

მამალაძე თ. 1 , ვაშაკიძე ლ. 2 , მჭედლიშვილი ნ. 3, ნანავა უ. 1 , ლომთაძე ნ. 1

**ბრონქული ლავაჟის სითხეში მრავალბირთვიანი მაკროფაგების აღმოჩენის დიაგნოსტიკური ღირებულება ფილტვის ტუბერკულოზის მგზ უარყოფითი შემთხვევებისათვის**

**1. ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრი; 2. თსსუ, ფთიზიატრიის დეპარტამენტი, 3. ალერგოლოგიის და იმუნოლოგიის ცენტრი**

ფილტვის ტუბერკულოზის ადრეული დიაგნოსტიკა მნიშვნელოვან სირთულეებთან არის დაკავშირებული, ვინაიდან საწყის ეტაპზე დაავადებას არ გააჩნია სპეციფიკური კლინიკური ნიშნები და რენტგენოლოგიური გამოვლინებები. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ფილტვში აქტიური ტუბერკულოზური პროცესის არსებობის უტყუარ დადასტურებას იძლევა მხოლოდ ნახველში ტუბერკულოზის მიკობაქტერიის აღმოჩენა, მაგრამ შემთხვევათა 20-30% (1) საქმე გვაქვს ე.წ. „მგზ უარყოფით“ შემთხვევებთან, როდესაც ნახველში პირდაპირი ბაქტერიოსკოპიით (ცილ-ნილსენის), ან XpertMTB/RiF (მოლეკულური გენეტიკური კვლევა) მიკრობის აღმოჩენა ვერ ხერხდება და საჭირო ხდება ლევენშტეინ-იენსენის მყარ ნიადაგზე დათესვის შედეგების დალოდება, რაც, თავის მხრივ, იწვევს ადექვატური მკურნალობის დაწყების დაგვიანებას. აღნიშნული შემთხვევებისთვის, საქართველოს ტუბერკულოზის მართვის ეროვნული პროგრამის სტანდარტით, გათვალისწინებულია ბრონქოსკოპია, ბრონქის ამონარეცხის ანუ ბრონქული ლავაჟის სითხის შემდგომი ციტოლოგიური და სრული ბაქტერიოლოგიური შესწავლით. იმ ფაქტის გათვალისწინებით, რომ ფილტვის ქსოვილში უჯრედული ალტერაცია უფრო ადრე ვითარდება, ვიდრე ბაქტერიული დატვირთვა, რომელიც ქსოვილის ნეკროზის შედეგად ვითარდება და ბოლოვდება მიკრობის გამოყოფით ნახველში, მგზ უარყოფითი შემთხვევების დროს მნიშვნელოვანია ბრონქული ლავაჟის სითხის უჯრედული პეიზაჟის შესწავლა, რომლის ცვლილება წინ უსწრებს ბაქტერიოგამოყოფას და ასახავს აქტიური ტუბერკულოზ-ის დასაწყისს. საუბარია მრავალბირთვიან მაკროფაგებზე. ცნობილია, რომ ანთებითი პროცესების დროს მაკროფაგები ქსოვილებში იკავებენ სტრატეგიულ პოზიციებს, ფაგოციტოზის გარდა ორკესტრირებენ ანთებით პროცესებს (2). მათი ერთობლიობა პასუხისმგებელია უჯრედული იმუნიტეტის განხორციელებაზე, რომელიც აქტიურდება ტუბერკულოზის დროს. მრავალბირთვიან მაკროფაგების ჩამოყალიბებას წინ უსწრებს ერთ-ორ-სამ-ოთხ- და ა.შ. მრავალბირთვიანი მაკროფაგების ჩამოყალიბება. ტუბერკულოზური ინფექციის გავრცელების მნიშვნელოვანი ეტაპია ლანგჰანსის ტიპის მრავალბირთვიანი მაკროფაგების გამოჩენა ბრონქის ეპითელიუმში (3). აღნიშნული მრავალბირთვიანი მაკროფაგები შესაძლებელია განვიხილოთ, როგორც ლანგჰანსის უჯრედების წინამორბედები.

წარმოდგენილი ნაშრომის მიზანი იყო ფილტვის ტუბერკულოზის მგზ უარყოფითი შემთხვევების ადრეული დიაგნოსტიკის შესაძლებლობის შეფასება

ბრონქული ლავაჟის სითხეში მრავალბირთვიანი მაკროფაგების (ლანგჰანსის ტიპის მაკროფაგების) პოპულაციის გამოვლენის მიხედვით.

კვლევის ამოცანებში შედიოდა ბრონქული ლავაჟის სითხის ციტოლოგიური კვლევის შედეგების შედარება ამავე მასალის ბაქტერიოლოგიური კვლევის შედეგებთან, რაც საშუალებას მოგვცემდა შეგვეფასებინა ციტოლოგიური მაჩვენებლების მნიშვნელობა ფილტვის ტუბერკულოზის ადრეული დიაგნოსტიკისთვის, ანუ მრავალბირთვიანი მაკროფაგების გამოვლენის ტესტის ვალიდურობა, სენსიტიურობისა და სპეციფიკურობის მიხედვით, მგზ უარყოფითი შემთხვევების დიაგნოსტიკაში.

შესწავლილი იყო 273 ნახველში „მგზ უარყოფითი“ პაციენტის ბრონქული ლავაჟის სითხე, მათ შორის 91 (33,3%) ქალი.

ტარდებოდა სტანდარტული პროგრამით გათვალისწინებული გამოკვლევები: პირდაპირი ბაქტერიოსკოპია ცილ-ნილსენის მეთოდით, X-pertMTB/RiF. (მოლეკულური გამოკვლევა), დათესვა მყარ (ლევენშტეინ-იენსენის) და თხევადზე (BACTEC-960mGT) ნიადაგზე.

ციტოლოგიური კვლევა ტარდებოდა Cytospin – ის გამოყენებით, ცენტრიფუგით Tharmac II, რომელიც ამზადებს მონომრიან ციტოლოგიურ პრეპარატებს ავტომატურ რეჟიმში, წარმოადგენს სითხეზე დაფუძნებულ ციტოლოგიურ კვლევას, რაც მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს უჯრედული სტრუქტურების ვიზუალიზაციის ხარისხს. პრეპარატები იღებებოდა პაპანიკოლაუს და გიმზა-რომანოვსკის მეთოდებით.

შედეგების სტატისტიკური დამუშავება წარმოებდა Epi-info StatCalc - ით. შედეგების კონკორდანტობის სარწმუნოობა შეფასდა Kappa მაჩვენებლით.

ბრონქული ლავაჟის სითხის ციტოლოგიურმა ანალიზმა ლანგჰანსის ტიპის მრავალბირთვიანი მაკროფაგების არსებობა გამოავლინა 55 (20,1%) შემთხვევაში.

მაკროფაგების გამოვლენის სიხშირის შედარებამ ბრონქული ლავაჟის სითხის ბაქტერიოლოგიური კვლევის შედეგებთან გვიჩვენა, რომ 55 მაკროფაგდადებითი შემთხვევიდან 24 (43,6%) შემთხვევაში მიღებული იყო ბაქტერიოლოგიური დადასტურება: 8 შემთხვევაში ბაქტერიოსკოპია და დათესვის შედეგი იყო დადებითი და კიდევ 16 შემთხვევაში კულტურა იყო დადებითი. მაკროფაგუარყოფით 218 შემთხვევაში კი 12 აღმოჩნდა მგზ(+). მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავების შედეგები მოყვანილია №1 ცხრილში. მონაცემების დამუშავებით შეფასდა მაკროფაგების გამოვლენის ტესტის ვალიდურობა სენსიტიურობისა და სპეციფიკურობის მიხედვით. ტუბერკულოზის „მგზ უარყოფითი“ ფორმების ადრეული დიაგნოსტიკისთვის ტესტის სენსიტიურობამ და სპეციფიკურობამ შეადგინა 67% და 87% შესაბამისად, ანუ ახასიათებს მაღალი სპეციფიკურობა და შედარებით ნაკლები სენსიტიურობა. ამიტომ ჩატარდა შედეგების თანხვედრის ანალიზი: კონკორდანტობამ შეადგინა 84, 2%. თანხვედრის შედეგების სტატისტიკური სარწმუნოობის შეფასებისათვის ჩატარდა Kappa სტატისტიკური ანალიზი; Kappa – 0,61, რაც თანხვედრის „კარგად სარწმუნო“ მაჩვენებელს შეესაბამება

და აღნიშნავს, რომ მიუხედავად ნაკლები სენსიტიურობისა მაკროფაგების არარსებობა მასალაში ტუბერკულოზის გამორიცხვის სანდო კრიტერიუმია.

მიღებული შედეგების საფუძველზე 67 პაციენტი ჩართული იყო ტუბერკულოზის მართვის ეროვნულ პროგრამაში მკურნალობისთვის, მათ შორის 31, სადაც მაკროფაგები იყო დადებითი, დეფინიციით: “კლინიკურად დადასტურებული ტუბერკულოზის შემთხვევა “მგზ უარყოფითი”.

დასკვნა: ფილტვის ტუბერკულოზის დროს ბრონქული ლავაჟის სითხეში მრავალბირთვიანი მაკროფაგების გამოვლენა ასახავს დაწყებულ უჯრედულ ალტერაციას და წინ უსწრებს ბაცილგამოყოფას. ციტოლოგიური გამოკვლევით მრავალბირთვიანი მაკროფაგების გამოვლენა ბრონქული ლავაჟის სითხეში, შესაბამისი კლინიკურ-რენტგენოლოგიური მონაცემების არსებობისას, შესაძლოა მიჩნეულ იქნას აქტიური ტუბერკულოზური პროცესის დასაწყისად. მეთოდის სპეციფიკურობა 87% თანხვედრის სარწმუნო მაჩვენებლით Kappa – 0,61.

#### ლიტერატურა:

1. ტუბერკულოზის მართვის გაიდლაინი, 2015 წ. თბილისი.
2. Varol C , Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:643-75. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414112220.
3. Gentek R 1 , Molawi K, Sieweke MH. Tissue macrophage identity and self-renewal. *Immunol Rev.* 2014 Nov;262(1):56-73. doi: 10.1111/imr.12224.
4. Molawi K 1 , Sieweke MH. Transcriptional control of macrophage identity, self-renewal, and function. *Adv Immunol.* 2013;120:269-300. doi: 10.1016/B978-0-12-4170285.00010-7.

1 Mamaladze T. 1, Vashakidze L. 2 , Mchedlishvili N. , Nanava U. 1 , Lomtadze N. 1

DIAGNOSTIC VALUE OF MULTINUCLEAR MACROPHAGES DETECTION IN BRONCHIAL LAVAGE FLUID OF THE PATIENT WITH AFB NEGATIVE TUBERCULOSIS  
1 – THE NATIONAL CENTER FOR TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES; 2 – TSMU, DEPARTMENT OF PHTHISIOLOGY, ; 3 – THE CENTER OF ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY.

Cytological features of 273 patients' bronchial lavage fluid was studied. These data was compared to the bacteriological test results. Predictor of Tuberculosis (TB) – multinuclear macrophages – was found in 55 cases (20.1%). Active TB was bacteriologically confirmed in 24 out of these 55 cases. Among the rest 218 macrophage negative cases active TB bacteriologically was confirmed only in 12 cases. The specificity and sensitivity of the test was 87% and 67% retrospectively. The results were clinically significant (84.2%). Kappa was 0.61. The detection of multinuclear macrophages reflects cellular alteration and precedes the allocation of *Mycobacterium Tuberculosis*. This process along with the clinical characteristics can be considered as the confirmation of active Tuberculosis.