослідження, які б дозволили розрізнити туберкульоз та затяжну пне-

(19) UA (11) 54175 (13) U

вмонію. Гістологічні методи діагностики туберкульозу також дозволяють з високою вірогідністю підтвердити діагноз туберкульозу, якщо буде узятو якісний матеріал із ураженої ділянки легень. Пункційні методи узяття матеріалу з легень (трансторакальна та трансбронхіальна біопсія) в багатьох випадках не дозволяють узяти інформативний матеріал для встановлення діагнозу туберкульозу або неспецифічної пневмонії навіть при неодноразових дослідженнях, коли найчастіше отримують клітини альвеолярного епітелію, нейтрофіли та лімфоцити і краще зарекомендували себе для підтвердження діагнозу раку легень, коли за окремими атипичними клітинами можна встановити діагноз. Враховуючи високий ризик спонтанного пневмотораксу та невелику інформативність пункційного матеріалу трансторакальна та трансбронхіальна біопсія втратили свою популярність для диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічної пневмонії (див. Transbronchial biopsy interpretation in patients with diffuse parenchymal lung diseases [Text] / K.L. Leslie, J.F. Gruden, J.M. Parish, M.B. Scholand // Arch. Pathol. Lab. Med. - 2007. - V.131, №3. - P.407-423).

З метою діагностики легеневих захворювань, як правило, використовують певний комплекс обстежень, з яких увагу привертає імунологічне дослідження, оскільки для онкологічних, запальних неспецифічних захворювань, туберкульозу характерний особливий імунопатогенез, в основі якого лежить реакція гіперчутливості уповільненого типу та формування туберкульозної гранульоми (див. Особливості імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень із різними варіантами цитокінової регуляції імунної відповіді на мікобактеріальну інфекцію [Електронний ресурс] / Л.П. Кадан та співав. // URL [ftp://ftpl.ifp.kiev.ua / original/ 2006/kadan2006.pdf](ftp://ftpl.ifp.kiev.ua/original/kadan2006.pdf)). Тривалий час для диференційної діагностики використовували туберкулінову пробу Манту, яка свідчить про інтенсивність імунної реакції уповільненого типу. Проте, відомо, що імунологічна реакція уповільненого типу керується цитокінами - сигнальними білками, які визначають імунологічну відповідь при туберкульозі (див. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких [Текст] / И.Я. Сахарова и др. // Пробл. туберкулеза. - 2005. - №9. - С.14-17; Attenuation of cytokine responsiveness during T cell development and differentiation [Text] / J.H. Marino, C.J. Wiele, I.M. Everhart et al. // J. Interferon Cytokine Res. - 2006. - V.26. - №10. - P.748-759).

Оскільки збудники туберкульозу та пневмонії відрізняються, то і значною мірою відрізняються й імунологічні механізми відповіді на інфекцію (див. (Kuznetsov V.P., Markelova E. V, Silich E. V. et all. Dynamics of cytokines and role of immunocorrection in nosocomial pneumonia // Russ. J. Immunol. - 2002. - V.7. - №2. - P.151-160).

На сьогодні добре вивчені особливості системного імунітету у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію, але питання регуляції цитокінів Т-лімфоцитами периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) при цих захворюваннях висвітлені не достатньо. Основна

протективна роль в імунній відповіді, спрямованій проти внутрішньоклітинних паразитів (мікобактерій туберкульозу), належить клітинним механізмам. Вирішальний момент специфічної імунної відповіді - це відповідь CD4-T-лімфоцитів хелперів на розпізнавання антигену. На цьому етапі визначається форма імунної відповіді з перевагою клітинних реакцій (гіперчутливості вповільненого типу). Напрямок диференцировки CD4 лімфоцитів, від якого залежить форма специфічної імунної відповіді, контролюється цитокінами, що утворюються в ході запальної реакції. Так, у присутності інтерлейкіна-2 (IL-2) CD4-лімфоцити диференціюються в запальні Th1-клітини, починають секретувати IL-2, гама-інтерферон (IFN- $\gamma$ ) та фактор некрозу пухлин (TNF) і визначають клітинний характер специфічної імунної відповіді (див. Kaufmann, S.H. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages [Text] / S.H. Kaufmann / Ann. Rheum. Dis. - 2002. - V.61. - Suppl.2. - P.54-58).

Пневмонію переважно викликають позаклітинні збудники, тому й імунна відповідь на їх проникнення має особливості, які полягають в активації гуморального імунітету. Найбільш ефективний захист бактеріальних неспецифічних збудників пов'язаний з CD4-T-лімфоцитами хелперами 2-го типу (Th2). На відміну від мікобактеріальної інфекції CD4-лімфоцити диференціюються в хелпери Th2 у присутності IL-4, які починають секретувати IL-4, IL-6 і запускають гуморальну імунну відповідь, тобто синтез специфічних антитіл імуноглобулінів (див. Dynamics of cytokines and role of immunocorrection in nosocomial pneumonia [Text] / V.P. Kuznetsov et al. / Russ. J. Immunol. - 2002. - V.7, №2. - P.151-160). Запальні Th1-лімфоцити потрібні для боротьби із внутрішньоклітинними збудниками, а хелпери Th2 потрібні для ефективного захисту проти позаклітинних бактерій. Між цими двома субпопуляціями CD4-клітин відносини антагоністичні: IL-4 інгібує генерацію запальних Th1 клітин і продукцію TNF, а TNF інгібує проліферацію Th-2, продукцію IL-4 і його активність (див. Ferraz, J.C. Immune Factors and Immunoregulation in Tuberculosis [Text] / J.C Ferraz, F.B. Melo, M.F. Albuquerque / Braz. J. Med. Biol. Res. - 2006. - V.39, №11. - P.1387-1397).

Таким чином, виходячи із цитокінової регуляції при запальних захворюваннях, що викликані інфекційними збудниками, слід очікувати специфічної імунної гуморальної реакції при негоспітальній пневмонії із затяжним перебігом та переважно клітинної реакції уповільненого типу - при туберкульозі. Відмінності у цитокіновому профілі можуть бути диференціально-діагностичними критеріями туберкульозу та негоспітальної пневмонії.

Як найближчий аналог використовують спосіб диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу та негоспітальної пневмонії шляхом оцінки імунного статусу з визначенням субпопуляцій лімфоцитів та вмісту загального імуноглобуліну Е, фібронектину та компліменту в периферичній крові хворих. Розраховують відсоток загальної популяції клітин, що експресують наступні маркери лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, CD20+. У хворих на інфільтративний туберкульоз визначають зни-

ження загальної кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, зниження вмісту компліменту в 1,5 рази, суттєве підвищення вмісту IgE (в 6 разів) та фібрoneктину (в 4 рази).

У хворих на негоспітальну пневмонію навпаки відзначають підвищення загальної кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+ при незмінному рівні компліменту, несуттєве підвищення вмісту IgE (в 2 рази) та фібрoneктину (в 2 рази) (див. Поваляева, Л.В. Оптимизация дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в городе Самара [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 30.11.08 /Поваляева Людмила Викторовна; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской Академии медицинских наук. - Москва, 2008. - 20с).

До недоліків способу слід віднести:

- невисоку чутливість - зменшення загальної кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, зниження вмісту компліменту, суттєве підвищення вмісту IgE (в 6 разів) та фібрoneктину виявляють лише у 20,0% хворих на інфільтративний туберкульоз. У решти пацієнтів ці показники не зазнали змін порівняно із контрольними значеннями здорових осіб;

- невисоку специфічність - різницю у загальній кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, вмісту компліменту, IgE та фібрoneктину виявляють лише у 45,0% хворих на туберкульоз та не госпітальну пневмонію.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом, в якому шляхом визначення концентрації цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, досягається підвищення точності диференційної діагностики за рахунок визначення діагностичних критеріїв, відповідальних за формування імунологічної відповіді при інфекційних захворюваннях легень.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом шляхом оцінки імунного статусу, згідно корисної моделі, визначають концентрацію цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятую з ураженої сторони легені при проведенні фібробронхоскопії, і при підвищенні концентрації цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 порівняно з контрольним рівнем здорових осіб діагностують інфільтративний туберкульоз, тоді як у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом рівні цих цитокінів не відрізняються від норми.

В літературних джерелах відсутні дані щодо можливості проведення диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом за допомогою відмінності у концентрації цитокінів TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-6 в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом визначають концентрацію наступних цитокінів - фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), гама-інтерферону (INF- $\gamma$ ), інтерлейкінів-2, 6 (IL-2, IL-6) в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятую з ураженої сторони легені при проведенні фібробронхоскопії. Визначення концентрації цитокінів проводять за допомогою стандартних комерційних наборів для прямого імуноферментного аналізу. І при підвищенні концентрації цитокінів TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу порівняно з контрольним рівнем здорових осіб діагностують інфільтративний туберкульоз, тоді як у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом рівні цих цитокінів не відрізняються від норми.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-найближчим аналогом)

Хвора А., 23 роки, історія хвороби №1077, поступила на лікування у відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ

"Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України" з діагнозом: інфільтративний туберкульоз нижньої долі правої легені? МБТ-, М-, Дестр-.

Вважає себе хворою протягом 2 тижнів, коли з'явився кашель з виділенням мокротиння, нездужання, підвищення температури тіла до 37,5°C. Звернулась за медичною допомогою в поліклініку за місцем проживання. При рентгенологічному дослідженні в нижній долі правої легені виявлена масивна вогнищева інфільтрація в легеневій тканині. З підозрою на туберкульоз направлена в інститут на обстеження.

Пацієнтка обстежена. В загальному аналізі крові визначали підвищення рівня лейкоцитів до 10,1x10<sup>9</sup>/л, палочкоядерний зсув вліво у формулі крові. При імунологічному дослідженні крові - патологічних відхилень від норми не виявили: зниження загальної кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD 16+, зниження вмісту компліменту, підвищення вмісту IgE та фібрoneктину не спостерігали. Отже, імунологічне дослідження не дало ніякої додаткової інформації для встановлення діагнозу. Зважаючи на відсутність достатньої інформації для проведення диференційної діагностики між інфільтративним туберкульозом та негоспітальною

пневмонією, гострий початок захворювання, нижньодольову локалізацію процесу, відсутність мікобактерій туберкульозу при 3-разовому мікроскопічному дослідженні мазка мокротиння, було прийнято рішення призначити пробне лікування антибіотиками широкого спектру дії. Пацієнтці був призначений цефтриаксон по 1,0г 2 рази в день протягом 7 днів. Через 10 днів було проведено контрольне рентгенологічне дослідження. На рентгенограмі легень спостерігали збільшення зони інфільтрації в нижній долі та появу каверни в верхній долі правої легені розміром 2х3см. Проведене повторне дослідження мокротиння методом мікроскопії мазка – виявлені кислото-стійкі бактерії. Виставлений діагноз: інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легені. МБТ+, М+, Дестр.+.

Проведена діагностика за способом-прототипом не дозволила своєчасно встановити діагноз, що призвело до прогресування туберкульозного процесу та формування більш тяжкої форми туберкульозу, яка потребує більш тривалого (8 міс) та інтенсивного лікування (із застосуванням не 4, а 5 протитуберкульозних препаратів).

Приклад 2 (за способом-найближчим аналогом)

Хворий Б., 43 років, історія хвороби №1381, поступив у відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України" з діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легені? МБТ-, М-, Дестр-. Захворів 3 тижні тому, коли температура тіла підвищилась до 37,2°C, з'явився кашель з мокротинням. Лікувався антибіотиками широкого спектру дії (сумамед 0,5г один раз на день протягом 7 днів; ципрофлоксацин 0,5г 2 рази на добу - 7 днів) без ефекту зберігались симптоми захворювання та інфільтрація в верхній долі правої легені. З підозрою на туберкульоз хворий направлений в інститут на консультацію та обстеження.

Пацієнт обстежений. В загальному аналізі крові визначали незначне підвищення рівня лейкоцитів до  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ . При імунологічному дослідженні крові визначали зниження загальної кількості лімфоцитів та лімфоцитів, що експресують маркери CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ в 1,5-2,5 раза, зниження вмісту компліменту в 3,2 раза, підвищення вмісту IgE та фібрoneктину не спостерігали. Отже, імунологічне дослідження свідчило на користь туберкульозу. Пацієнту виставлений діагноз: інфільтративний туберкульоз верхньої долі правої легені МБТ- М-. Призначене протитуберкульозне лікування. Зважаючи на відсутність кислото-стійких бактерій при 3-разовому дослідженні мокротиння, контрольне рентгенологічне обстеження виконано через 1 місяць від початку лікування. При рентгенологічному дослідженні визначали повне розсмоктування інфільтрації в верхній долі правої легені, що свідчило про неспецифічний характер запалення в легенях, оскільки туберкульозні зміни в легеневій тканині не розсмоктовуються протягом 1 місяця лікування. Пацієнту виставлений діагноз: правобічна негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом в фазі розсмоктування. Діаг-

ноз туберкульозу знятий. Динамічне спостереження за пацієнтом протягом року показало, що він здоровий. Отже, диференційна діагностика за способом-прототипом сприяла діагностичній помилці і пацієнт протягом місяця отримував протитуберкульозні препарати, які не були йому показані.

Приклад 3 (за способом, що заявляється)

Хворий Б., 61 рік, історія хвороби №2558, поступив на лікування у відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з діагнозом: інфільтративний туберкульоз верхньої долі лівої легені? МБТ-, М-, Дестр-. Захворів гостро 3 тижні тому, коли підвищилась температура тіла до 38, з'явився сухий кашель. При аускультативному обстеженні пацієнта хрипи в легенях не вислуховувались. Пацієнту проведена оглядова рентгенографія легень: в верхній долі лівої легені визначали масивні вогнищеві зміни, що зливались в інфільтрацію легеневої тканини. При мікроскопічному дослідженні мокротиння кислото-стійкі бактерії в мазках не визначались. Виставлений діагноз: негоспітальна верхньодольова лівобічна пневмонія. Призначений антибактеріальний препарат широкого спектра дії - аугментин 0,6г 3 рази на добу протягом 7 днів. Стан хворого дещо покращився - температура нормалізувалась, проте, кашель залишався. Через 10 днів хворому повторили рентгенологічне дослідження

легень. На рентгенограмі не було позитивної динаміки - в верхній долі лівої легені продовжували визначатися інфільтративні зміни. При повторному дослідженні мокротиння кислото-стійкі бактерії не виявили. З підозрою на інфільтративний туберкульоз легень пацієнт був направлений на обстеження в ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України".

При обстеженні пацієнта - в загальному аналізі крові, імунологічному дослідженні крові - патологічних відхилень від норми не виявили. При посіві мокротиння на неспецифічну флору росту патогенних збудників не було. При 3-х разовому мікроскопічному обстеженні мокротиння кислото-стійкі бактерії не виявлені. Пацієнту провели фіброbronхоскопію із узяттям бронхоальвеолярного лаважу з верхньодольового бронху зліва.

В надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів із бронхоальвеолярного лаважу визначали рівні наступних цитокінів: фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкінів (IL-2, IL-6) та гама-інтерферону (IFN- $\gamma$ ). Клітини культивували протягом 24 години в безкисневому інкубаторі в середовищі 199 із додаванням антибіотиків. Встановили, що рівні цитокінів в надосадовій рідині не відрізнялись від контрольних значень здорових осіб. Пацієнту виставлений діагноз: верхньодольова негоспітальна пневмонія із затяжним перебігом та призначили антибіотик широкого спектру дії -цефтриаксон по 1,0г 2 рази на день внутрішньом'язево протягом 7 днів. Через 10 днів повторили рентгенологічне дослідження легень. На рентгенограмі відзначалось повне розсмоктування

інфільтрації в верхній долі лівої легені. Діагноз пневмонії підтвердили. Пацієнт повністю одужав.

Приклад 4 (за способом, що заявляється)

Хворий Ч., 40 років, історія хвороби №192, поступив у відділення диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України" з діагнозом: інфільтративний туберкульоз середньої долі правої легені? МБТ-, М-, Дестр-. Вважає себе хворим протягом 2-х тижнів коли з'явився кашель із виділенням мокротиння, нездужання. При рентгенологічному обстеженні легень в поліклініці за місцем проживання виявлені інфільтративні зміни в середній долі правої легені. Хворому виставлений діагноз: правобічна середньодольова пневмонія. Призначений антибіотик широкого спектру дії - моксифлоксацин по 0,4г один раз на добу протягом 7 днів. При контрольному рентгенологічному обстеженні через 10 днів у пацієнта не визначали суттєвих позитивних змін - в легенях відзначалось незначне розсмоктування інфільтрації в середній долі правої легені, продовжувався кашель з виділенням мокротиння. З підозрою на туберкульоз пацієнт направлений в інститут на обстеження.

При обстеженні пацієнта - в загальному аналізі крові визначали незначне підвищення ШОЕ, в імунологічному дослідженні крові - патологічних відхилень від норми не виявили. При посіві мокротиння на неспецифічну флору росту патогенних збудників не було. При 3-х разовому мікроскопічному обстеженні мокротиння кислото-стійкі бактерії не виявлені. Пацієнту провели фібробронхоскопію із узяттям бронхоальвеолярного лаважу з верхньодольового бронху справа.

Визначали рівні наступних цитокінів: фактору некрозу пухлин ( $TNF-\alpha$ ), інтерлейкінів (IL-2, 6) та гама-інтерферону ( $IFN-\gamma$ ) в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів із бронхо-альвеолярного лаважу. Встановили, що спонтанний синтез  $INF-\gamma$  альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного лаважу перевищував контрольні значення здорових осіб в 3,5 раза,

$TNF-\alpha$  - в 4 раза, IL-2 - в 2,3 раза, IL-6 - в 1,8 раза. На підставі підвищених рівнів цитокінів порівняно із контрольними значеннями здорових осіб пацієнту виставлений діагноз: інфільтративний туберкульоз середньої долі правої легені. Пацієнту призначене протитуберкульозне лікування. Через 1,5 місяця від початку лікування діагноз туберкульозу підтвердили позитивним результатом посіву мокротиння на мікобактерії туберкульозу. Через 2 місяці пацієнту провели контрольне рентгенологічне дослідження - відмічалось виражене розсмоктування інфільтрату в середній долі правої легені. Через 6 місяців пацієнт повністю одужав.

Запропонований спосіб диференційної діагностики був застосований у 30 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень із негативним результатом мікроскопії мазка мокротиння (1 група), 30 хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом (2 група) та 10 здорових волонтерів.

Діагноз пневмонії встановлювався з урахуванням клінічної та рентгенологічної картини захворювання, даних мікробіологічних, біохімічних, імунологічних, функціональних та інструментальних методів дослідження. Підтвердження діагнозу відбувалося на основі повної регресії патологічних змін у легенях під впливом антибактеріальних препаратів широкого спектру дії. Діагноз інфільтративного туберкульозу легень верифікований виділенням мікобактерій культуральним методом (методом посіву).

У хворих та здорових волонтерів визначали концентрацію фактору некрозу пухлин ( $TNF-\alpha$ ), гама-інтерферону ( $IFN-\gamma$ ), інтерлейкінів (IL-2, IL-6) в надосадовій рідині (супернатанті) культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятому з ураженої сторони легень при проведенні фібробронхоскопії.

Спонтанний синтез цитокінів альвеолярними макрофагами у хворих на туберкульоз, негоспітальну пневмонію та здорових волонтерів наведено в таблиці.

Таблиця

Спонтанний синтез  $TNF-\alpha$ ,  $INF-\gamma$ , альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного лаважу у хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом L-2, IL-6 інфільтративний туберкульоз легень, та здорових волонтерів, пг/мл.

Групи обстежених	$TNF-\alpha$	$INF-\gamma$	IL-2	IL-6
1	121,3 $\pm$ 5,6	18,1 $\pm$ 1,4	187,9 $\pm$ 33,6	25,2 $\pm$ 1,7
2	18,9 $\pm$ 3,5	7,8 $\pm$ 2,3	15,2 $\pm$ 1,7	7,8 $\pm$ 2,3
3 (здорові особи)	16,9 $\pm$ 3,4	6,3 $\pm$ 1,5	17,1 $\pm$ 6,5	6,3 $\pm$ 1,5
P1-3	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P2-3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P1-2	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Як видно з таблиці, спонтанний синтез фактору некрозу пухлин -  $TNF-\alpha$  альвеолярними макрофагами у хворих на інфільтративний туберкульоз легень вірогідно перевищує синтез цього цитокіну у хворих на негоспітальну пневмонію та здорових волонтерів (в 7,1 раза),  $p<0,05$ . У хворих

на негоспітальну пневмонію концентрація  $TNF-\alpha$  в супернатанті культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу не перевищує контрольні значення здорових волонтерів.

Спонтанний синтез гама-інтерферону -  $INF-\gamma$  альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного лаважу у хворих на інфільтративний туберкульоз легень також вірогідно перевищує синтез цього цитокіну у хворих на негоспітальну пневмонію та здорових волонтерів (в 2,8 раза),  $p < 0,05$ . У хворих на негоспітальну пневмонію концентрація  $INF-\gamma$  в супернатанті культури альвеолярних макрофагів не перевищує контрольні значення здорових волонтерів. Така ж закономірність прослідковується відносно спонтанного синтезу прозапальних цитокінів IL-2, IL-6. В супернатанті культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу у хворих на інфільтративний туберкульоз відмічається суттєве підвищення концентрації цих прозапальних цитокінів на відміну від хворих на негоспітальну пневмонію, у яких концентрація цих цитокінів була на контрольному рівні.

Отже, синтез прозапальних цитокінів  $TNF-\alpha$ ,  $INF-\gamma$ , IL-2, IL-6 альвеолярними макрофагами бронхоальвеолярного лаважу розрізняється у хворих на інфільтративний туберкульоз легень та негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом. У хворих на туберкульоз альвеолярні макрофаги синтезують підвищені концентрації цих цитокінів на відміну від хворих на негоспітальну пневмонію та здорових волонтерів.

Отже підвищення точності диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії відбувається за рахунок того, що імунологічну відповідь на інфекційне захворювання легень визначають за концентрацією

цитокінів ( $TNF-\alpha$ ,  $INF-\gamma$  та IL-2, IL-6) в супернатанті культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятото з ураженої сторони легені. Таким чином, на відміну від способу найближчого аналога, спосіб, що пропонується, дозволяє:

- підвищити точність диференційної діагностики інфільтративного туберкульозу легень та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом на 100% за рахунок прямого визначення концентрації цитокінів  $TNF-\alpha$ ,  $INF-\gamma$ , IL-2 та IL-6 в супернатанті культури альвеолярних макрофагів бронхоальвеолярного лаважу, узятото з ураженої сторони легені;

- зменшити кількість помилок при диференційній діагностиці інфільтративного туберкульозу без бактеріовиділення, що визначають методом мікроскопії мазка мокротиння, та негоспітальної пневмонії із затяжним перебігом;

- запобігти формуванню тяжких форм туберкульозу із бактеріовиділенням за рахунок своєчасної діагностики інфільтративних форм без бактеріовиділення;

- запобігти неправильному призначенню протитуберкульозних препаратів хворим на негоспітальну пневмонію через помилки діагностики.

Спосіб, що заявляється, може знайти широке застосування в закладах практичної охорони здоров'я фтизіатричного та пульмонологічного профілю.