

*Е.Н.Коновалова, В.А.Невзорова, И.В.Чикаловец, С.А.Пазыч*

## БИОХИМИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

### BIOCHEMICAL TESTING OF INDUCED SPUTUM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

*Ye.N.Konvalova, V.A.Nevzorova, I.V.Chikalovets, S.A.Pazych*

#### Summary

The study was designed to investigate a role of nitric oxide,  $\alpha_1$ -acidic glycoprotein (AAGP), and tumor necrotic factor (TNF) for inflammatory response in bronchial asthma (BA) and chronic obstructive bronchitis (COB) with biochemical testing of induced sputum (IS). The study material was IS supernatant. The search of IS biochemical markers showed their different concentration in BA and COB patients dependent on the diseases stage and therapy. The IS biochemical analysis can be applied to monitor the inflammatory activity in the airways in BA and COB and the efficacy of the treatment as well.

#### Резюме

Цель исследования состояла в изучении по данным биохимического тестирования индуцированной мокроты (ИМ) роли оксида азота,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина (АКГП) и фактора некроза опухоли (ФНО) в формировании воспаления при бронхиальной астме (БА) и хроническом обструктивном бронхите (ХОБ). Материалом для исследования служил супернатант ИМ. Исследование биохимических маркеров в ИМ показало, что их содержание различно у больных БА и ХОБ и зависит в обеих группах от периода заболевания и используемой терапии. Биохимический анализ ИМ может быть использован для мониторинга активности воспалительного процесса в дыхательных путях при БА и ХОБ и эффективности проводимой терапии.

Бронхиальная астма (БА) и хронический обструктивный бронхит (ХОБ) рассматриваются как хронические воспалительные заболевания дыхательных путей. Организация процесса воспаления в значительной степени принадлежит биохимическим веществам. Некоторые из них являются продуктом эффекторных клеток, другие образуются ферментативным путем. Важным является то, что синтез этих биомаркеров может быть, с одной стороны, частью функционирования нормального организма, а с другой — специфическим ответом на экзо- и эндогенные факторы. В последнее время большое внимание привлекают инфекционные и вирусные агенты, нередко запускающие обострения БА и ХОБ. И здесь изменяется весь спектр медиаторов воспаления — процесс сопровождается увеличением активности цитокинов, оксида азота, активных форм кислорода и острофазовых белков. Известно, что оксид азота выполняет в организме человека и животных функции универсального регулятора клеточного и тканевого метаболизма [2,3,7]. При этом выработка как избыточного, так и недостаточного количества газа может усугублять течение заболевания. В настоящее

время существует много исследований в области изучения биохимических маркеров в крови, конденсате выдыхаемого воздуха, жидкости бронхоальвеолярного лаважа [3,6,14]. Нами проведен биохимический анализ некоторых медиаторов воспаления в индуцированной мокроте (ИМ).

Цель нашего исследования состояла в изучении по данным биохимического тестирования ИМ роли оксида азота,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина (АКГП) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) в формировании воспаления при БА и ХОБ.

#### Материал и методы

В исследование были включены 86 больных БА, из которых 46 находились в периоде ремиссии: 12 имели тяжелое, 19 — среднетяжелое и 15 — легкое течение заболевания. 40 больных БА обследованы в период обострения болезни, среди них 13 с тяжелым приступом, 22 со среднетяжелым и 5 больных с легким течением приступа. Все больные БА имели атопическую форму заболевания. При постановке диагноза БА, определении ее этиологии, степени

тяжести и стадии заболевания были использованы рекомендации GINA [1].

Также обследованы 52 больных ХОБ, из которых 28 находились в состоянии ремиссии, из них 10 имели тяжелое, 7 — среднетяжелое, 11 — легкое течение. 24 больных ХОБ находились в стадии обострения заболевания, из них 15 имели тяжелое, 9 — среднетяжелое течение. Больные были в возрасте от 20 до 63 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых некурящих добровольцев без клинических, лабораторных, функциональных и морфологических признаков воспаления и обструкции бронхов.

Материалом для исследования служил супернатант ИМ. В основе метода лежит ингаляция 3–5% гипертонического солевого раствора в течение 5–30 мин с использованием ультразвукового небулайзера, во время или после которой пациент откашливает мокроту. Мокрота собирается натощак, утром. После первого сеанса ингаляции и в дальнейшем после каждого последующего сеанса пациенты тщательно полощали рот и глотку и старались откашлять мокроту в специальную посуду. Исследование мокроты проводилось не позднее 2 ч после получения материала, на протяжении этого времени образцы хранились при температуре 4°C. Для диспергирования и гомогенизации мокроты использовали раствор коллагеназы, изготовленный в Тихоокеанском институте биоорганической химии ДВО РАН, Владивосток.

Для анализа растворимых факторов (в нашем случае метаболиты оксида азота,  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин и ФНО  $\alpha$  использовали супернатант, полученный после центрифугирования при 12 000 об/мин. Для стандартизации супернатанта ИМ применяли метод, предложенный M. Bradford [10], с пересчетом на 1 мг белка. Тенденция, выявленная при определении объемных концентраций и при пересчете на белок, получилась одинаковая. Поэтому для простоты понимания интерпретации показателей в ИМ мы привели данные объемных концентраций. Мокрота, предназначенная для получения супернатанта не разбавлялась 0,9% раствором NaCl в отличие от исследования клеточного осадка ИМ.

Метод определения  $\text{NO}_2^-$  был выполнен по стандартной методике с использованием реактива Грейса. Измерение проводили на микропланшетном спектрофо-

метре "Dynatech MRGOO" (Швейцария) при 540 нм. Количество  $\text{NO}_2^-$  в ИМ выражали в нмоль/мл.

Концентрацию ФНО  $\alpha$  и АКГП определяли методом иммуоферментного анализа на полистирольных планшетах фирмы "Dynatech" (Швейцария). Поглощение измеряли при 492 нм на микропланшетном спектрофотометре "Multiscan Plus" (Финляндия). Концентрацию ФНО  $\alpha$  и АКГП определяли путем построения калибровочной кривой и выражали в пг/мл и нг/мл соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента  $t$ .

## Результаты исследования

В результате проведенных исследований отмечено, что в супернатанте ИМ у здоровых людей присутствуют все вышеперечисленные биохимические маркеры (табл.1). Так, для метаболита оксида азота  $\text{NO}_2^-$  его концентрация в ИМ составила  $0,84 \pm 0,28$  нмоль/мл, для АКГП —  $0,76 \pm 0,11$  нг/мл и для ФНО  $\alpha$  —  $6,1 \pm 1,5$  пг/мл.

В период обострения БА (см. табл.1) происходит повышение концентрации  $\text{NO}_2^-$  в ИМ до  $6,2 \pm 1,3$  нмоль/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). Нами отмечено еще большее повышение уровня нитрит-иона при обострении БА на фоне вирусной инфекции по сравнению с провокацией аллергеном (см. рисунок), когда его концентрация составила соответственно  $13,4 \pm 2,8$  и  $5,2 \pm 1,6$  нмоль/мл ( $p < 0,05$ ).

Включение в лечебные программы системных и топических глюкокортикостероидов (ГКС) приводит к снижению уровня нитрит-иона, более выраженное при их сочетанном применении (см. табл.1). При этом его уровень не достигает контрольных значений ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Биохимические показатели в ИМ у больных БА в динамике заболевания и при использовании различных лечебных программ

Показатель	$\text{NO}_2^-$ , нмоль/мл	АКГП, нг/мл	ФНО $\alpha$ , пг/мл
БА, обострение	$6,2 \pm 1,3^*$	$9,8 \pm 2,3^*$	$23,1 \pm 1,5^*$
БА, обострение, сГКС+иГКС	$3,24 \pm 1,8^*$	$15,5 \pm 1,1^*$	$6,5 \pm 0,8$
БА, ремиссия	$2,8 \pm 1,5^*$	$3,7 \pm 1,9^*$	$7,3 \pm 1,2$
БА, ремиссия, иГКС+теопек	$0,99 \pm 1,1$	$1,2 \pm 0,8$	$6,7 \pm 1,9$
Контроль	$0,84 \pm 0,28$	$0,76 \pm 0,11$	$6,1 \pm 1,5$

Примечание. Здесь и в табл.2 \* — различия достоверны при  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, сГКС — системные, иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

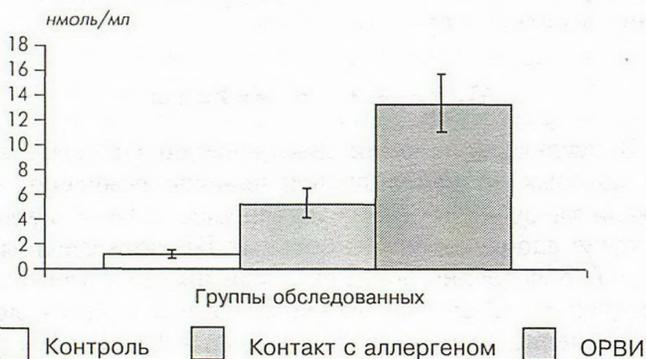


Рис. Содержание метаболита  $\text{NO}$  у больных БА в период обострения, спровоцированный контактом с аллергеном и ОРВИ.

В период ремиссии БА (см. табл.1) отмечено снижение уровня  $\text{NO}_2^-$  по сравнению с обострением заболевания, не достигающее контрольных цифр ( $2,8 \pm 1,5$  нмоль/мл,  $p < 0,05$ ). Однако назначение этим больным ингаляционных ГКС совместно с метилксантинами в течение месяца способствует нормализации показателей метаболита оксида азота ( $p > 0,05$ ).

*Bruno Crestani и соавт.* [11] провели ряд экспериментов *in vivo* и *in vitro* на крысах с моделью неспецифического воспаления легких и операционном материале легких, полученном после резекции по поводу заболеваний органов дыхания, с целью выявления синтеза АКГП. Было обнаружено, что источником синтеза АКГП как в легких человека, так и крыс служат альвеолоциты 2-го порядка. Ни в клетках бронхиального эпителия, ни в эндотелиальных клетках экспрессии АКГП выявлено не было. Результаты исследования также показали, что ключевую роль в регуляции индуцибельной секреции АКГП в легких, как и в печени, играют ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО  $\alpha$ . Данные цитокины индуцируют выделение небольшого количества белка, в то время как прием ГКС значительно повышает синтез АКГП [11]. Учитывая иммуномодулирующие свойства белка, можно предположить, что АКГП оказывает защитное действие и принимает активное участие в ограничении воспалительного процесса в легких.

Анализ уровня АКГП в ИМ у больных БА в период обострения показал его увеличение более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой обследованных ( $9,8 \pm 2,3$  нг/мл,  $p < 0,05$ ) (см. табл.1). При использовании системных и топических ГКС его концентрация еще больше возрастает и составляет  $15,5 \pm 1,1$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Можно предположить, что повышение уровня АКГП в данном случае связано с взаимоусиливающим действием воспалительных цитокинов и ГКС.

В ремиссию БА отмечено снижение концентрации АКГП в ИМ до  $3,7 \pm 1,9$  нг/мл, не достигающее показателей у здоровых людей ( $p < 0,05$ ) (см. табл.1). Вероятно, данный факт связан с персистенцией воспаления в дыхательных путях. При назначении ингаляционных ГКС в качестве базисной терапии происходит нормализация концентрации белка ( $p > 0,05$ ).

Особое место среди цитокинов занимает ФНО  $\alpha$ , продуцентами которого являются активированные липосахаридами мононуклеарные фагоциты, а также антигенстимулированные Т- и ЕК-клетки [9]. ФНО принимает участие в стимуляции процессов адгезии, продукции ИЛ-1 и ИЛ-6, Т-клеточной активации антителообразования В-клетками, индукции апоптоза и др. [5]. Наше исследование показало (см. табл.1) увеличение содержания ФНО  $\alpha$  в ИМ в период обострения БА почти в 4 раза по сравнению с группой контроля ( $23,1 \pm 1,5$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). При ГКС-терапии его уровень приближается к показателям у здоровых и составляет  $6,5 \pm 0,8$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). В ремиссию астмы мы наблюдали снижение количества ФНО  $\alpha$  в ИМ по сравнению с обострением заболевания, до-

Таблица 2

**Биохимические показатели в ИМ у больных ХОБ в динамике заболевания и при использовании различных лечебных программ**

Показатель	$\text{NO}_2^-$ , нмоль/мл	АКГП, нг/мл	ФНО $\alpha$ , пг/мл
ХОБ, обострение	$2,6 \pm 1,35^*$	$15,6 \pm 1,7^*$	$38,6 \pm 3,2^*$
ХОБ, обострение, антибактериальная терапия	$0,92 \pm 0,4$	$3,25 \pm 1,1^*$	$17,4 \pm 2,4^*$
ХОБ, ремиссия	$0,41 \pm 0,05^*$	$0,87 \pm 1,2$	$10,2 \pm 1,6^*$
ХОБ, ремиссия, теопек	$0,1 \pm 0,36$	$1,05 \pm 0,2$	$6,8 \pm 1,6$
Контроль	$0,84 \pm 0,28$	$0,76 \pm 0,11$	$6,1 \pm 1,5$

стоверно не отличающимся от группы здоровых ( $7,3 \pm 1,2$  пг/мл,  $p > 0,05$ ). При применении ингаляционных ГКС уровень ФНО- $\alpha$  остается в пределах нормы (см. табл.1).

При ХОБ в период обострения заболевания происходит небольшое увеличение содержания  $\text{NO}_2^-$  в ИМ, но его показатели остаются достоверно выше, чем в контрольной группе обследованных, составляя  $2,6 \pm 1,35$  нмоль/мл (табл.2). При применении антибактериальной терапии у этих больных показатели  $\text{NO}_2^-$  приближаются к контрольным ( $0,92 \pm 0,4$  нмоль/мл,  $p > 0,05$ ). В ремиссию ХОБ (см. табл.2) отмечено снижение содержания нитрит-иона по сравнению с его содержанием в период обострения заболевания и по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Однако при применении метилксантинов в ремиссию болезни (см. табл.2) уровень  $\text{NO}_2^-$  достигает показателей здоровых лиц уже через 2 нед лечения ( $p > 0,05$ ), что связано с его противовоспалительными эффектами и подавлением оксидативного стресса.

Нами отмечено резкое повышение концентрации АКГП в ИМ в период обострения ХОБ (см. табл.2), больше выраженное при присоединении инфекционного процесса в дыхательных путях, когда его уровень составил  $15,6 \pm 1,7$  нг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Однако при назначении антибактериальной терапии больным ХОБ (см. табл.2) отмечено снижение содержания АКГП в ИМ до  $3,25 \pm 1,1$  нг/мл, не достигающее показателей в группе здоровых ( $p < 0,05$ ).

В ремиссию ХОБ и при включении в терапию метилксантинов (см. табл.2) концентрация АКГП достоверно не отличается от значений у здоровых людей ( $p > 0,05$ ). Данный факт возможно связан со слабой экспрессией цитокинов — индукторов синтеза белка, а также с отсутствием способности теопека усиливать секрецию гликопротеина.

При хроническом бронхите в клеточной инфильтрации стенок дыхательных путей доминируют мононуклеарные клетки, которые вырабатывают ФНО  $\alpha$ .

В период обострения ХОБ по сравнению с БА отмечен более высокий уровень ФНО  $\alpha$  в ИМ, который составил  $38,6 \pm 3,2$  пг/мл,  $p < 0,05$  (см. табл.2). Включение в лечебную программу антибактериальных препаратов (см. табл.2) приводит к снижению уровня данного цитокина до  $17,4 \pm 2,4$  пг/мл, не достигающего контрольных значений ( $p < 0,05$ ). В ремиссию заболевания (см. табл.2) происходит снижение содержания ФНО  $\alpha$ , уровень которого составляет  $10,2 \pm 1,6$  пг/мл, но при этом не происходит нормализации показателей ( $p < 0,05$ ). Однако при назначении метилксантинов через 2 нед лечения значения ФНО  $\alpha$  достоверно не отличаются от группы контроля и составляют  $6,8 \pm 1,6$  пг/мл (см. табл.2). *P.Barnes и соавт.* [8] доказали, что метилксантины могут подавлять высвобождение ФНО  $\alpha$  из моноцитов дыхательных путей.

### Обсуждение

Согласно исследованиям многих авторов, концентрация оксида азота в крови, КВВ, ЖБАЛ резко увеличивается при воспалительных заболеваниях. Наши исследования показали повышение содержания  $\text{NO}_2^-$  в ИМ у больных БА, особенно в период обострения заболевания, что связано с повышенным образованием индуцибельной NO-синтазы в результате активизации транскрипционного ядерного фактора *NF-kappa-B* под воздействием воспалительных цитокинов [13,14]. Отмечено максимальное повышение уровня нитрит-иона в ИМ при вирусной инфекции, на фоне которой развилось обострение астмы. Так, *G.Karupiah и соавт.* [12] установили, что высвобождаемый под воздействием iNOS оксид азота способен подавлять репликацию вирусов и предназначен в этом случае для неспецифической защиты организма.

В период ремиссии БА происходит снижение уровня нитрит-иона в ИМ по сравнению с обострением, но его концентрация остается повышенной при тяжелом и среднетяжелом течении заболевания. Вероятно, сохраняющийся повышенный уровень  $\text{NO}_2^-$  связан с персистенцией воспаления дыхательных путей и/или недостаточной базисной терапией.

Снижение содержания  $\text{NO}_2^-$  при назначении ГКС может свидетельствовать об ингибирующем действии ГКС на синтез *NF-kappa-B* через подавление образования ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-5, ФНО) с последующим снижением активности индуцибельной NO-синтазы [7,13].

При обострении ХОБ в отличие от БА происходит менее заметное повышение концентрации  $\text{NO}_2^-$ . Повышение уровня нитрит-иона в обострение ХОБ связано с усилением экспрессии iNOS в ответ на воздействие активных форм кислорода и/или эндотоксинов микроорганизмов [13,14]. В период ремиссии уровень  $\text{NO}_2^-$  становится ниже показателей у здоровых. Вероятно, данный факт связан с хронизацией воспаления, с одной стороны, и с необратимы-

ми процессами ремоделирования стенки дыхательных путей при ХОБ, с другой.

До недавнего времени основным местом синтеза АКГП считались гепатоциты, где экспрессия белка происходила под действием ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО  $\alpha$ . Однако исследование последних лет свидетельствуют, что синтез АКГП осуществляется и клетками других органов, таких как миокард, почки, предстательная железа [11]. В наших исследованиях мы впервые показали наличие орозомукоида в ИМ. Респираторное влаговыведение (РВ) является одной из важных и малоизученных нереспираторных функций легких. Исследование ИМ позволило изучить РВ с целью оценки биохимической индивидуальности в норме и при патологии дыхательной системы. Появление АКГП в ИМ обусловлено адсорбцией жидкости, непосредственно осуществляемой альвеолоцитами. Из альвеолярного пространства жидкость удаляется посредством мукоцилиарного клиренса и внутриальвеолярного гидролиза. РВ обусловлено фильтрацией воды с молекулами гликопротеина (молекулярная масса АКГП колеблется от 37 000 до 54 000 Д в зависимости от состава и количества углеводных цепей), которые способны преодолевать альвеолярный барьер, всасываются в сосуды малого круга кровообращения и верхних дыхательных путей и регулируются притоком крови [4]. В наших исследованиях показано повышение уровня АКГП в ИМ в период обострения БА и ХОБ с максимальными значениями в последнем случае. Возможное нарастание уровня белка, с одной стороны, может отражать активность воспаления, а с другой, учитывая иммуномодулирующие свойства белка, свидетельствовать о напряжении местных механизмов защиты. *B.Cristani и соавт.* [11] предполагают, что механизм его положительного действия связан со способностью ингибировать образование супероксид-анионов, продуцируемых нейтрофилами в процессе фагоцитоза.

Таким образом, исследование биохимических маркеров в ИМ показало, что их содержание различно у больных БА и ХОБ и зависит в обеих группах от периода заболевания и используемой терапии. При этом в период приступа астмы происходит повышение содержания  $\text{NO}_2^-$ , АКГП и ФНО  $\alpha$ . Использование системных и топических форм ГКС в лечении обострения БА способствует снижению уровня нитрит-иона и ФНО  $\alpha$ , при этом концентрация АКГП повышается. В ремиссию болезни значения  $\text{NO}_2^-$ , АКГП и ФНО  $\alpha$  снижаются, а концентрация последнего приближается к показателям у здоровых, тогда как количества нитрит-иона и орозомукоида остаются достоверно выше, чем у здоровых.

При обострении ХОБ в отличие от БА уровень  $\text{NO}_2^-$  повышается менее заметно, а содержание АКГП и ФНО  $\alpha$  резко увеличивается. Использование в терапии обострения ХОБ антибактериальных препаратов приводит к снижению их содержания. При этом значения нитрит-иона и ФНО  $\alpha$  достигают контрольных значений, а АКГП превышает их. В ремис-

сию ХОБ уровень  $\text{NO}_2^-$  ниже контрольных значений, а концентрация ФНО  $\alpha$  недостоверно снижается. Назначение метилксантинов в этот период болезни приводит к нормализации  $\text{NO}_2^-$  и ФНО  $\alpha$ . Содержание АКГП в ремиссию ХОБ не отличается от показателей у здоровых и не зависит от использования теофиллина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; Прил: 1-165.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63 (7): 867-869.
3. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6-10.
4. Гельцер Б.И., Кривенко Л.Е., Невзорова В.А., Лукьянов П.А. Респираторное влаговоеделение и значение его исследования в пульмонологии. Тер. арх. 2000; 72 (3): 46-50.
5. Потапов М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении. Иммунология 1995; 4: 34-40.
6. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 3: 7-12.
7. Barnes P.G. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. Eur. Respir. J. 1994; 8 (3): 457-462.
8. Barnes P.G. Nitric oxide and airway disease. Ann. Med. 1995; 27 (3): 389-393.
9. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Analyt. Biochem. 1976; 72: 248-254.
10. Cristani B., Rolland C., Lardeux B. Inducible expression of the a-acid glycoprotein by ret and human type 2 alveolar epithelial cells. J. Immunol. 1998; 160: 4596-4605.
11. Karupiah G., Xie W.W., Buller R.M. et al. Inhibition of viral replication by interferon-induced nitric oxide synthase. Science 1992; 261: 1445-1448.
12. Lowenstein C.J., Glatt C.S., Brett D.S., Snyder S.H. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992; 89: 6711-6715.
13. Shaul P.W., Wu L.C. et al. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured bronchiolar epithelium. J. Clin. Invest. 1994; 94: 2231-2236.

Поступила 16.03.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.24-002.5-07:616.24-073.75

*К.А.Биджани, Н.Т.Эсмаил, Б.Граэйлли*

### ЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С НОРМАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОГРАММОЙ ЛЕГКИХ В РАЙОНЕ С ВЫСОКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Пульмонологическое отделение, госпиталь Бехешти; Госпиталь Амикрولا;  
Отделение внутренних болезней, госпиталь Бехешти, Баболь (Иран)

PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH NORMAL CHEST RADIOGRAPH  
IN A REGION WITH A HIGH INCIDENCE OF TUBERCULOSIS

*K.A.Bijani, N.T.Esmail, B.Graeilli*

#### Summary

The objective was to describe early symptoms of pulmonary tuberculosis (T) when the chest radiograph (CXR) is normal.

Seventy patients with culture-positive pulmonary T and normal CXR were selected from a review of 377 consecutive patients with smear- or culture-positive pulmonary T in Babol (Iran) in 1994-2000. Patients with abnormal CXR at the time of the diagnosis were excluded from the analysis.

Sixty-eight of the 70 patients (98%) were symptomatic at the time of the diagnosis with cough and sputum production being reported most commonly (97%). Two patients were examined due to contact tracing of a case of infectious pulmonary T, while other 68 patients were tested because of symptoms presence. Sixty-eight patients (97%) had cough longer than 1 month, sputum production was in 63 patients (90%), fever for more than 1 week was in 18 patients (25%), haemoptysis was in 28 patients (40%), weight loss was in 21 patients (30%), hoarseness was in 1 patient (1,4%), dyspnea was in 5 patients (7%). The sputum smears of 5 patients (7%) were positive. No-one of patients had underlying diseases. Fifty-six patients (80%) had positive Mantoux skin test. The incidence of culture-positive pulmonary T with a normal chest radiograph was less than 1% in the period from 1988 to 1989 and steadily increased to 10% in the period from 1996 to 1997.