

УДК 616.24-002.5-036.12:616.15

С. Д. Кузовкова, И. В. Лискина, Е. М. Рекалова

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Участие и возможная роль эозинофилов в воспалительном процессе при хронических формах туберкулеза легких

Ключевые слова: эозинофилы, хронический туберкулез легких, гистология.

У больных туберкулезом легких в крови и в легочной ткани нередко обнаруживается значительное количество эозинофильных лейкоцитов, роль которых в патогенезе заболевания не всегда однозначна. При этом эозинофильная реакция крови при туберкулезе легких может отражать и не отражать интенсивность их присутствия в легких и варьирует в широких пределах. Чаще всего эозинофилию у больных туберкулезом легких связывают с проводимой противотуберкулезной химиотерапией и исходной аллергической настроенностью организма [1, 10–13].

Однако и до назначения противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких нередко регистрируются случаи эозинофильной реакции крови. В исследованиях К. О. Михеевой с соавт. (2013) изначально умеренная эозинофилия крови регистрировалась у каждого пятого больного туберкулезом, при этом максимальная эозинофилия отмечалась у больных с диссеминированной формой, что сопровождалось гиперергией этих клеток [7, 9].

Эозинофилы являются полифункциональными лейкоцитами, участвующими в патогенезе аллергических заболеваний, паразитарных инвазий, бактериальных и вирусных инфекций, повреждении тканей и противоопухолевом иммунитете, а также влияют на половой цикл у самок, беременность [6, 14]. Эволюционно эозинофилы возникли у высших позвоночных животных для уничтожения чужеродных антигенов (в первую очередь гельминтных) с ограничением генерализации иммунного ответа местной реакцией в месте проникновения антигена.

В результате каскада иммунологических реакций, возникающих в присутствии гельминтов, после

связывания эозинофилов с Fc-фрагментами IgE и IgG на поверхности паразита происходит их дегрануляция с последующим внеклеточным цитолизом многоклеточного паразита. При этом гиперэозинофилия, наблюдаемая при миграции личинок, является основой противопаразитарной защиты.

Продукты эозинофилов могут также блокировать активность тучных клеток, обеспечивая их восстановление, ограничивая развитие гипераллергических реакций путем выделения инактивирующих ферментов, нейтрализующих гистамин, медленно реагирующие субстанции анафилаксии, литический фактор тромбоцитов, гепарин и др., а также «пожирая» гранулы, выделяемые тучными клетками. Кроме того, вещества, выделяемые эозинофилами, могут ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов и способны регулировать клеточно-опосредованные иммунологические реакции [16].

Спектр цитокинов, выделяемых эозинофилами, сходен с таковым у базофилов и тучных клеток, и включает типичные Th2-цитокины. То есть эозинофилы, обладая физиологическим дуализмом, способны играть как проаллергическую, так и защитную антиаллергическую роль в течении различных патологических процессов.

Чаще всего эозинофилы рассматриваются в качестве маркеров аллергических состояний, принимая участие во всех фазах (ранней, отложенной, поздней) аллергического воспаления [14]. Действительно, эозинофильное воспаление в легочной ткани является при аллергических заболеваниях (эозинофильных пневмониях, бронхиальной астме, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, паразитарных

заболеваниях легких, синдроме Чарджа–Стросс, аллергических реакциях, вызванных приемом лекарственных средств, наркотиков, и др.). Но тканевая эозинофилия наблюдается и при заболеваниях, в патогенезе которых аллергические реакции не играют существенной роли (лангергансоподобный гистиоцитоз, лимфома, лимфогранулематоз, инфекционные заболевания дыхательных путей, вызванные цитомегаловирусами, ретровирусами и др.) [1, 17]. При опухолевых процессах, течение которых сопровождается эозинофилией, обнаружена способность эозинофилов повреждать ткани хозяина и стимулировать процессы фиброобразования [5].

При диссеминированных деструктивных формах туберкулеза со множественной резистентностью на фоне эозинофилии зарегистрировано увеличение содержания в крови регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+Foxp3+) с иммуносупрессивной активностью, манифестирующей гиперпродукцию TGF- β и IL-10 и снижение продукции IL-2 [15], что можно объяснить, в частности, иммуносупрессирующей активностью микобактерий.

Установлено, что эозинофилия при туберкулезе легких сочетается с повышением абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD20+) и концентрации IL-5 в условиях дефицита INF- γ в крови, что может свидетельствовать о способности эозинофилов смещать Th1/Th2-баланс в направлении Th2-ассоциированных реакций, что часто способствует прогрессированию патологического процесса [9]. Авторы заключают, что механизм формирования эозинофильной реакции крови при туберкулезе опосредован генетически обусловленной гиперсекрецией ключевых эозинофил-активирующих медиаторов (IL-5 и эотаксина) клетками крови и избыточной экспрессией IL-5RA на мембране эозинофильных гранулоцитов, что, в свою очередь, способствует пролонгированному пребыванию эозинофильных лейкоцитов в кровотоке при туберкулезной инфекции.

Таким образом, эозинофильные гранулоциты, продуцирующие ключевые медиаторы клеточного и гуморального иммунного ответа, способны вносить свою лепту в общий цитокиновый дисбаланс, формирующийся при туберкулезной инфекции, и поддерживать деструктивные изменения в ткани легких.

Эозинофильные лейкоциты не являются обязательным компонентом гранулем и других структурных образований легочной ткани при туберкулезе легких. Но не исключено, что цитотоксический (микробоцидный) потенциал эозинофилов может быть направлен и на *Mycobacterium tuberculosis*, обуславливая их позитивный вклад в воспалительный процесс.

В целом, на сегодняшний день не существует единого мнения о целесообразности и значении эозинофильной реакции крови при туберкулезной инфекции [12]. Остается актуальным основной вопрос о роли эозинофильных гранулоцитов при туберкулезе легких: способствуют ли они защите макроорганизма от микобактерий туберкулеза или, напротив, служат

дополнительным фактором, благоприятствующим их персистенции?

Целью настоящей работы было изучение количества эозинофильных лейкоцитов и их распределения в разных структурах легочной ткани при фиброзно-кавернозном туберкулезе и туберкулемах легких с разной степенью активности специфического воспалительного процесса для выяснения их участия в специфическом воспалительном ответе.

Материалы и методы исследования

Была исследована ткань легких 45 пациентов с диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) и 46 пациентов с туберкулемами, которым было выполнено хирургическое вмешательство в связи с неэффективностью предварительного химиотерапевтического лечения или длительного прогрессирования специфического воспалительного процесса. Из 46 пациентов с туберкулемами в большинстве случаев определялись туберкулемы-казеомы – 39 больных, причем, в 10 случаях они были множественными и в 7 – имели конгломеративный характер. Туберкулемы инфильтративно-пневмонического типа были выявлены только в 4 наблюдениях, и в 3 случаях имели место кавернизирующиеся туберкулемы. Все последние 7 случаев отмечены на фоне высокой степени активности специфического воспаления по морфологическим признакам.

Эозинофилы в легочной ткани выявляли по традиционной методике окрашивания гистологических препаратов гематоксилином и эозином. Изучали стенку каверны или капсулу туберкулемы и прилежащую к ним легочную ткань с характерными для туберкулезного поражения структурными образованиями и перестройкой. Гистологические препараты анализировали с применением микроскопов Olympus CX21 и Olympus BX51.

На основании морфологического определения степени активности туберкулезного воспалительного процесса в легочной ткани (с учетом толщины слоев стенки каверны или туберкулемы, их клеточного состава, специфических структур перифокальных участков, выраженности фиброзных тяжей и пр.) [2, 3] весь материал был разделен на 4 группы. В 1-ю группу вошли 25 случаев с ФКТ и морфологически установленной высокой степенью активности специфического воспалительного процесса; 2-ю группу составили 20 случаев с умеренно-низкой степенью активности ФКТ; 3-я группа – 25 случаев с туберкулемой и высокой степенью активности специфического воспалительного процесса; и 4-я группа – 21 случай с туберкулемой и низкой степенью активности воспаления.

Полуколичественную оценку наличия и локализации эозинофилов в легочных структурах проводили согласно условно принятой рабочей градации: «мало» соответствовало наличию < 15 эозинофилов в поле зрения, «много» – ≥ 15 при рабочем увеличении микроскопа $\times 400$.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2000, лицензия Russian Academic OPEN NO LEVEL № 17016297 на персональном компьютере IBM Atlon в Excel по рекомендациям Лапач С. Н. и др. (2001) [8]. Все результаты представляли в виде n – количество обследованных больных в группе, в пропорциях и процентах, с указанием доверительного интервала (ДИ). Если анализируемые значения были ≤ 5 , использовался точный тест Фишера [4]. Вычисления критериальных значений и ДИ проводилось при заданном уровне значимости $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что при высокой степени активности специфического воспалительного процесса у больных с ФКТ (1-я группа) эозинофилы были выявлены в различных легочных структурах во всех 25 наблюдениях (100,0 % больных), в то время как в группе с низкой активностью ФКТ (2-я группа) эозинофилы

обнаружены только у 9 больных (45,0 %), $p < 0,001$ (ДИ 33,2–76,8), что свидетельствовало о прямой связи эозинофилов с активностью воспалительного процесса. При этом у больных с морфологически высокой степенью активности ФКТ эозинофилы в основном определялись в грануляционном слое стенки каверны и на границе с некрозом – 64,0 % случаев (преимущественно в малом количестве), у 44,0 % больных – в фиброзном слое каверны (в большем количестве).

В 80,0 % случаев присутствие эозинофилов выявлено в ряде специфических гистологических образований – в очагах отсева возле каверны (мелких очажках, фокусах среднего размера, крупных фокусах липоидной пневмонии – как проявления ранней стадии казеозной пневмонии), гранулемах и очагах специфической пневмонии (в большем количестве). При небольшой активности специфического воспаления случаев с ФКТ (2-я группа) эозинофилы в очагах специфической пневмонии отсутствовали, а всего в вышеперечисленных структурах эозинофилы были выявлены у 15,0 % больных (табл. 1). Таким образом,

Таблица 1

Частота выявления эозинофилов в различных легочных структурах у больных с ФКТ легких в зависимости от активности специфического воспаления ($n = 45$; количество случаев в группе, %)

Исследуемая структура легкого	1-я группа ($n = 25$)						2-я группа ($n = 20$)						p (ДИ)
	Количество эозинофилов в поле зрения												
	Мало		Много		Всего		Мало		Много		Всего		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Грануляционный слой стенки каверны + граница с некрозом	15	60,0	1	4,0	16	64,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	$p < 0,001$ (45,2–82,8)
Фиброзный слой стенки каверны	7	28,0	4	16,0	11	44,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	$p < 0,001$ (24,5–63,5)
Очаги отсева возле каверны + гранулемы + очаги специфической пневмонии	14	56,0	9	24,0	20	80,0	2	10,0	1	5,0	3	15,0	$p < 0,001$ (42,8–87,2)
Поля фиброза + фиброзные тяжи	2	8,0	1	4,0	3	12,0	3	15,0	4	20,0	7	35,0	$p = 0,066$ (47,5–1,5)
Стенка бронхов, перибронхиальная зона	3	12,0	0	0,0	3	12,0	3	15,0	0	0,0	3	5,0	$p > 0,05$
Возле сосудов	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0	1	5,0	$p > 0,05$
Внутри альвеол и в альвеолярных перегородках	1	4,0	1	4,0	2	8,0	2	10,0	0	0,0	2	10,0	$p > 0,05$
Лимфоидно-клеточные скопления	0	0,0	1	4,0	1	4,0	1	5,0	0	0,0	1	5,0	$p > 0,05$
Очаги неспецифической пневмонии + воспалительно-клеточные скопления	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	15,0	1	5,0	4	20,0	$pF = 0,033$ (37,5–2,5)

Примечания: p – уровень достоверности различий частоты встречаемости эозинофилов в препаратах легких больных 1- и 2-й групп в целом («Всего»); pF – уровень достоверности различий частоты встречаемости эозинофилов в препаратах легких больных 1- и 2-й групп в целом («Всего») с использованием точного теста Фишера; ДИ – доверительный интервал, покрывающий сравниваемые параметры показателей 1- и 2-й групп в целом («Всего») с надежностью $p < 0,05$.

наличие эозинофилов в структурах каверны и очагах специфического воспаления (включая очаги отсева, гранулемы, очаги специфической пневмонии) было связано с высокой активностью туберкулезного процесса. Так как в этих участках происходит наиболее активная морфофункциональная перестройка легочной ткани при обострении хронического туберкулезного воспалительного процесса, можно предположить активное антимикобактериальное участие эозинофилов в реализации воспалительных реакций.

В незначительном количестве (и без существенных отличий между 1- и 2-й группами больных ФКТ) эозинофилы были выявлены в стенках бронхов, возле бронхов и сосудов, внутри альвеол и в альвеолярных перегородках, а также в лимфоидно-клеточных скоплениях (см. табл. 1).

В гистологических препаратах легких больных с ФКТ и невысокой активностью туберкулезного процесса эозинофильные лейкоциты достоверно чаще определялись в воспалительно-клеточных скоплениях и очагах неспецифической пневмонии (в 20,0 % случаев против 0,0 % в 1-й группе, $p = 0,033$; см. табл. 1), что можно использовать в качестве признака, сопутствующего низкой активности воспалительного процесса при ФКТ.

Для хронического волнообразного течения легочного туберкулеза в форме ФКТ характерным является развитие пневмофиброза, в частности в виде так называемых соединительнотканых рубцов, возникающих вследствие заживления ранее существующих небольших очагов воспаления. Установлено, что в полях фиброза и фиброзных тяжках отмечалась тенденция ($p = 0,066$) к большему количеству эозинофилов у больных с невысокой активностью ФКТ (соответственно в 35,0 % случаев во 2-й группе против 12,0 % в 1-й группе), что могло отражать позитивные тенденции в клеточном составе при «заживлении» воспаления при низкой активности туберкулезного процесса в случаях ФКТ легких. Вероятно активное участие эозинофилов в этом процессе, поскольку, с одной стороны, специфическая коллагеназа эозинофилов может препятствовать чрезмерному образованию коллагена в легочной ткани, а с другой — напротив, эозинофилы могут стимулировать этот процесс [16].

Таким образом, при высокой степени активности ФКТ эозинофилы обнаружены в препаратах легких всех больных с их преимущественной локализацией в стенке каверны и очагах отсева. При низкой степени активности ФКТ эозинофилы присутствовали в структурах легочной ткани и каверне менее чем в половине случаев (у 9 больных; 45,0 %). При снижении активности ФКТ эозинофилы обнаруживали в основном ($p = 0,066$) в фиброзных образованиях легких (полях фиброза, фиброзных тяжках).

При морфологически высокой степени активности специфического воспалительного процесса у больных с туберкулемами (3-я группа), как и при ФКТ, эозинофилы были выявлены в различных легочных структурах во всех 25 наблюдениях (100,0 %

больных), в то время как в группе с низкой активностью эозинофилы в легочных структурах обнаружены только у 7 больных (33,3 %), $p < 0,001$ (ДИ 86,8–46,5), что также свидетельствовало о прямой связи эозинофилов с активностью воспалительного процесса и при такой форме легочного туберкулеза, как туберкулема.

У больных с туберкулемой легкого и морфологически высокой степенью активности туберкулезного воспаления (3-я группа) определялись изменения, подобные таковым в стенке каверны: эозинофилы определялись практически у всех больных в грануляционном слое капсулы туберкулемы (чаще в небольшом количестве, всего, с отдельным подсчетом эозинофилов на границе с некрозом — в 108,0 % случаев), тогда как при невысокой активности воспаления (4-я группа) — только у трети больных (табл. 2). Это может косвенно свидетельствовать в пользу антимикобактериальной активности эозинофилов. При этом в фиброзном слое капсулы туберкулем с разной активностью воспаления частота выявления эозинофилов была такой же, как при активном ФКТ (у 64,0 и 57,1 % пациентов 3- и 4-й групп, соответственно, $p > 0,05$; у 44,0 % больных 1-й группы, $p > 0,05$), что могло быть связано с более активными метаболическими процессами в этой области, чем в фиброзном слое стенки каверн при ФКТ в случаях небольшой активности процесса (у 0,0 % больных, $p < 0,001$, ДИ 36,0–78,3).

То есть если при ФКТ легких наличие эозинофилов в фиброзном слое прямо зависело от активности процесса, то при туберкулемах эозинофилы присутствовали в фиброзном слое капсулы вне зависимости от степени активности воспаления, что косвенно свидетельствовало об активности этих клеток даже на фоне слабо представленного специфического воспаления. Присутствие эозинофилов в фиброзном слое туберкулем могло способствовать, в частности, интенсивному образованию коллагена в данной структуре с целью ограничения специфического процесса при длительном персистировании возбудителя.

Подобно гистологической картине при ФКТ, у больных с туберкулемой при высокой активности воспалительного процесса эозинофилы также определяли в 64,0 % случаев в очагах отсева возле туберкулемы, гранулемах и очагах специфической пневмонии, тогда как при низкой активности специфического воспаления — только у 19,0 % больных, $p < 0,05$ (см. табл. 2).

Таким образом, присутствие эозинофилов в структурах туберкулемы и очагах специфического воспаления (включая очаги отсева, гранулемы, очаги специфической пневмонии) было также прямо связано с высокой активностью туберкулезного процесса. Во всех других структурах легких при туберкулемах (в стенках бронхов, возле бронхов и сосудов, внутри альвеол и в альвеолярных перегородках, в лимфоидно-клеточных скоплениях) эозинофилы, как и при ФКТ, обнаруживали редко, независимо от активности туберкулезного воспаления (см. табл. 2).

Таблиця 2

Частота выявления эозинофилов в различных легочных структурах у больных с туберкулезом легких в зависимости от активности специфического воспаления (n = 46; количество случаев в группе, %)

Исследуемая структура легкого	3-я группа (n = 25)						4-я группа (n = 21)						p (ДИ)
	Количество эозинофилов в поле зрения												
	Мало		Много		Всего		Мало		Много		Всего		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Грануляционный слой капсулы туберкулемы + граница с некрозом	19	76,0	8	32,0	27	108,0	7	33,0	0	0,0	7	33,3	p < 0,001 (86,8–46,5)
Фиброзный слой капсулы туберкулемы	11	44,0	5	20,0	16	64,0	12	57,1	0	0,0	12	57,1	p > 0,05
Очаги отсева возле туберкулемы + гранулемы + очаги специфической пневмонии	13	52,0	3	12,0	16	64,0	2	9,5	2	9,5	4	19,0	p < 0,001 (19,7–70,2)
Фиброзные тяжи	0	0,0	1	4,0	1	4,0	2	9,5	0	0,0	2	9,5	p > 0,05
Стенки бронхов	0	0,0	1	4,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p > 0,05
Возле сосудов	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p > 0,05
Внутри альвеол и в альвеолярных перегородках	0	0,0	2	0,0	2	8,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	p > 0,05
Лимфоидно-клеточные скопления	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,8	0	0,0	1	4,8	p > 0,05
Очаги неспецифической пневмонии + воспалительно-клеточные скопления	3	12,0	0	0,0	3	12,0	4	19,0	0	0,0	4	19,0	p > 0,05

Примечания: p – уровень достоверности различий частоты встречаемости эозинофилов в препаратах легких больных 1- и 2-й групп в целом («Всего»); ДИ – доверительный интервал, покрывающий сравниваемые параметры показателей 1- и 2-й групп в целом («Всего») с надежностью p < 0,05.

В отличие от ФКТ, при туберкулемах легких с высокой активностью туберкулезного процесса эозинофильные лейкоциты в воспалительно-клеточных скоплениях и очагах неспецифической пневмонии определяли приблизительно с одинаковой частотой (в 12,0 и 19,0 % случаев в 3- и 4-й группах соответственно, при ФКТ – в 0,0 и 20,0 % в 1- и 2-й группах; см. табл. 1, 2). То есть если при ФКТ с высокой активностью эозинофилы практически не выявлялись в участках неспецифического воспаления в легочной ткани, то при туберкулемах, независимо от активности специфического воспаления, в аналогичных участках выявлялись.

Только в одном случае среди больных с туберкулезом из 3-й группы – с высокой степенью активности специфического воспаления – наблюдалось очень большое количество эозинофилов в разных структурных элементах легочной ткани: в капсуле туберкулемы, очагах специфической пневмонии, альвеолярных перегородках и фиброзных тяжах, а также (в умеренном количестве) в альвеолярном экссудате, что могло быть отражением аллергической предрасположенности организма больного (анамнестически больной отмечал аллергическую реакцию на некоторые

противотуберкулезные препараты, в частности на га-тифлоксацин).

Таким образом, при вторичных формах туберкулеза легких с длительным волнообразным течением (ФКТ, туберкулемах) эозинофильные лейкоциты присутствовали в очагах туберкулезного процесса с высокой степенью активности у большинства больных, что свидетельствовало об их активном участии в специфическом воспалении.

Выводы

1. У больных с ФКТ легких и туберкулемами частота обнаружения эозинофилов в структурах каверны/туберкулемы, а также в очагах специфического воспаления (очагах отсева, гранулемах, очагах специфической пневмонии) прямо связана с высокой активностью туберкулезного процесса.

2. При высокой степени активности туберкулезного воспаления у больных с ФКТ эозинофилы в легочной ткани обнаруживают во всех случаях (в 100 % против 45 % при неактивном туберкулезном воспалении, p < 0,05), с локализацией во всех слоях стенки каверны (грануляционном слое, на границе с некрозом, в фиброзном слое – суммарно в 108 % случаев против 0 %

при неактивном воспалении, $p < 0,05$) и специфических структурах (очагах отсева возле каверны, гранулемах, очагах специфической пневмонии у 80 % больных против 15 % соответственно, $p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о возможном бактерицидном и фиброзо-стимулирующем действии эозинофилов.

3. При снижении активности воспаления в случаях ФКТ эозинофилы чаще определяют в очагах неспецифической пневмонии и воспалительно-клеточных скоплениях (в 20,0 % случаев против 0,0 % при активном ФКТ, $p < 0,05$), а также выявляют в основном в фиброзных образованиях легких (полях фиброза, фиброзных тяжах – у 35 % против 12 % при активном ФКТ, $p = 0,066$), что при снижении активности туберкулеза с частичным «заживлением» и отграничением воспаления, вероятно, отражает позитивные тенденции (не исключено – фиброзо-стимулирующие).

4. При высокой степени активности туберкулезного воспаления у больных с туберкулемами легких, как и при ФКТ, эозинофилы обнаруживают во всех случаях (у 100 % больных против 33 % при неактивном туберкулезном воспалении, $p < 0,05$), с преимущественной локализацией в стенке капсулы туберкулемы (грануляционном слое, на границе с некрозом – суммарно в 108 % случаев против 33 % при неактивном туберкулезном воспалении, $p < 0,05$) и в очагах

отсева возле капсулы, гранулемах, очагах специфической пневмонии (у 64 % больных против 19 % соответственно, $p < 0,05$), за исключением фиброзного слоя туберкулемы, где эозинофилы присутствуют независимо от активности воспаления (у 64 и 57 % больных с туберкулемой, $p > 0,05$, против 44 и 0 % больных с ФКТ соответственно, $p < 0,05$), что, в отличие от ФКТ, в этом слое капсулы может быть обусловлено их постоянной активностью (не исключено – фиброзо-стимулирующей).

5. При низкой активности специфического воспаления у больных с туберкулемами легких (в отличие от малоактивной формы ФКТ) эозинофилы присутствуют в участках неспецифического воспаления в легочной ткани (очагах неспецифической пневмонии, воспалительно-клеточных скоплениях), что отражает особенности течения данной формы туберкулеза легких.

6. Присутствие эозинофильных лейкоцитов в очагах активности туберкулезного процесса у большинства больных при вторичных формах туберкулеза легких с длительным волнообразным течением (ФКТ, туберкулемах) свидетельствует об их активном участии в специфическом воспалении, вероятно, направленном на уничтожение чужеродных микроорганизмов (микобактерий), а также в процессах фиброзообразования.

Список литературы

1. Анаев, Э. Х. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии [Текст] / Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 106–115.
2. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень в операційному матеріалі [Текст]: інформаційний лист / І. В. Ліскіна [та ін.]; Нац. ін-т фізіатрії і пульмонології. – К.: ДУ НІФП, 2009. – 4 с.
3. Гістологічна діагностика ступеня активності туберкульозного запального процесу при туберкулемах легень [Текст]: інформаційний лист / І. В. Ліскіна [та ін.]; ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України». – Київ, 2010. – 4 с.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – Пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 460 с.
5. Гриншпун, Л. Д. Эозинофилы и гиперэозинофилы [Текст] / Л. Д. Гриншпун, Ю. Е. Виноградова // Терапевт. архив. – 1983. – № 10. – С. 147–153.
6. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
7. Изменение эффекторных свойств эозинофильных гранулоцитов при туберкулезе легких [Текст] / Ю. В. Колобовникова, и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–2. – С. 339–343.
8. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., Бабич, П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев: Морион, 2001. – 320 с.
9. Михеева, К. О. Молекулярно-генетические механизмы формирования эозинофилии при туберкулезе легких [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Михеева, Катерина Олеговна. – Томск, 2013. – 24 с.
10. Мишин, В. Ю., Чуканов, В. И., Григорьев, Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии [Текст]

References

1. Anaev EK, Chuchalin AG. Legochnye eozinofilii: diagnostika, podkhody k terapii (Pulmonary eosinophilia, diagnostics, approaches to therapy). Pul'monologiya. 2012;4:106-115.
2. Liskina IV, et al. Gistologichna diagnostika stupenya aktivnosti tuberkul'oznogo zapal'nogo protsesu pri fibrozno-kavernoznomu tuberkul'ozu legen' v operatsionomu material: informatsiyniy list (Histological diagnosis of degree of activity of tubercular inflammation in fibro-cavernous pulmonary tuberculosis in surgical specimens: informatsiyniy list). Nats. in-t ftiziatrii i pul'monologii. Kyiv: DU NIFP; 2009. 4 p.
3. Liskina IV, et al. Gistologichna diagnostika stupenya aktivnosti tuberkul'oznogo zapal'nogo protsesu pri tuberkul'omakh legen': informatsiyniy list (Histological diagnosis of degree of activity of tubercular inflammation in the lung tuberculoma: informatsiyniy list). DU «Natsional'niy institut ftiziatrii i pul'monologii imeni F. G. Yanovs'kogo AMN Ukraini». Kii; 2010. 4 p.
4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika (Biomedical statistics). Per. s angl. pod red. N. E. Buzikashvily, D. V. Samoylova. Moscow: Praktika; 1999. 460 p.
5. Grinshpun LD, Vinogradova YuE. Eozinofily i gipereozinofily (Eosinophils and hypereosinophils). Terapevt arkhiv. 1983;10:147-153.
6. Drannik GN. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya (Clinical immunology and allergology). 3-d ed. Kyiv: Poligraf plyus; 2006. 482 p.
7. Kolobovnikova YuV, et al. Izmenenie effektornykh svoystv eozinofil'nykh granulotsitov pri tuberkuleze legkikh (Changing of the effector properties of eosinophilic granulocytes in pulmonary tuberculosis). Fundamental issledov. 2012;8(2):339-343.
8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kyiv: Morion; 2001. 320 p.
9. Mikheeva KO. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy formirovaniya eozinofilii pri tuberkuleze legkikh (Molecular genetic mechanisms of eosinophilia in pulmonary tuberculosis). [dissertation] Tomsk; 2013. 24 p.

/ В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. — М.: Компьютербург, 2004. — 205 с.

11. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко и др. // Укр. мед. часопис. — 2008. — Т. 65, № 3. — С. V–VI.

12. Рабухин, А. Е. Избранные труды [Текст] / А. Е. Рабухин. — М.: Медицина, 1983. — 254 с.

13. Черенько, С. О. Переносимість хіміотерапії у хворих з мультирезистентними бактеріями туберкульозу [Текст] / С. О. Черенько // Укр. пульмонолог. журн. — 2001. — № 1. — С. 26–28.

14. Ярилин А. А. Иммунология [Текст] / А. А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.

15. Factors of Suppression of Immune Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Eosinophilia / O. I. Urazova et al. // J. Korean Med. Sci. — 2008. — V. 23. — P. 521–525.

16. Hogan, S. H. Eosinophils: Biological Properties and role in health and disease [Text] / S. H. Hogan, H. F. Rosenberg, R. Moqbel // Clinical and experimental allergy. — 2008. — Vol. 38. — P. 709–750.

17. Pérez, E. F. Eosinophilic Lung Diseases [Text] / E. F. Pérez, A. L. Olson, S. K. Frankel // Med. Clin. N. Am. — 2011. — Vol. 95. — P. 1163–1187.

10. Mishin VYu, Chukanov VI, Grigor'ev YuG. Pobochnoe deystvie protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii (Side effects of anti-TB drugs at standard and individualized chemotherapy regimes). Moscow: Komp'yuturburg; 2004. 205 p.

11. Feshchenko YuI, et al. Otsenka znachimosti pobochnykh reaktisy protivotuberkuleznykh preparatov pri lechenii tuberkuleza (Assessment of the significance of adverse reactions of anti-TB drugs in the treatment of tuberculosis). Ukr med chasopis. 2008;65(3):V-VI.

12. Rabukhin AE. Izbrannyye trudy (Selected works). Moscow: Meditsina; 1983. 254 p.

13. Cheren'ko SO. Perenosimist' khimioterapii u khvorikh z mul'tirezistentnimi bakteriyami tuberkul'ozu (The tolerance of chemotherapy in patients with multidrug TB bacteria). Ukr pul'monol zhurn. 2001;1:26-28.

14. Yarilin AA. Immunologiya (Immunology). Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.

15. Urazova OI, et al. Factors of Suppression of Immune Response in Patients with Pulmonary Tuberculosis and Eosinophilia. J Korean Med Sci. 2008;23:521-525.

16. Hogan SH, Rosenberg HF, Moqbel R. Eosinophils: Biological Properties and role in health and disease. Clin and experiment allergy. 2008;38:709-750.

17. Pérez EF, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic Lung Diseases. Med Clin N Am. 2011;95:1163-1187.

УЧАСТЬ І МОЖЛИВА РОЛЬ ЕОЗИНОФІЛІВ У ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ПРИ ХРОНІЧНИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

С. Д. Кузовкова, І. В. Ліскіна, О. М. Рекалова

Резюме

На сьогодні не існує єдиної думки щодо доцільності й значення еозинофільної реакції крові та уражених туберкульозом тканин організму людини у розвитку різних форм туберкульозу. При цьому еозинофільна реакція крові при туберкульозі легень може відображати або не відображати інтенсивність їх присутності у легенях та варіює у широких межах. Частіше всього еозинofilію у хворих на туберкульоз легень пов'язують з протитуберкульозною хіміотерапією, що проводиться, та вихідною алергічною налаштованістю організму.

Метою роботи було вивчення кількості еозинофільних лейкоцитів та їх розподілу в різних структурах легеневої тканини при фіброзно-кавернозному туберкульозі (ФКТ) і туберкульомах легень з різним ступенем активності специфічного запального процесу для з'ясування їх участі у специфічній запальній відповіді.

Досліджений операційний матеріал (легенева тканина) 45 пацієнтів з діагнозом ФКТ і 46 пацієнтів з туберкульомами. Еозинофіли у легеневої тканині виявляли за традиційною методикою забарвлення гістологічних препаратів гематоксилином і еозином. На підставі морфологічного визначення ступеня активності туберкульозного процесу увесь матеріал був розподілений на 4 групи. До 1-ї групи увійшло 25 випадків з ФКТ та морфологічно визначеним високим ступенем активності специфічного запального процесу; 2-гу групу склали 20 випадків з помірно-низьким ступенем активності ФКТ; 3-тя група — 25 випадків з туберкульозом та високим ступенем активності специфічного запального процесу; і 4-та група — 21 випадок з туберкульомами і низьким ступенем активності запалення.

У результаті дослідження було встановлено, що у хворих на ФКТ і з туберкульомами частота виявлення еозинофілів у структурах каверни/туберкульоми, а також у вогнищах специфічного запалення (вогнищах відсіву, гранульомах, вогнищах специфічної пневмонії) прямо пов'язана з високою активністю туберкульозного процесу.

PARTICIPATION AND THE POSSIBLE ROLE OF EOSINOPHILS IN THE INFLAMMATORY PROCESS IN CHRONIC FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

S. D. Kuzovkova, I. V. Liskina, O. M. Rekalova

Summary

To date, there is no consensus on the desirability and value of the eosinophilic reaction of blood and in tissues tuberculous lesions in the development of various forms of human tuberculosis. This blood eosinophilic reaction in pulmonary tuberculosis may reflect or not reflect the intensity of their presence in the lungs and varies widely. Most often, eosinophilia in patients with pulmonary tuberculosis associated with the ongoing anti-TB chemotherapy and initial allergic state of an organism.

The aim of the work was to study the number of eosinophils and their distribution in the different structures of the lung tissue at fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis and tuberculoma with varying degrees of specific inflammatory activity to elucidate their participation in the specific inflammatory response.

Surgical material (lung tissue) from 45 patients with diagnosis «fibro-cavernous tuberculosis» (FCT) and 46 patients with tuberculoma was examined. Eosinophils were detected in the lung tissue by conventional method of staining of histological samples with hematoxylin and eosin. On the basis of morphological definition of the degree of activity of tuberculosis process all material has been divided into 4 groups. Group 1 included 25 cases with FCT and morphologically established a high degree of activity of specific inflammatory process, group 2 consisted of 20 FCT cases with moderately-low degree of activity; group 3 — 25 cases with tuberculoma and a high degree of activity of specific inflammatory process, and a group 4 — 21 cases with tuberculoma and a low degree of inflammatory activity.

In the study it was found that in patients with FCT and pulmonary tuberculomas the frequency of the detection of eosinophils in the structures of the cavity/tuberculoma, as well as specific inflammation foci (foci drop-out, granulomas, foci of specific pneumonia) was directly related to the high level of activity of tuberculous process.

With a high degree of activity of tuberculous inflammation in patients with FCT eosinophils in lung specimens were found in all cases

При високому ступені активності туберкульозного запалення у хворих з ФКТ еозинофіли в препаратах легень виявлялись у всіх випадках (в 100 % проти 45 % при неактивному туберкульозному запаленні, $p < 0,05$), з локалізацією у всіх шарах стінки каверни (грануляційному шарі, на межі з некрозом, у фіброзному шарі – загалом у 108 % випадків проти 0 % при неактивному запаленні, $p < 0,05$) і специфічних структурах (вогнищах відсіву біля каверни, гранульомах, вогнищах специфічної пневмонії, у 80 % хворих проти 15 % відповідно, $p < 0,05$), що опосередковано свідчить про можливу бактерицидну та фіброзо-стимулюючу дію еозинофілів.

При зниженні активності при ФКТ еозинофіли частіше визначались у вогнищах неспецифічної пневмонії та запально-клітинних скупченнях (у 20,0 % випадків проти 0,0 % при активному ФКТ, $p < 0,05$) і також мали тенденцію локалізуватися у фіброзних утвореннях легеневої тканини (полях фіброзу, фіброзних тяжках: у 35 % проти 12 % при активному ФКТ, $p = 0,066$), що при зниженні активності туберкульозу з частковим «загоєнням» та відмежуванням ділянки запалення, можливо, відображає позитивні тенденції, не виключено, шляхом стимуляції утворення сполучної тканини.

При високому ступені активності туберкульозного запалення у хворих з туберкульозами легень, як і при ФКТ, еозинофіли виявлялись в усіх випадках (у 100 % хворих проти 33 % при неактивному туберкульозному запаленні, $p < 0,05$), з переважним їх розташуванням у стінці капсули туберкульозу (грануляційному шарі, на межі з некрозом, – загалом у 108 % випадків проти 33 % при неактивному туберкульозному запаленні, $p < 0,05$) та у вогнищах відсіву біля туберкульозу, гранульомах, вогнищах специфічної пневмонії (відповідно у 64 % хворих проти 19 %, $p < 0,05$), за винятком фіброзного шару туберкульозу, де еозинофіли наявні незалежно від активності запалення (відповідно у 64 % і 57 % хворих з туберкульозом, $p > 0,05$, проти 44 % і 0 % хворих з ФКТ, $p < 0,05$), що, на відміну від ФКТ, у цій ділянці капсули може бути обумовлено їх постійною активністю, не виключено, стимулюванням фіброзу.

При низькій активності специфічного запалення у хворих з туберкульозами легень (на відміну від малоактивної форми ФКТ) еозинофіли виявлялись у ділянках неспецифічного запалення легеневої тканини (вогнищах неспецифічної пневмонії, запально-клітинних скупченнях), що відображає особливості перебігу зазначеної форми туберкульозу легень.

Наявність еозинофільних лейкоцитів в осередках активності туберкульозного процесу в більшості хворих з вторинними формами туберкульозу легень і тривалим хвилеподібним його перебігом (ФКТ, туберкульозом) свідчить про їх активну участь у специфічному запаленні, вірогідно, спрямованому на знищення чужорідних мікроорганізмів (мікобактерій), а також в процесах утворення фіброзної тканини.

Ключові слова: еозинофіли, хронічний туберкульоз легень, гістологія.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 3

С. Д. Кузовкова
канд. мед. наук

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ
вул. М. Амосова, 10, м. Київ, Україна, 03680
тел.: +38 (044) 275-55-11
e-mail: kuzovkova@ifp.kiev.ua

(100 % versus 45 % for inactive tuberculosis inflammation, $p < 0.05$), with their localization in all layers of the cavity wall (granulating layer, on the border with necrosis, in fibrous layer – totally of 108 % versus 0 % at inactive inflammation, $p < 0.05$) and specific structures (specific dropout near caverns, granulomas, foci of specific pneumonia, respectively – 80 % of patients versus 15 %, $p < 0.05$), – which is indirectly indicates the possible bactericidal and fibrosis-stimulating action of eosinophils.

By reducing the activity of FCT eosinophils often defined in the focuses of nonspecific pneumonia and inflammatory cell clusters (20.0 % versus 0.0 % with the active FCT, $p < 0.05$), and also tend to be detected in fibrotic lung formations (fields of fibrosis, fibrous strands: 35 % versus 12 % with active FCT, $p = 0.066$), – that in reducing of the activity of tuberculosis with partial «healing» and circumscribed inflammation, probably reflects positive trends (not excluded, fibrosis-stimulating).

At a high degree of activity of tuberculous inflammation in patients with pulmonary tuberculoma, as well as at the FCT, eosinophils are found in all cases (100 % of patients versus 33 % for inactive tuberculosis inflammation, $p < 0.05$), with preferential localization in the wall of the capsule tuberculoma (granulation layer, on the border with necrosis – a total of 108 % versus 33 % for inactive tuberculosis inflammation, $p < 0.05$) and in the centers of dropout near capsules, granulomas, foci of specific pneumonia (respectively at 64 % of patients versus 19 % $p < 0.05$), except for the fibrous layer of capsules tuberculoma where eosinophils are present regardless of the activity of inflammation (respectively 64 % and 57 % of patients with tuberculomas, $p > 0.05$, versus 44 % and 0 % of patients with FCT, $p < 0.05$), – that, in contrast to the FCT, in this layer of the capsule may be due to their constant activity (not excluded, fibrosis-stimulating).

At low activity of the specific inflammation in patients with pulmonary tuberculomas (as opposed to inactive forms of FCT) eosinophils present in sites of nonspecific inflammation in the lung tissue (foci of nonspecific pneumonia, inflammatory cell clusters), – reflecting the peculiarities of the course of this form of pulmonary tuberculosis.

The presence of eosinophils in the sites of activity of tuberculosis process in the majority of patients with secondary forms of pulmonary tuberculosis with long undulating course (fibro-cavernous tuberculosis, tuberculoma) shows their active participation in the specific inflammation, probably aimed to the destruction of alien organisms (mycobacteria) and in to stimulate fibrosis formation.

Keywords: eosinophils, chronic pulmonary tuberculosis, histology.

Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2016, 3

S. D. Kuzovkova

Ph. D.

SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after
F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine», Kyiv
N. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03680
tel.: +38 (044) 275-55-11
e-mail: kuzovkova@ifp.kiev.ua