

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

10

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

В. А. АКСЕНОВА (зам. главного редактора), И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА,  
Е. М. БОГОРОДСКАЯ (зам. главного редактора), С. Е. БОРИСОВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА,  
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ,  
В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответственный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ,  
Е. С. ОВСЯНИКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ,  
П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),  
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ  
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

Зими́на В. Н., Васи́льева И. А., Кра́вченко А. В., Зю́зя Ю. Р.,  
Самойло́ва А. Г.

Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией

3

Амлаев К. Р., Зафирова В. Б., Узденов И. М.

Санитарное просвещение и формирование приверженности  
у социально-уязвимых групп фтизиатрических больных

11

### Взгляд на профессию

Краснов В. А., Степанов Д. В., Ревякина О. В., Калачев И. В.

Фтизиатрия сегодня: время выбора

14

### Оригинальные статьи

Овсянки́на Е. С., Юхи́менко Н. В., Петра́кова И. Ю.,  
Хохло́ва Ю. Ю., Боро́дина Н. Н.

Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии  
и отсутствии контакта с больным туберкулезом

20

Шугаева С. Н., Петрова А. Г.

Клиника и течение туберкулеза у детей с перинатальной  
ВИЧ-инфекцией

24

Стогова Н. А., Печерских А. И., Масленникова Т. И.,  
Тимошенко И. Н.

Организация и принципы дифференциальной диагности-  
ки туберкулезного и парапневмонического эксудативного  
плеврита

28

Советова Н. А., Васи́льева Г. Ю., Соловьёва Н. С., Журавлев В. Ю.,  
Баулин И. А.

Туберкулезный спондилит у взрослых (современные кли-  
нико-лучевые проявления)

33

Суркова Л. К., Дюсмикеева М. И., Артюшкевич В. С.,  
Недзведь М. К., Скрягина Е. М.

Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксика-  
ции: структура летальности, причины смерти и морфологи-  
ческие особенности

38

Нефедов В. Б., Попова Л. А., Шергина Е. А., Макарьянц Н. Н.

Изменения функции легких при лечении больных экзоген-  
ным аллергическим альвеолитом

43

Лысенко А. П., Власенко В. В., Лемеш А. П., Новик Т. П.,  
Михалевич Е. А., Власенко И. Г.

Выявление микобактерий туберкулеза в тканях с помощью  
дифференцирующей иммунопероксидазной окраски

50

Кадушкин А. Г., Картун Л. В., Ходосовская Е. В., Гончарик А. В.,  
Таганович А. Д.

Показатели гуморального иммунитета у курящих и неку-  
рящих больных, страдающих хронической обструктивной  
болезнью легких

55

Алексеев А. П., Фатыхова Р. Х.

Опыт применения диаскинтеста в Республике Татарстан

61

Михайловский А. М., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В.

Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией  
(по результатам патоморфологического исследования)

65

### Дискуссия

Величковский Б. Т.

Дискуссионные вопросы этиологии саркоидоза

71

### Юбилей

75 лет Республиканскому детскому туберкулезному санато-  
рию имени Т. П. Дмитриевой Республики Саха (Якутия)

73

## CONTENTS

### Review

Zimina V. N., Vasilyeva I. A., Kravchenko A. V., Zyuzya Yu. R.,  
Samoilva A. G.

Diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients

Amlaev K. R., Zafirova V. B., Uzdenov I. M.

Health education and adherence formation in socially vulnerable  
groups of tuberculosis patients

### Vision of Profession

Krasnov V. A., Stepanov D. V., Revyakina O. V., Kalachev I. V.

Phthisiology today: time to choose

### Original Articles

Ovsyankina E. S., Yukhimenko N. V., Petrakova I. Yu.,  
Khokhlova Yu. Yu., Borodina N. N.

Risk factors for tuberculosis in children in the presence of  
absence of contact with a tuberculosis patient

20

Shugaeva S. N., Petrova A. G.

The clinical picture and course of tuberculosis in children with  
perinatal hiv infection

24

Stogova N. A., Pecherskikh A. I., Maslennikova T. I.,  
Timoshenko I. N.

The organizaton and principles of differential diagnosis  
of tuberculosis and parapneumonic exudative tuberculous  
pleurisy

28

Sovetova N. A., Vasilyeva G. Yu., Solovyeva N. S., Zhuravlev V. Yu.,  
Baulin I. A.

Tuberculous spondylitis in adults: clinical and radiographic  
manifestations

33

Surkova L. K., Dyusmikeeva M. I., Artyushkevich V. S.,  
Nedzved M. K., Skryagina E. M.

Tuberculosis in the presence of chronic alcohol intoxication:  
mortality structure, death causes, and morphological features

38

Nefedov V. B., Popova L. A., Shergina E. A., Makaryants N. N.

Changes in lung function in the treatment of patients with  
exogenous allergic alveolitis

43

Lysenko A. P., Vlasenko V. V., Lemish A. P., Novik T. P.,  
Mikhalevich E. A., Vlasenko I. G.

Detection of tissue mycobacterium tuberculosis by differentiating  
immunoperoxidase staining

50

Kadushkin A. G., Kartun L. V., Khodosovskaya E. V., Goncharik A. V.,  
Taganovich A. D.

Humoral immunological parameters in smoking and non-  
smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease

55

Alekseev A. P., Fatykhova R. Kh.

Experience with diaskintest in the republic of tatarstan

61

Mikhailovsky A. M., Lepekha L. N., Erokhin V. V.

Morphology of tuberculosis concurrent with hiv infection:  
postmortem data

65

### Discussion

Velichkovsky B. T.

Debatable problems of the etiology of sarcoidosis

71

### Anniversary

T. P. Dmitrieva republican children's tuberculosis sanatorium  
of the Republic of Sakha (Yakutia) is 75 years old

73

## ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

*В. Н. ЗИМИНА<sup>1</sup>, И. А. ВАСИЛЬЕВА<sup>1</sup>, А. В. КРАВЧЕНКО<sup>2</sup>, Ю. Р. ЗЮЗЯ<sup>3</sup>, А. Г. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>*

### DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

*V. N. ZIMINA<sup>1</sup>, I. A. VASILYEVA<sup>1</sup>, A. V. KRAVCHENKO<sup>2</sup>, YU. R. ZYUZYA<sup>3</sup>, A. G. SAMOILVA<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

<sup>2</sup>ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом,

<sup>3</sup>ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы»

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности. По данным 2010 г., в Российской Федерации в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез составил 39% (по данным МЗ РФ, ф. 61) и лидировал среди причин смерти людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), умерших от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией (63,4% в 2010 г. по данным МЗ РФ, ф. 61). Следовательно, у лихорадящего пациента с ВИЧ-инфекцией фтизиатрическая настороженность врача любой специальности должна быть приоритетной в диагностическом поиске. Вместе с тем более чем у половины больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции клиническая симптоматика связана с другими вторичными заболеваниями, что значительно осложняет проведение дифференциальной диагностики туберкулеза у этих больных. Анализируя ошибки, допущенные врачами общей лечебной сети при диагностике диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, И. Ю. Бабаева показала, что большинству пациентов был поставлен диагноз внебольничной пневмонии [3]. В результате анализа летальных исходов среди взрослых больных ВИЧ-инфекцией г. Москвы определено, что частота клинически не распознанных вторичных заболеваний (основным из которых был туберкулез) у пациентов, проходивших лечение в неспециализированных клиниках, составляла до 50% [26].

Известно, что течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией зависит от длительности ВИЧ-инфекции и определяется степенью иммунодефицита, поэтому атипичные клинико-рентгенологические особенности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией начинают появляться в периоды значительного снижения количества CD4-лимфоцитов. Обычно разделяют течение ВИЧ-инфекции на два периода: период ранних проявлений ВИЧ-инфекции (IIB – IVA стадии

по классификации В. И. Покровского) и поздних проявлений ВИЧ-инфекции (IVB – V стадии СПИДа). Ко второму периоду целесообразно отнести и IIB стадию (острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями) [31].

В результате базовых клинических исследований показано, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулезной инфекции не отличаются от течения туберкулеза у людей без ВИЧ-инфекции [20]. В этот период туберкулез обычно проявляется изолированным торакальным процессом с образованием очагово-инfiltrативных изменений преимущественно в верхне-задних отделах легких и часто с образованием полостей распада (до 45%) [5, 27, 32, 60, 70]. Туберкулез на ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко выявляется активно при плановом флюорографическом обследовании [1, 35].

ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений до сих пор остается малоизученной проблемой. В период острой ВИЧ-инфекции, когда имеет место транзитное снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (стадия IIB), туберкулез может развиваться как вторичное заболевание, но ввиду умеренной иммуносупрессии в большинстве случаев характеризуется типичными проявлениями [57, 62]. По нашим данным, развитие различных вторичных заболеваний у больных в период острой ВИЧ-инфекции наблюдали у 28,4% больных, при этом туберкулез развился лишь в 3% наблюдений и ограничивался легочным поражением [19].

По мере прогрессирования иммунодефицита туберкулез, прогредиентно степени угнетения клеточного иммунитета, приобретает черты первичного, со склонностью к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации [28, 46]. Клиническая картина туберкулеза в этот период теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстро прогрессирующим течением. Острота и скорость развития туберкулеза напоминают течение неспецифической бактериальной

инфекции, при этом темпы развития развернутой клинической картины зависят от степени выраженности иммунодефицита [32].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции в структуре клинических форм начинают преобладать туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с бронхолегочным компонентом (60-95%), диссеминированные милиарные процессы (62-72%), поражение серозных оболочек – до 40% [1, 12, 32, 63]. Ряд авторов отмечают, что течение туберкулезного плеврита у таких больных характеризуется быстрым прогрессированием, злокачественным течением с длительным накоплением экссудата при пункционном ведении [8, 13, 25, 42].

Чем глубже проявления иммунодефицита, вызванного ВИЧ-инфекцией, тем чаще встречается туберкулез множественных локализаций [4, 11, 22, 24]. Внелегочные проявления туберкулеза регистрируются у 34-72% больных с глубоким иммунодефицитом. При этом частота поражения легких и/или внутригрудных лимфатических узлов при генерализованном туберкулезе составляет 93-100% [11, 25]. Течение туберкулеза в данный период характеризуется развитием самых грозных во фтизиатрической практике состояний: менингоэнцефалита, туберкулеза кишечника, брюшины, абсцедирующего мезаденита [4, 7, 18, 30]. При развитии глубокого иммунодефицита (содержание CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл) течение туберкулезной инфекции часто (до 40%) сопровождается развитием других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний, наличие которых определяет клиническую картину и еще более осложняет диагностику [15].

Рентгенологическая картина отображает морфологические изменения в легочной ткани. В многочисленных работах подчеркивается, что скиалогический синдромокомплекс туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции бывает атипичным [40, 51, 58]. Наиболее часто (до 70%) рентгенологи отмечают увеличение корней легких и верхнего средостения за счет поражения внутригрудных лимфатических узлов, часто с прикорневой инфильтрацией [5, 12, 23, 25]. Частота регистрации распада в легочной ткани зависит от степени иммуносупрессии, и у пациентов с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл распад выявляют только у 20-30% больных [2, 12, 49]. По данным ряда авторов, при глубоком иммунодефиците (менее 50 клеток/мкл) у 30% больных туберкулезом изменения в легких могут не регистрироваться. При этом обзорная рентгенограмма органов грудной клетки не отражает истинного объема поражения легочной ткани, а у 5-10% таких больных можно обнаружить бактериовыделение [1, 36, 48]. Более полную информацию о характере поражения легочной ткани у таких пациентов может дать компьютерная томография, разрешающая способность которой в ряде случаев позволяет

выявлять «субмилиарную» диссеминацию [14]. Подобное состояние во фтизиатрической практике принято характеризовать как туберкулезный сепсис (тифобациллез Ландузи, микобактериальная безбугорковая септицемия). Это всегда генерализованная форма туберкулеза, с массивной бактериемией и наличием в органах и тканях множественных мельчайших участков казеоза без грануляционного вала.

Согласно Постановлению Правительства РФ от 25.12.2001 г. «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» № 892, пациенты с ВИЧ-инфекцией подлежат профилактическим флюорографическим осмотрам 2 раза в год. Однако по мере прогрессирования иммунодефицита роль активного выявления туберкулеза органов дыхания теряет свою значимость. В подавляющем большинстве случаев (до 98%) у больных с исходным количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл туберкулез выявляют по обращаемости [10]. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от начала и течения туберкулеза у лиц с относительно сохранной иммунной системой. Для туберкулеза на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии характерна пневмониеподобная клиническая картина, нередко острое начало, бурное и быстрое развитие заболевания. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует выявлять туберкулез у ЛЖВ по обращаемости на основании скрининга четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела), который проводится при каждом обращении пациента за любой медицинской помощью [29]. Лица с положительными результатами скрининга должны пройти диагностическое обследование в соответствии с национальными рекомендациями для выявления либо активного туберкулеза, либо другого заболевания.

Основной принцип диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией такой же, как и у пациентов с ВИЧ-негативным статусом – выявление достоверных признаков специфического воспаления (детекция возбудителя либо морфологическая верификация). По мере прогрессирования иммунодефицита из-за атипичного течения, особенностей лучевой картины, нередко генерализованного характера поражения и расширения дифференциально-диагностического ряда за счет других СПИД-индикаторных заболеваний диагностика туберкулеза бывает значительно затруднена. Существующие традиционные алгоритмы диагностики теряют свою актуальность у больных этой категории [53, 61].

Туберкулинодиагностика ввиду пассивной анергии при иммунодефиците оказывается несостоятельной. В 80-94% случаев у пациентов с выраженным иммунодефицитом

(CD4<sup>+</sup>-лимфоциты менее 200 клеток/мкл) реакция на туберкулин становится отрицательной [6, 17, 52]. Клинические исследования по изучению диагностической ценности новой внутрикожной пробы с диаскинтестом у больных ВИЧ-инфекцией показали, что при высокой специфичности (до 100%) чувствительность этого диагностического метода также снижается по мере уменьшения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и сопоставима с чувствительностью пробы Манту [17]. Появившиеся недавно диагностические тесты, основанные на высвобождении гамма-интерферона лимфоцитами крови в результате их взаимодействия со специфическими белками МБТ ESAT-6 и CFP-10 (IGRA-тесты), к сожалению, не оправдали ожиданий в отношении диагностики туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией. Результаты последних исследований показывают, что чувствительность IGRA-тестов незначительно превосходит чувствительность пробы Манту у таких больных и также снижается по мере прогрессирования иммунодефицита [39, 54, 64].

Самым важным в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является выявление возбудителя. Сведения об обнаружении микобактерий туберкулеза (МБТ) из мокроты у больных ВИЧ-инфекцией носят противоречивый характер. Часть авторов считают, что бактериовыделение при туберкулезе на поздних стадиях ВИЧ-инфекции обнаруживается реже и колеблется от 17 до 36% [32, 35, 59]. По мнению других исследователей, бактериовыделение у больных с ВИЧ-инфекцией встречается даже чаще, чем у ВИЧ-негативных [9, 68]. При изучении частоты выделения микобактерий из мокроты А. М. Пантелеев выявил, что при уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 500 клеток/мкл бактериовыделение регистрируется у 65% больных, а при уровне менее 50 клеток/мкл – в 72,8% случаев [25]. В данном исследовании показано, что чаще МБТ обнаруживали у больных с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл (42,7%) и количеством их более 500 клеток/мкл (66,7%) по сравнению с пациентами с уровнем CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в диапазоне от 100 до 499 клеток/мкл (26,9%) ( $p < 0,05$ ) [10]. Сделали предположение, что при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, несмотря на крайне редкое выявление полостей распада в легких, проникновение МБТ в мокроту является значительным ввиду их массивной концентрации в легочной ткани, как правило, за счет лимфогематогенной диссеминации и у части больных – бронхоnodулярных свищей. У больных ВИЧ-инфекцией при более высоком содержании CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов доля бактериовыделителей увеличивается по мере роста частоты регистрации деструктивных форм туберкулеза.

При туберкулезе множественных локализаций МБТ выявляют у 40-80% пациентов в ликворе, экссудате, моче, содержимом свища, биопсийном материале и др. [66, 68]. В ряде исследований показано, что бактериemia определяется при посевах крови у 10-15% больных туберкулезом при глубокой иммуносупрессии [65, 71]. По нашим данным, у больных с полиорганным туберкулезом чувствительность исследования различного диагностического материала с помощью традиционных бактериологических методов оказалась не ниже, чем при исследовании мокроты (38,3% против 29,3%,  $p > 0,05$ ) [10].

Последние годы в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией используют светодиодную флуоресцентную микроскопию (LED-микроскопию). ВОЗ, обобщив анализ имеющихся данных, отмечает, что LED-микроскопия оказалась на 6% более чувствительна по сравнению с прямой микроскопией по Цилю – Нельсону, без заметной потери специфичности, разница статистически достоверна [72].

Проблема распространения штаммов МБТ, устойчивых к специфическим химиопрепаратам, имеет огромное значение как для нашей страны, так и для всего мира. Особые опасения вызывает рост числа случаев сочетания туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ и ВИЧ-инфекции. В 2009 г. Sujit Suchindran et al. провели систематический обзор и метаанализ 58 публикаций, посвященных этой связи [68]. В результате анализа не удалось выявить связи между приобретенной МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекцией. Однако обнаружена высокая вероятность связи ВИЧ-инфекции и первичной МЛУ МБТ. Но несмотря на то что тесная связь между заболеваниями доказана во многих публикациях, эксперты ВОЗ считают необходимым дальнейшие исследования для определения того, происходит ли в мире какое-либо совпадение эпидемий туберкулеза с МЛУ МБТ и ВИЧ-инфекции [55].

В научной литературе широко обсуждаются важность и целесообразность применения молекулярно-генетических методов выявления возбудителя для диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, чувствительность и специфичность которых значительно превосходят таковые фенотипических микробиологических методов. Так, по данным клинических исследований В. И. Шахильдяна и др., чувствительность обнаружения ДНК МБТ методом ПЦР в БАЛЖ составляет 71%, а специфичность – 88,5%, в биоптатах бронха – 61,2 и 98% соответственно [34]. По данным нашего исследования, использование ПЦР-диагностики повышает частоту выявления МБТ в различном диагностическом материале в 2 раза по сравнению с традиционными микробиологическими методами исследования [10].

ВОЗ рекомендует применение XpertMTB/RIF как исходного диагностического теста при подозрении на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией [29]. Выбор методики в значительной степени обусловлен одновременной возможностью детекции возбудителя и выявления генотипической устойчивости к основному противотуберкулезному препарату – рифампицину, который с высокой вероятностью является индикатором МЛУ МБТ. Кроме того, имеются предварительные данные, указывающие на то, что возможна адаптация этой тест-системы для определения вирусной нагрузки ВИЧ.

В последние годы появились данные об эффективности выявления специфических белков клеточной стенки МБТ (липоарабиноманнана) в моче посредством иммуноферментного анализа (TB-LAM) у больных ВИЧ-инфекцией при исходном количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Тест может выполняться даже в самых элементарных медицинских учреждениях, потому что он не требует предварительной обработки образцов и может быть легко прочитан, так как представлен тест-полоской. Время анализа от момента нанесения образца мочи на тест-полоску занимает от 30 до 60 мин. Еще одним преимуществом TB-LAM является его низкая стоимость. При выявлении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чувствительность TB-LAM составляет примерно 56-67%, а специфичность – 91-95% [43, 49, 67].

Ученые из Университета Кейптауна представили некоторые предварительные данные об информативности новых тестов (TB-LAM и XpertMTB/RIF) у больных ВИЧ-инфекцией [38]. Анализировали результаты обследования 335 человек с туберкулезом и 88 пациентов без туберкулеза, при этом 87% участников исследования были ВИЧ-инфицированными, среднее количество CD4-лимфоцитов у них было 115 клеток/мкл (диапазон 54-243 клеток/мкл). Чувствительность микроскопии мазка мокроты в этом исследовании составила 51%, а чувствительность TB-LAM оказалась значительно выше – 68% (74% у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл). Сочетанное использование TB-LAM с микроскопией мазка дало увеличение чувствительности до 72,2% при уровне CD4-лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл, 65,5% при менее 100 клеток/мкл и 52,5% при уровне CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Затем ученые сравнили эти результаты с чувствительностью и специфичностью XpertMTB/RIF. Оказалось, что XpertMTB/RIF – более чувствительный метод для верификации туберкулеза, чем совместное использование TB-LAM и микроскопии. Однако у больных при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, особенно менее 50 клеток/мкл, чувствительность

сочетанного использования TB-LAM и мазка микроскопии не отличались существенно от показателей XpertMTB/RIF. Авторы исследования полагают, что использование TB-LAM и микроскопии мазка вместе имеет большой потенциал для выявления туберкулеза в наиболее ранние сроки от появления клинических симптомов и является экономически более перспективным, чем применение XpertMTB/RIF.

При неинформативности туберкулинодиагностики пробы с диаскинтестом и IGRA-тестов, снижении вероятности выявления МБТ в мокроте и расширении дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных заболеваний в диагностике специфического процесса важную роль приобретает морфологическая верификация туберкулезного процесса с помощью малоинвазивного хирургического вмешательства [10, 30, 59]. Морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Поэтому гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции теряют свои специфические признаки по мере ее прогрессирования [41]. Еще А. Nambuа в 1988 г. обратил внимание, что при гистологическом исследовании тканей у больных СПИДом, умерших от туберкулеза, как правило, не обнаруживают классических специфических гранул [56]. Результаты данного исследования по изучению особенностей гистологической картины операционно-биопсийного материала у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммуносупрессии показали, что у больных сочетанной инфекцией с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 350 клеток/мкл сохраняется способность к формированию типичной гранулематозной реакции. В биоптатах пациентов с более тяжелой степенью иммуносупрессии (CD4<sup>+</sup>-лимфоциты от 200 до 350 клеток/мкл) преобладает несовершенная стертая гранулематозная реакция. Это свидетельствует о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Состояние выраженного иммунодефицита (при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл) характеризуется в большинстве случаев некротическими изменениями с выраженным экссудативным компонентом воспаления, в большей степени напоминающими неспецифическое бактериальное гнойно-некротическое воспаление. Однако при проведении гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсону обнаруживали кислотоустойчивые бактерии в большом количестве (20-50 и более в одном поле зрения) [16]. Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на фоне выраженной иммуносупрессии,

важно комплексное поэтапное изучение биопсийного материала с обязательным проведением гистобактериоскопии с окраской по Цилю – Нельсону, по возможности иммуногистохимическое исследование с мышиными моноклональными антителами *M. tuberculosis* и ПЦР для выявления ДНК МБТ в нативном материале и из парафиновых гистологических блоков.

Трудность диагностики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции нередко определяет сочетание нескольких вторичных заболеваний одновременно с туберкулезом. По данным Н. Г. Литвиновой и др., более чем у 30% пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл поражение легких было обусловлено одновременно несколькими вторичными инфекциями (туберкулезом, пневмоцистозом, ЦМВИ и др.) [21]. По нашим данным, у 55,5% больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулез) при количестве CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл, помимо туберкулеза, диагностировали еще одно или несколько СПИД-индикаторных заболеваний [15].

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза применяется терапия *ex juvantibus*. Однако пробная терапия может применяться в исключительных случаях как вынужденная мера. Согласно алгоритму ВОЗ (2007 г.), у больного ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии при отрицательном результате микроскопии мазка пробный курс антибиотиков не является обязательным для постановки диагноза туберкулеза и начала противотуберкулезной терапии. Алгоритм направлен на расширение показаний к раннему назначению противотуберкулезной терапии у тяжелых больных ВИЧ-инфекцией [47]. Исследование по эффективности раннего эмпирического назначения противотуберкулезной терапии у больных ВИЧ-инфекцией в тяжелом состоянии, не дожидаясь результатов микробиологических анализов, значительно улучшило выживаемость больных в Южной Африке. Через 8 нед. после госпитализации выживаемость пациентов с незамедлительным назначением противотуберкулезной терапии была достоверно выше, чем больных, у которых назначение терапии основывалось на результатах исследования мазка мокроты на МБТ и эффекта курса неспецифической антибактериальной терапии (83 и 68% соответственно,  $p < 0,0001$ ) [45].

По мнению К. Хоффмана, основное правило, которое касается почти всех вторичных заболеваний, включая туберкулез, неизменно: чем тяжелее иммунодефицит, тем раньше следует начинать интенсивно обследовать больного, включая инвазивные методы диагностики. Не следует воздерживаться от обследования только потому, что некоторые процедуры могут быть неприятными для больного [20].

Учитывая уровень пораженности населения ВИЧ в России, сегодня врач практически любой специальности может столкнуться со случаем диагностики туберкулеза легочной и внелегочной локализации у ВИЧ-инфицированного пациента. Этиологическая расшифровка туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии представляет значительные трудности. Это связано с многообразием нехарактерных для классического течения туберкулеза клинических и рентгенологических проявлений со снижением вероятности выявления МБТ в мокроте с помощью традиционных методов (мазок, посев), сложностью морфологической верификации туберкулезного процесса ввиду нетипичных характеристик специфического воспаления, а также расширением дифференциально-диагностического ряда за счет других вторичных СПИД-индикаторных заболеваний. Нередко изменения в легких у таких пациентов обусловлены полиморбидным поражением, в том числе инфекционными, злокачественными и лимфопролиферативными заболеваниями.

Для повышения эффективности диагностических мероприятий необходимы соблюдение правил сбора мокроты, техники приготовления мазка и посева, исследование различного диагностического материала для выявления МБТ; включение в минимум диагностического обследования молекулярно-генетических методов детекции МБТ; для визуализации характера диссеминации и состояния ВГЛУ – применение компьютерной томографии органов грудной клетки; при исследовании операционно-биопсийного материала – проведение поэтапной комплексной морфологической диагностики с выявлением возбудителя в тканях. Принципиально важным для своевременной этиологической диагностики различных клинических проявлений у больного ВИЧ-инфекцией является возможность использования современных диагностических методов верификации других вторичных заболеваний (методы ИФА для диагностики пневмоцистоза в крови и мокроте; исследование крови на выявление ДНК ЦМВ методом ПЦР для диагностики ЦМВ-инфекции; проведение МРТ головного мозга при подозрении на церебральный токсоплазмоз или лимфому и др.).

При отсутствии достоверных маркеров туберкулеза у больных в крайне тяжелом состоянии оправдано назначение терапии *ex juvantibus* с применением четырех противотуберкулезных препаратов основного ряда с обязательным включением рифампицина/рифабутина. Такая эмпирическая тактика позволяет значительно снизить летальность у тяжелых больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

На фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии выявление туберкулеза преимущественно базируется на особенностях клинических проявлений. С большой вероятностью туберкулезную этиологию заболевания следует подозревать у больного ВИЧ-инфекцией при лихорадке, снижении массы тела, поражении периферических лимфатических узлов шеи, над- и подключичных, а также подмышечных областей, болевом абдоминальном синдроме и кишечной диспепсии. Оправданность проведения высокоточного флюорографического обследования дважды в год у больных данной категории требует проведения дополнительного экономического анализа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 43 с.
2. Бабаева И. Ю., Фролова О. П., Демикова О. В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 20-25.
3. Бабаева И. Ю., Земскова З. С., Гедымин Л. Е. и др. Патоморфологические особенности туберкулеза легких на разных стадиях ВИЧ-инфекции (по данным аутопсии) // Пробл. туб. – 2007. – № 12. – С. 38-41.
4. Батыров Ф. А. Лечебно-диагностическая помощь больным туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в условиях многопрофильной специализированной больницы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 45 с.
5. Батыров Ф. А., Климов Г. В., Фролова О. П. Особенности рентгеносемиотики туберкулеза легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (по материалам туберкулезной больницы) // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией: сб. матер. науч.- практ. конф., 25-26 мая 2005 г. – М., 2005. – С. 107.
6. Валиев Р. Ш., Хаертынова И. М., Романенко О. М. и др. Клинико-иммунологические особенности течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 31-34.
7. Вигриянов В. Ю., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П., Поляков А. Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туб. – 2011. – № 4. – С. 83-84.
8. Владимиров К. Б., Иванов А. К., Варламов В. В. и др. Клинические особенности туберкулезных плевритов у больных вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях // Пробл. туб. – 2007. – № 12. – С. 34-38.
9. Загдын З. М., Ковеленов А. Ю., Шабалин В. Н. и др. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированных и не инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 70-77.
10. Зими́на В. Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 44 с.
11. Зими́на В. Н., Батыров Ф. А., Зюзя Ю. Р. и др. Туберкулез множественных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и диагностики // Вестник РГМУ. – 2012. – № 2. – С. 45-50.
12. Зими́на В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 12. – С. 35-41.
13. Зими́на В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Туберкулезное поражение плевры у больных с ВИЧ-инфекцией – особенности течения, диагностики и лечения // Туб. – 2011. – № 9. – С. 27-32.
14. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р. и др. Анализ летальных исходов у больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Терапевт. архив. – 2011. – Т. 83, № 11. – С. 25-31.
15. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Зюзя Ю. Р. и др. Особенности течения туберкулеза в сочетании с другими вторичными заболеваниями у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 45-51.
16. Зюзя Ю. Р., Зими́на В. Н., Флигиль Д. М. и др. Комплексное морфологическое исследование биопсийного материала у ВИЧ-инфицированных больных с подозрением на туберкулез – ранний доказательный метод диагностики // Матер. II Междунар. конгресса по внутрибольничным инфекциям. – М., 2001 г. – 23-24 ноября. – С. 45.
17. Калинин А. В. Туберкулинодиагностика у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 29 с.
18. Кравченко А. В., Зими́на В. Н. Поражение ЦНС у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2011. – № 4. – С. 215-216.
19. Кравченко А. В., Мирошниченко А. В., Канестри В. Г. и др. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины и диагностики // Инфекц. болезни. – 2005. – № 3. – С. 18-22.
20. Лечение ВИЧ-инфекции: 2009 г. / под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М.: Валент, 2010. – 648 с.
21. Литвинова Н. Г., Кравченко А. В., Шахильдян В. И. и др. Поражение нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2004. – № 4. – С. 24-27.
22. Макашева Е. В., Конончук О. Н., Аксенова В. Я. и др. Клинико-иммунологические проявления туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Кемеровской области // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 59-61.
23. Мелешенков Б. А., Трутнев П. В., Ндаисоба В. Рентгенологические легочные проявления у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека // Вестн. рентген. и радиол. – 1991. – № 3. – С. 34-39.
24. Пантелеев А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., 2012. – 45 с.
25. Пантелеев А. М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16-22.
26. Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р., Флигиль Д. М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии. – 2011. – № 1. – С. 9-12.

27. Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Шахгильдян В. И. Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции // Арх. патологии. – 2003. – № 3. – С. 24-29.
28. Покровский В. В., Фролова О. П., Кравченко А. В. и др. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М., 2002. – 39 с.
29. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ. Руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон. – ВОЗ. – 2012. – 36 с.
30. Скопин М. С., Батыров Ф. А., Корнилова З. Х. Распространенность туберкулеза органов брюшной полости и особенности его выявления // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
31. Фролова О. П., Кравченко А. В., Юрин О. Г. Определение стадии ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом // Инфекционные болезни. – 2009. – № 4. – С. 70-74.
32. Фролова О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туб. – 2002. – № 6. – С. 30-32.
33. Шахгильдян В. И., Васильева Т. Е., Перегудова А. Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Терапевт. архив. – 2008. – № 11. – С. 10-17.
34. Шахгильдян В. И., Литвинова Н. Г., Морозова С. В. и др. Клиническое значение обнаружения ДНК МБТ, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2006. – № 4. – С. 50-54.
35. Щелканова А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ инфицированных лиц: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
36. Bouza E., Diaz-Lopez M. D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection // Arch. intern. Med. – 1993. – Vol. 153, № 4. – P. 496–500.
37. Busi Rizzi E., Schinina V., Palmieri F. et al. Radiological patterns in HIV-associated pulmonary tuberculosis: comparison between HAART-treated and non-HAART-treated patients // Clin. Radiol. – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 469-473.
38. By Theo Smart. New laboratory tests to enhance TB diagnosis: Microscopy, LAM and Xpert MTB/RIF used as a drug resistance test // HATIP. Issue 193. – 25 May. – 2012. – 11 p.
39. Cattamanchi A., Smith R., Steingart K. R. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011 Mar. – Vol. 56, № 3. – P. 230-238.
40. Da Silva R. M., da Rosa L., Lemos R. N. Radiographic alterations in patients presenting human immunodeficiency virus/tuberculosis coinfection: correlation with CD4+ T cell counts // J. Bras. Pneumol. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 228-233.
41. Douek D. HIV disease progression : immune activation, microbes, and a leaky gut // Top HIV Med. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 114-117.
42. Elliott A. M., Luzze H., Quigley M. A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, № 5. – P. 869-878.
43. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: Policy Statement. Geneva, WHO, 2011. 12 p.
44. Grinsztejn B., Fandinho F. C., Veloso V. G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 20. – P. 2359-2363.
45. Holtz T. H., Kabera G., Mthiyane T. et al. Use of a WHO-recommended algorithm to reduce mortality in seriously ill patients with HIV infection and smear-negative pulmonary tuberculosis in South Africa: an observational cohort study // Lancet. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 533-540. Epub 2011 Apr 20.
46. Hsieh S. M., Hung C. C., Chen M. Y. et al. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan // J. Formos. Med. Assoc. – 1996. – Vol. 95, № 12. – P. 923-928.
47. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, WHO, 2007. 36 p.
48. Keiper M. D., Beumont M., Elshami A. et al. CD4 T-lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection // Chest. – 1995. – Vol. 107, № 1. – P. 74-80.
49. Klautau G. B., Kuschneroff T. M. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo- Brazil // Braz. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 464-478.
50. Lawn S. D., Edwards D. J., Kranzer K. et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease // AIDS. – № 23. – P. 1875-1880.
51. Long R., Maycher B., Scalcini M. et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for HIV type 1 // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 123-127.
52. Markowitz N., Hansen N., Wilcosky T. et al. Tuberculin and allergy skin testing in HIV seropositive and HIV seronegative persons // Ann. Intern. Med. – 1993. Vol. 119. – P. 185-193.
53. Maruza M., Arraes R., Ximenes A. et al. Treatment outcome and laboratory confirmation of tuberculosis diagnosis in patients with HIV/AIDS in Recife, Brazil // J. Bras. Pneumol. – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 394-403.
54. Metcalfe J. Z., Everett C. K., Steingart K. R. et al. Interferon-γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204, Suppl 4. – P. S1120- S1129.
55. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB. 2010. 58 p.
56. Nambuya A., Sewankambo N., Migerwa J. et al. Tuberculosis lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Uganda // J. Clin. Pathol. – 1988. – Vol. 41. – P. 93-96.
57. Pedersen C., Lindhardt B. O., Jensen B. L. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent of infection // BMJ. – 1989. – Vol. 299. – P. 154-156.
58. Pitchenik A. E., Rubinson A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS // Am. Rev. Respir. Dis. – 1985. – Vol. 31. – P. 393-396.
59. Pithie A. D., Chicksen B. Fine-needle extra thoracic lymph node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8834-8835. – P. 1504-1505.

60. Rankin J. A., Collman R., Daniele R. P. Acquired immune deficiency syndrome and the lung // *Chest*. – 1988. – Vol. 94. – P. 155-164.
61. Rojas S., Solari L., Herrera C. et al. Challenges of diagnosis and management of tuberculosis and HIV coinfection in resource-limited settings: a case Report from Lima, Peru // *J. Internat. Associat. Physic. in AIDS Care (JIAPAC)*. 2008. – Vol. 7, № 5. – P. 232-237.
62. Rosenberg E., Cotton D., Rosenberg E. Primary HIV infection and the acute retroviral syndrome // *AIDS Clin. Care*. – 1997. – P. 19-23.
63. Ross Hill A., Premkumar S., Brustien S et al. Disseminated tuberculosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome Era // *Amer. Rev. Resp. Dis*. – 1991. Vol. 114, № 5. – P. 1164-1170.
64. Santin M., Muñoz L, Rigau D. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. Vol. –7(3):e32482. –Epub 2012 Mar 5.
65. Seyhan E., Mert A., Altin S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in reactivation tuberculosis patients without human immunodeficiency virus infection // *Europ. Resp. J*. – 2005. – Vol. 26, suppl. 40. – P. 4366.
66. Shafer R. W., Goldberg R., Sierra M. et al. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS // *Amer. Rev. Respir. Dis*. –1989. –Vol. 140. – P. 1611-1613.
67. Shah M., Variava E., Holmes C. B. et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a high HIV prevalence setting // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 145-151.
68. Shriner K. A., Mathisen G. E., Goetz M. B. et al. Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with HIV and seronegative controls // *Clin. Infect. Dis*. – 1992. – Vol. 15. – P. 601-605.
69. Suchindran S., Brouwer E. S., van Rie A. Is HIV Infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? // *Systemat. Rev*. – 2009. – Vol. 4, issue. 5. – P. e55-e61.
70. Theuer C. P., Hopewell P. C., Elias D. et al. HIV infection in tuberculosis patients // *J. Infect. Dis*. – 1990. – Vol. 162. – P. 8-12.
71. Von Reyn C. F. The significance of bacteremic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries // *AIDS*. – 1999. – Vol. 13. – P. 2193-2195.
72. WHO. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis. Policy Statement. Geneva, 2011. – 12 p.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Зимина Вера Николаевна**

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник отдела фтизиатрии.  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 268-27-70.  
E-mail: vera-zim@yandex.ru,

Поступила 11.06.2014

## САНИТАРНОЕ ПРОСВЕЩЕНИЕ И ФОРМИРОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ У СОЦИАЛЬНО УЯЗВИМЫХ ГРУПП ФТИЗИАТРИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

К. Р. АМЛАЕВ<sup>1</sup>, В. Б. ЗАФИРОВА<sup>2</sup>, И. М. УЗДЕНОВ<sup>3</sup>

## HEALTH EDUCATION AND ADHERENCE FORMATION IN SOCIALLY VULNERABLE GROUPS OF TUBERCULOSIS PATIENTS

K. R. AMLAEV<sup>1</sup>, V. B. ZAFIROVA<sup>2</sup>, I. M. UZDENOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СК «Городской центр медицинской профилактики», г. Ставрополь

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>3</sup>ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Карачаево-Черкесской Республике»  
Министерства труда и социальной защиты РФ, г. Черкесск

---

Рассмотрены вопросы заболеваемости туберкулезом в детской популяции и у психических больных, описаны ключевые проблемы управления заболеванием у данных пациентов. Приведены данные об информированности пациентов о своем заболевании и факторах, формирующих у них приверженность лечению.

*Ключевые слова:* туберкулез, психические заболевания, санитарное просвещение, приверженность лечению.

The paper considers the incidence of tuberculosis in a pediatric population and mentally ill patients and describes the key problems of disease management in these patients. It gives data on patients' awareness of their disease and factors forming their treatment adherence.

*Key words:* tuberculosis, mental diseases, health education, treatment adherence.

---

Не вызывает сомнения роль социальной и санитарной пропаганды в профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний, ТБ – не исключение. Несмотря на значительное число работ по этой актуальной проблеме, она, тем не менее, остается нерешенной [2, 10, 12].

Определение уровня знаний о ТБ и повышение качества этих знаний как у больных ТБ, так и в общей популяции является серьезной научно-практической задачей. Все еще не ясны до конца факты, доказывающие влияние знаний о ТБ на его распространенность, заболеваемость и раннее выявление клинико-рентгенологические формы, эффективность терапии [6].

Учитывая, что подростки не соблюдают принципы здорового питания, режим, недостаточно физически активны, имеют в ряде случаев химическую зависимость, практикуют табакокурение, высокая распространенность ТБ в этой возрастной группе объяснима. При этом подросткам практически не известны методы выявления и профилактики ТБ, что препятствует выполнению ими гигиенических мер. В то же время часть респондентов желают получать необходимые знания о ТБ. Очевидно, что для улучшения эпидемической ситуации для осуществления санитарно-просветительской работы среди здоровых подростков по профилактике ТБ следует привлекать не только педиатров, но и социальные службы [6].

Еще одной группой риска в отношении низкой информированности по проблемам ТБ являются мигранты [15]. В исследовании С. Rundi (2010) было показано, что 96% респондентов из числа мигрантов не знают причину ТБ. Некоторые из них считали, что заражение произошло из-за тяжелой работы или воспаления, в то время как другие считали, что это результат употребления зараженной пищи, совместного пользования посудой или проживания совместно с больными ТБ. Некоторые пациенты не воспринимают имеющиеся у них симптомы как проявления ТБ. Заболевание также влияло на жизнь пациентов в различных аспектах, например психосоциальных, физических, финансовых и др. Автор подчеркивает необходимость изучения причин заблуждений о ТБ, что важно для решения проблемы нехватки знаний через санитарное просвещение. Пациенты должны уметь распознать симптомы ТБ рано, чтобы лечение могло быть начато своевременно [19]. Исследователи делают акцент на том, что уровень знаний о ТБ дефицитен в отношении всех его аспектов, особенно у жителей сельских районов. Телевидение и медицинские работники были основными источниками информации как для городских, так и сельских жителей [17]. В российском исследовании было показано, что, по мнению респондентов, информацию о ТБ должны предоставлять медицинские работники.

«Среди пациентов диспансера считали необходимым получение информации по профилактике ТБ 80,5% опрошенных, среди здоровых лиц – 71,5%. При оценке источников информации о ТБ выявлено, что наиболее информативными и доступными для 68,0% больных являлись беседы с врачом. Больные ТБ не считали информацию, отраженную в санитарных бюллетенях, важной и очень часто игнорировали ее. Лучшая информированность здоровых опрошенных о путях распространения и передачи инфекции позволяла им защитить себя и членов своих семей от заражения и заболевания ТБ. Но при этом настораживало отсутствие знаний о путях передачи инфекции у социально сохраненных пациентов. Это свидетельствовало о недостаточной санитарно-просветительской работе врачей-фтизиатров стационаров с госпитализированными больными и могло препятствовать профилактике ТБ у членов их семей и здорового населения» [4].

Другой проблемой низкой эффективности лечения ТБ считается недостаточная приверженность лечению. Во многом она является причиной его досрочного прекращения пациентом, что значительно повышает риск неблагоприятного течения заболевания. Выявление факторов, нарушающих приверженность больных лечению, с попыткой их коррекции может улучшить эффективность лечения больных ТБ. По данным российских авторов, «большинство больных ТБ (85,5%) хотели прервать лечение в стационаре из-за необходимости зарабатывать. Ввиду ухудшения материального положения анкетированных больных четверть из них нуждались в материальной помощи. Из материальной помощи более половины больных ТБ предпочитали получать денежные средства. Находясь в стационаре в течение длительного времени, пациенты остро нуждались во внимании медицинского персонала, при этом их не устраивало большое количество людей в палате» [4].

В группах с низкой эффективностью лечения отмечается распространенность социальных факторов риска, нередко сочетание 3 факторов и более (злоупотребление алкоголем, безработица, социальное одиночество, нахождение в местах заключения). Длительность лечения и улучшение общего самочувствия становятся причинами нарушения режима. «Выделение на раннем этапе наблюдения больных с прогнозируемым отрывом от лечения с созданием системы психотерапевтической поддержки может благоприятно повлиять на качество лечебного процесса у данных пациентов» [7]. Отечественными учеными подчеркивается, что рост частоты числа выявления запущенных форм ТБ связан с невыполнением существующих стандартов диагностики и утратой настороженности в отношении ТБ. Дефекты сбора анамнеза; недоучет факторов риска заболевания; назначение антибактериальных препаратов,

неадекватных заболеванию; несоблюдение кратности микроскопических исследований мокроты и неполноценное рентгенологическое обследование легких приводят к поздней диагностике заболевания [5, 9, 10, 20]. Исследование предикторов низкой приверженности у пациентов с ТБ выявило, что низкую приверженность демонстрируют неграмотные пациенты, разведенные или вдовцы, не имеющие полиса медицинского страхования, мигранты. Риск некомплаентности был ниже среди пациентов, лечение которых проводилось под непосредственным наблюдением врачей или в форме регулярных домашних визитов работников здравоохранения [21]. Показано, что эффективное лечение сопутствующих ТБ заболеваний, особенно депрессии, может улучшить показатели приверженности, выступающей в качестве основы для эффективного контроля ТБ, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальный способ решения таких вопросов [18]. Прохождение длительного курса лечения ТБ является сложным, динамичным процессом, включающим широкий спектр факторов, влияющих на поведение в отношении лечения [16]. Внимание к вопросам, с которыми сталкиваются получающие лечение больные туберкулезом, может улучшить соблюдение режима и успех лечения [13, 14]. Социальная поддержка ведет к уменьшению периодов перерыва в лечении, в результате чего сокращаются сроки лечения больных ТБ и повышается эффективность лечения [1, 3, 8, 11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 17.
2. Валиев Р. Ш. Методология образовательных программ для населения в вопросах туберкулеза для организации противотуберкулезных мероприятий: Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 186.
3. Кондратьева М. Е., Стаханов В. А. Эффективность методов социальной поддержки у больных туберкулезом // Казан. наука. – 2010. – № 9. – С. 817-820.
4. Мордык А. В., Пузырева Л. В., Жернакова Г. Н. Социальные аспекты информированности по вопросам туберкулеза // Дальневост. ж. инфекц. патологии. – 2012. – № 21. – С. 163-167.
5. Насонов Е. Л., Козлов Р. С., Якушин С. Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 38-48.
6. Плеханова М. А., Мордык А. В., Подкопаева Т. Г. и др. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – Т. 73, № 1. – С. 55-57.
7. Свистунова В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – www.medconfer.com 415.
8. Чан Эдвард, Айзман Майкл. Современное лечение туберкулеза. Сборник научных статей по проблеме туберкулеза

с множественной лекарственной устойчивостью. – Томск, 2004. – Выпуск № 2. – С. 36-48.

9. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2007 г.: Монография. – М., 2008. – 152 с.

10. Шилова М. В., Хрулева Т. С. Сближение подходов ВОЗ и России к решению проблемы туберкулеза // Больш. цел. ж. о туберкулезе. – 2000. – № 7-8. – С. 30-32.

11. Якубовяк В., Богородская Е. М., Борисов С. Е. и др. Программа социальной поддержки и обеспечение мотивации больных туберкулезом к лечению // Пробл. туб. – 2009. – № 3. – С. 18.

12. Ayik S., Tavusbay N., Alpte-Kin S. Knowledge of high school students about tuberculosis // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1254.

13. Boudioni Markella, McLaren Susan, Belling Ruth, Woods Leslie Listening to those on the frontline: service users' experiences of London tuberculosis services Patient Prefer Adherence. 2011; 5. – P. 267-277. Published online 2011 June 9. doi: 10.2147/PPA.S20361 PMID: PMC3140309.

14. Doyle Cathal, Lennox Laura, Bell Derek. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness BMJ Open. 2013; 3(1): e001570. Published online 2013 January 3. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001570 PMID: PMC3549241.

15. Long Qian, Li Ying, Wang Yang. Barriers to accessing TB diagnosis for rural-to-urban migrants with chronic cough in Chongqing, China: A mixed methods study BMC Health Serv Res. 2008; 8: 202. Published online 2008 October 2. doi: 10.1186/1472-6963-8-202 PMID: PMC2567973.

16. Munro Salla, Lewin Simon, Smith Helen. Patient adherence to tuberculosis treatment: A systematic review of qualitative research PLoS Med. 2007 July; 4(7): e238. Published online 2007 July 24. doi: 10.1371/journal.pmed.0040238 PMID: PMC1925126.

17. Mushtaq Muhammad, Shahid Ubeera, Abdullah Hussain. Urban-rural inequities in knowledge, attitudes and practices regarding tuberculosis in two districts of Pakistan's Punjab province Int J Equity Health. 2011; 10: 8. Published online 2011 February 4. doi: 10.1186/1475-9276-10-8 PMID: PMC3045313.

18. Pachi Argiro, Bratis Dionisios, Moussas Georgios, Tselebis Athanasios. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients tuberc. Res. Treat. 2013; 2013: 489865. Published online 2013 April 15. doi: 10.1155/2013/489865 PMID: PMC3649695.

19. Rundi Christina. Understanding Tuberculosis: Perspectives and Experiences of the People of Sabah, East Malaysia J. Health Popul. Nutr. 2010 April; 28(2): 114–123. PMID: PMC2980872.

20. Strand V. E., Scott D. L., Simon L. S. Novel therapy agents for the treatment of autoimmune diseases. New York, Marcel Dekker, Inc., 1997: 308 p.

21. Xu Weiguo, Lu Wei, Zhou Yang. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study BMC Health Serv. Res. 2009; 9: 169. Published online 2009 September 18. doi: 10.1186/1472-6963-9-169 PMID: PMC2753329.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Амлаев Карэн Робертович**

*ГБУЗ СК «Городской центр медицинской профилактики»,*

*доктор медицинских наук, профессор кафедры*

*«Общественное здоровье и здравоохранение»*

*ИПДО СтГМУ, главный врач.*

*355047, г. Ставрополь, ул. Макарова, д. 26.*

*E-mail: kum672002@mail.ru*

Поступила 06.05.2014

## ФТИЗИАТРИЯ СЕГОДНЯ: ВРЕМЯ ВЫБОРА

В. А. КРАСНОВ<sup>1</sup>, Д. В. СТЕПАНОВ<sup>1</sup>, О. В. РЕВЯКИНА<sup>1</sup>, И. В. КАЛАЧЕВ<sup>2</sup>

## PHTHISIOLOGY TODAY: TIME TO CHOOSE

V. A. KRASNOV<sup>1</sup>, D. V. STEPANOV<sup>1</sup>, O. V. REVYAKINA<sup>1</sup>, I. V. KALACHEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения России,

<sup>2</sup>Институт социальных систем и технологий, г. Новосибирск

В статье дана оценка постсоветского периода изменений российской фтизиатрической службы. Представлены ее роль и место в системе здравоохранения и обеспечения эпидемической безопасности, особенно в современных условиях кардинальных реформ. Отмечено, что фтизиатрическая служба, всегда гармонично вписывавшаяся в систему советского и российского здравоохранения, сейчас же с трудом соответствует ей, а подчас и вовсе не вписывается в те реформы, которые проводятся в здравоохранении. В настоящее время можно констатировать, что российская фтизиатрия находится в кризисе. Между тем стране с достаточно высоким уровнем заболеваемости туберкулезом необходима эффективно работающая противотуберкулезная служба. Поднят вопрос о судьбе и месте фтизиатрической службы в современных условиях. Представлены сценарии дальнейшего развития ситуации и характеристики неотложного выбора, которой сегодня стоит перед фтизиатрией.

*Ключевые слова:* туберкулез, организация здравоохранения, социальная система, управление, реформирование.

The paper assesses post-Soviet changes in the Russian tuberculosis (TB) service. It shows its role and place in the public health system and in the provision of epidemic safety, particularly under the current conditions of major reforms. It is noted that the TB service that has always perfectly fitted into the Soviet and Russian healthcare system hardly corresponds to it now and at times does not fit at all into the healthcare reforms that are being carried out. As of now, it may be stated that Russian phthisiology is in crisis. At the same time the country with a fairly high TB incidence needs an effective TB service. The fate and place of the TB service under the current conditions are questioned. The paper gives scenarios for the further development of the situation and characteristics of the urgent choice facing phthisiology today.

*Key words:* tuberculosis, health organization, social system, management, reformation.

Постсоветская российская фтизиатрия за относительно небольшой отрезок времени пережила несколько этапов, на каждом из которых ее роль и место в системе здравоохранения и обеспечения эпидемической безопасности менялись. Первый период – 1991-1999 гг. – можно охарактеризовать как «период растерянности». Эти годы сопровождалась неудержимым усугублением негативной эпидемической ситуации по туберкулезу, что было обусловлено многими причинами: существенным ухудшением социальных условий жизни населения, постоянными перебоями в снабжении диспансеров и больниц противотуберкулезными препаратами, резким снижением хирургической активности фтизиохирургических отделений, разрывом межведомственных отношений противотуберкулезной службы с учреждениями, подведомственными МВД, Министерству юстиции, санитарно-эпидемиологической службе и т. д.

По прогнозам, составленным зарубежными специалистами и российскими учеными, при сохраняющемся отношении государства к нарастающей эпидемии туберкулеза к 2005 г. заболеваемость в России должна была превысить 200 слу-

чаев на 100 тыс. населения, а к 2015 г. – 250 [9]. Пугающая перспектива заставила Правительство РФ принять Федеральную целевую программу «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России» [5]. Однако первые два года программа практически не финансировалась.

Переломным, обусловившим все последующие достижения отечественных фтизиатров послекризисного периода, стал второй этап – с 2000 по 2009 г. Главное, что начиная с 2000 г. по нарастающей стала финансироваться Федеральная целевая программа по борьбе с туберкулезом, и, кроме того, появился дополнительный источник финансирования – проект Международного Банка реконструкции и развития «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа». Эти обстоятельства, безусловно, способствовали улучшению ситуации по снабжению противотуберкулезными препаратами и оснащению учреждений фтизиатрической службы и общей лечебной сети лабораторным оборудованием для выявления и диагностики туберкулеза.

Очень важна была и политическая поддержка государства. Ежегодно проводили целевые коллегии федерального Министерства здравоохранения

по данной проблеме, на одной из которых в 2000 г. ситуация по туберкулезу рассматривалась как элемент национальной безопасности страны. Такой подход позволил включить туберкулез в перечень главных угроз национальной безопасности в сфере здравоохранения [6].

В те годы были приняты важнейшие Постановления Правительства РФ:

- от 25.12.2001 г. № 292 «О реализации федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"»;

- от 13.11.2001 г. № 790 «О федеральной целевой программе "Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера"» на 2002-2006 гг. и последовавшее за ним Постановление от 10.05.2007 г. № 80 «О федеральной целевой программе "Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями" на 2007-2012 гг.».

В 1999 г. была создана и активно начала действовать Рабочая группа высокого уровня (РГВУ) по туберкулезу в Российской Федерации. В число ее учредителей вошли Министерство здравоохранения и Министерство юстиции РФ, Российская академия медицинских наук и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). РГВУ является совещательным органом, и основная цель ее работы – создание механизма эффективного диалога между российскими и международными специалистами по борьбе с туберкулезом, а также разработка рекомендаций по стратегии и тактике борьбы с туберкулезом в России. Велика роль РГВУ и в координации деятельности зарубежных партнеров, работающих над реализацией программ в субъектах Российской Федерации. Следует подчеркнуть, что в мире нет аналогов подобной организации и вклад ее в улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в России недооценивать нельзя.

Можно сказать, что именно в тот период произошел коренной перелом в отношении государства и общества к проблеме туберкулеза, был остановлен рост основных эпидемиологических показателей, началось их снижение [3].

Третий этап – с 2009 г. по настоящее время – характеризуется ощутимым снижением показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза в России. Федеральное финансирование противотуберкулезных мероприятий в этот период осуществлялось в рамках программы модернизации здравоохранения и национального проекта «Здоровье».

Сегодня ориентиром деятельности противотуберкулезной службы является Распоряжение Правительства РФ от 24 декабря 2012 г. № 2511-р «Государственная программа Российской Федерации "Развитие здравоохранения"». В документе нет отдельной подпрограммы по туберкулезу, однако в других 11 подпрограммах опос-

редованно включены противотуберкулезные мероприятия. И, что важно, определены основные целевые индикаторные показатели по туберкулезу, которые необходимо достичь к 2020 г.

В постсоветском периоде многие области здравоохранения претерпели значительные изменения, однако противотуберкулезной службы они коснулись минимально. Сравнивая другие медицинские специальности, найдем между ними гораздо больше точек соприкосновения, чем между фтизиатрической службой и прочими областями здравоохранения. Ее можно назвать «государством в государстве» [3]. Специально для этой службы создана инфраструктура, которая позволяет ей быть достаточно автономной. Нельзя назвать еще одну такую область здравоохранения, которая обладала бы автономной структурой (сеть лечебных учреждений и специализированных санаториев), собственными системами диспансерного учета и подготовки кадров [7].

Эта обособленность позволила сохранить ей присущую структурную целостность, в то время как другие отрасли медицины испытали влияние процессов децентрализации, охвативших социальную сферу государственного устройства России. Сохранен и доказал свою жизнеспособность диспансерный метод учета и наблюдения больных [8]. Противотуберкулезная служба осталась целиком на государственном финансировании и не была включена в систему обязательного медицинского страхования [1]. Кроме того, туберкулез, являясь в эпидемическом плане инфекционным заболеванием, в целом как явление обусловлен причинами социально-экономического характера, что также оказывает соответствующее влияние на фтизиатрию [4]. Наконец, есть смежные социальные институты, с которыми противотуберкулезная служба тесно взаимодействует, оставаясь при этом обособленной [2].

Продолжается кардинальное реформирование системы здравоохранения, в частности, идет перевод всех видов деятельности в систему ОМС. Встает вопрос о судьбе и месте фтизиатрической службы в современных условиях. Для фтизиатрии наступило время выбора, и авторы статьи представляют свой взгляд на данную проблему.

Важнейшим признаком современной фтизиатрической службы является ее поступательное движение вперед. В ряде российских регионов построены новые противотуберкулезные диспансеры и больницы, проведены капитальный ремонт существующих учреждений и их реконструкция, т. е. значительно улучшена материально-техническая база отрасли, появилось современное оборудование для ранней диагностики туберкулеза. Противотуберкулезная служба уже не представляется столь «унылой и беспомощной», как это было в начале 90-х годов прошлого столетия, а является мощной

дееспособной структурой. Фактически достигнута стандартизация современных технологий обеспечения.

Заметное влияние на фтизиатрию оказало включение ее составных элементов в раздел высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). В учреждениях, выполняющих госзадания по ВМП, в несколько раз увеличилось количество операций по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, представляющего основную эпидемическую опасность. Увеличился объем операций по поводу внелегочного туберкулеза. Как следствие, произошла санация значительного числа больных с хроническим туберкулезным процессом.

Развиваются способы диагностики туберкулеза, внедрены молекулярно-генетические методы – ПЦР, GineXpert, Bactec, тесты на освобождение интерферона-гамма. Широкое распространение получила компьютерная томография, развивается телемедицина. Одним словом, значительно улучшились методы диагностики, и, что самое главное, эти современные методы доступны практически всем противотуберкулезным учреждениям.

Перестало быть проблемой обеспечение службы противотуберкулезными препаратами.

Совершенствуются способы лечения больных туберкулезом: появляются новые, высокоэффективные препараты для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Шире применяются малоинвазивные, щадящие оперативные методы лечения, включая коллапсохирургические, которые позволяют расширить объем хирургической помощи больным с распространенным туберкулезом легких. Активнее используются адресная терапия, внутривенная доставка противотуберкулезных препаратов в очаг поражения, индивидуальные (корректирующие) схемы лечения.

Расширилась и сфера деятельности фтизиатров, все чаще проводится совместная работа со специалистами смежных областей медицины по поводу туберкулеза и ассоциированных заболеваний и состояний. Активно идет сотрудничество по проблеме туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией: если еще 5-6 лет назад пытались найти оптимальные решения сложных аспектов этого сочетания, то сегодня уже изданы клинические рекомендации по данной проблеме, которые являются руководством к действию.

Намечается все более тесное взаимодействие фтизиатров с онкологами, пульмонологами. Перспективным является контакт с терапевтами по проблеме туберкулеза у иммуносупрессированных больных.

Значительно изменилась эпидемическая карта России. Если в предыдущие годы она была фак-

тически однородна и ее условно можно было окрасить в один цвет, то сегодня на ней появились «белые пятна». Это территории с низкой заболеваемостью и смертностью от туберкулеза, подчас сравнимыми с аналогичными показателями стран Европы. К числу таких регионов относятся Орловская, Архангельская, Белгородская, Томская и целый ряд других областей. Резонно, что у руководства страны возникает вопрос: если сумели добиться успехов в отдельных субъектах, что мешает сделать это в целом по России?

Резюмируя, можно выделить основные факторы, которые способствовали позитивным изменениям в противотуберкулезной службе и эпидемиологии:

- улучшалось оснащение отрасли;
- повысилась доступность ВМП;
- появились новые способы диагностики;
- совершенствуются способы лечения;
- произошло развитие не только межведомственного, но и междисциплинарного взаимодействия фтизиатрии с другими областями медицины.

Однако, помимо движения вперед, во фтизиатрии сохраняется и ряд негативных аспектов, во многом осложняющих нынешнюю ситуацию. Во-первых, угрожающе тормозит работу правовая база. После 2012 г. нет федеральной программы борьбы с туберкулезом ни в виде самостоятельного документа, ни в варианте подпрограммы какой-либо другой крупной программы, охватывающей многочисленные аспекты эпидемического благополучия. А такой документ необходим, учитывая нарастающее неблагополучие по туберкулезу с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. В рамках реализованных ранее программ картина снабжения оборудованием и противотуберкулезными препаратами была более четко очерчена, а не так размыта, как сейчас. Имелась возможность оперативно решать возникающие вопросы и проблемы. Находилось место и целевым научным исследованиям.

Во-вторых, как указывалось выше, серьезной проблемой является «непонимание» государством причин различной эпидемической ситуации по туберкулезу в субъектах Российской Федерации.

В определенной степени тормозом движения вперед стал ФЗ-44, ведь основа сегодняшних законов о госзакупках – получить тот же результат, но с меньшими ресурсами. Как следствие, нередко покупаются менее эффективные лекарственные препараты, но по более низкой цене. Учитывая наступление «века дженериков», многие препараты по окончании срока их патентной защиты просто заменили аналогами, зачастую неэффективными.

Изменения законодательства – перманентный процесс, так как любая система быстро адаптируется к ситуации, и поэтому логично ожидать, что через определенный промежуток

времени будут издаваться новые законы [3]. Нам предстоит еще неоднократно адаптироваться к постоянно меняющимся правилам игры, а на это, к сожалению, уходит время.

Возникает немало вопросов в связи с возможным переводом противотуберкулезной службы на одноканальное финансирование через систему обязательного медицинского страхования. Каким образом рассчитывать тариф на законченный случай, учитывая долговременность основного курса лечения во фтизиатрии? Как будут регулироваться противоречия законодательства? Насколько территориальные системы ОМС готовы взять на себя финансовое бремя туберкулеза? В том случае, если фтизиатрия не войдет в ОМС, как будут решаться вопросы с ВМП, которая с 2015 г. полностью переходит в эту систему? Выше уже указывалась важность ВМП для достижения к 2020 г. тех индикаторов, которые поставило перед фтизиатрией Правительство РФ.

Важный аспект развития отрасли – подготовка кадров. В соответствии с законодательством об образовании весь объем послевузовского обучения постепенно передается в высшие образовательные учреждения, и задача переподготовки собственных кадров, таким образом, может выйти из-под системы профессионального контроля. В этой связи все менее значимой для специалиста становится стажировка на рабочем месте.

Негативные последствия несут в себе и отраслевые подзаконные акты. Например, принятый Приказом № 923н от 15 ноября 2012 г. «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом» на практике оказался «сырым», недоработанным документом, который постоянно переиздается (допускается одномоментное изменение не более 30% положений). До настоящего времени не утверждены единые схемы лечения, стандарты, тарифы. Все это на данном этапе отрицательно влияет на положение дел в службе.

Следующим важнейшим отрицательным фактом, на наш взгляд, является то, что не определено место науки в противотуберкулезной деятельности во время и после реформ. Продолжается снижение государственного финансирования исследовательской деятельности, научные учреждения отправляются на самостоятельный поиск источников финансирования исследований. Речь также идет о прекращении утверждения государственного задания по науке для некоторых научно-исследовательских учреждений, то есть, по сути, перевод их в разряд учреждений практического здравоохранения. При этом априори понятно, что данные центры, имеющие федеральный статус, решают значительно более весомые задачи, чем любая региональная туббольница, и, соответственно, должны иметь более широкие функции. В целом можно констатировать начало стагнации науки, неспособности ее к интен-

сивному производству современных прикладных научных знаний и внедрению их в практику.

Ключевым негативным моментом, который мешает продвижению фтизиатрической службы вперед, является беспрецедентная разобщенность профессионального сообщества. Сегодня в отечественной фтизиатрии имеются две (!) профессиональные некоммерческие организации: Российское общество фтизиатров и Национальная ассоциация фтизиатров, которые не могут или не хотят прийти к консенсусу в виде единых клинических рекомендаций, методических указаний, стандартов лечения и т. д. Фтизиатры-практики не могут понять, какими документами им руководствоваться, тем более что Министерство здравоохранения отказалось от издания нормативной документации и передало эти функции профессиональному сообществу.

Происходящие события оказывают разобщающее воздействие на профессиональную культуру, мы начинаем терять традиции. Появилось деление фтизиатров на «ортодоксальных» и «правильных». К «ортодоксам», естественно, причислены наши учителя, которые стояли у истоков создания и развития отечественной фтизиатрии как науки и отрасли медицины. Все это грозит потерей не только традиций, но и школ, создававшихся десятилетиями, а с ними – и базового ресурса развития.

Не менее негативное влияние на ситуацию имеет, на наш взгляд, и бурная, подчас стихийная смена кадрового состава управленцев, создавшая практически хаос в отрасли. Подчас это выглядит, как самоцель – «чем больше мы заменили управленцев, тем больше впечатление, что мы эффективно работаем». Нередко это заканчивается тем, что новый человек, приходя «не из нашей системы», не всегда успевает адаптироваться, а с него уже требуют быстрых изменений и эффекта... В итоге все получают совсем не тот результат, который ожидался.

Характерным для сегодняшнего времени является разрыв управленческих связей и информационных потоков. В вышестоящие организации поступает либо недостоверная, либо неполная информация, что зачастую не позволяет принимать правильные управленческие решения. Подчас приказы или клинические рекомендации по лечению туберкулеза не подтверждены финансовыми ресурсами, что в последующем ведет к невыполнению этих приказов или рекомендаций из-за отсутствия должного финансирования.

Еще один негативный момент – незаконный статус кураторской работы научно-исследовательских институтов туберкулеза. ВОЗ при реализации своих проектов существенное значение придает кураторским визитам. Яркий пример результатов выездной работы – это реализация проекта МБРР в субъектах РФ. В частности, в Магаданской области в течение трех лет ежегодно

были осуществлены выезды на все территории с целью активизации работы по выявлению туберкулеза методом простой микроскопии мокроты в учреждениях общей лечебной сети. На время начала проекта в Магаданской области процент выявления микобактерий туберкулеза методом мазка в учреждениях общей лечебной сети был равен нулю, затем увеличился до 20%, а по окончании его вновь снизился до нуля.

Негативным событием стало ослабление взаимодействия Российской противотуберкулезной службы с ВОЗ и другими международными организациями. Возможно, это и хорошо с точки зрения политики, но, безусловно, плохо с точки зрения обмена профессиональной информацией.

Предвидим затруднения, которые могут возникнуть из-за вновь предписанной организационной структуры противотуберкулезной службы. В соответствии с новым порядком головная роль предписана в том числе и туберкулезной больнице. Хотелось бы напомнить авторам этой «новации», что в основу борьбы с туберкулезом изначально положен диспансерный метод, который является основой всех достижений отечественной фтизиатрии в годы, когда туберкулез перестал быть распространенным заболеванием и превратился в спорадическое у детей и подростков, а влияние экзогенной реинфекции на возникновение новых случаев заболевания стало минимальным. По мере снижения эпидемиологических показателей по туберкулезу в России (как это уже произошло на ряде территорий) на первое место выйдет усиление профилактического раздела работы, а не лечение. Больница, как головное учреждение службы, даже при наличии диспансерного отдела (учитывая частую смену управленцев, нередко далеких от понимания сущности диспансерного метода) вряд ли будет полноценно заниматься этим важнейшим разделом работы.

Нельзя не коснуться и усиливающегося влияния представителей фармацевтической промышленности на руководителей фтизиатрической службы. Разобщенные – значит, слабые, вот нами и начинают «руководить» те, кому не положено. Очень часто фармацевтические компании пытаются самостоятельно определять, какие препараты нам необходимо закупать и включать в схемы лечения. В то время когда отечественная фтизиатрическая служба была консолидированной, подобное внешнее влияние было значительно слабее.

Итак, обобщим негативные аспекты, которые мешают дальнейшей эффективной противотуберкулезной деятельности:

- угрожающе тормозящая работу правовая база;
- неопределенность места и роли научных исследований во фтизиатрии после проведенной реформы отечественной науки;

- беспрецедентная, критическая разобщенность профессионального сообщества.

Резюмируя, можно сказать, что прежде фтизиатрическая служба всегда гармонично вписывалась в систему советского и российского здравоохранения, сейчас же с трудом соответствует ей, а подчас и вовсе не вписывается в те реформы, которые проводят в здравоохранении. Между тем стране с достаточно высоким уровнем заболеваемости туберкулезом необходима эффективная работающая противотуберкулезная служба.

Можно констатировать, что российская фтизиатрия находится в кризисе. В буквальном переводе с древнегреческого кризис – поворотный пункт, переходная пора, перелом, а в современном понимании кризис – это состояние, при котором существующие средства достижения цели становятся неадекватными, в результате чего возникают непредсказуемые ситуации и проблемы.

По нашему мнению, сценариев дальнейшего развития ситуации может быть три: «лавиная», «консервация», «конструктив».

«Лавина» – дальнейшее разрушение межотраслевых связей, снижение значимости фтизиатрической службы как самостоятельного субъекта системы здравоохранения, окончательная деградация профессиональной культуры. И следующая за этим логичная реакция государства – ликвидация службы, передача туберкулеза, как объекта воздействия, другим службам.

«Консервация» – отдельные несистемные достижения, дальнейшее увеличение зависимости от «смежников» и поставщиков, постепенная деградация кадров на фоне постепенного снижения финансирования отрасли. Итог такой же, как и в первом случае, но отсроченный во времени и происходящий более «мягко».

Конструктивный сценарий – это консолидация профессионального сообщества, налаживание эффективного воспроизводства кадров (в первую очередь управленческих), существенное повышение качества работы службы (включая научные исследования, разработки и их внедрение), понятные перспективы улучшения управляемости ситуацией с туберкулезом. И в итоге логичная реакция государства и общества – развитие службы в соответствии с профессионально обоснованными приоритетами, а не преобразования в режиме вынужденного ремонта.

От нас самих всецело зависит, какой сценарий мы выберем. И совершенно ясно, что делать это надо безотлагательно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад министра здравоохранения РФ «Об итогах работы органов и учреждений здравоохранения в 2002 г. и задачах повышения качества медицинской помощи населению» // Пробл. туб. – 2002. – № 7-9. – С. 45-64.

2. Краснов В. А., Калачев И. В., Погожева Л. М. и др. О курации противотуберкулезных учреждений // Пробл. туб. – 2004. – № 2. – С. 8-11
3. Краснов В. А., Калачев И. В., Свистельник А. В. и др. Системный подход к управлению ситуацией с туберкулезом: основания, методология, практика. – Новосибирск: Наука, 2008. – 200 с.
4. Краснов В. А., Калачев И. В., Степанов Д. В. и др. Модель федерального центра борьбы с туберкулезом в округе // Пробл. управл. здравоохранением. – 2004. – № 1 (14). – С. 38-43.
5. Постановление Правительства РФ от 11 июня 1998 г. № 582 «О федеральной целевой программе "Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 гг."». Доступ из справ.-прав. системы «Консультант Плюс».
6. Указ Президента РФ от 12 мая 2009 г. № 537 «Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 г.». Доступ из справ.-прав. системы «Консультант Плюс».
7. Урсов И. Г. О прогнозировании сдвигов в эпидемиологии туберкулеза в современных условиях // Пробл. туб. – 1976. – № 5. – С. 6-13.

8. Урсов И. Г. Эпидемиология туберкулеза и диспансеризация населения. – Новосибирск, 2003. – 176 с.

9. Фармер П. Е., Кононец А. С., Борисов С. Е. и др. Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству. – М.: Институт «Открытое общество». – М., 1999. – С. 36.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Ревакина Ольга Владимировна**  
*ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,*  
*кандидат медицинских наук,*  
*руководитель научно-организационного отдела.*  
*630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81 а.*  
*Тел./факс: 8 (383) 203-83-67, 8 (383) 203-83-65.*  
*E-mail: nniit@sibnet.ru*

Поступила 03.09.2014

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ КОНТАКТА С БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Е. С. ОВСЯНКИНА<sup>1</sup>, Н. В. ЮХИМЕНКО<sup>1</sup>, И. Ю. ПЕТРАКОВА<sup>1</sup>, Ю. Ю. ХОХЛОВА<sup>1</sup>, Н. Н. БОРОДИНА<sup>2</sup>

## RISK FACTORS FOR TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN THE PRESENCE OF ABSENCE OF CONTACT WITH A TUBERCULOSIS PATIENT

E. S. OVSYANKINA<sup>1</sup>, N. V. YUKHIMENKO<sup>1</sup>, I. YU. PETRAKOVA<sup>1</sup>, YU. YU. KHOKHLOVA<sup>1</sup>, N. N. BORODINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

<sup>2</sup>ГКУЗ «ПТД № 18» ДЗ г. Москвы

Изучены особенности влияния медико-биологических, эпидемических, социальных факторов риска развития туберкулеза у детей в зависимости от наличия или отсутствия контакта с больным туберкулезом. Определяющим фактором развития туберкулеза у детей из контакта является его тяжесть, зависящая от числа источников инфекции, наличия бактериовыделения, в том числе с лекарственной устойчивостью, и очага смерти; отсутствие проведения противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции, в том числе курсов превентивной терапии по контакту. Основными условиями для реализации эпидемического фактора риска для развития заболевания у контактирующих с больным лиц являются социальные проблемы семьи: низкий уровень санитарной грамотности семьи; невыполнение санитарно-эпидемического режима в семье источника инфекции. У детей без установленного контакта основными факторами риска развития туберкулеза являются социальные проблемы, которые, по-видимому, являются маркером наличия источника инфекции не первой линии – проживание детей в семьях мигрантов, многодетных, асоциальных семьях с низким уровнем санитарной грамотности; неудовлетворительные жилищные условия. Предложены организационные мероприятия для предупреждения развития туберкулеза у детей и его раннего выявления.

**Ключевые слова:** внутригрудной туберкулез, факторы риска, очаг туберкулезной инфекции, дети.

The specific features of the influence of biomedical, epidemic, and social risk factors for tuberculosis were studied in children in relation to the presence or absence of contact with a tuberculosis patient. In children in contact, the determinants of tuberculosis are its severity depending on the number of infection sources, the presence of bacterial excretion, including in those with drug resistance and a death focus; the absence of antiepidemic measures in an infection focus, including that of cycles of tuberculosis contact preventive therapy. The main conditions for the epidemic risk factor of the disease in persons in contact are the social problems in their family: its low health awareness; non-compliance with the sanitary epidemic regimen in the family of an infection source. In children without established contact, the major risk factors of tuberculosis are social problems that do not appear to a first-line marker for an infection source: the children living in immigrant, large, or asocial families who show low health awareness; as well as poor living conditions. Organizational measures are proposed for the prevention of tuberculosis in children and its early detection.

**Key words:** intrathoracic tuberculosis, risk factors, tuberculosis infection focus, children.

К ведущим факторам риска развития туберкулеза у детей и подростков традиционно относят эпидемические, медико-биологические, а также социальные.

Эпидемический фактор риска – контакт с больным туберкулезом – является основным фактором развития заболевания у детей, заболеваемость которых почти в 35 раз выше по сравнению с детьми из здорового окружения [1, 9, 11].

Сопутствующая патология (медицинский фактор риска) определяет высокую вероятность заболевания туберкулезом у инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) детей за счет снижения неспецифических факторов защиты организма [4, 6].

На принадлежность туберкулеза к группе социально значимых заболеваний указывают работы ученых как прошлого столетия, так и современных специалистов [2, 3, 5, 7, 8, 10, 12].

Цель исследования – выявление основных факторов риска развития туберкулеза у детей с учетом контакта с больным туберкулезом для определения дифференцированного подхода к организации профилактических мероприятий в группах риска.

### Материалы и методы

Под наблюдением в детском отделении ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН находился 131 ребенок (60 мальчиков и 71 девочка) в возрасте от 3 до 12 лет в период с 2009 по 2011 г. Дети дошкольного возраста составили 45,9%, школьного – 54,1% человек. Неорганизованных дошкольников было 23,5%.

В соответствии с целью исследования было проведено сравнительное изучение медико-социального статуса больных туберкулезом и здоровых

инфицированных МБТ детей с учетом наличия и отсутствия контакта с источником инфекции.

Выделены 2 группы наблюдения:

- 1-я группа включала 74 ребенка из контакта с больным туберкулезом. В этой группе 46 детей получали лечение по поводу внутригрудного туберкулеза и 28 детей – инфицированные МБТ с исключенной локальной формой туберкулеза;

- 2-я группа состояла из 57 детей, у которых контакт с больным туберкулезом не установлен, в том числе 27 пациентов, заболевших туберкулезом, и 30 человек, инфицированных МБТ.

Основные формы туберкулеза у детей: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – у 54,8% (40 человек), очаговый туберкулез – у 26,0% (19 человек), первичный туберкулезный комплекс – у 13,7% (10 человек). Остальные формы (эмпиема плевры, инфильтративный туберкулез, диссеминированный туберкулез) встречались в единичных случаях.

Ограниченные процессы определялись в 80,8% случаев (59 человек), в том числе малые формы туберкулеза, выявленные по результатам компьютерной томографии, – у 34,2% больных. Преобладала фаза обратного развития (уплотнения, частичной кальцинации) у 83,6% больных.

При оценке эпидемического фактора риска выясняли тип, длительность и тяжесть контакта с источником инфекции, наличие профилактических и диагностических мероприятий в очаге инфекции, включая курсы превентивной терапии и своевременность проведения лучевых методов обследования лиц из контакта с больным туберкулезом.

Социальный уровень семьи ребенка оценивали по результатам анкетирования: выясняли условия проживания ребенка, материальную обеспеченность семьи, образование родителей, профессиональную принадлежность родителей, наличие постоянной работы, вредные привычки и санитарную грамотность родителей.

При оценке медико-биологических факторов риска развития заболевания учитывали возраст ребенка, его физическое развитие, наличие сопутствующей патологии, в том числе выявленной в условиях стационара.

### Результаты исследования

При анализе эпидемического фактора риска у детей 1-й группы наблюдения (наличие контакта с больным туберкулезом – 74 человека) установлено, что преобладал семейный и/или родственник, квартирный контакт, чаще с одним источником инфекции. Эти сведения об очаге не имели достоверных различий у детей, заболевших туберкулезом и инфицированных МБТ без локальной формы заболевания.

Анализ причин, послуживших реализации эпидемического фактора риска (контакт с больным туберкулезом) для развития заболевания, показал взаимосвязь с тяжестью контакта и социальными проблемами жизни пациента.

Так, среди заболевших туберкулезом преобладал двойной контакт с больным туберкулезом по сравнению с пациентами, у которых в условиях контакта заболевание не развилось ( $37,0 \pm 7,1$  и  $7,1 \pm 4,9\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Хотя из-за малого числа наблюдений не получили достоверных различий, но определяется тенденция, что дети, заболевшие туберкулезом, по сравнению с детьми, не заболевшими туберкулезом, в 2,3 раза чаще были из очага смерти ( $32,6 \pm 6,9\%$  – 15 человек и  $14,3 \pm 6,7\%$  – 4 человека соответственно,  $p > 0,05$ ); в 1,8 раза чаще источник инфекции был бактериовыделителем ( $35,0 \pm 9,2\%$  – 7 человек и  $19,1 \pm 8,7\%$  – 4 человека соответственно,  $p > 0,05$ ).

С учетом того, что туберкулез относится к социально зависимым заболеваниям, провели социальную оценку очагов туберкулезной инфекции с целью выявления наиболее значимых условий, способствующих развитию заболевания у детей.

Установлено, что в очагах образовательный уровень родителей детей, заболевших туберкулезом и инфицированных МБТ, имел различия. Так, у детей, заболевших туберкулезом, достоверно реже родители имели высшее образование по сравнению с инфицированными МБТ ( $9,9 \pm 3,5$  и  $32,0 \pm 6,6\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Это объясняет и более низкий уровень санитарной грамотности в семьях заболевших детей по сравнению с инфицированными МБТ.

Важно также отметить и тот факт, что среди матерей, которые традиционно являются хранительницами домашнего очага и обеспечивают уход за детьми, высшее образование в 4,3 раза чаще было получено матерями из очагов туберкулезной инфекции, где дети не заболели туберкулезом ( $37,0 \pm 9,5$  и  $8,7 \pm 4,1\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Это полностью соответствовало показателям санитарной грамотности в очагах инфекции.

Низкий уровень санитарной грамотности в 3 раза чаще встречался среди родителей заболевших туберкулезом детей по сравнению с инфицированными МБТ ( $76,1 \pm 6,3$  и  $25,0 \pm 8,8\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ).

Только среди заболевших туберкулезом детей были пациенты из социально-дезадаптированных условий жизни (семьи алкоголиков, родители, лишённые родительских прав или находящиеся в местах лишения свободы, – 17,4%). Эти данные подтверждают значимость социального статуса семьи и эффективность санитарно-гигиенических мероприятий в очаге для предупреждения развития заболевания.

Сами по себе условия жизни при соблюдении санитарно-гигиенических норм в известном

очаге инфекции не имеют решающего значения для развития заболевания. В том числе не было достоверных различий среди заболевших туберкулезом в очаге и инфицированных МБТ по факту проживания в съемных, коммунальных квартирах и общежитиях при соблюдении санитарно-гигиенических мероприятий ( $28,3 \pm 6,6$  и  $14,3 \pm 6,7\%$  соответственно,  $p > 0,01$ ).

В целом санитарно-гигиеническая грамотность родителей, самого источника инфекции определяет вероятность заболевания детей в очаге инфекции. Об этом свидетельствует и отношение к профилактическим мероприятиям, прежде всего к проведению превентивной химиотерапии по контакту. Курсы превентивной химиотерапии по контакту не были проведены у половины заболевших детей –  $52,1 \pm 7,4\%$  (24 из 46 человек), в то время как среди детей, инфицированных МБТ, только у  $17,9 \pm 7,4\%$  (5 из 28),  $p < 0,001$ , что в 3 раза реже.

Оценка значимости медико-биологических причин для развития заболевания при наличии контакта с больным туберкулезом показала их меньшую значимость по сравнению с социальными проблемами в очаге.

Так, не получено достоверных различий среди детей, заболевших туберкулезом и инфицированных МБТ, по полу, возрасту, физическому развитию, наличию соматической патологии. Однако углубленное обследование детей, заболевших туберкулезом, показало, что  $89,7 \pm 4,9\%$  пациентов имеют различную соматическую патологию, включая функциональные изменения со стороны различных органов и систем, которая не была установлена в большей части случаев до поступления в стационар. Этот факт сочетается с низким социальным статусом семей, в которых дети заболели туберкулезом, и, прежде всего, свидетельствует о недостаточном внимании родителей к здоровью ребенка.

Частота выявления медико-социальных проблем у детей из очага инфекции, заболевших туберкулезом, включая тяжесть контакта, варьировала от 2 до 13, в среднем  $7,41 \pm 0,36$ ; у детей, инфицированных МБТ, из контакта – от 2 до 7, в среднем  $5,1 \pm 0,28$  ( $p < 0,001$ ).

Интерес представляла 2-я группа пациентов без установленного контакта с больным туберкулезом (57 человек). Учитывая результаты анализа пациентов 1-й группы с установленным контактом с больным туберкулезом и высокую значимость социальных проблем для реализации эпидемического фактора риска, прежде всего изучили социальные проблемы пациентов этой группы.

Высшее образование достоверно реже имели родители детей, заболевших туберкулезом, по сравнению с инфицированными МБТ –  $21,7 \pm 6,0$  и  $54,5 \pm 6,7\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

Установлено, что заболевшие туберкулезом дети достоверно чаще проживали в семьях мигрантов по сравнению с инфицированными МБТ ( $33,3 \pm 9,2$  и  $6,7 \pm 4,6\%$  соответственно,  $p < 0,02$ ). В многодетных семьях (22,2%) и в семьях, в которых родители ведут асоциальный образ жизни (3,7%), проживали только дети, заболевшие туберкулезом. Половина детей, заболевших туберкулезом, проживали в неудовлетворительных жилищных условиях или в коммунальных, съемных квартирах (общежитиях) –  $51,8 \pm 9,8\%$ , среди детей, инфицированных МБТ, в 5 раз реже –  $10,0 \pm 5,5\%$  ( $p < 0,001$ ).

Для семей детей, заболевших туберкулезом, по сравнению с инфицированными МБТ характерны: низкий уровень санитарной грамотности в семье ( $27,0 \pm 8,7$  и  $6,7 \pm 4,6\%$  соответственно в группах наблюдения,  $p < 0,05$ ); наличие вредных привычек у родителей (курение) ( $47,7 \pm 7,6$  и  $20,4 \pm 5,7\%$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Низкий материальный уровень в 2 раза чаще определялся в семьях пациентов, заболевших туберкулезом, –  $22,2 \pm 8,1$  и  $13,3 \pm 6,3\%$  соответственно,  $p > 0,1$ . Следует отметить, что 50% детей, инфицированных МБТ, без установленной локальной формы заболевания проживали в социально благополучных семьях.

Все эти данные свидетельствуют о том, что социальные проблемы являются ведущими в реализации контакта с источником инфекции даже в тех случаях, когда он достоверно не установлен. По-видимому, социальные проблемы (миграция, проживание в съемных квартирах, аморальное поведение родителей) могут являться маркером высокой вероятности неустановленного источника инфекции в окружении ребенка, который не является родственником первой линии родства или относится к кругу знакомых семьи.

Согласно полученным данным, в случаях невыявленного источника инфекции среднее число социальных проблем у детей, заболевших туберкулезом, достоверно выше по сравнению с детьми, инфицированными МБТ, без локальной формы туберкулеза –  $3,10 \pm 0,25$  и  $0,90 \pm 0,13\%$ , соответственно ( $p < 0,001$ ).

Оценка значимости медико-биологических причин для развития заболевания в случаях неустановленного контакта с больным туберкулезом показала их меньшую значимость, так же как и в 1-й группе, по сравнению с социальными проблемами в семье. В то же время отсутствие знания об источнике инфекции приводит, по-видимому, к более длительному воздействию инфекции на организм ребенка. Это может объяснить более высокую частоту бронхолегочной патологии у детей, заболевших туберкулезом, по сравнению с детьми, инфицированными МБТ ( $13,3$  и  $5,6\%$  соответственно), а также наличие дефицита массы тела у 16,0% заболевших туберкулезом детей (у инфицированных МБТ таких случаев не

было) как признаков синдрома общих нарушений при активной туберкулезной инфекции.

Частота выявления медико-социальных факторов риска у детей, больных туберкулезом, не имевших установленный контакт с больным туберкулезом, варьировала от 1 до 8, в среднем  $5,20 \pm 0,34$ , у детей, инфицированных МБТ, – от 1 до 6, в среднем  $2,80 \pm 0,23$  ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, основным фактором риска развития туберкулеза у детей является эпидемический фактор – наличие или отсутствие контакта с больным туберкулезом. При этом большое значение имеет степень эпидемической опасности очага, включая число источников инфекции, наличие бактериовыделения с оценкой лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, указание на «очаг смерти».

Основными условиями для реализации эпидемического фактора риска для развития заболевания у контактирующих с больным лиц являются социальные проблемы семьи. Важное значение имеет низкий уровень санитарной грамотности в семье, который характеризуется низкой мотивацией на выполнение санитарно-гигиенического режима в очаге инфекции и проведение профилактических мероприятий, прежде всего превентивной химиотерапии в условиях изоляции от источника инфекции и контроля ее проведения.

У детей, заболевших туберкулезом, без установленного источника инфекции социальные проблемы семьи являются, по-видимому, маркером наличия источника инфекции, прежде всего из числа людей не первой линии родства, но близких к семье. Этот факт подтверждается проживанием детей в семьях мигрантов, в семьях с асоциальным поведением родителей, когда неконтролируемый источник инфекции может быть рядом с ребенком периодически, но в течение длительного времени. Родители не обращают внимания на здоровье детей, в то же время повторные случаи бронхолегочной патологии, отставание в физическом развитии, прежде всего дефицит массы тела, являются составляющими синдрома общих нарушений при активной туберкулезной инфекции.

### Заключение

Предупреждение заболевания детей из очагов туберкулезной инфекции должно предусматривать решение социальных проблем семьи, таких как изоляция ребенка от источника инфекции, проведение превентивного курса противотуберкулезной химиотерапии в контролируемых условиях с учетом эпидемической опасности очага. Особого внимания требуют семьи мигрантов, лиц БОМЖ и семьи с асоциальным поведением родителей, где источник инфекции не удастся выявить

и, соответственно, своевременно провести все необходимые профилактические мероприятия.

Сочетание трех социальных проблем и более в жизни ребенка является поводом для наблюдения в группе риска по заболеванию туберкулезом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Стерликов С. А., Белиловский Е. М. и др. Туберкулез у детей и подростков // Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ, 2010 г. – М., 2011. – С. 94-110.
2. Березовский Б. А., Салобай Р. Ю., Марчак В. В. и др. Влияние социальных факторов на заболеваемость туберкулезом // Пробл. туб. – 1991. – № 12. – С. 5-7.
3. Кононенко В. Г., Теньковская Т. Г., Поддубная Л. В. Влияние отрицательных социальных факторов на возникновение туберкулеза у детей // Пробл. туб. – 1991. – № 3. – С. 21-22.
4. Кривохиж В. Н., Михайлова С. В. Влияние сопутствующей соматической патологии на развитие туберкулезной инфекции у детей из очагов туберкулеза // Матер. Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». СПб., 2011. – С. 354-355.
5. Куфакова Г. А., Овсянкина Е. С. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения // Больн. целев. ж. – 1998. – № 1. – С. 29-30.
6. Лукашова Е. Н., Григорьева А. О., Юнкина Я. В. Течение раннего периода туберкулезной инфекции у детей с соматической патологией // Туб. – 2011. – № 5. – С. 32-33.
7. Незлин С. Е. Смертность от туберкулеза в Москве // Вопр. туб. – 1930. – № 1. – С. 80-82.
8. Рабухин А. Е. Эпидемиология и профилактика туберкулеза. – М., 1957. – 267 с.
9. Рыбка Л. Н., Горбунов А. В. Очаги туберкулезной инфекции и их влияние на заболеваемость туберкулезом в г. Москве // Туб. – 2011. – № 5. – С. 141.
10. Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу. – М. 2004., – 222 с.
11. Сиренко И. А., Шматко С. А., Марченко О. Ю. и др. Факторы риска инфицирования и заболевания туберкулезом подростков в зависимости от степени эпидемической опасности туберкулезного очага // Пробл. туб. – 2004. – № 1. – С. 8-11.
12. Grigg R. N. The arcane of tuberculosis // Am. Rev. Tuberc. Respir. Dis. – 1958. – № 78. – P. 151-172.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Овсянкина Елена Сергеевна**

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель детско-подросткового отдела.  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499)785-90-05.  
E-mail: detstvochniit@mail.ru

Поступила 15.05.2013

## КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С. Н. ШУГАЕВА<sup>1</sup>, А. Г. ПЕТРОВА<sup>2</sup>

### THE CLINICAL PICTURE AND COURSE OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA<sup>1</sup>, A. G. PETROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

Обследовано 125 детей: 65 детей, больных туберкулезом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (сплошная выборка); 60 детей, больных туберкулезом (попарная выборка). Развитие туберкулезного процесса на фоне перинатального инфицирования ВИЧ проявлялось более выраженной прогрессией с регистрацией распространенных и осложненных форм туберкулеза, высокой встречаемостью диссеминации возбудителя. Приверженность и своевременный старт антиретровирусной терапии способствовали преимущественному формированию туберкулезных процессов в пределах лимфатической системы у большинства детей и адекватному времени регрессии туберкулезных изменений. Естественное течение ВИЧ-инфекции усугубляет туберкулезный процесс, способствует развитию диссеминированных, в том числе генерализованных форм, существенно снижает эффективность противотуберкулезной терапии и является значимым предиктором летальности.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети.

Examinations were made in 125 children, including 65 with tuberculosis and perinatal HIV infection (a continuous sample) and 60 with tuberculosis (a paired sample). The tuberculous process developing in the presence of perinatal HIV infection was manifested by a more marked progression with the registration of the disseminated and complicated forms of tuberculosis, the high frequency of pathogenic dissemination. Adherence to and timely start of antiretroviral therapy contributed to the predominant formation of tuberculous processes within the lymphatic system in most children and to the adequate time of regression of tuberculous changes. The natural course of HIV infection aggravates the tuberculous process, favors the development of disseminated, including generalized, forms, substantially decreases the efficiency of antituberculosis therapy, and is an important predictor of mortality.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, children.

На территории Российской Федерации в течение многих лет в структуре детской заболеваемости туберкулезом преобладают ограниченные, склонные к самозаживлению формы. Случаи развития прогрессирующих и генерализованных процессов единичны [1].

Перинатальное инфицирование ВИЧ приводит к максимальному риску реализации туберкулезного процесса и способствует развитию обширных, нередко фатальных форм туберкулеза у инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) детей [2, 3].

С целью выявления особенностей клиники и течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией изучили все случаи коинфекции, зарегистрированные на территории области с 2000 по 2012 г.

ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (группа ВИЧи/ТБ), и 60 детей с монотуберкулезом (группа ТБ). Отбор детей в группу ВИЧи/ТБ проводили методом сплошной выборки, в группу ТБ – попарным. Дизайн исследования: проспективное, открытое, сравнительное. Группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов: в группе ВИЧи/ТБ медиана возраста – 3,4 года, 48% мальчиков и 52% девочек, в группе ТБ медиана возраста – 4,2 года, 46% мальчиков и 54% девочек ( $p > 0,05$ ).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов Statistica-6. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании межгрупповых различий  $p$  принят равным 0,05 (критерии  $z$ ,  $\chi^2$ , Фишера).

#### Материалы и методы

С одобрения локального этического комитета обследовано 125 детей: 65 детей, больных

#### Результаты и обсуждение

У 40 (61,5%) детей группы ВИЧи/ТБ диагноз ВИЧ-инфекции был установлен до манифес-

тации туберкулезного процесса. Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции до подтверждения диагноза туберкулеза у детей группы ВИЧи/ТБ представлено на рис. 1. Стадия вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) диагностирована более чем у половины детей. Обращает внимание регистрация 4В стадии у каждого десятого ребенка, больного ВИЧ-инфекцией, причем у этих детей структура клинических форм туберкулеза была максимально неблагоприятной, в 4 случаях – с фатальным исходом заболевания.

В группе ТБ смертельных исходов туберкулеза не зафиксировано. Генерализованный туберкулез, как проявление неуклонно прогрессирующего течения ВИЧ-инфекции на фоне тяжелого иммунодефицита, стал причиной смерти у 4 детей группы ВИЧи/ТБ. Один ребенок скончался от пневмоцистной пневмонии, диагностированный у него туберкулез внутригрудных лимфоузлов расценен как сопутствующее заболевание, не участвовавшее в танатогенезе.

Возраст умерших детей не достигал 3 лет, все они до манифестации заболевания проживали в социально девиантных семьях. В условиях тесного семейного контакта с больными фатальным туберкулезом родителями либо ближайшими родственниками. У всех детей в анамнезе документировано ненадлежащее медицинское наблюдение по вине родителей, отказ родителей от антиретровирусной терапии (АРВТ) либо позднее обращение в центр СПИДа.

Клиническая структура форм туберкулеза у детей группы ТБ не отличалась от регистрируемой на протяжении последних 10 лет структуры первичных форм у детей на территории Иркутской области и характеризовалась преимущественным изолированным вовлечением в процесс внутригрудных лимфатических узлов в 72-76% случаев, формированием пер-

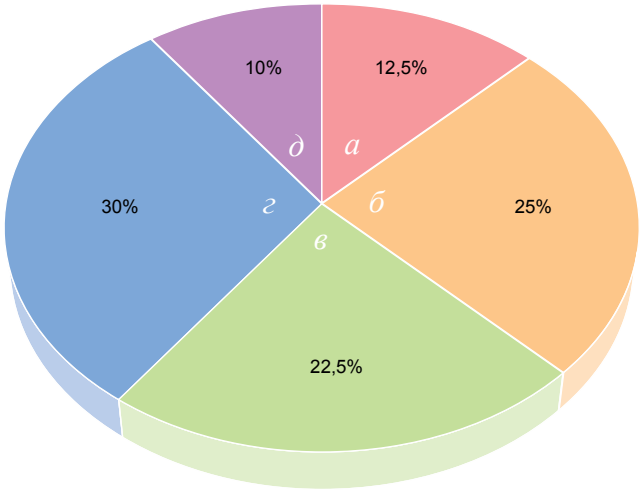


Рис. 1 Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции у детей на момент установления диагноза туберкулеза: а – 2-я, б – 3-я, в – 4А, г – 4Б, д – 4В стадии (n = 40), %

вичного туберкулезного комплекса у 12-15% детей. У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией ограниченные формы туберкулеза встречались значительно реже на фоне высокой частоты диссеминированных, генерализованных и полиорганных процессов (табл.). Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) у детей, перинатально инфицированных ВИЧ, протекал на фоне диссеминированных процессов в легочной ткани в виде менингоэнцефалитов. Менингеальная форма туберкулеза ЦНС зарегистрирована в одном случае. Туберкулезные поражения костно-суставной и мочевыделительной систем у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией встречались только при полиорганных и генерализованных процессах.

Развитие туберкулезного процесса на фоне перинатального инфицирования ВИЧ закономерно проявлялось более выраженным прогрес-

Таблица

Клиническая структура туберкулеза у детей при ассоциации с ВИЧ-инфекцией и у детей с моноинфекцией туберкулеза, *P ± m%*

| Клиническая характеристика процесса                             | Группа ВИЧи/ТБ, n = 65 | Группа ТБ, n = 60 |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов                    | 55,38 ± 6,17*          | 75,00 ± 5,59      |
| Первичный туберкулезный комплекс                                | 18,46 ± 4,81           | 13,33 ± 4,39      |
| Диссеминированный туберкулез                                    | 21,54 ± 5,1*           | 1,67 ± 1,65       |
| Туберкулез ЦНС                                                  | 9,23 ± 3,59*           | 0,00 ± 6,25       |
| Туберкулез костно-суставной системы                             | 3,08 ± 2,14            | 1,67 ± 1,65       |
| Туберкулез мочевой стистемы                                     | 6,15 ± 2,98            | 0,00 ± 6,25       |
| Генерализованный туберкулез                                     | 9,23 ± 3,59*           | 0,00 ± 6,25       |
| Полиорганная локализация (поражение 2 органов и систем и более) | 36,92 ± 5,99*          | 3,33 ± 2,32       |

Примечание: \* – статистически достоверные межгрупповые различия по критерию z.

сированием с формированием распространенных и осложненных форм туберкулеза, высокой частотой диссеминации возбудителя (рис. 2).

Установлена четкая зависимость распространенности туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией от своевременности старта АРВТ и приверженности терапии (рис. 3).

Высокая приверженность и своевременный старт АРВТ по клиническим, вирусологическим и иммунологическим критериям у 20 детей группы ВИЧи/ТБ способствовали преимущественному формированию туберкулезных процессов в пределах лимфатической системы у 70% детей и адекватному времени регрессии туберкулезных изменений у 80% детей. И, напротив, естественное течение ВИЧ-инфекции при имеющихся показаниях к терапии приводило к формированию полиорганных процессов более чем у половины детей (у 12 из 19 детей, 63%), замедленной динамике или отсутствию регрессии процесса у 73% детей (14 из 19 детей) ( $\chi^2, p < 0,002$ ).

При естественном течении ВИЧ-инфекции на фоне иммунодефицита туберкулезные изменения у детей отличались склонностью к прогрессированию. При проспективном наблюдении этих детей отмечено отсутствие либо малая выраженность положительной динамики туберкулезного процесса на фоне адекватной антимикобактериальной терапии. Клиническая и рентгенологическая регрессия изменений наступала только после присоединения АРВТ.

По сравнению с детьми группы ТБ у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом чаще регистрировали процессы в фазе инфильтрации ( $\chi^2, p < 0,001$ ), что можно объяснить интенсив-

ностью и целенаправленностью диагностических мероприятий в рамках диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей и, косвенно, более выраженной клинической симптоматикой при манифестации туберкулеза в этой группе детей.

Интоксикационный синдром при манифестации туберкулеза диагностирован у всех детей группы ВИЧи/ТБ и у 32 (53,3%) детей группы ТБ ( $p < 0,0001$ , критерий Фишера). Необходимо отметить, что температурная реакция у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при манифестации заболевания на фоне иммуносупрессии не всегда соответствовала распространенности процесса, типу воспалительной реакции и либо была нормальной, либо фебрильной, что согласуется с данными о гиперпродукции провоспалительных цитокинов на фоне иммунодефицитного состояния у детей, больных ВИЧ-инфекцией [2]. У детей группы ТБ температурная реакция соответствовала распространенности процесса и форме туберкулеза, не отклоняясь от нормальных значений или проявляясь повышением температуры тела до субфебрильных цифр, фебрильная температура наблюдалась у детей с диссеминированным туберкулезом.

Дефицит массы тела в момент установления диагноза туберкулеза у детей отмечен в обеих группах, имея тенденцию к большей частоте встречаемости и выраженности в группе ВИЧи/ТБ.

Вопросы о необходимости и эффективности противотуберкулезной вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ, до сих пор остаются дискуссионными. В предыдущих работах показано, что ранняя щадящая иммунизация на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации формирует адекватный,

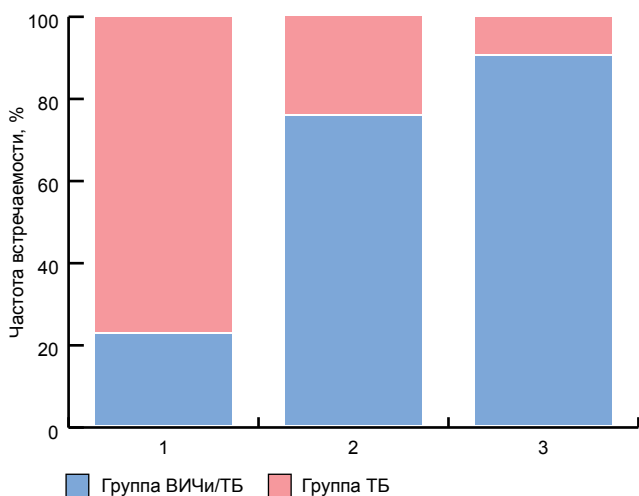


Рис. 2. Частота встречаемости различных вариантов туберкулезных процессов (1 – ограниченные, 2 – распространенные и осложненные, 3 – диссеминированные) у детей анализируемых групп, %

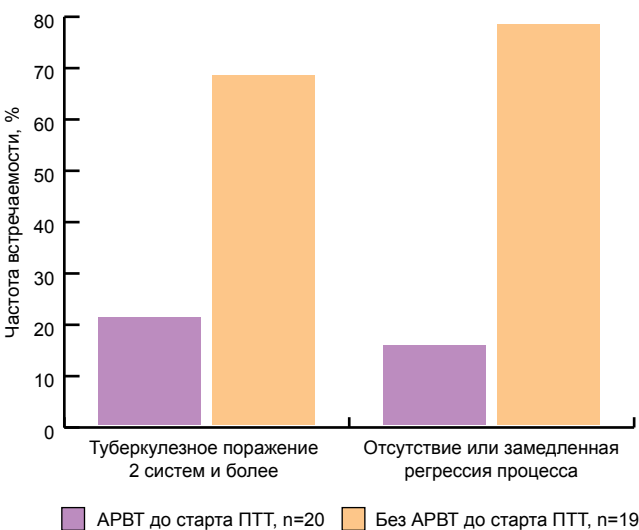


Рис. 3. Частота встречаемости полиорганных форм туберкулеза и неадекватной регрессии процессов у детей анализируемых групп, %

умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами. Доказана высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ у детей при реализации перинатальной ВИЧ-инфекции [2-4].

Результаты исследования подтверждают сделанные ранее выводы и полученные сведения о клинической структуре туберкулеза, возрасте манифестации туберкулеза у детей в зависимости от вакцинации БЦЖ.

Достоверные сведения о вакцинации БЦЖ-М имелись у 42 детей в группе ВИЧ-и/ТБ: 24 привитых ребенка в периоде новорожденности и первые месяцы жизни по обоснованным показаниям и 18 не привитых детей по разным причинам, чаще по медицинским противопоказаниям. Туберкулез у привитых детей развивался в возрастном диапазоне 2,7-8,5 года (Me – 4 года), в то время как у не привитых против туберкулеза детей заболевание манифестировало в значимо младшем возрасте: диапазон – 1,2-4,5 года (Me – 2 года).

Заболевание туберкулезом детей младшего возраста в связи с анатомо-физиологическими особенностями сопряжено с развитием более тяжелых и распространенных форм, что отразилось на клинической структуре туберкулеза у не вакцинированных БЦЖ детей. У трети детей (33,3%) диагностированы диссеминированные, в том числе и генерализованные формы туберкулеза (12,5% в группе привитых детей), летальным исходом завершились генерализованные формы туберкулеза у 3 детей. У привитых БЦЖ-М детей летальных исходов туберкулеза не зарегистрировано.

Клиническая структура, частота полиорганных процессов, регрессия клинических и рентгенологических признаков туберкулезного процесса у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом статистически не отличалась от этих же параметров у детей с моноинфекцией туберкулеза при соблюдении следующих условий: отсутствие исходных изменений или незначительные отклонения в иммунном статусе ребенка; своевременное назначение стартовой схемы АРВТ и высокая приверженность терапии; отсутствие отклонения от медицинского наблюдения ребенка в общей педиатрической сети в анамнезе; своевременность направления к фтизиатру и полное комплексное обследование в рамках диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей.

## Выводы

Манифестация туберкулезного процесса возможна на любом этапе течения перинатальной ВИЧ-инфекции, в большинстве случаев туберкулез присоединяется на стадии вторичных заболеваний.

Туберкулезные процессы у детей, больных ВИЧ-инфекцией, характеризуются большей распространенностью, вовлечением двух и более органов и систем у одной трети детей, склонностью к прогрессированию на фоне иммуносупрессии.

Естественное течение ВИЧ-инфекции усугубляет течение туберкулезного процесса, способствует развитию диссеминированных, в том числе генерализованных форм, существенно снижает эффективность противотуберкулезной терапии и является значимым предиктором летальности детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Своевременный старт и высокая приверженность антиретровирусной терапии служат залогом благоприятного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. На фоне АРВТ у детей развиваются ограниченные, преимущественно в пределах лимфатической системы, процессы с адекватной регрессией на фоне противотуберкулезной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Севастьянова Т. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 3. – С. 19-23.
2. Петрова А. Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. – Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН. – 2010. – 248 с.
3. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Киклевич В. Т. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Дальневост. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 117-118.
4. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Пашкова Л. П. Предупреждение и раннее выявление туберкулеза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети // Сибир. мед. журн. – 2011. – № 8. – С. 82-84.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Шугаева Светлана Николаевна**

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза.  
E-mail: shugaeva\_s@mail.ru

Поступила 03.02.2014

## ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО И ПАРАПНЕВМОНИЧЕСКОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА

Н. А. СТОГОВА<sup>1</sup>, А. И. ПЕЧЕРСКИХ<sup>2</sup>, Т. И. МАСЛЕННИКОВА<sup>2</sup>, И. Н. ТИМОШЕНКО<sup>2</sup>

## THE ORGANIZATION AND PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND PARAPNEUMONIC EXUDATIVE TUBERCULOUS PLEURISY

N. A. STOGOVA<sup>1</sup>, A. I. PECHERSKIH<sup>2</sup>, T. I. MASLENNIKOVA<sup>2</sup>, I. N. TIMOSHENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»,  
<sup>2</sup>КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой»

Изучена этиологическая структура плевральных выпотов на основе анализа компьютерной базы данных на 11 272 больных, находящихся на обследовании и лечении в специализированном отделении плевральной патологии Воронежского областного противотуберкулезного диспансера в 1979-2012 гг. Установлены наиболее часто встречающиеся этиологические группы: туберкулезный (31,38%) и парапневмонический (33,68%) плеврит. На основе анализа данных клинических проявлений и результатов обследования 110 больных с туберкулезным и 100 больных с парапневмоническим плевритом определены основные критерии и тактика дифференциальной диагностики этих видов экссудативного плеврита.

**Ключевые слова:** туберкулез, пневмония, плевральный выпот, дифференциальная диагностика.

The etiological pattern of pleural effusions was studied, by analyzing the computed database on 11,272 patients examined and treated at the specialized Pleural Pathology Department of the Voronezh Regional Tuberculosis Oncology in 1979-2012. There were the most common etiological groups: tuberculous (31.38%) and parapneumonic (33.68%) pleurisy. Analysis of the data of the clinical manifestations and the results of examination of 110 patients with tuberculous pleurisy and 100 patients with parapneumonic pleurisy identified main criteria for these types of exudative pleurisy and differential diagnosis tactics.

**Key words:** tuberculosis, pneumonia, pleural effusion, differential diagnosis.

Дифференциальная диагностика экссудативных плевритов является серьезной клинической проблемой. В этиологической структуре плевральных выпотов (ПВ) доля туберкулезного и парапневмонического экссудативного плевритов (ППЭП) составляет более 60,0% [3, 4]. Дифференциальная диагностика этих наиболее частых этиологических групп плевритов в условиях учреждений общей лечебной сети (ОЛС) представляет значительные трудности в связи с отсутствием в ряде случаев условий для проведения плевральной пункции, компьютерной томографии, биопсии плевры и бактериологического исследования мокроты и экссудата на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ). Это приводит к частым диагностическим ошибкам и позднему выявлению туберкулезного плеврита [1-3]. Появление жидкости в плевральной полости затрудняет и раннюю диагностику пневмонии, основными признаками которой являются наличие влажных хрипов над зоной поражения при аускультации и воспалительной инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме. Однако при наибольшей частоте локализации пневмонии в нижних отделах легких наличие ПВ приводит к ослаблению дыхания и затрудняет выслушивание хрипов, а на рентгенограмме воспалительная инфильтрация в легком оказывается скрытой за тенью плеврального экс-

судата [1, 4]. Вместе с тем в условиях учреждений ОЛС диагностические плевральные пункции с аспирацией экссудата с повторным рентгенологическим обследованием проводятся менее чем у 20% больных с ПВ неясной этиологии.

Цель исследования – определение основных отличительных клинико-рентгенологических признаков туберкулезного и парапневмонического плевритов и оптимальной формы организации диагностического процесса.

### Материалы и методы

Этиологическая структура ПВ была установлена при анализе компьютерной базы данных на 11 272 больных с ПВ, находившихся на обследовании и лечении в отделении плевральной патологии (ОПП) Воронежского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н. С. Похвисневой с 1979 по 2012 г. Для выделения основных дифференциально-диагностических признаков туберкулезного и парапневмонического плевритов изучены данные историй болезни 210 больных в возрасте 19-82 лет, находившихся на обследовании и лечении в ОПП в 2010-2013 гг., в том числе 100 больных внебольничной пневмонией, осложненной экссудативным плевритом, и 110 больных туберкулезным

экссудативным плевритом (ТЭП). Больным проводили стандартное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование с применением у большинства больных компьютерной томографии, биопсии париетальной плевры, современных бактериологических, молекулярно-генетических и иммунологических методов обследования, в том числе исследование мокроты и плеврального экссудата на наличие ДНК МБТ методом ПЦР, кожную пробу с препаратом диаскинтест. Выполнен сравнительный анализ основных диагностических признаков туберкулезного плеврита и ППЭП.

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Анализ показал, что в этиологической структуре ПВ доля ТЭП составила 31,38%, парапневмонического – 33,68%, ПВ опухолевой этиологии составили 18,79%, застойные (кардиогенные) – 10,24%, при тупой травме грудной клетки – 3,22% и выпоты редкой этиологии (диспротеинемические, панкреатогенные, реактивные при воспалении прилежащих органов и др.) – 2,70% случаев.

Установлено, что при ТЭП ПВ был диагностирован врачами ОЛС в течение первых 3-7 дней от обращения лишь у 18 (16,36%) больных. Первоначально лечились в учреждениях ОЛС в течение 3-12 нед. по поводу предполагаемой пневмонии 52 (47,27%) больных, с ошибочными диагнозами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) – 19 (17,27%), бронхита – 3 (2,73%), ишемической болезни сердца (ИБС) – 6 (5,45%), межреберной невралгии – 5 (4,55%), остеохондроза – 2 (1,82%), холецистита – 3 (2,73%), панкреатита – 1 (0,91%) и пиелонефрита – 1 (0,91%) больной.

При пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, наличие жидкости в плевральной полости было установлено врачами ОЛС в течение первой недели обследования только у 16 (16,0%) больных. Лечились в течение 1-8 нед. по поводу неосложненной пневмонии 59 (59,0%) больных, с диагнозами ОРВИ – 9 (9,0%), острого бронхита – 2 (2,0%), межреберной невралгии и миозита – 9 (9,0%), ИБС – 5 (5,0%) больных.

В связи с тем что туберкулезный и ППЭП являются наиболее распространенными видами ПВ и встречаются практически с одинаковой частотой, дифференциальная диагностика их должна быть основана на тщательной оценке данных анамнеза и результатов раннего применения современных методов обследования. Результаты сравнительного анализа проявлений ТЭП и ППЭП представлены в таблице. Анализ возраста и пола показал, что среди больных ТЭП наблю-

далось преобладание лиц мужского пола. Так, если с ТЭП мужчин было 85 (77,27%), женщин – 25 (22,73%), то с ППЭП – 61 (61,0%) и 39 (39,0%) соответственно. С ТЭП достоверно больше было лиц молодого возраста и значительно меньше лиц пожилого возраста, чем с ППЭП. С ТЭП в возрасте до 30 лет было 28 (25,45%) больных, 31-60 лет – 67 (60,91%) и старше 60 лет – 15 (13,64%) больных, с ППЭП – 4 (4,0%), 70 (70,0%) и 26 (26,0%) больных соответственно.

Большое значение имеет тщательный сбор анамнеза в отношении контакта с больными туберкулезом. У 17 (15,45%) больных ТЭП в анамнезе отмечен тесный семейный контакт с больными активным туберкулезом органов дыхания, при ППЭП – у 1 (1,0%) больного,  $p < 0,01$ . Диагностическое значение имеет выявление наличия продромального периода, характерного для туберкулезного плеврита. При этом за 3-8 нед. до острых клинических проявлений заболевания больные отмечали боль в грудной клетке, субфебрильную температуру тела, которые самостоятельно или на фоне неспецифических лечебных мероприятий исчезали. В данном исследовании наличие продромального периода отмечено у 26 (23,64%) больных ТЭП. Пневмония, осложненная экссудативным плевритом, у 63 (63,0%) больных имела острое и у 37 (37,0%) – подострое начало заболевания без продрома ( $p < 0,01$ ). Указания больных на связь заболевания с общим переохлаждением несколько чаще отмечались при ППЭП и установлены у 17 (17,0%), при ТЭП – у 9 (8,18%) больных ( $p < 0,05$ ). Повышение температуры тела в начале заболевания до 38°C и выше несколько чаще наблюдалось при туберкулезе, чем при пневмонии. При ТЭП фебрильная температура отмечена у 75 (68,18%), при ППЭП – у 57 (57,0%) больных ( $p > 0,05$ ). Кашель с мокротой чаще наблюдался при ППЭП и отмечен у 61 (61,0%) больного, в то время как при ТЭП – только у 31 (28,18%) больного ( $p < 0,01$ ). Снижение аппетита и потеря массы тела чаще наблюдали при ТЭП, чем у больных с ППЭП, – у 43 (39,09%) и у 23 (23,0%) больных соответственно ( $p < 0,01$ ).

Из данных объективного обследования имеет значение наличие в легких при аускультации влажных хрипов, больше характерных для пневмонии, и шума трения плевры, характерного для ТЭП. Так, если при ППЭП мелко- и среднепузырчатые хрипы выслушивались у 45 (45,0%), то при ТЭП – только у 2 (1,82%) больных ( $p < 0,01$ ). Шум трения плевры при ППЭП определялся у 2 (2,0%), а при ТЭП – у 15 (13,64%) больных ( $p < 0,01$ ). Из лабораторных данных диагностическое значение имеет наличие лейкоцитоза в анализе периферической крови, который больше характерен для ППЭП и был отмечен у 57 (57,0%) больных данной группы, при ТЭП – у 26 (23,64%) больных ( $p < 0,05$ ). При этом частота повышения СОЭ не

Сравнительный анализ диагностических признаков туберкулезного и парапневмонического плевритов

| Признак                                                      | Группы больных                     |                                     | <i>p</i> |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------|
|                                                              | ТЭП ( <i>n</i> = 110),<br>абс. (%) | ППЭП ( <i>n</i> = 100),<br>абс. (%) |          |
| Мужской пол                                                  | 85 (77,27%)                        | 61 (61,0%)                          | < 0,05   |
| Возраст 18-30 лет                                            | 28 (25,45%)                        | 4 (4,0%)                            | < 0,01   |
| Возраст старше 60 лет                                        | 15 (13,64%)                        | 26 (26,0%)                          | < 0,05   |
| Контакт с больными активным туберкулезом                     | 17 (15,45%)                        | 1 (1,0%)                            | < 0,01   |
| Наличие продромального периода                               | 26 (23,64%)                        | 0                                   | < 0,01   |
| Связь заболевания с общим переохлаждением                    | 9 (8,18%)                          | 17 (17,0%)                          | < 0,05   |
| Наличие кашля с мокротой                                     | 31 (28,18%)                        | 61 (61,0%)                          | < 0,01   |
| Снижение массы тела                                          | 43 (39,09%)                        | 23 (23,0%)                          | < 0,01   |
| Наличие влажных хрипов в легких при аускультации             | 2 (1,82%)                          | 45 (45,0%)                          | < 0,01   |
| Наличие шума трения плевры при аускультации                  | 15 (13,64%)                        | 2 (2,0%)                            | < 0,01   |
| Наличие лейкоцитоза в анализе периферической крови           | 26 (23,64%)                        | 57 (57,0%)                          | < 0,01   |
| Гнойный плевральный экссудат                                 | 2 (1,82%)                          | 14 (14,0%)                          | < 0,01   |
| Наличие очаговых и/или инфильтративных изменений в легких    | 42 (38,18%)                        | 99 (99,0%)                          | < 0,01   |
| Локализация очагов и/или инфильтрации в верхних долях легких | 29 (69,05%)                        | 10 (10,10%)                         | < 0,01   |
| Локализация очагов и/или инфильтрации в средней доле         | 0                                  | 4 (4,04%)                           | < 0,05   |
| Локализация очагов и/или инфильтрации в нижних долях легких  | 13 (30,95%)                        | 85 (85,86%)                         | < 0,01   |
| Двусторонняя локализация патологических изменений в легких   | 9 (21,43%)                         | 14 (14,14%)                         | > 0,05   |
| Наличие деструкции легочной ткани                            | 13 (30,95%)                        | 5 (5,05%)                           | < 0,01   |
| Положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л            | 91 (82,73%)                        | 52 (52,0%)                          | < 0,01   |
| Отрицательные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л            | 13 (11,82%)                        | 43 (43,0%)                          | < 0,01   |
| Реакции на кожную пробу с препаратом диаскинест:             | <i>n</i> = 87                      | <i>n</i> = 86                       |          |
| положительные                                                | 48 (55,17%)                        | 15 (17,44%)                         | < 0,01   |
| сомнительные                                                 | 10 (11,50%)                        | 2 (2,33%)                           | < 0,05   |
| отрицательные                                                | 29 (33,33%)                        | 69 (80,23%)                         | < 0,01   |
| Внутриплевральная туберкулиновая проба с 50 ТЕ ППД-Л:        | <i>n</i> = 13                      | <i>n</i> = 9                        |          |
| положительная                                                | 10 (76,93%)                        | 0                                   | < 0,01   |
| сомнительная                                                 | 2 (15,38%)                         | 3 (33,33%)                          | < 0,05   |
| отрицательная                                                | 1 (7,69%)                          | 6 (66,67%)                          | < 0,01   |
| Фибробронхоскопия:                                           | <i>n</i> = 75                      | <i>n</i> = 53                       |          |
| неспецифический эндобронхит                                  | 51 (68,0%)                         | 41 (77,36%)                         | > 0,05   |
| туберкулез бронха                                            | 1 (1,33%)                          | 0                                   | > 0,05   |
| Пункционная биопсия плевры:                                  | <i>n</i> = 75                      | <i>n</i> = 84                       |          |
| наложения фибрина на плевре в материале биопсии              | 9 (12,0%)                          | 49 (58,33%)                         | < 0,01   |
| наличие нейтрофилов в зоне инфильтрации плевры               | 1 (1,33%)                          | 12 (14,29%)                         | < 0,01   |
| фиброзные изменения в плевре                                 | 4 (5,33%)                          | 14 (16,66%)                         | < 0,01   |
| Эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы                      | 56 (74,67%)                        | 0                                   | < 0,01   |
| МБТ в мокроте                                                | 16 (14,55%)                        | 0                                   | < 0,01   |
| МБТ в плевральном экссудате                                  | 16 (14,55%)                        | 0                                   | < 0,01   |
| ДНК МБТ методом ПЦР в мокроте                                | 7 (6,36%)                          | 0                                   | < 0,05   |
| ДНК МБТ методом ПЦР в экссудате                              | 11 (10,0%)                         | 0                                   | < 0,01   |

имела существенных различий. СОЭ была повышена у 91 (82,73%) больного ТЭП и у 80 (80,0%) больных ППЭП ( $p > 0,05$ ). Гнойный характер плеврального экссудата чаще наблюдался при ППЭП и отмечен у 14 (14,0%), при ТЭП – только у 2 (1,82%) больных ( $p < 0,01$ ).

Для раннего выявления инфильтрации в легком на стороне плеврита рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводили после полной аспирации экссудата в первые 1-3 дня после поступления больного в ОПП. При большом количестве экссудата во время первой аспирации удаляли не более 1 000,0 мл во избежание сердечно-сосудистых осложнений. При ТЭП патологические очагово-инфильтративные изменения в легких выявляли значительно реже. Если при ППЭП они были выявлены у 99 (99,0%), то при ТЭП – у 42 (38,18%) больных ( $p < 0,05$ ), в том числе диссеминированный туберкулез – у 1, очаговый – у 9, инфильтративный – у 30, туберкулема – у 1 и казеозная пневмония – у 1 больного. При ТЭП локализация патологического процесса в верхних долях легких наблюдалась чаще – у 29 (69,05%) из 42 больных с наличием легочных туберкулезных изменений, при пневмонии – лишь у 10 (10,10%) из 99 больных с установленной инфильтрацией легочной ткани ( $p < 0,05$ ). Локализация изменений в нижней доле при ТЭП отмечена у 13 (30,95%) больных, при пневмонии – у 85 (85,86%) ( $p < 0,01$ ). У 4 больных с ППЭП пневмоническая инфильтрация определялась в средней доле, у 1 – она не была видна из-за резко утолщенной плевры. При ТЭП двусторонняя локализация очагово-инфильтративных изменений в легких и деструкция легочной ткани наблюдались чаще, чем при пневмонии. Так, при ТЭП патологические изменения в обоих легких отмечены у 9 (21,43%), деструкция – у 13 (30,95%) из 42 больных, при ППЭП – у 14 (14,14%) больных ( $p > 0,05$ ) и у 5 (5,05%) из 99 больных ( $p < 0,01$ ) соответственно. Кроме того, при наличии инфильтративных изменений в легких важное диагностическое значение имеет повторное рентгенологическое исследование через 2 нед. терапии антибиотиками широкого спектра действия, так как пневмонические изменения, в отличие от туберкулезных, быстро регрессируют.

При ТЭП специфические иммунологические реакции были более выражены, чем при ППЭП. Так, у больных с ТЭП положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л отмечены у 91 (82,73%) больного, сомнительные – у 6 (5,45%) и отрицательные – у 13 (11,82%), у больных с ППЭП – у 52 (52,0%), у 5 (5,0%) и у 43 (43,0%) больных соответственно.

У больных с ТЭП положительные реакции на кожную пробу с препаратом диаскин-тест выявлены у 48 (55,17%), сомнительные – у 10 (11,50%) и отрицательные – у 29 (33,33%) из 87 обследованных этим методом больных, у больных с ППЭП – у 15 (17,44%), у 2 (2,33%) и у 69 (80,23%) больных

соответственно из 86 обследованных. У 22 больных с диагностической целью была применена внутриплевральная туберкулино-провокационная проба с 50 ТЕ ППД-Л (патент на изобретение № 2175444, 2001 г.). При окончательном диагнозе туберкулезного плеврита из 13 больных проба оказалась положительной у 10 (76,92%), сомнительной – у 2 (15,39%) и отрицательной – у 1 (7,69%) больного. При ППЭП из 9 больных у 3 (33,33%) проба была сомнительной, у 6 (66,67%) – отрицательной.

Анализ данных фибробронхоскопии показал, что при ТЭП можно выявить туберкулезные изменения в бронхах, а разлитой неспецифический эндобронхит встречается реже, чем при пневмонии. Так, из 75 обследованных с помощью этого метода больных ТЭП у 1 (1,33%) был выявлен инфильтративный туберкулез бронха, у 51 (68,0%) – неспецифический эндобронхит и у 23 (30,67%) больных патологии бронхов не обнаружено. Из 53 обследованных больных с ППЭП неспецифическое воспаление бронхов установлено у 41 (77,36%) и у 12 (22,64%) больных патологии не обнаружено.

Кроме того, для верификации диагноза в ОПП больным проводили пункционную биопсию плевры. Из 75 больных ТЭП, которым была выполнена биопсия плевры, при гистологическом исследовании эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы были обнаружены у 56 (74,67%), хроническое неспецифическое воспаление – у 13 (17,33%), фиброзная ткань – у 4 (5,33%) и плевра без воспаления – у 2 (2,67%) больных. Наложения фибрина на плевре определялись у 9 (12,0%), наличие нейтрофилов в зоне инфильтрации – у 1 (1,33%) из 75 больных. При ППЭП биопсия плевры была проведена 84 больным. В результате гистологического исследования неспецифическое воспаление плевры выявлено у 54 (64,29%), плевра без воспаления – у 16 (19,05%) и фиброзная ткань – у 14 (16,66%) больных. Наложения фибрина на плевре определялись у 49 (58,33%), наличие нейтрофилов в зоне инфильтрации установлено у 12 (14,29%) из 84 больных с ППЭП. Таким образом, пункционная биопсия плевры позволила в 74,67% случаев верифицировать диагноз туберкулезного плеврита. При ППЭП чаще, чем при ТЭП, в материале биопсии обнаруживали нейтрофильную инфильтрацию ( $p < 0,01$ ), чаще наблюдали наложения фибрина на плевре ( $p < 0,05$ ) и чаще выявляли фиброзную ткань ( $p < 0,05$ ).

Важнейшим способом диагностики туберкулезного плеврита является выявление в мокроте, промывных водах бронхах, плевральном экссудате и материале биопсии плевры МБТ. Из 110 больных ТЭП в мокроте кислотоустойчивые микобактерии с помощью метода люминесцентной микроскопии обнаружены у 7 (6,36%), МБТ с использованием метода посева выявлены у 16 (14,55%), ДНК МБТ методом ПЦР – у 7 (6,36%) больных. В плевральном экссудате МБТ методом

посева обнаружены у 16 (14,55%) больных ТЭП, ДНК МБТ методом ПЦР выявлена у 11 (10,0%) больных. Наличие антител к МБТ в экссудате методом ИФА установлено у 8 (7,27%) больных ТЭП. В материале биопсии плевры методом посева МБТ выявлены у 3 (4,0%) больных.

### Выводы

1. При подозрении на наличие жидкости в плевральной полости на амбулаторном этапе обследования больных в учреждениях ОЛС необходимо раннее использование УЗИ, латерографии или рентгенокомпьютерной томографии органов грудной клетки.

2. При наличии ПВ для выявления пневмонической инфильтрации в легком необходимо провести рентгенологическое обследование органов грудной клетки после полной аспирации экссудата.

3. Дифференциальную диагностику ПВ должны проводить в стационарном отделении противотуберкулезного диспансера, что позволяет в короткие сроки квалифицированно верифицировать диагноз, изолировать больных туберкулезом и назначить адекватную установленному диагнозу терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брюсов П. Г., Полянский В. К. Туберкулезная эмпиема плевры: Монография / Гос. институт усоверш. врачей МО РФ. – М.: ГИУВ МО РФ, 2007. – 238 с.
2. Варин А. А., Стрелис А. К., Ханин А. Л. Заболевания плевры: руководство для врачей. – Томск, 2003. – 144 с.
3. Соколов В. А. Плевриты. – Екатеринбург: Баско, 1998. – 240 с.
4. Тюхтин Н. С. Болезни плевры // Болезни органов дыхания / Под. ред. Н. Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – Гл. 35. – С. 673-704.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Стогова Наталья Аполлоновна**

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко»,  
профессор кафедры фтизиатрии.

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Тел./факс: 8 (473) 2-37-28-53, 8 (473) 2-53-00-05.

E-mail: Stogova.51@mail.ru

Поступила 27.11.2013

## ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СПОНДИЛИТ У ВЗРОСЛЫХ (КЛИНИКО-ЛУЧЕВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ)

Н. А. СОВЕТОВА, Г. Ю. ВАСИЛЬЕВА, Н. С. СОЛОВЬЕВА, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ, И. А. БАУЛИН

### TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN ADULTS: CLINICAL AND RADIOGRAPHIC MANIFESTATIONS

N. A. SOVETOVA, G. YU. VASILYEVA, N. S. SOLOVYEVA, V. YU. ZHURAVLEV, I. A. BAULIN

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Проанализированы клинико-лучевые проявления туберкулезного спондилита, возникшего в зрелом возрасте у 107 пациентов. В условиях лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) распространенность и степень костной деструкции позвоночника, масштабы абсцедирования, частота неврологических расстройств превышают показатели в группе с лекарственной чувствительностью МБТ, однако достоверное различие касается только вовлечения в деструкцию дуг позвонков. Структура и активность туберкулезного процесса в легких, доля бактериовыделителей в условиях лекарственной устойчивости МБТ достоверно превышают аналогичные показатели в условиях лекарственной чувствительности. Все больные оперированы, гистологическое подтверждение диагноза – 100%, культура МБТ в послеоперационном материале – 72,9%, ПЦР положительна в 98,9% случаев. Лекарственная устойчивость по бактериологическим и молекулярно-генетическим данным: множественная – у 73,4% больных, полирезистентная – у 17,3%, монорезистентная – у 9,3%.

**Ключевые слова:** туберкулез, костно-суставной туберкулез у взрослых, туберкулезный спондилит, клинико-лучевые проявления, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

The clinical and radiographic manifestations of maturity-onset tuberculous spondylitis were analyzed in 107 patients. If *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) is drug resistant, the extent and degree of spinal bone destruction, the extent of abscess formation, and the rate of neurological disorders are greater than those in the MBT drug sensitivity group; however, the significant difference concerns only the involvement of vertebral arches in destruction. The pattern and activity of a tuberculous process in the lung and the proportion of bacteria-excreting persons with drug resistance in MBT significantly exceed those with drug sensitivity. All the patients were operated on; the diagnosis was histologically verified in 100% of cases; the postoperative specimens exhibited MBT culture in 72.9%; the polymerase chain reaction was positive in 98.9%. Bacteriological and molecular genetic studies established multiple drug resistance in 73.4%, polyresistance in 17.3%, and monoresistance in 9.3%.

**Key words:** tuberculosis; osteoarticular tuberculosis in adults, tuberculous spondylitis, clinical and radiographic manifestations, drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.

К концу первого десятилетия XXI в. эпидемическая обстановка по туберкулезу сохранила свою напряженность. Отмечается увеличение заболеваемости туберкулезом легких (ТЛ), достоверность статистических показателей вызывает определенные сомнения [6, 7]. Констатируется широкое распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), преимущественно вида множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) [7]. Первичная лекарственная устойчивость уже в 2005-2007 гг. выявлена у каждого третьего больного с впервые выявленным ТЛ [1]. В этих условиях первичное инфицирование или суперинфекция могут осуществляться штаммами МБТ, устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам. Ситуация с внелегочным туберкулезом (ВЛТ) принципиально не отличается от таковой с ТЛ. Несоответствие между динамикой показателей заболеваемости ТЛ и ВЛТ обусловлено недостатками диагностики и несовершенством регистрации этих больных [2-4, 7]. Число сочетанных (генерализованных) процессов, а priori

подразумевающих наличие ВЛТ, в последние годы увеличилось в разных регионах до 25,9-33,4% [3,7]. На фоне поздней диагностики ВЛТ костно-суставной туберкулез остается одной из его наиболее типичных локализаций с превалированием туберкулезного спондилита, впервые возникшего у лиц зрелого возраста [2, 3].

Цель исследования: изучить современные особенности клинико-лучевых проявлений туберкулезного спондилита, впервые возникшего у лиц зрелого возраста, в том числе в условиях генерализации инфекции и лекарственной устойчивости МБТ, сравнить современные данные с наблюдениями десятилетней давности [5].

### Материалы и методы

Проанализированы данные о 107 пациентах, оперированных в СПб НИИФ в 2007-2009 гг., частично в 2010 г. по поводу туберкулезного спондилита. Критериями включения служили патоморфологическое подтверждение диагноза по данным

исследования операционного материала (100%) и комплексное подтверждение диагноза по данным бактериологических (культура МБТ) и/или молекулярно-генетических методов. Посев операционного (пункционного) материала, а также мокроты, мочи и ликвора осуществляли на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-II, а также на жидкие питательные среды с применением автоматизированной системы Bactek MGIT 960. Спектр лекарственной чувствительности выделенных культур определяли с помощью метода абсолютных концентраций на плотных средах и на системе Bactek MGIT 960. Молекулярно-генетические методы использованы у 92 больных при исследовании послеоперационного материала. Выделение ДНК и амплификацию нуклеотидной последовательности IS6110 – маркера микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex*) проводили с использованием тест-системы НПО «ДНК-технология» (Россия) методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на анализаторе iCycler iQ5, BioRad (США). Для ускоренного выявления МЛУ возбудителя туберкулеза непосредственно в операционном материале использовали биологические микро칩ы. «ТБ-БИОЧИП» ИМБ РАН позволяет идентифицировать присутствие в образце последовательности IS6110 и одновременно выявить ассоциированные с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам мутации в генах *rpoB* (у рифампицин-устойчивых штаммов), *katG*, *inhA* и межрегуляторной области генов *ahpC-oxvR* 9 (у изониазид-устойчивых штаммов).

В обследовании больных использовали комплекс лучевых методов, включавший рентгенотомографию, СКТ позвоночника и легких, МРТ позвоночника или контрастную миелотомиографию. Оцениваемыми критериями явились возраст больных, длительность заболевания, характер сопутствующего легочного процесса и особенности вертебральных поражений – распространенность, наличие абсцессов и т. д. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием критерия  $\chi^2$ . Значимыми считали различия при доверительном интервале, равном 95% ( $p < 0,05$ ).

На основании данных о лекарственной чувствительности МБТ сформированы две группы пациентов, между которыми проведено сравнение: 1-я группа – 75 человек, из операционного материала которых выделены МБТ с доказанной лекарственной устойчивостью; 2-я группа – 32 пациента с туберкулезным спондилитом, вызванным МБТ, чувствительными ко всем тестируемым лекарственным препаратам. Двукратное преобладание больных туберкулезным спондилитом с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным

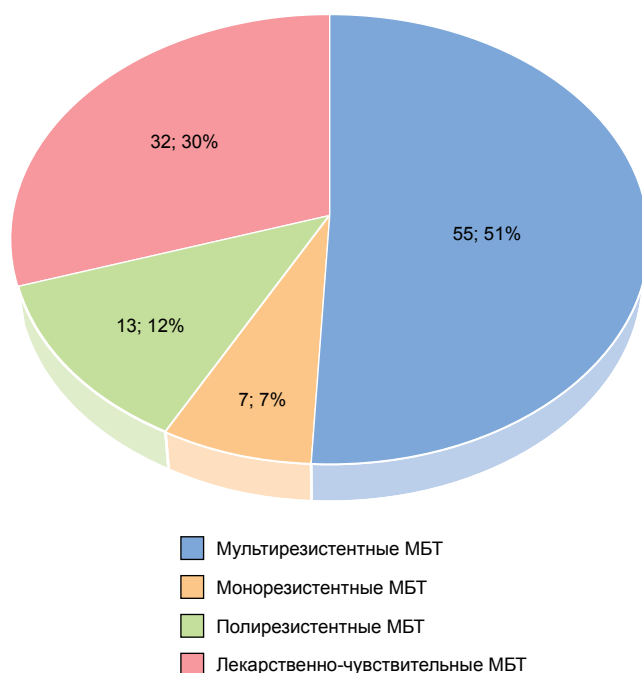


Рис. Структура лекарственной чувствительности у всех обследованных больных

препаратам соответствует современной эпидемиологической ситуации. Анализ идентифицированной у 75 больных лекарственной устойчивости культур МБТ показал их следующее соотношение: мультирезистентные МБТ (МЛУ): полирезистентные МБТ : монорезистентные МБТ = 55 : 13 : 7 (73,4; 17,3; 9,3%) (рис.).

Характеристика групп. В 1-й группе преобладали мужчины (77,3%) в возрасте 18-65 лет, из них 77,3% моложе 40 лет, 22,7% – старше 40 лет. Давность спондилита (по документам) в пределах 1-2 лет была у 56 больных (74,7%), от 2 до 6 лет – у 19 (25,3%). Культура МБТ выделена из послеоперационного материала у 77,4% больных, ПЦР выполнена у 60 больных с подтверждением туберкулеза во всех случаях. ТЛ констатирован у 63 (84%) пациентов группы, был представлен туберкулезом ВГЛУ у 7,9% больных, диссеминированным туберкулезом – у 28,6%, очаговым – у 15,9%, инфильтративным – у 20,6%, фиброзно-кавернозным – у 15,9%, туберкулемы – у 3,2% (2 случая), плевриты и эмпиемы – у 7,9%. К моменту поступления в институт процесс в легких был активным у 73% больных: находился в фазе инфильтрации в 14,3% случаев, инфильтрации и распада (включая фиброзно-кавернозный) – в 50,8%. Текущие плевриты, эмпиемы были у 7,9% пациентов. Бактериовыделение (культура МБТ) констатировано в 49,2% случаев (табл. 1). У 27% больных туберкулезный процесс в легких находился в фазах рассасывания, уплотнения, обызвествления. К моменту диагностики спондилита у лиц 18-25 лет давность ТЛ (первичный комплекс, туберкулез ВГЛУ, плеврит) составляла от одного до двух с половиной лет. В остальных случаях – основном 2-4

Таблица 1

## Туберкулез легких и другие локализации ВЛТ у больных туберкулезным спондилитом

| №   | Признаки                                                            | Лекарственно-устойчивые МБТ, n = 75 |       | Лекарственно-чувствительные МБТ, n = 32 |       | Достоверность различия            |
|-----|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------|-----------------------------------------|-------|-----------------------------------|
| 1   | Больные туберкулезом легких:                                        | n = 63                              | 84%   | n = 27                                  | 84,3% | $p = 0,8101$<br>$\chi^2 = 0,058$  |
| 1.1 | Фаза инфильтрации                                                   | 9                                   | 14,3% | 5                                       | 18,5% | $p = 0,848$<br>$\chi^2 = 0,036$   |
| 1.2 | Фаза инфильтрации и распада; ФКТ                                    | 32                                  | 50,8% | 2                                       | 7,4%  | $p = 0,0005$<br>$\chi^2 = 12,093$ |
| 1.3 | Текущие плевриты, эмпиемы                                           | 5                                   | 7,9%  | 0                                       | 0     |                                   |
| 1.4 | Бактериовыделение                                                   | 31                                  | 49,2% | 2                                       | 7,4%  | $p = 0,0004$<br>$\chi^2 = 12,47$  |
| 2   | Рассасывание, уплотнение, обызвествление, включая ВГЛУ (неактивные) | 17                                  | 27%   | 20                                      | 74,1% | $p = 0,0001$<br>$\chi^2 = 14,021$ |
| 3   | ВЛТ других локализаций                                              | 19                                  | 25,3% | 8                                       | 25%   | $p = 0,836$<br>$\chi^2 = 0,043$   |

года. У 18 человек, заболевших ТЛ в 1996-2001 гг. в возрасте 22-45 лет, длительность его рецидивирующего течения составляла 6-11 лет, интервал между выявлением ТЛ и спондилита – от 2 до 7 лет. В 14 (18,6%) случаях ТЛ диагностирован одновременно со спондилитом или после него. Из 11 больных без лучевых признаков ТЛ в части случаев имелись сведения о плевритах в анамнезе. ВЛТ других локализаций (урогенитальный, костно-суставной) был у 19 (25,3%) человек, культура МБТ выделена у 7. Большинство больных 1-й группы до поступления в институт получали противотуберкулезную терапию (ПТТ): треть из них – до 6 мес., большинство – 12-15 мес. При хроническом реци-

дивирующем течении процесса в легких ПТТ продолжалась несколько лет прерывистыми курсами. Из больных 1-й группы 92% были инвалидами 2-3-й степени, у 24% имелись гепатиты В и С, 10,7% – больные ВИЧ-инфекцией, 18,7% находились в местах лишения свободы.

Спондилит в 1-й группе (табл. 2) был представлен ограниченными формами у 36 (48%) больных, распространенными – у 39 (52%). Преобладали поражения грудного и груднопоясничного отделов позвоночника (68%). Процесс, во всех случаях активный, проявлялся глубокой контактной деструкцией от 2 до 9 позвонков в одной или нескольких

Таблица 2

## Клинико-лучевые проявления туберкулезного спондилита у больных с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью МБТ

| Признаки                                 | Лекарственно-устойчивые, n = 75 |       | Лекарственно-чувствительные, n = 32 |       | Вся группа, n = 107 |       |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|---------------------|-------|
| 1. Ограниченные спондилиты               | 36                              | 48%   | 18                                  | 56,2% | 54                  | 50,5% |
| 2. Распространенные спондилиты           | 39                              | 52%   | 14                                  | 43,7% | 53                  | 49,5% |
| 3. Деструкция тел позвонков субтотальная | 30                              | 40%   | 12                                  | 37,5% | 42                  | 39,2% |
| 4. Деструкция дуг                        | 28*                             | 37,3% | 5*                                  | 15,6% | 33                  | 30,8% |
| 5. Секвестрация позвонков                | 65                              | 86,7% | 23                                  | 71,8% | 88                  | 82,7% |
| 6. Кифозы                                | 30                              | 40%   | 12                                  | 37,5% | 42                  | 39,2% |
| 7. Паравертебральные абсцессы            | 71                              | 94,7% | 31                                  | 96,9% | 102                 | 95,3% |
| 8. Переход абсцессов в другие зоны       | 20                              | 26,7% | 4                                   | 12,5% | 24                  | 22,4% |
| 9. Эпидуральные абсцессы                 | 52                              | 69,3% | 16                                  | 50%   | 68                  | 63,5% |
| 10. Парапрезы, параплегии                | 28                              | 37,4% | 10                                  | 31,2% | 38                  | 35,5% |
| 11. Культура МБТ - п/оп материал         | 58                              | 77,4% | 20                                  | 62,5% | 78                  | 72,9% |
| 12. ПЦР - п/оп материал                  | 60                              | 100%  | 31                                  | 96,9% | 92                  | 98,9% |

Примечание: \* -  $p = 0,04$ ,  $\chi^2 = 3,99$

локализациях. В 40% случаев часть позвонков была разрушена субтотально, с формированием кифотической деформации. В 37,3% случаев процесс распространялся на дуги позвонков. Разрушение позвонков сопровождалось образованием секвестров в 86,7% случаев. Паравerteбральные абсцессы были у 94,7% больных, интенсивность гранулематозного процесса обуславливала их продвижение в соседние анатомические зоны – забрюшинное пространство, малый таз и др. В 11 случаях гранулема прорастала в плевральную полость, в легкое – с формированием эмпиемы, бронхиальных свищей. Эпидуральные абсцессы выявлялись в 69,3% случаев, спинальные расстройства (нижние спастические парализы, паралигии) имели более трети пациентов (37,4%). Спондилит у больных 1-й группы, как правило, диагностировался поздно, на фоне выраженных осложнений, в 19 случаях – при неврологических расстройствах, степень выраженности разрушений вызывала сомнения в достоверности документированной давности заболевания. Поступление на хирургическое лечение чаще происходило в пределах первого года после выявления процесса, но были случаи длительной ПТТ (до 19-24 мес.) и ошибочной диагностики от полтора до четырех лет.

Во 2-й группе преобладали женщины (62,5%). Возраст больных – от 25 до 74 лет (до 40 лет – 40,6%, старше 40 лет – 59,4%). Давность спондилита по документам – в пределах 4-8 мес. у 46,9% больных, большинство из них не получали ПТТ, или получали в течение короткого времени. Давность процесса от полтора до трех лет была у 50% больных, в одном случае – 6 лет. В 9 случаях диагноз поставлен на фоне спинальных расстройств. Проявления ТЛ констатированы у 27 (84,4%) больных (табл. 1), у 20 из них (74,1%) к моменту поступления в институт процесс (туберкулез ВГЛУ, очаговый, диссеминированный, инфильтративный) находился в фазе рассасывания, уплотнения, обызвествления. Отмечали остаточные проявления плевритов. Легочный процесс был активным и находился в фазе инфильтрации в 5 случаях, инфильтрации и распада – в 2, бактериовыделение (культура МБТ) констатировано у двух больных. Таким образом, у 74% больных этой группы имела место умеренная активность процесса в легких, отсутствие таковой или проявления последствий перенесенного процесса.

По данным статистического анализа, у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (2-я группа) активные формы ТЛ и бактериовыделение встречались достоверно реже, чем у больных с лекарственной устойчивостью МБТ (табл. 1). ВЛТ других локализаций (костно-суставной, почек) был у 6 (25%) больных, как и в 1-й группе, культура МБТ выделена в 4

случаях. Сопутствующие гепатиты С или В были у 3 больных, в местах лишения свободы находился один больной.

Во 2-й группе спондилит с вовлечением от 1 до 6 позвонков в 18 случаях был представлен ограниченными поражениями, в 14 – распространенными. Глубокая контактная деструкция наблюдалась у 62,5% больных, субтотальная – встречалась в 37,5% случаев. Секвестры формировались у 71,3% (23) больных, дуги позвонков были вовлечены в деструкцию в 15,6% случаев. Паравerteбральные абсцессы имелись в 96,9% случаев, эпидуральные – у 50% больных, глубокие неврологические расстройства – у 31,2%. Культура МБТ из послеоперационного материала получена у 62,5% больных, ПЦР МБТ – у 96,9%.

Данные, характеризующие особенности клинико-лучевых проявлений туберкулезного спондилита (табл. 2), и возраст больных свидетельствуют, что по большинству оцениваемых признаков в сравниваемых группах достоверных различий не выявляется, их наличие статистически доказано только в отношении возрастного состава ( $p = 0,0005$ ,  $\chi^2 = 11,94$ ) и вовлечения в деструкцию структур задней позвоночной колонны. Существенные различия отмечены в отношении агрессивности распространения абсцессов в соседние с позвоночником анатомические области.

## Заключение

Полученные данные позволяют полагать, что спондилит, впервые возникший у лиц 17-25 лет в обеих группах, является проявлением диссеминации первичного туберкулеза с его последующим хроническим течением. Такую возможность определяет достаточно небольшой интервал между выявлением первичных форм активного легочного процесса и спондилита, в большинстве этих случаев не превышающий 1-2 лет, при этом первичное инфицирование возможно лекарственно-устойчивыми МБТ. У лиц других возрастов 1-й группы при интервале между ТЛ и спондилитом в 2-3 года вероятно их развитие на одной волне диссеминации в результате эндогенной реактивации или суперинфекции лекарственно-устойчивыми МБТ. При развитии спондилита на фоне хронически текущего ТЛ, иногда с интервалом 5-7 лет, лекарственная устойчивость МБТ может обуславливаться длительной и прерывистой ПТТ. В группе поражений, вызванных лекарственно-чувствительными МБТ, превалирование старших возрастов, легочной патологии без признаков активности свидетельствует в пользу преобладания эндогенной реактивации, как причины развития спондилита, с первичным инфицированием в прошлом лекарственно-чувствительными штаммами МБТ. Сохранению лекарственной чувствительности МБТ в ряде случаев могла способствовать краткость

ПТТ. Достоверных различий в проявлениях патологии позвоночника в условиях лекарственной устойчивости и лекарственной чувствительности МБТ, за исключением вовлечения в процесс дуг позвонков, на нашем материале не выявлено. Достоверно различаются проявления ТЛ с выраженной тяжестью процесса в условиях лекарственной устойчивости МБТ. Обращает внимание высокий уровень социального неблагополучия пациентов 1-й группы сравнительно со 2-й группой.

Сопоставление полученных данных с аналогичным анализом материала 1997-1999 гг. [5] не выявляет принципиальных различий в проявлениях туберкулезного спондилита, возникшего у лиц зрелого возраста, за исключением некоторого увеличения в его структуре доли распространенных форм (с 38,8 до 49,5%). Вместе с тем за прошедшие годы выросла частота сопутствующего ТЛ (с 37,9 до 84%), в том числе с бактериовыделением (с 18 до 36,6%). Вопросы лекарственной устойчивости МБТ в тот период мы не анализировали.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новиков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
2. Картавых А. А., Борисов С. Е., Матвеева М. В. и др. Туберкулез внелегочных локализаций по данным персональных

регистров впервые выявленных больных // Туб. – 2009. – № 10. – С. 17-26.

3. Кульчаева Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Ю. и др. Новые тенденции по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. – 2009. – № 10. – С. 27-31.

4. Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Гришко А. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 3-6.

5. Советова Н. А., Олейник В. В., Митусова Г. М. и др. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита взрослых // Пробл. туб. – 2001. – № 4. – С. 9-11.

6. Цибилова Э. Б., Сон И. М. Оценка достоверности показателя заболеваемости туберкулезом легких // Туб. – 2010. – № 4. – С. 57-63.

7. Шилова М. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Советова Нина Александровна**

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
лаборатории лучевых методов исследования.

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

E-mail: sovetova-na@mail.ru

Поступила 16.09.2013

## ТУБЕРКУЛЕЗ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ: СТРУКТУРА ЛЕТАЛЬНОСТИ, ПРИЧИНЫ СМЕРТИ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Л. К. СУРКОВА<sup>1</sup>, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА<sup>2</sup>, В. С. АРТЮШКЕВИЧ<sup>3</sup>, М. К. НЕДЗВЕДЬ<sup>4</sup>, Е. М. СКРЯГИНА<sup>2</sup>

### TUBERCULOSIS IN THE PRESENCE OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION: MORTALITY STRUCTURE, DEATH CAUSES, AND MORPHOLOGICAL FEATURES

L. K. SURKOVA<sup>1</sup>, M. I. DYUSMIKEEVA<sup>2</sup>, V. S. ARTYUSHKEVICH<sup>3</sup>, M. K. NEDZVED<sup>4</sup>, E. M. SKRYAGINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,

<sup>3</sup>Государственная служба медицинских судебных экспертиз,

<sup>4</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Установлено, что частота казеозной пневмонии и диссеминированного туберкулеза легких в структуре летальности при сочетании туберкулеза с хроническим алкоголизмом либо алкогольной болезнью превышает соответственно в 3,4 и 1,3 раза частоту этих форм при туберкулезе без алкогольной интоксикации. У 21% умерших причиной смерти явилась алкогольная полиорганная недостаточность. Токсическое поражение органов дыхания алкоголем и его метаболитами характеризуется нарушением кровообращения в системе микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов стенки, плазморрагиями, коллагенизацией межальвеолярных перегородок с запускованием сосудов микроциркуляторного русла, что лежит в основе гистогенеза легочной формы алкогольной болезни.

**Ключевые слова:** туберкулез, хронический алкоголизм, патолого-анатомические вскрытия, легочная форма алкогольной болезни.

The rate of caseous pneumonia and disseminated pulmonary tuberculosis in the structure of mortality from tuberculosis concurrent with chronic alcoholism or alcoholic disease was found to be 3.4 and 1.3 times greater than that of these forms in tuberculosis without alcohol intoxication. Alcohol-induced multiple organ failure was a cause of death in 21%. Toxic damage of respiratory organs with alcohol and its metabolites is characterized by circulatory disturbance in the microcirculatory system, increased wall vascular permeability, plasmorrhagia, interalveolar septal collagenization with vascular desolation in the microcirculatory bed, which underlies the histogenesis of pulmonary alcoholic disease.

**Key words:** tuberculosis, chronic alcoholism, postmortem examinations, alcoholic lung disease.

Интерес к исследованию органов дыхания при алкогольной интоксикации определяется тем, что все структуры органов дыхания от альвеол до трахеи активно участвуют в выведении алкоголя из организма с выдыхаемым воздухом (до 10% принятого алкоголя). Легкие активно участвуют в превращении этанола в углекислый газ, принимают участие в фиксации метаболитов этанола, в том числе ацетальдегида [4]. Выдыхаемый алкоголь и его метаболиты раздражают слизистую оболочку трахеи и бронхов, ведут к гиперсекреции бронхиальных желез, бронхорее и избыточному скоплению слизи в просвете воздухоносных путей, что при снижении выделительной функции реснитчатого аппарата бронхов способствует развитию бронхолегочных воспалительных осложнений в виде бронхита и пневмонии [1].

Этанол вызывает угнетение дыхательного центра, что ведет к развитию аспирационно-обтурационных осложнений вплоть до асфиксии. При аспирации желудочного содержимого, содержащего соляную кислоту и невсосавшийся алкоголь, слизистая оболочка воздухоносных путей подвергается сильному травматическому

воздействию, что приводит к развитию трахеита, бронхита, аспирационной пневмонии. Этиловый алкоголь и его метаболиты негативно влияют на функцию альвеолярных макрофагов, которым принадлежит важная роль в защите легких от инфекции. В макрофагах замедляются метаболические процессы, снижается их фагоцитарная и мобилизационная активность [4].

Угнетение общей иммунологической реактивности организма, снижение местной защиты органов дыхания приводят к более легкому проникновению бактериальной микрофлоры в дыхательные пути и развитию воспалительных заболеваний органов дыхания.

Сочетание туберкулеза легких и алкоголизма представляет актуальную социально-медицинскую проблему. Хорошо известно, что лица, страдающие алкоголизмом, заболевают туберкулезом легких в 4-6 раз чаще остального взрослого населения [10, 12]. Хронический алкоголизм – заболевание, характеризующееся болезненным пристрастием к алкоголю с психической и физической зависимостью от него. Алкогольная болезнь (АБ) обозначает комплекс психических и/или сомато-

неврологических расстройств, связанных с регулярным употреблением алкоголя в опасных для здоровья дозах, и проявляется разнообразными структурно-функциональными изменениями в организме с соответствующей клинической симптоматикой [2]. Наиболее часто поражаются сердечно-сосудистая система, печень, поджелудочная железа, почки, отмечаются неврологические расстройства. Ассоциированные с алкоголем соматические заболевания не всегда сопровождаются развитием алкогольной зависимости с проявлениями интеллектуальной деградации и социальной дезадаптации.

Хронический туберкулез легких на фоне алкогольной интоксикации характеризуется прогрессирующим течением со склонностью к диссеминации и казеозно-некротическим проявлениям с обильным бактериовыделением [3, 5, 10, 12]. Все это свидетельствует о высокой эпидемической значимости данного контингента пациентов, которые являются потенциальными источниками распространения туберкулеза, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [6, 9].

Из всех повреждающих действий алкоголя доминирующими являются токсическое поражение печени, нарушение иммунологической реактивности и обмена веществ, особенно белкового и витаминного обмена. Изучению патоморфологических изменений органов дыхания при острой и хронической алкогольной интоксикации и выявлению особенностей танатогенеза при сочетании туберкулеза легких и хронического алкоголизма посвящены немногочисленные исследования.

Цель исследования – изучение структуры летальности и причин смерти при сочетании туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации и выявление особенностей патоморфологических изменений органов дыхания при алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

Структура летальности и причины смерти при сочетании туберкулеза легких и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) изучены на материале 130 патолого-анатомических

вскрытий, проведенных в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2006-2010 гг. Выполнен ретроспективный анализ протоколов вскрытий (*n* = 130), историй болезни умерших от туберкулеза в сочетании с ХАИ (*n* = 19), изучены гистологические препараты.

Влияние ХАИ на структуру летальности от туберкулеза изучено в двух группах: в группе I – у умерших от туберкулеза легких, не страдавших ХАИ (111 человек), в группе II – у умерших с сочетанием туберкулеза и ХАИ – 19 человек.

Из 19 умерших от туберкулеза в сочетании с ХАИ у 3 диагноз хронического алкоголизма был установлен наркологом при жизни.

На материале 120 судебно-медицинских вскрытий изучены патоморфологические изменения органов дыхания при остром отравлении этиловым алкоголем (*n* = 73) и ХАИ (*n* = 47). Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, хромотропом 2В, суданом III.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica 6, Excel, 2010. Различия в группах считали значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

АБ и хронический алкоголизм (ХА) в сочетании с туберкулезом установлен на аутопсийном материале у 19 умерших, что составило 14,6%.

Среди умерших с сочетанной патологией преобладали мужчины в возрасте 50 лет и старше (68,4%). Соотношение мужчин и женщин составило 2,1 : 1,0.

АБ в сочетании с туберкулезом легких была выявлена у 16 (84,2%) умерших, в том числе у 4 умерших (25,0%) – в качестве основного и у 12 (75,0%) – в качестве фонового заболевания. ХА установлен у 3 (15,7%) умерших, в том числе у 1 умершего – в качестве основного и у 2 – в качестве фонового заболевания (табл. 1).

Среди умерших с сочетанной патологией лица, нигде не работающие и ведущие асоциальный образ жизни, составили – 36,8% (7 человек), пенсионеры – 15,7% (3 человека); у 47,3% умерших (9 человек) социальный статус остался неизвестным.

Таблица 1

Частота алкогольной болезни и хронического алкоголизма в сочетании с туберкулезом по данным патолого-анатомических вскрытий за период 2006-2010 гг. в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»

| Туберкулез | Из них туберкулез в сочетании с алкогольной зависимостью | В т. ч. с алкогольной болезнью | В т. ч. с хроническим алкоголизмом | Алкогольная болезнь |               | Хронический алкоголизм |              |
|------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------|------------------------|--------------|
|            |                                                          |                                |                                    | основное            | фоновое       | основное               | фоновое      |
|            | абс. (%)                                                 | абс. (%)                       | абс. (%)                           | абс. (%)            | абс. (%)      | абс. (%)               | абс. (%)     |
| 130        | 19<br>(14,6%)                                            | 16<br>(84,2%)                  | 3<br>(15,7%)                       | 4<br>(25,0%)        | 12<br>(75,0%) | 1<br>(33,3%)           | 2<br>(66,6%) |

В группе умерших от туберкулеза без алкоголизма основная масса всех летальных исходов приходилась на фиброзно-кавернозный туберкулез легких – 42,5% ( $p < 0,05$ ), а в группе с сочетанием туберкулеза с алкогольной зависимостью отмечен рост частоты казеозной пневмонии (КП), которая составила 47,3% ( $p < 0,01$ ), что в 3,2 раза превышает частоту КП в группе умерших без алкоголизма. В группе умерших, страдавших при жизни туберкулезом и алкоголизмом, частота диссеминированного туберкулеза составила 31,5% против 23,4% в группе сравнения (табл. 2).

Суммарно основной причиной смерти больных при сочетании туберкулеза с ХА и АБ явилось прогрессирование туберкулезного процесса с нарастанием туберкулезной интоксикации, истощением и дистрофией паренхиматозных органов в сочетании с легочно-сердечной недостаточностью в 63,1% наблюдений (у 12 из 19 умерших). На долю алкогользависимой патологии приходился 21% всех причин летальных исходов (у 4 из 19 умерших). В среднем каждый пятый пациент с туберкулезом и ХА и АБ погибал от различных проявлений АБ, при этом туберкулез становился сопутствующим или фоновым заболеванием.

Характерной особенностью фиброзно-кавернозного туберкулеза легких являлся двусторонний распространенный процесс с вовлечением верхних и средних долей легких с множественными деструкциями и формированием крупных и гигантских каверн с выраженным прогрессированием и развитием сливных очагов КП у 3 из 4 умерших и очагами гематогенной диссеминации в селезенке (в 1 случае). В 3 наблюдениях смерть наступила от острого прогрессирования туберкулеза с преобладанием экссудативно-некротических тканевых реакций с обильным выделением микобактерий туберкулеза при жизни, с поражением печени с исходом в цирроз. У 1 больного была смешанная кардиально-панкре-

атическая форма АБ по типу панкреонекроза, у 3 – печеночная форма с развитием мелкоузлового цирроза. В возрастно-половом составе умерших преобладали мужчины; средний возраст умерших составил  $55,0 \pm 4,7$  года (от 48 до 69 лет). У 1 больного фиброзно-кавернозным туберкулезом в сочетании с АБ с мелкоузловым циррозом печени прогрессирование осложнилось развитием полисегментарной пневмонии (*Klebsiella pneumoniae*) и синдрома Уоттерхаузена – Фридериксена.

Диссеминированный туберкулез в случаях сочетания с АБ принимал остропрогрессирующее течение с крупноочаговой диссеминацией и развитием КП и пневмониогенных каверн у 5 из 6 умерших с массивным бактериовыделением при жизни. Средний возраст умерших составил 49,3 года (от 37 до 60 лет). В 1 случае развился генерализованный туберкулез с острым прогрессированием с развитием КП и очаговой диссеминацией в обоих легких, печени, почках, селезенке. У 1 умершего с декомпенсированным и прогрессирующим алкогольным циррозом печени смерть наступила от полиорганной недостаточности (легочной, печеночной, почечной и мозговой).

Чаще при АБ развивалась КП, которая характеризовалась распространенным, прогрессирующим двухсторонним процессом со сливными ацинозно-лобулярными очагами с преобладанием некротической реакции и образованием острых пневмониогенных каверн. Средний возраст умерших составил  $52,7 \pm 2,7$  года (от 41 года до 62 лет).

У 1 умершего с АБ и КП прогрессирующее течение болезни осложнилось субтотальной абсцедирующей пневмонией и гнойным менингоэнцефалитом. У 1 умершего двухсторонняя КП с прогрессированием в сочетании с хроническим алкоголизмом осложнилась развитием смешанной бактериально-грибковой (кокковая и криптококк) пневмонии. У 1 больного в случае сочетания ХА и ацинозно-лобулярной КП смерть наступила

Таблица 2

Структура клинко-анатомических форм туберкулеза легких при сочетании с алкоголизмом

| Группа                                                          | Туберкулез как основное заболевание | Туберкулез как фоновое/сопутствующее заболевание | Форма туберкулеза    |                      |                      |                      |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                 |                                     |                                                  | диссеминированная    | казеозная пневмония  | фиброзно-кавернозная | другие               |
|                                                                 | абс. (%)                            | абс. (%)                                         | абс. (%)             | абс. (%)             | абс. (%)             | абс. (%)             |
| I. Туберкулез без алкоголизма, $n = 111$                        | 87 (78,3 $\pm$ 3,9%)                | 24 (21,6 $\pm$ 3,9%)                             | 26 (23,4 $\pm$ 4,0%) | 16 (14,4 $\pm$ 3,3%) | 47 (42,5 $\pm$ 4,6%) | 22 (19,8 $\pm$ 3,7%) |
| II. Туберкулез в сочетании с алкогольной зависимостью, $n = 19$ | 14 (73,6 $\pm$ 10,3%)               | 5 (26,3 $\pm$ 10,3%)                             | 6 (31,5 $\pm$ 10,9%) | 9 (47,3 $\pm$ 11,7%) | 4 (21,0 $\pm$ 9,6%)  | 0                    |
| Всего 130                                                       | 101 (77,6%)                         | 29 (22,3%)                                       | 32 (24,6%)           | 25 (19,2%)           | 51 (39,2%)           | 22 (16,9%)           |
| $P_{I, II}$                                                     |                                     |                                                  |                      | < 0,01               | < 0,05               | < 0,001              |

от остро развившейся алкогольной энцефалопатии Гайе – Вернике и некротического нефроза.

При одновременном заболевании туберкулезом легких и алкоголизмом отмечается взаимное влияние и утяжеление их течения.

С одной стороны, возникают распространенные формы туберкулеза легких с обширной деструкцией легочной ткани, гематогенной диссеминацией и массивным бактериовыделением, а с другой – наблюдается более тяжелое течение алкоголизма, с частым развитием алкогольной гепатита и острой алкогольной энцефалопатии, что заставляет отдавать последнему предпочтение при определении основного заболевания (у 25,0% умерших с сочетанной патологией туберкулеза и АБ). Значительная частота выявления АБ на материале патолого-анатомических вскрытий умерших больных при наличии сочетанной патологии свидетельствует об отсутствии у врачей «алкогольной настороженности» и недо выявления при жизни алкогользависимой патологии различных органов и систем. Связь висцеральной патологии с чрезмерным потреблением алкоголя часто остается нераспознанной, что отражается на диагностике и лечении.

В современных социально-экономических условиях целесообразно в работе по раннему выявлению больных туберкулезом с социальной дезадаптацией сделать акцент на выявлении и лечении АБ с привлечением наркологов на ранней стадии (стадии «пьянства»), характеризующейся возможностью уменьшения или даже обратного развития многих проявлений АБ [2].

Результаты исследования судебно-медицинских вскрытий показали, что патоморфология острого отравления этиловым алкоголем может соответствовать изменениям, выявляемым при алкогольной и гипогликемической комах или токсического шока. Они характеризуются расстройством кровообращения на микроциркуляторном уровне и проявляются в виде полнокровия сосудов, повышения проницаемости сосудистой стенки, плазматического пропитывания артериол, мелких артерий, интраальвеолярного отека и кровоизлияний, отека межуточной ткани. Наблюдается нарушение реологических свойств крови в виде стаза, агрегации эритроцитов, тромбоза сосудов.

Несмотря на различные варианты танатогенеза и неспецифичность патоморфологических изменений, в органах дыхания обнаруживаются морфофункциональные изменения, обусловленные токсическим действием алкоголя. Наиболее часто встречаются гиперемия слизистой оболочки гортани, трахеи, бронхов, переполнение кровью всей системы верхней полой вены, выраженное полнокровие легких, на фоне которого отмечаются интраальвеолярные и субплевральные кровоизлияния, нарушение

проницаемости стенок сосудов всех калибров, слущивание клеток эндотелия, плазматическое пропитывание стенки артерий, бронхоррея, спазм внутрилегочных бронхов.

Однотипные изменения в легких при ХАИ, обусловленные длительным токсическим действием этанола и продуктов его окисления, выявленные у 68% умерших (в 32 из 47 наблюдений), проявляются полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышением проницаемости сосудистой стенки и выходом плазмы крови в окружающие ткани. Переход белков плазмы крови из золя в гель обуславливает процесс коагуляции альвеолярных ходов и межальвеолярных перегородок [7], которые выглядят в виде гомогенных тяжей, окрашивающихся в бледно-розовый (при окраске препаратов гематоксилином и эозином), розовый или красный цвет (при окраске пикрофуксином), в голубой или синий цвет (при окраске препаратов хромотропом 2В). Происходит запускание сосудов микроциркуляторного русла, в первую очередь капилляров межальвеолярных перегородок, при функционировании артерий замыкательного типа. Плазматическое пропитывание стенок артериол, накопление белка в стенке сосудов ведут к их склерозированию [7, 8, 11].

К признакам ХАИ относят наличие в просветах альвеол альвеолярных макрофагов, нагруженных глыбками гемосидерина, что свидетельствует о ранее имевших место интраальвеолярных геморагиях в результате острой алкогольной интоксикации. Отмечается также наличие макрофагов, дающих положительную окраску на липиды при окраске гистологических препаратов суданом III, а также лаброцитов, которые чаще встречаются вблизи междольковых сосудов и в плевре.

Злоупотребление алкогольными напитками приводит к развитию АБ, характеризующейся соматическими поражениями того или иного внутреннего органа. Наряду с печеночной, желудочной, панкреатической, сердечной и почечной формами АБ, морфология которых хорошо изучена, следует различать легочную форму АБ. В генезе легочной формы лежит токсическое поражение органов дыхания алкоголем и его метаболитами, которое характеризуется нарушением кровообращения в системе микроциркуляции, развитием интоксикации, диапедезными интраальвеолярными кровоизлияниями, дистонией сосудов, парезом капилляров, повышением проницаемости сосудистой стенки, плазморрагиями.

## Заключение

Туберкулез на фоне ХАИ характеризуется прогрессирующим течением с экссудативно-некротической реакцией.

В структуре летальности туберкулеза при ХАИ преобладают КП и диссеминированный

туберкулез, частота которых составляет 47,3 и 31,5% соответственно, что в 3,2 и 1,3 раза превышает частоту этих форм в структуре летальности туберкулеза без ХАИ.

При сочетании туберкулеза и ХАИ в 21,0% случаев основной причиной смерти являлись различные проявления АБ.

В основе патоморфологических изменений органов дыхания при алкогольной интоксикации лежит расстройство кровообращения в системе микроциркуляции.

Острое отравление и хроническая интоксикация этиловым алкоголем, являясь единым процессом, характеризуются однотипными изменениями.

К ним относятся выраженное венозное полнокровие легочной паренхимы, диапедезные периваскулярные и интраальвеолярные кровоизлияния, дистония сосудов, расширение и разрыв капилляров межаальвеолярных перегородок, стаз в микроциркуляторном русле, повышение проницаемости сосудистой стенки, выпотевание плазмы из сосудов в окружающие ткани, плазматическое пропитывание стенки артерий, плазморрагии.

Несмотря на неспецифичность патоморфологических изменений органов дыхания, они могут быть использованы в совокупности с другими признаками для патоморфологической диагностики острой и ХАИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артющкевич В. С. Алкогольная интоксикация и заболевания органов дыхания // Ассоциированные с возрастом заболевания в клинической практике: Матер. Респуб. науч.-практ. конф., посв. дню пожилых людей. – Мн., 2010. – С. 12-14.
2. Ерохин Ю. А. Патологическая анатомия алкогольной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009.
3. Кривonos П. С. Туберкулез органов дыхания у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Мн., 1982. – 20 с.

4. Лейтин А. Л. Изменения в легких под влиянием острой и хронической интоксикации этанолом // Суд.-мед. экспертиза. – 1984. – № 1. – С. 43-45.

5. Малофеев А. Н., Смирнов Г. П. Причины смерти больных туберкулезом, страдающих алкоголизмом // Пробл. туб. – 1981. – № 12. – С. 16-19.

6. Малофеев А. Н., Пантелеева Л. Г., Манушкина И. В. и др. Клинико-социальные особенности туберкулеза у лиц, страдающих алкоголизмом. // Матер. VIII Рос. съезда фтизиатров. Туберкулез в России, год 2007. – С. 410-411.

7. Науменко В. Г., Митяева Н. А. Морфологические изменения в легких и сосудистых сплетениях головного мозга при острой алкогольной интоксикации // Суд.-мед. экспертиза. – 1984. – № 3. – С. 23-25.

8. Науменко В. Г., Митяева Н. А. Изменения в легких и сосудистых сплетениях головного мозга при хронической алкогольной интоксикации // Суд.-мед. экспертиза. – 1984. – № 4. – С. 33-36.

9. Паролина Л. Е. Особенности лечения туберкулеза у больных с социальной дезадаптацией в современных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М. 2003. – С. 24.

10. Струков А. Н., Соловьева Н. П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М., 1986. – С. 172-173.

11. Томилин В. В., Ширинский П. П., Капустин А. В. Современное состояние и задачи дальнейшего совершенствования судебно-медицинской экспертизы алкогольной интоксикации // Суд.-мед. экспертиза, 1982. – № 1. – С. 12-17.

12. Туберкулез органов дыхания и отягощающие его факторы / Под ред. М. Н. Ломако. – Мн., 1985. – С. 33-46.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Суркова Лариса Константиновна**

ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»,

доктор медицинских наук,

профессор кафедры фтизиопульмонологии.

220053, г. Минск, Беларусь, Долгиновский тракт, д. 157.

Тел./факс: 289-87-38, 289-89-50.

e-mail: niipulm@users.med.by

Поступила 10.04.2013

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭКЗОГЕННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ АЛЬВЕОЛИТОМ

В. Б. НЕФЕДОВ, Л. А. ПОПОВА, Е. А. ШЕРГИНА, Н. Н. МАКАРЬЯНЦ

### CHANGES IN LUNG FUNCTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EXOGENOUS ALLERGIC ALVEOLITIS

V. B. NEFEDOV, L. A. POPOVA, E. A. SHERGINA, N. N. MAKARYANTS

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

У 43 больных экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА) определяли ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ВГО, ООЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, R<sub>aw</sub>, R<sub>in</sub>, R<sub>ex</sub>, DLCO-SB, DLCO-SB/V<sub>A</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> до, во время и после лечения глюкокортикостероидами, методами гематереза, амброксолом и флуимуцилом. Более чем у половины (53,5%) больных функция легких улучшилась, у четверти (25,6%) – ухудшилась, у 14,0% больных определялось сочетание положительных и отрицательных функциональных изменений. Улучшение функции легких отмечалось у 75,0% больных с острым, 50,0% больных с подострым и 38,5% больных с хроническим течением ЭАА. Ухудшение функции легких определялось у 46,2% больных с хроническим, у 22,2% больных с подострым и у 8,3% больных с острым течением альвеолита. Улучшение функции легких у больных с острым и подострым течением ЭАА в основном проявлялось положительной динамикой легочных объемов и емкостей и газообменной функции легких, реже – улучшением бронхиальной проходимости, тогда как у больных с хроническим течением ЭАА частота положительной функциональной динамики легочных объемов и емкостей, бронхиальной проходимости и газообменной функции легких была одинаковой. Ухудшение функции легких у больных с острым течением ЭАА выражалось отрицательной динамикой легочных объемов и емкостей, у больных с подострым и хроническим течением ЭАА – ухудшением газообменной функции легких, отрицательной динамикой легочных объемов и емкостей и ухудшением бронхиальной проходимости.

**Ключевые слова:** функция легких, экзогенный аллергический альвеолит.

Total lung capacity (TLC), lung capacity (LC), forced LC (FLC), intrathoracic volume (ITV), pulmonary residual volume (PRV), forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), (FEV<sub>1</sub>)/LC%, peak expiratory flow (PEF), maximum expiratory flow rate (MEFR)<sub>25</sub>, MEFR<sub>50</sub>, MEFR<sub>75</sub>, R<sub>aw</sub>, R<sub>in</sub>, R<sub>ex</sub>, DLCO-SB, DLCO-SB/V<sub>A</sub>, PaO<sub>2</sub>, and PaCO<sub>2</sub> were determined in 43 patients with exogenous allergic alveolitis (EAA) before, during, and after treatment with glucocorticosteroids, hemapheresis, ambroxol, and flumucil. Lung function became better in more than half (53.5%) of the patients and worse in one fourth (25.6%); a combination of positive and negative functional changes was detected in 14.0%. Improved lung function was noted in 75.0, 50.0, and 38.5% of the patients with acute, subacute, and chronic EAA, respectively. Deterioration of lung function was determined in 46.2, 22.2, and 8.3% of the patients with chronic, subacute, and acute alveolitis, respectively. Better lung function manifested itself mainly as positive changes in lung volumes and capacities and pulmonary gas exchange function, less frequently as improved bronchial patency in the patients with acute and subacute EAA whereas the rate of positive functional changes in lung volumes and capacities, bronchial patency, and pulmonary gas exchange function was equal in those with chronic EAA. Poorer lung function appeared as negative changes in lung volumes and capacities in the patients with acute EAA, as worse pulmonary gas exchange function and negative changes in lung volumes and capacities and deteriorated bronchial patency in those with subacute and chronic EAA.

**Key words:** lung function, exogenous allergic alveolitis.

При изучении функции легких у больных экзогенными аллергическими альвеолитами (ЭАА) основное внимание уделяется анализу нарушений функции легких при ЭАА различной этиологии [1, 3-4, 6, 8-15, 17, 18]. Реже предметом изучения являются нарушения функции легких у больных с различным течением ЭАА и изменения функции легких при лечении больных ЭАА [2, 9-10, 14-15, 17]. Полученные материалы из-за малого числа проведенных наблюдений не дают достаточно полного представления о нарушениях функции легких при различных вариантах течения ЭАА и изменениях функции легких при лечении больных ЭАА.

Цель работы – изучить изменения функции легких при лечении больных с различным течением ЭАА.

### Материалы и методы

Обследовано 43 больных ЭАА, в том числе 12 – с острым, 18 – с подострым и 13 – с хроническим течением альвеолита, репрезентативных по возрасту, с отсутствием ХОБЛ и других сопутствующих заболеваний легких.

В группе больных с острым течением ЭАА 8 мужчин и 4 женщины в возрасте от 36 до 70 лет. Длительность заболевания у 11 больных была менее 1 года, у 1 – более 1 года.

В группе больных с подострым течением ЭАА 4 мужчины и 14 женщин в возрасте от 23 до 74 лет. Длительность заболевания альвеолитом у 7 больных составила менее 1 года, у 4 – 1-2 года, у 7 – в пределах 3-5 лет.

В группе больных с хроническим течением альвеолита 4 мужчины и 9 женщин в возрасте от 45 до 78 лет. Длительность заболевания альвеолитом у 12 больных была в пределах 3-5 лет, у 1 – превышала 10 лет.

Все больные обследованы в стационаре до лечения, во время лечения и/или после его завершения. Продолжительность функционального наблюдения у 25 больных составляла от 1 до 2 мес., у 7 – от 3 до 5 мес. и у 11 больных – от 6 до 10 мес.

При верификации клинического диагноза ЭАА в обязательном порядке проводили трансбронхиальную биопсию.

Оценка течения альвеолита основывалась на данных клинического, рентгенологического и гистологического исследований.

При лечении больных ЭАА при остром течении ЭАА применяли высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) (250 мг) и методы гематереза, при подостром течении – амброксол (2 раза в сутки в течение месяца) и низкие дозы системных ГКС (15 мг), при хроническом течении – высокие дозы флуимуцила (1 800 мг в сутки) и низкие дозы системных ГКС (15 мг).

Исследования функции легких выполняли в условиях стационара. Всем больным проводили спирографию, пневмотахографию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких для окиси углерода методом единичного вдоха и определение газов артериализованной капиллярной крови.

В качестве функциональных показателей использовали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ%), пиковую скорость форсированного выдоха (ПОС), максимальные скорости форсированного выдоха при выдохе 25, 50 и 75% ЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>), общую емкость легких (ОЕЛ), внутригрудной объем (ВГО), остаточный объем легких (ООЛ), общее бронхиальное сопротивление ( $R_{aw}$ ), бронхиальное сопротивление на вдохе и выдохе ( $R_{in}$ ,  $R_{ex}$ ), диффузионную способность легких для окиси углерода методом единичного вдоха (DLCO-SB), коэффициент диффузии (DLCO-SB/V<sub>A</sub>), напряжение кислорода и двуокиси углерода в артериализованной капиллярной крови (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>).

Исследования осуществляли на аппаратах «Master Screen Pneumo» и «Master Screen Body/Diffusion» фирмы «Jaeger» (дочерней «Viasys Healthcare», США) и автоматическом газоанализаторе «Easy Blood Gas» фирмы «Medica» (США).

Кровь для определения PaO<sub>2</sub> и PaCO<sub>2</sub> брали из мочки уха, предварительно обработанной мазью «Финалгон».

При оценке основных спирографических показателей и показателей кривой поток-объем форсированного выдоха, ОЕЛ, ВГО, ООЛ, DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> применяли должные величины Европейского общества угля и стали [16]. Границей нормальных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% считали 80% должной величины; ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> – 60% должной величины; ОЕЛ – 80-120% должной величины; ВГО и ООЛ – 80-140% должной величины;  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  – 0,30 кПа · л<sup>-1</sup> · с; DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> – 80% должной величины; PaO<sub>2</sub> – 80 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 35-45 мм рт. ст.

Выраженность функциональных изменений определяли по степени отклонения функциональных показателей от верхних и нижних границ нормы.

Небольшие нарушения диагностировали при ОЕЛ 121-140 и 79-60% должной величины, ЖЕЛ и ФЖЕЛ 79-60% должной величины, ВГО и ООЛ 141-200 и 79-60% должной величины, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% 79-60% должной величины и/или ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> меньше 60% должной величины,  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  0,31-0,60 кПа · л<sup>-1</sup> · с, DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> – 79-60% должной величины, PaO<sub>2</sub> – 79-60 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 34-30 и 46-50 мм рт. ст.

Значительные нарушения констатировали при ОЕЛ 141-160 и 59-40% должной величины, ЖЕЛ и ФЖЕЛ 59-40% должной величины, ВГО и ООЛ 201-250 и 59-40% должной величины, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% 59-40% должной величины,  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  0,61-0,90 кПа · л<sup>-1</sup> · с, DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> 59-40% должной величины, PaO<sub>2</sub> 59-50 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> 29 и меньше мм рт. ст. и 51 и больше мм рт. ст.

Резкие нарушения определяли при ОЕЛ 161 и больше и 39 и меньше % должной величины, ЖЕЛ и ФЖЕЛ 39 и меньше % должной величины, ВГО и ООЛ 251 и больше и 39 и меньше % должной величины, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% 39 и меньше % должной величины,  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  0,91 и больше кПа · л<sup>-1</sup> · с, DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> 39 и меньше % должной величины, PaO<sub>2</sub> 49 и меньше мм рт. ст.

При анализе результатов повторных исследований учитывали воспроизводимость регистрируемых функциональных показателей [5, 7]. К достоверным функциональным сдвигам относили изменения ОЕЛ, превышавшие 8% должной величины, ЖЕЛ и ФЖЕЛ – 5% должной величины, ВГО – 11% должной величины, ООЛ – 30% должной величины, ОФВ<sub>1</sub> – 4% должной величины, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% – 7% должной величины, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> – 15 % должной величины, МОС<sub>75</sub> – 20 % должной величины,  $R_{aw}$  – 0,08 кПа · л<sup>-1</sup> · с,  $R_{in}$  – 0,09 кПа · л<sup>-1</sup> · с,  $R_{ex}$  – 0,12 кПа · л<sup>-1</sup> · с, DLCO-SB и DLCO-SB/V<sub>A</sub> – 8% должной величины, PaO<sub>2</sub> – 4 мм рт. ст., PaCO<sub>2</sub> – 2 мм рт. ст.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Microsoft Excel.

Достоверность межгрупповых различий по частоте обнаружения оценивали по критерию согласия  $\chi^2$ , достоверность различий средних величин – по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

До лечения нарушения функции легких обнаружены у всех 43 наблюдавшихся больных. Почти у всех больных (97,7%) выявили нарушения газообменной функции легких. Более чем у половины больных (62,2%) определены нарушения бронхиальной проходимости. У одной трети (32,6%) обследованных отмечены изменения легочных объемов и емкостей.

Нарушения газообменной функции легких имели место у всех больных с острым и хроническим течением ЭАА и у подавляющего большинства (94,4%) больных с подострым течением ЭАА. Нарушения бронхиальной проходимости встречались у большинства (84,6%) больных с хроническим течением ЭАА, более чем у половины (61,1%) больных с подострым течением и менее чем у половины (41,7%) больных с острым течением ЭАА. Изменения легочных объемов и емкостей установлены у четверти (25,0 и 27,8%) больных с острым и подострым течением и почти у половины (46,2%) больных с хроническим течением ЭАА.

Нарушения газообменной функции легких чаще всего проявлялись снижением  $PaO_2$  и  $DLCO-SB$  (83,7 и 76,7% больных), реже – снижением  $DLCO-SB/V_A$  и  $PaCO_2$  (46,5 и 20,9% больных); нарушения бронхиальной проходимости – главным образом снижением  $MOC_{50}$  и  $MOC_{75}$  (41,9 и 60,5% больных), реже – увеличением  $R_{ex}$  (30,2% больных), еще реже – увеличением  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и снижением  $MOC_{25}$  (16,3, 11,6 и 16,3% больных) и наиболее редко – снижением  $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$  и  $ПОС$  (7,0 и 7,0% больных). Изменения легочных объ-

емов и емкостей в основном проявлялись снижением  $ЖЕЛ$  и  $ФЖЕЛ$  (18,6 и 25,6% больных), более редко – снижением  $ОЕЛ$  (13,0% больных), снижением и увеличением  $ВГО$  и  $ООЛ$  (13,0 и 4,7%, 2,3 и 7,0% больных).

Выраженность наблюдавшихся функциональных сдвигов была небольшой и значительной.  $PaO_2$  и  $DLCO-SB$  в среднем снижались до  $68,9 \pm 6,4$  мм рт. ст. и  $54,9 \pm 16,6\%$  должной величины,  $DLCO-SB/V_A$  и  $PaCO_2$  соответственно до  $65,0 \pm 14,8\%$  должной величины и  $32,9 \pm 1,5$  мм рт. ст. Отношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ\%$  в среднем снижалось до  $72,3 \pm 7,1\%$  должной величины,  $ПОС$ ,  $МОС_{25}$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$  до  $46,3 \pm 4,0$ ,  $44,0 \pm 8,1$ ,  $44,7 \pm 12,5$  и  $39,8 \pm 11,5\%$  должной величины,  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  увеличивались до  $0,43 \pm 0,11$ ,  $0,39 \pm 0,07$  и  $0,44 \pm 0,16$  кПа · л<sup>-1</sup> · с.  $ОЕЛ$  в среднем снижалась до  $69,0 \pm 12,9\%$  должной величины,  $ЖЕЛ$  и  $ФЖЕЛ$  до  $60,3 \pm 14,3$  и  $63,3 \pm 12,2\%$  должной величины,  $ВГО$  и  $ООЛ$  снижались и увеличивались до  $66,7 \pm 11,7$  и  $73,5 \pm 5,0$ ,  $141,0 \pm 0,0$  и  $158,0 \pm 9,3\%$  должной величины.

В процессе лечения функция легких улучшилась более чем у половины (53,5%) больных. У четверти (25,6%) больных функция легких ухудшилась. У 14,0% больных наблюдалась противоречивая функциональная динамика в виде сочетания положительных и отрицательных функциональных изменений. У 7,0% больных функция легких не изменилась.

При остром течении ЭАА (рис. 1) функция легких улучшилась у 75,1% больных, ухудшилась – у 8,3% больных. Противоречивая функциональная динамика установлена у 8,3% больных. Отмечено отсутствие изменений функции легких у 8,3% больных.

При подостром течении ЭАА, в отличие от больных с острым течением ЭАА, улучшение функции легких отмечено у 50,0% больных, ухудшение –

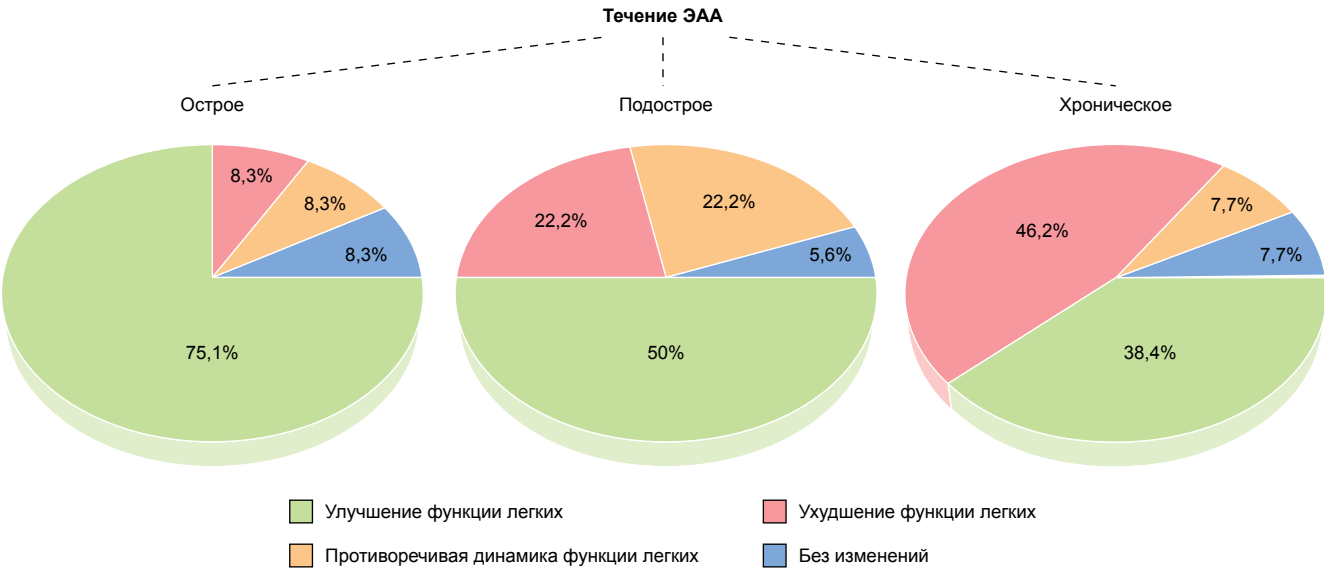


Рис.1. Изменения функции легких при лечении больных с острым, подострым и хроническим течением ЭАА

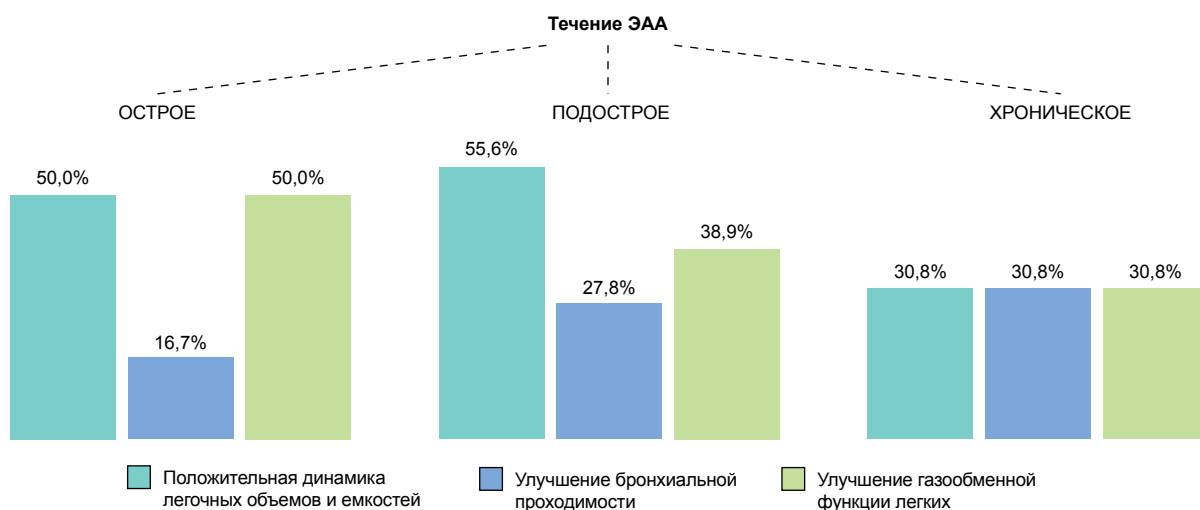


Рис. 2. Особенности улучшения функции легких при лечении больных с острым, подострым и хроническим течением ЭАА

у 22,2% больных, противоречивая функциональная динамика – у 22,2% больных, отсутствие изменений функции легких – у 5,6% больных.

При хроническом течении ЭАА функция легких улучшилась у 38,4% больных, то есть в 2 и 1,3 раза реже, чем у больных с острым и подострым течением ЭАА, ухудшилась у 46,2% больных, то есть в 5,6 и 2,1 раза чаще, чем у больных с острым и подострым течением ЭАА. Противоречивая функциональная динамика выявлена у 7,7% больных, отсутствие изменений функции легких – у 7,7% больных.

Улучшение функции легких при остром течении ЭАА (рис. 2) в основном проявлялось положительной динамикой легочных объемов и емкостей (50,0% больных) и улучшением газообменной функции легких (50% больных). Значительно реже (16,7% больных) улучшалась бронхиальная проходимость.

Улучшение функции легких при подостром течении ЭАА чаще всего проявлялось положительной динамикой легочных объемов и емкостей (55,6% больных), реже – улучшением газообменной функции легких (38,9% больных), еще реже – улучшением бронхиальной проходимости (27,8% больных).

У больных с хроническим течением ЭАА, в отличие от больных с острым и подострым течением, частота положительной динамики легочных объемов и емкостей, улучшения газообменной функции легких и бронхиальной проходимости была одинаковой (у 30,8, 30,8 и 30,8% больных соответственно).

При остром течении ЭАА (рис. 3) единственным и редким проявлением ухудшения функции легких была отрицательная динамика легочных объемов и емкостей, наблюдавшаяся у 8,3% больных.

При подостром течении ЭАА ухудшение функции легких в основном проявлялось ухудшением газообменной функции легких (33,4% больных),

вдвое реже – отрицательной динамикой легочных объемов и емкостей и ухудшением бронхиальной проходимости (16,7 и 16,7% больных).

При хроническом течении ЭАА ухудшение функции легких так же, как при подостром течении ЭАА, наиболее часто проявлялось ухудшением газообменной функции легких (30,8% больных), несколько реже – ухудшением бронхиальной проходимости (23,1% больных) и наиболее редко – отрицательной динамикой легочных объемов и емкостей (7,7% больных).

Положительная динамика легочных объемов и емкостей (табл. 1) чаще всего документировалась увеличением ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ (69,0, 62,1 и 55,2% больных), улучшение газообменной функции легких – увеличением DLCO-SB, DLCO-SB/V<sub>A</sub> и PaO<sub>2</sub>, снижением PaCO<sub>2</sub> (37,9, 31,0, 41,4, 17,2% больных), улучшение бронхиальной проходимости – снижением R<sub>aw</sub>, R<sub>in</sub> и R<sub>ex</sub> (17,2, 17,2 и 17,2% больных).

Наиболее частыми показателями отрицательной динамики легочных объемов и емкостей (табл. 2) были снижение ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ и увеличение ВГО (29,4, 23,5, 29,4, 17,6% больных), ухудшения газообменной функции легких – снижение DLCO-SB/V<sub>A</sub>, PaO<sub>2</sub> и увеличение PaCO<sub>2</sub> (17,6, 58,8 и 29,4% больных), ухудшения бронхиальной проходимости – увеличение R<sub>ex</sub> (23,5% больных).

Увеличение ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ определялось у подавляющего большинства больных с положительной динамикой легочных объемов и емкостей, увеличение DLCO-SB и PaO<sub>2</sub> – более чем у половины больных с улучшением газообменной функции легких, снижение R<sub>ex</sub>, R<sub>in</sub> и R<sub>ex</sub> – у большинства больных с улучшением бронхиальной проходимости.

Снижение ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ выявлялось у всех больных с отрицательной динамикой легочных объемов и емкостей, снижение PaO<sub>2</sub> – у всех больных с ухудшением газообменной функ-

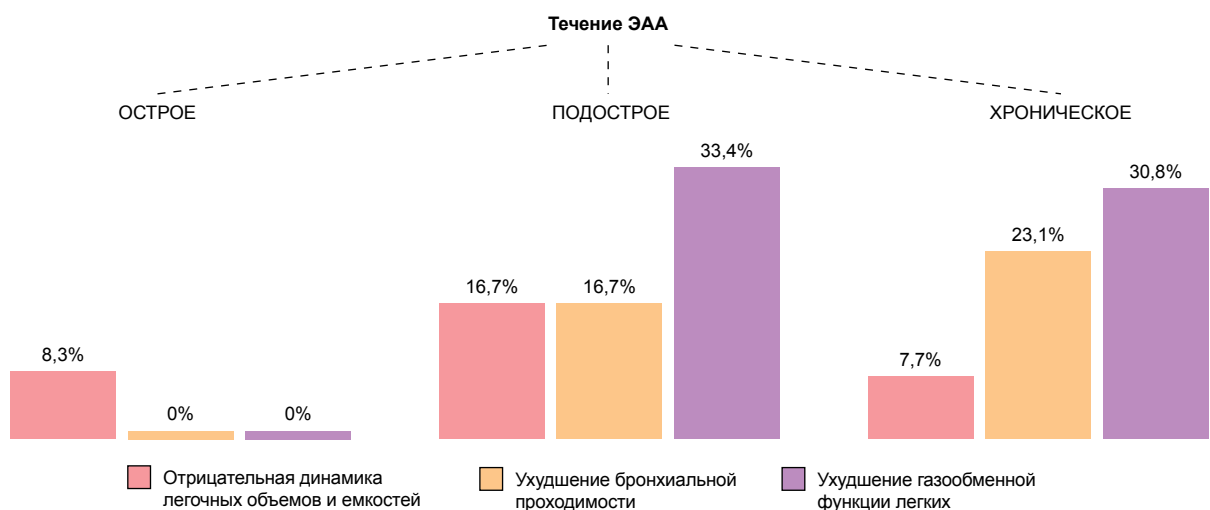


Рис. 3. Особенности ухудшения функции легких при лечении больных с острым, подострым и хроническим течением ЭАА

ции легких, увеличение  $R_{ex}$  – у большинства больных с ухудшением бронхиальной проходимости.

Выраженность положительной функциональной динамики по большинству регистрируемых функциональных показателей была существенной (табл. 1). ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ в среднем увеличивались на  $12,0 \pm 10,1$ ,  $16,1 \pm 9,3$  и  $15,9 \pm 9,2\%$  должной величины, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% – на  $17,7 \pm 4,0\%$  должной величины, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> – на  $30,0 \pm 19,3$ ,  $29,2 \pm 16,7$ ,  $24,0 \pm 4,2$ , и  $33,3 \pm 8,3\%$  должной величины. Столь же существенным

было увеличение DLCO-SB, DLCO-SB/V<sub>A</sub> (на  $13,6 \pm 4,4$  и  $14,9 \pm 3,3\%$  должной величины), РаО<sub>2</sub> (на  $8,4 \pm 3,4$  мм рт. ст.) и увеличение и снижение РаСО<sub>2</sub> (на  $5,0 \pm 0,0$  и  $4,2 \pm 1,9$  мм рт. ст.).

Выраженность отрицательной функциональной динамики по большинству регистрируемых функциональных параметров также была существенной (табл. 2). ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ снижались на  $7,2 \pm 3,2$ ,  $10,0 \pm 2,4$ ,  $11,4 \pm 3,9\%$  должной величины, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ% – на  $19,5 \pm 5,5\%$  должной величины, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> – на  $18,0 \pm 2,8$ ,

Таблица 1

**Частота и выраженность изменений функциональных показателей у больных с улучшением функции легких ( $n = 29$ )**

| Показатели функции легких          | Частота изменений абс. (%) | Направленность изменений |                             |                  |                             |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
|                                    |                            | увеличение               |                             | снижение         |                             |
|                                    |                            | частота абс. (%)         | выраженность $M \pm \sigma$ | частота абс. (%) | выраженность $M \pm \sigma$ |
| ОЕЛ % д.в.                         | 1 (3,4)                    | 1 (3,4)                  | $21,0 \pm 0,0$              |                  |                             |
| ЖЕЛ % д.в.                         | 18 (62,1)                  | 18 (62,1)                | $16,1 \pm 9,3$              |                  |                             |
| ФЖЕЛ % д.в.                        | 16 (55,2)                  | 16 (55,2)                | $15,9 \pm 9,2$              |                  |                             |
| ВГО % д.в.                         | 3 (10,3)                   |                          |                             | 3 (10,3)         | $19,7 \pm 2,6$              |
| ООЛ % д.в.                         | 2 (6,9)                    |                          |                             | 2 (6,9)          | $31,0 \pm 4,0$              |
| ОФВ <sub>1</sub> % д.в.            | 20 (69,0)                  | 20 (69,0)                | $12,0 \pm 10,1$             |                  |                             |
| ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ% % д.в.      | 3 (10,3)                   | 3 (10,3)                 | $17,7 \pm 4,0$              |                  |                             |
| ПОС % д.в.                         | 5 (17,2)                   | 5 (17,2)                 | $30,0 \pm 19,3$             |                  |                             |
| МОС <sub>25</sub> % д.в.           | 5 (17,2)                   | 5 (17,2)                 | $29,2 \pm 16,7$             |                  |                             |
| МОС <sub>50</sub> % д.в.           | 4 (13,8)                   | 4 (13,8)                 | $24,0 \pm 4,2$              |                  |                             |
| МОС <sub>75</sub> % д.в.           | 4 (13,8)                   | 4 (13,8)                 | $33,3 \pm 8,3$              |                  |                             |
| $R_{aw}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 5 (17,2)                   |                          |                             | 5 (17,2)         | $0,13 \pm 0,04$             |
| $R_{in}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 5 (17,2)                   |                          |                             | 5 (17,2)         | $0,11 \pm 0,02$             |
| $R_{ex}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 5 (17,2)                   |                          |                             | 5 (17,2)         | $0,18 \pm 0,04$             |
| DLCO-SB % д.в.                     | 11 (37,9)                  | 11 (37,9)                | $13,6 \pm 4,4$              |                  |                             |
| DLCO-SB/V <sub>A</sub> % д.в.      | 9 (31,0)                   | 9 (31,0)                 | $14,9 \pm 3,3$              |                  |                             |
| РаО <sub>2</sub> мм рт. ст.        | 12 (41,4)                  | 12 (41,4)                | $8,4 \pm 3,4$               |                  |                             |
| РаСО <sub>2</sub> мм рт. ст.       | 7 (24,1)                   | 2 (6,9)                  | $5,0 \pm 0,0$               | 5 (17,2)         | $4,2 \pm 1,9$               |

Таблица 2

**Частота и выраженность изменений функциональных показателей у больных с ухудшением функции легких ( $n = 17$ )**

| Показатели функции легких          | Частота изменений абс. (%) | Направленность изменений |                             |                  |                             |
|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------|
|                                    |                            | увеличение               |                             | снижение         |                             |
|                                    |                            | частота абс. (%)         | выраженность $M \pm \sigma$ | частота абс. (%) | выраженность $M \pm \sigma$ |
| ОЕЛ % д.в.                         | 2 (11,8)                   |                          |                             | 2 (11,8)         | $17,5 \pm 5,3$              |
| ЖЕЛ % д.в.                         | 4 (23,5)                   |                          |                             | 4 (23,5)         | $10,0 \pm 2,4$              |
| ФЖЕЛ % д.в.                        | 5 (29,4)                   |                          |                             | 5 (29,4)         | $11,4 \pm 3,9$              |
| ВГО % д.в.                         | 5 (29,4)                   | 3 (17,6)                 | $14,3 \pm 4,1$              | 2 (11,8)         | $30,57 \pm 5,5$             |
| ООЛ % д.в.                         | 2 (11,8)                   | 1 (5,9)                  | $32,0 \pm 0,0$              | 1 (5,9)          | $49,0 \pm 0,0$              |
| ОФВ <sub>1</sub> % д.в.            | 5 (29,4)                   |                          |                             | 5 (29,4)         | $7,2 \pm 3,2$               |
| ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ% % д.в.      | 2 (11,8)                   |                          |                             | 2 (11,8)         | $19,5 \pm 5,5$              |
| ПОС % д.в.                         | 3 (17,6)                   |                          |                             | 3 (17,6)         | $18,0 \pm 2,8$              |
| МОС <sub>25</sub> % д.в.           | 1 (5,9)                    |                          |                             | 1 (5,9)          | $18,0 \pm 0,0$              |
| МОС <sub>50</sub> % д.в.           | 2 (11,8)                   |                          |                             | 2 (11,8)         | $23,0 \pm 6,0$              |
| МОС <sub>75</sub> % д.в.           | 2 (11,8)                   |                          |                             | 2 (11,8)         | $32,5 \pm 5,5$              |
| $R_{aw}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 2 (11,8)                   | 2 (11,8)                 | $0,18 \pm 0,01$             |                  |                             |
| $R_{in}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 2 (11,8)                   | 2 (11,8)                 | $0,29 \pm 0,17$             |                  |                             |
| $R_{ex}$ кПа · л <sup>-1</sup> · с | 4 (23,5)                   | 4 (23,5)                 | $0,21 \pm 0,05$             |                  |                             |
| DLCO-SB % д.в.                     | 2 (11,8)                   |                          |                             | 2 (11,8)         | $9,0 \pm 0,0$               |
| DLCO-SB/V <sub>A</sub> % д.в.      | 3 (17,6)                   |                          |                             | 3 (17,6)         | $14,7 \pm 1,7$              |
| PaO <sub>2</sub> мм рт. ст.        | 10 (58,8)                  |                          |                             | 10 (58,8)        | $10,5 \pm 4,4$              |
| PaCO <sub>2</sub> мм рт. ст.       | 6 (35,3)                   | 5 (29,4)                 | $5,0 \pm 1,8$               | 1 (5,9)          | $3,0 \pm 0,0$               |

$18,0 \pm 0,0$ ,  $23,0 \pm 6,0$ ,  $32,5 \pm 5,5\%$  должной величины, DLCO-SB, DLCO-SB/V<sub>A</sub> – на  $9,0 \pm 0,0$ ,  $14,7 \pm 1,7\%$  должной величины, PaO<sub>2</sub> – на  $10,5 \pm 4,4$  мм рт. ст., увеличение и снижение PaCO<sub>2</sub> – на  $5,0 \pm 1,8$  и  $3,0 \pm 0,0$  мм рт. ст.

В то же время выраженность положительной и отрицательной функциональной динамики была неидентичной. Выраженность увеличения ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, DLCO-SB у больных с улучшением функции легких (на  $12,0 \pm 10,1$ ,  $16,1 \pm 9,3$ ,  $15,9 \pm 9,2$ ,  $30,0 \pm 19,3$ ,  $13,9 \pm 4,4\%$  должной величины) превышала выраженность снижения ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОС, DLCO-SB у больных с ухудшением функции легких (на  $7,2 \pm 3,2$ ,  $10,0 \pm 2,4$ ,  $11,4 \pm 3,9$ ,  $18,0 \pm 2,8$ ,  $9,0 \pm 0,0\%$  должной величины), а выраженность снижения PaO<sub>2</sub> и увеличения  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$ ,  $R_{ex}$  у больных с ухудшением функции легких (на  $10,5 \pm 4,4$  мм рт. ст.,  $0,18 \pm 0,01$ ,  $0,29 \pm 0,17$ ,  $0,21 \pm 0,05$  кПа · л<sup>-1</sup> · с) была больше выраженности увеличения PaO<sub>2</sub> и снижения  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$ ,  $R_{ex}$  у больных с улучшением функции легких (на  $8,4 \pm 3,4$  мм рт. ст.,  $0,13 \pm 0,04$ ,  $0,11 \pm 0,02$ ,  $0,18 \pm 0,04$  кПа · л<sup>-1</sup> · с).

Статистическая достоверность выявляемых межгрупповых различий частоты и выраженности изменений функции легких при лечении больных с острым, подострым и хроническим течением ЭАА в условиях данного исследования из-за

малочисленности сопоставляемых групп больных определялась только при их резкой выраженности: при ухудшении функции легких у 8,3 и 46,2% больных с острым и хроническим течением ЭАА ( $p < 0,05$ ), увеличении и снижении DLCO-SB на  $13,9 \pm 4,4$  и  $9,0 \pm 0,0\%$  должной величины у больных с улучшением и ухудшением функции легких ( $p < 0,05$ ), увеличении и снижении  $R_{in}$  на  $0,29 \pm 0,17$  и  $0,11 \pm 0,02$  кПа · л<sup>-1</sup> · с у больных с ухудшением и улучшением функции легких ( $p < 0,05$ ).

Менее выраженные различия частоты улучшения функции легких у больных с острым и подострым, острым и хроническим, подострым и хроническим течением ЭАА (75,1 и 50,0, 75,1 и 38,4, 50,0 и 38,4% больных), ухудшения функции легких у больных с острым и подострым, подострым и хроническим течением ЭАА (8,3 и 22,2, 22,2 и 46,2% больных), увеличения и снижения ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ПОС у больных с улучшением и ухудшением функции легких (на  $12,0 \pm 10,1$  и  $7,2 \pm 3,2$ ,  $16,1 \pm 9,3$  и  $10,0 \pm 2,4$ ,  $15,9 \pm 9,2$  и  $11,4 \pm 3,9$ ,  $30,0 \pm 19,3$  и  $18,0 \pm 2,8\%$  должной величины), снижения PaO<sub>2</sub> и увеличения  $R_{aw}$ ,  $R_{in}$  и  $R_{ex}$  у больных с ухудшением и улучшением функции легких (на  $10,5 \pm 4,4$  и  $8,4 \pm 3,4$  мм рт. ст.,  $0,18 \pm 0,01$  и  $0,13 \pm 0,04$ ,  $0,29 \pm 0,17$  и  $0,11 \pm 0,02$ ,  $0,21 \pm 0,05$  и  $0,18 \pm 0,04$  кПа · л<sup>-1</sup> · с) были статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

## Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о широких функционально-диагностических возможностях комплексного исследования функции легких с регистрацией легочных объемов и емкостей, бронхиальной проходимости и газообменной функции легких. Проводимое до, во время и/или после лечения больных ЭАА обследование обеспечивает получение объективной информации о частоте возникновения и качественных и количественных особенностях изменений функции легких в процессе лечения. Результаты обследования больных с острым, подострым и хроническим течением ЭАА зависят от характера течения болезни. Эта зависимость достаточно четко прослеживается по выраженным в процентах межгрупповым различиям частоты обнаружения улучшений и ухудшений функции легких, но статистически для большинства проведенных сопоставлений недостоверна в связи с малочисленностью сопоставляемых групп больных. Для получения дополнительных доказательств существенного статистически достоверного влияния течения ЭАА на функциональные результаты лечения больных ЭАА необходимо продолжить изучение функциональных исходов лечения больных ЭАА, используя в качестве методического обеспечения комплексное исследование функции легких до, во время и/или после лечения больных ЭАА и принимая во внимание не только улучшение и ухудшение функции легких в целом, но и особенности проявлений положительной и отрицательной динамики легочных объемов и емкостей, бронхиальной проходимости и газообменной функции легких.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кокосов А. Н., Борисенко Л. В. Экзогенный аллергический альвеолит у работников птицефабрик // *Клин. мед.* – 1987. – № 2. – С. 117-122.
2. Макарянц Н. Н., Шмелев Е. И., Лепеха Л. Н. Опыт применения новых схем лечения больных с различными вариантами экзогенного аллергического альвеолита // *Очерки клин. пульмонологии. Избр. труды / Под ред. Е. И. Шмелева.* – М., 2012. – С. 94-102.
3. Нефедов В. Б., Шергина Е. А. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом птицеводов // *Тер. архив.* – 1987. – № 3. – С. 76-78.
4. Нефедов В. Б., Попова Л. А., Жалолов З. Ж. Функция легких у больных экзогенным аллергическим альвеолитом табаководов // *Тер. архив.* – 1991. – № 3. – С. 124-126.

5. Нефедов В. Б., Шергина Е. А., Саморукова М. В. Воспроизводимость определения газов и кислотно-основного состояния артериализованной капиллярной крови // *Туб.* – 2009. – № 7. – С. 37-41.
6. Попова Л. А. Нарушения функционального состояния легких у больных идиопатическим фиброзирующим и экзогенными альвеолитами: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
7. Шергина Е. А. Диагностика нарушений бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких методом общей плетизмографии: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990.
8. Allen D. H., Williams G. V., Woolcock A. J. Bird breeders hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1976. – Vol. 114. – P. 555-566.
9. Banaszak E. F., Thiede W. H. Hypersensitivity pneumonitis // *Geriatrics.* – 1974. – Vol. 29. – P. 65-75.
10. Bauer P., Farber D. Die exogene allergische Alveolitis // *Jag. Prax.* – 1982. – Bd. 23. – P. S. 639-646.
11. Braun S. R., do Pico G. A., Tsiatis A. et al. Farmers lung disease: long-term clinical and physiologic outcome // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1979. – Vol. 119. – P. 185-191.
12. Mayer M., Minarik L., Votruba R. Funkcne zmeni pri farmarskych plucach // *Stud. pneumol. phtiseol. cech.* – 1974. – Vol. 34. – P. 457-465.
13. Meier-Sydow J., Nerger K. Die exogen-allergische Alveolitis als Berufskrankheit // *Atemwegs-Lungenkrh.* – 1983. – Bd. 9 – P. S379-S381.
14. N'Diaye T. F., Adam G., de Kergunic J. P. et al. Alveolites allergiques. Type poumon du fermier: a propos de 3 observations // *J'ouest med.* – 1981. – Vol. 34. – P. 1257-1263.
15. Petro W., Müller E., Wuthe H., Bergmann K.-Ch. Et al. Site and type of impaired lung function in extrinsic allergic alveolitis // *Respiration.* – 1980. – Vol. 39. – P. 87-96.
16. Standardization of Lung Function Tests. Report Working Party European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* – 1993. – Vol. 6. – P. 1-121.
17. Tukiainen P., Taskinen E., Korhola O. et al. Farmers lung needle biopsy findings and pulmonary function // *Europ. J. Resp. Dis.* – 1980. – Vol. 61. – P. 3-11.
18. Wuthe H., Bergmann K.-Ch., Pippig H., Heinze R., Gehlmann B., Vogel J., Häufigkeit von Lungenfunktionsstörungen in Abhängigkeit von dem Sensibilisierungsgrad. Untersuchungen in einem Geflügelzuchtbetrieb // *Z. Erkrank. Atm. Org.* – 1983. – Bd. 161. – P. S159-S162.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Нефедов Владимир Борисович**

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН.

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Тел./факс: 8 (499) 785-90-48, 8 (499) 785-91-08.

E-mail: cniit@cniitramn.ru

Поступила 30.01.2014

## ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ТКАНЯХ С ПОМОЩЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩЕЙ ИММУНОПЕРОКСИДАЗНОЙ ОКРАСКИ

А. П. ЛЫСЕНКО<sup>1</sup>, В. В. ВЛАСЕНКО<sup>2</sup>, А. П. ЛЕМИШ<sup>1</sup>, Т. П. НОВИК<sup>3</sup>, Е. А. МИХАЛЕВИЧ<sup>1</sup>, И. Г. ВЛАСЕНКО<sup>4</sup>

## DETECTION OF TISSUE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS BY DIFFERENTIATING IMMUNOPEROXIDASE STAINING

A. P. LYSSENKO<sup>1</sup>, V. V. VLASENKO<sup>2</sup>, A. P. LEMISH<sup>1</sup>, T. P. NOVIK<sup>3</sup>, E. A. MIKHALEVICH<sup>1</sup>, I. G. VLASENKO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышеселского, г. Минск

<sup>2</sup>Винницкий государственный аграрный университет, г. Винница

<sup>3</sup>Минский государственный медицинский университет, г. Минск

<sup>4</sup>Винницкий торгово-экономический институт Киевского национального  
торгово-экономического университета, г. Винница

Окраска мазков-отпечатков органов и тканей конъюгатом пероксидазы с антителами к комплексу антигенов микобактерий туберкулеза с визуализацией диаминобензидином и докраской по Кинуюн обеспечивала окрашивание кислотоустойчивых форм микобактерий туберкулеза в рубиново-красный цвет, неокислостойчивых – в коричневый, клеток тканей и микроорганизмов других родов – в синий цвет. В лимфатических узлах больных и животных с латентной инфекцией отсутствовали типичные палочки, но встречались, преимущественно в гранулематозных образованиях, кислотоустойчивые (рубиново-красные) зернистые формы. В значительных количествах обнаружены коричневые клетки, содержащие микобактериальные антигены, а также неокислостойчивые зернистые, сетевидные, фунгоидные, палочковидные формы.

**Ключевые слова:** микобактерии туберкулеза, микобактерии туберкулеза с дефектной клеточной стенкой, дифференцирующая иммунопероксидазная окраска.

Staining impression smears from organ and tissues with peroxidase conjugated antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* complex antigens, followed by visualization with diaminobenzidine and Kinyoun stains, ensured the painting of acid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* forms to rubin red, acid-susceptible ones to brown, and tissue cells and microorganisms of other species to blue. Typical bacilli were absent in the lymph nodes of patients and animals with latent infection, but acid-resistant (rubin-red) granular forms were encountered in the granulomatous masses. Brown fat cells containing mycobacterial antigens, as well as acid-susceptible granular, reticular, fungoid, and rod-like forms were also found in considerable quantities.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, cell wall-defective *Mycobacterium tuberculosis*, differentiating immunoperoxidase staining.

Окраска мазков-отпечатков и гистологических срезов по Цилю – Нельсону или Кинуюн – основной метод обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) в тканях. Однако при внелегочном туберкулезе у человека кислотоустойчивые (КУ) микобактерии удается найти не более чем в 44% случаев, а в тканях туберкулинпозитивного крупного рогатого скота – лишь в единичных случаях [7, 10, 11, 13]. Большую чувствительность (69-100%) за счет выявления секретируемых антигенов и измененных неокислостойчивых (НКУ) форм МБТ дает иммунопероксидазный (ИП) метод окраски с использованием антимикобактериальных антител [9, 10, 13]. Вместе с тем известные варианты метода нечетко выявляют типичные микобактерии из-за их маскировки секретируемыми антигенами, не дифференцируют КУ- и НКУ-формы МБТ [8, 11-13]. При использовании поликлональных антител возможны перекрестные реакции с микроорганизмами других родов [1, 3, 7, 16].

Разработали способ дифференцирующей ИП-окраски с помощью конъюгата пероксидазы с аффинно-очищенными антителами к антиге-

нам МБТ с «проявлением» реакции субстратным раствором диаминобензидина и докраской по Кинуюн, обеспечивающий рубиново-красную окраску КУ-клеток, коричневую (с оттенками) – НКУ-форм и антигенного детрита МБТ. Микроорганизмы других родов, даже обладающие общими антигенами с МБТ, докрашиваются по такому методу в синий цвет.

Цель работы – исследование тканей животных с латентной и активной туберкулезной инфекцией с помощью метода дифференциальной ИП-окраски.

### Материалы и методы

Исследовали мазки-отпечатки органов и лимфатических узлов (бронхиальных, средостенных): 4 морских свинок (вакцинированы БЦЖ, 0,5 мг), 4 коров с видимыми туберкулезными изменениями в лимфатических узлах (*M. bovis* в ПЦР real time «Нарвак»), 3 туберкулинпозитивных коров без видимых туберкулезных изменений (ДНК *M. tuberculosis* в ПЦР real time), 24 туберкулинпо-

зитивных коров (без видимых туберкулезных изменений) из стад, в которых латентная туберкулезная инфекция была подтверждена выделением измененных форм МБТ и ДНК *M. tuberculosis* в ПЦР.

Контролем служили мазки-отпечатки из органов здоровых 4 морских свинок и 4 телят.

**Мазки-отпечатки** готовили по общепринятой методике и фиксировали 1 ч при 65°C. Для инактивации эндогенной пероксидазы на мазки наносили 3% перекись водорода и охлажденный метанол, а после их испарения промывали дистиллированной водой.

Из каждого материала готовили мазки-отпечатки, которые окрашивали: по Кinyoun, ДАБ (контроль на эндогенную пероксидазу), ДАБ с докраской по Кinyoun (контроль на эндогенную пероксидазу и цвет клеток), конъюгатами пероксидазы с антителами к *M. bovis* (к комплексу антигенов) и *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* (к антигенам, специфичным для комплекса *tuberculosis – bovis*).

**Конъюгаты пероксидазы с антителами (Пх-Ig).** Антитела выделяли на аффинном сорбенте (бромцианактивированная сефароза 4В с антигенами МБТ) из антисывороток к соникатам *M. bovis* 8 и *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* (адсорбирована соникатами *M. avium*, *M. terrae*, *M. fortuitum*, *M. phlei*, *Staph. aureus*, *E. coli*, *Past. multocida*, *Pseud. aeruginosa*, *Salm. enteritidis*, *Str. fecalis*).

Очищенные антитела (Ig) конъюгировали с пероксидазой (Sigma) по Nakane (1977).

**III-окрашивание.** На мазки наносили раствор конъюгата в ЗФР pH 7,4-7,6 с 0,02% твина 20 (1 : 20 – 1 : 60), через 1,2 ч промывали водой и на 20 мин наносили субстратный раствор ДАБ (10 мг 3,3'-диаминобензидаина «Fluka» в 2 мл ДМСО, 10 мл дистиллированной воды с 10 мкл 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). После смывания субстрата мазки докрасивали: 5 мин карболовым фуксином по Кinyoun (через фильтровальную бумагу), 70-90 с обесцвечивали солянокислым спиртом и до 4 мин 0,3% метиленовым синим.

**Микроскопию** и фиксацию результатов проводили на микроскопе Olympus 56BX (10 × 100).

## Результаты и обсуждение

В контрольных мазках-отпечатках тканей здоровых и больных животных, обработанных только ДАБ, специфического коричневого окрашивания не обнаружено, что указывало на полную инактивацию эндогенной пероксидазы.

При ИП-Kinyoun-окраске отпечатков тканей здоровых животных клетки окрашивались только в синий цвет (рис. 1). Радикально отличались отпечатки тканей животных, зараженных *M. bovis*. При окраске конъюгатом Пх-Ig *M. bovis* в них просматривались преимущественно коричневые и темно-коричневые клетки, связанные сетевидными структурами, коричневая зернистость (рис. 2). Встречались гранулемоподобные образования с рубиново-красной зернистостью, рубиново-красные палочки находили только в единичных экземплярах (рис. 3).

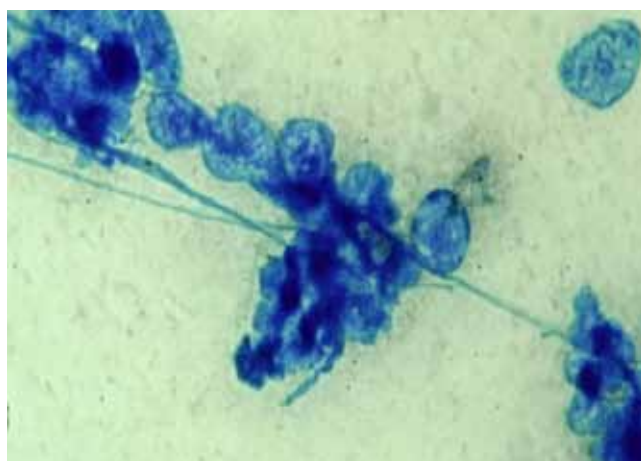


Рис. 1. Лимфатический узел здорового теленка. ИП-окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 20) – Кinyoun

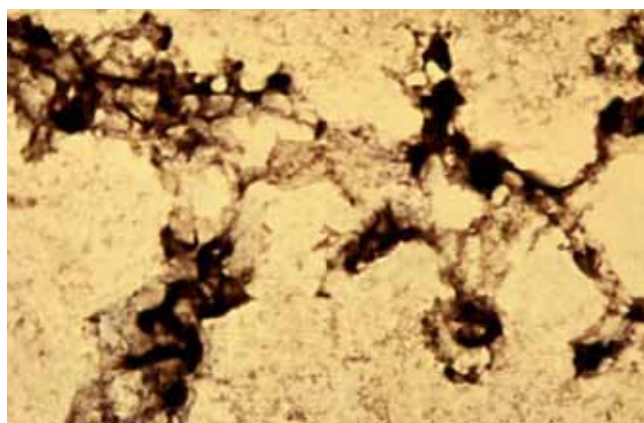


Рис. 2. Лимфатический узел коровы с туберкулезными изменениями (*M. bovis*). Коричневые клетки, соединенные сетевидной структурой. ИП окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 40) – Кinyoun

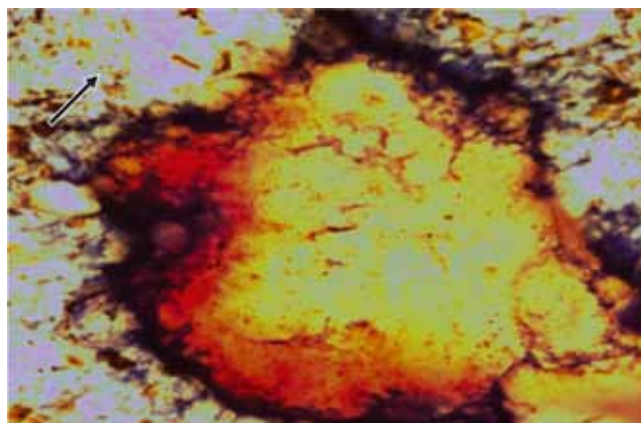


Рис. 3. Лимфатический узел коровы с туберкулезными изменениями (*M. bovis*). Гранулема с рубиново-красной зернистостью, рубиново-красная палочка (стрелка). ИП-окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 40) – Кinyoun

При исследовании лимфатических узлов коров, инфицированных *M. tuberculosis*, интенсивность специфической окраски тканей была несколько меньшей, чем при заражении *M. bovis*, реже встречались гранулемоподобные образования с рубиново-красной зернистостью, но чаще выявлялись НКУ палочковидные формы МБТ (рис. 4).

Окрашивание туберкулезных лимфатических узлов моноспецифическим конъюгатом ПХ + Ig *M. tuberculosis* давало менее интенсивную коричневую окраску, вероятно, из-за малой концентрации видоспецифических антигенов МБТ в тканях.

В лимфатических узлах туберкулинположительных коров (без видимых туберкулезных изменений) обнаружены специфически окрашенные элементы: коричневая зернистость, клетки с темно-коричневой цитоплазмой и фунгоидными структурами (рис. 5), гранулематозные образования с рубиново-красной зернистостью и коричневой периферией (рис. 6), сетевидные структуры, которые опутывали и соединяли клетки (рис. 7, 8).

Ранее сообщалось, что в гистологических срезах туберкулезных тканей встречаются гранулы и детрит внутри клеток [11, 12], реже – пылевидные скопления между клетками [10, 16], поэтому неожиданным оказалось присутствие в лимфатических узлах больных животных огромного количества специфически окрашенных в коричневый цвет (т. е. реагировавших с антителами к антигенам МБТ) клеток тканей (рис. 2, 5), зернистых (рис. 4), сетевидных (симпласт) (рис. 2, 7, 8), палочковидных (рис. 4) форм, которые можно отнести к cell wall deficient (клетки с дефектной клеточной стенкой) формам МБТ.

У всех больных и инфицированных особей обнаружены гранулематозные образования с рубиново-красной зернистостью, окруженные клеточным валом со специфической коричневой

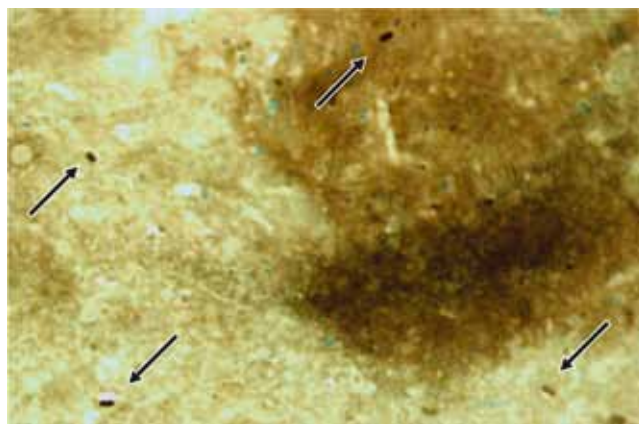


Рис. 4. Лимфатический узел коровы (*M. tuberculosis*). Коричневая зернистость и палочки (помечены стрелками). ИП-окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 40) – Kinyoun

окраской (рис. 3, 6), что указывало на продукцию зернистыми формами микобактериальных антигенов. Картина похожих образований выявлялась при ИП окраске туберкулезных срезов антителами к resuscitation-promoting factors, которые в пикомолярных концентрациях стимулируют рост дормантных форм МБТ [6]. Также известно, что КУ зернистые формы МБТ обладают инфекционностью [5].

У реагировавших на туберкулин коров из стад с латентной туберкулезной инфекцией наблюдалась такая же картина, как и у больных животных, хотя и менее выраженная. В отпечатках встречалась коричневая и красная зернистость, в том числе и в гранулемах, клетки с темно-коричневой цитоплазмой (содержащие антигены МБТ), фунгоидные формы (рис. 5, 6). Подобные фунгоидные формы (рис. 5) обнаружены и в крови больных животных. Ранее о них сообщалось в научной литературе, но достоверное подтверждение их существования было получено с помощью сканирующей

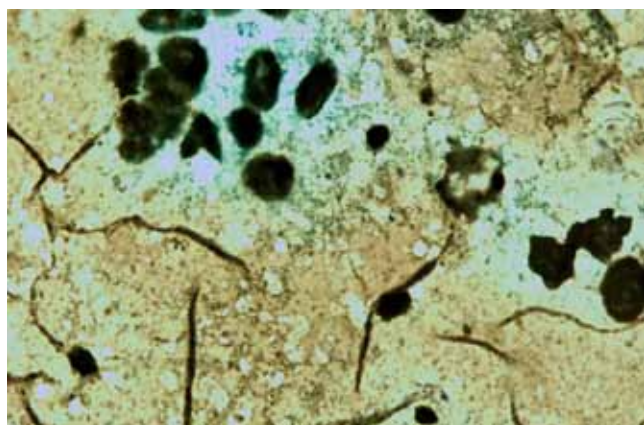


Рис. 5. Лимфатический узел туберкулинположительной коровы. Коричневая зернистость, клетки с темно-коричневой цитоплазмой, фунгоидные формы. ИП окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 50) – Kinyoun

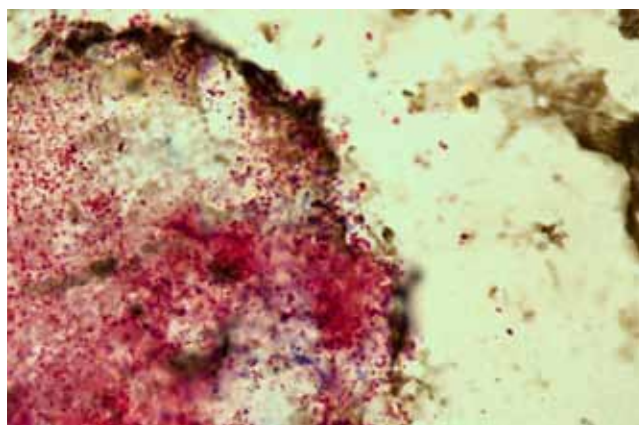


Рис. 6. Лимфатический узел туберкулинположительной коровы. Гранулематозное образование с рубиново-красной зернистостью и темно-коричневым валом. ИП окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 50) – Kinyoun

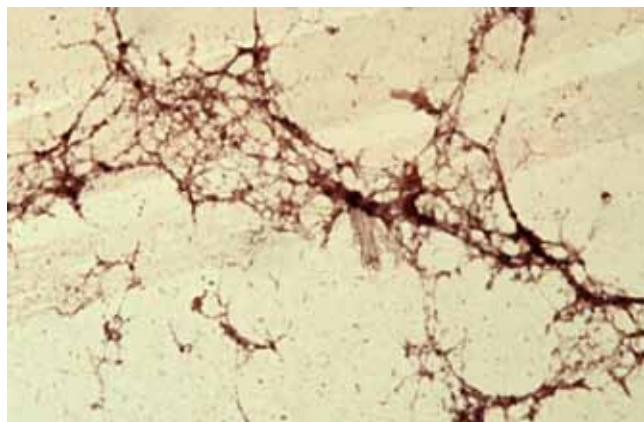


Рис. 7. Лимфатический узел туберкулинтоположительной коровы. Коричневая сетевидная структура. ИП-окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 50) - Kinyoun

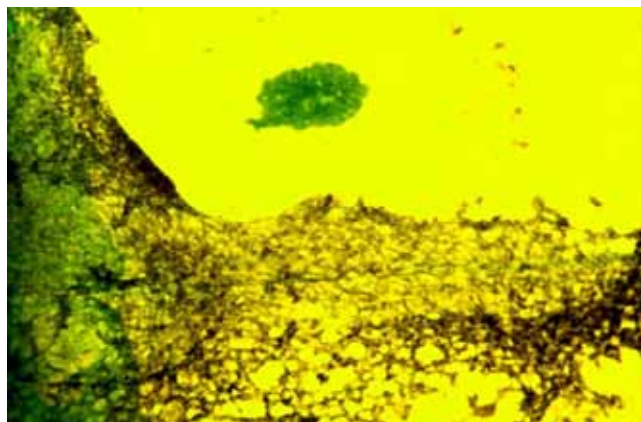


Рис. 8. Лимфатический узел туберкулинтоположительной коровы. Коричневая сетевидная структура, опутывающая клетки. ИП-окраска Пх-Ig *M. bovis* (1 : 50) - Kinyoun

электронной микроскопии при экспериментальной L-трансформации *M. bovis* [15].

Интерес представляют выявленные сетевидные структуры (симпласт) [2], пронизывавшие ткани и опутывавшие клетки. Такая форма обнаружена в посевах трансформированных МБТ (сообщения I, II). Подобные «multicellular tissue-like sheets, capillary-like network» могут образовывать плеоморфные CWD-микроорганизмы – изоляты из опухолей животных. Предполагается, что такие тканеподобные многоклеточные образования вступают в симбиоз с клетками макроорганизма и играют роль в канцерогенезе [14].

Разработанный метод окраски позволил взглянуть на процессы при заражении МБТ с позиций наличия в тканях микобактериальных антигенов и оценить соотношения КУ- и НКУ-форм. Оказалось, что даже при явном заболевании в основном встречаются КУ-зернистые формы и очень редко типичные палочки, при превалировании НКУ форм МБТ (и их антигены), которые пронизывают и заполняют всю ткань и клетки.

На трансформацию КУ МБТ при попадании в организм в НКУ-формы указывают и другие исследователи [9]. Можно предположить, что типичные КУ-палочки являются инвазивной формой, обеспечивающей распространение возбудителя и начало патологического процесса.

Метод дифференциальной окраски, позволяющий выявлять типичные и измененные формы МБТ, может быть использован не только для диагностики туберкулеза, но и для изучения роли возбудителя в этиологии других заболеваний [4, 17].

## Выводы

1. Окраска мазков-отпечатков конъюгатом пероксидазы с антителами к комплексу антигенов

МБТ с визуализацией реакции диаминобензидином и докраской по Kinyoun четко выявляет типичные и измененные формы возбудителя болезни в тканях, позволяет повысить чувствительность диагностики и глубже изучить процессы персистенции возбудителя в организме.

2. В тканях лимфатических узлов больных и животных с латентной инфекцией обнаружено огромное количество реагирующих с анти-микобактериальными антителами клеток, нестойких зернистых, сетевидных, фунгоидных, палочковидных форм, а также стойких зернистых форм, находившиеся преимущественно в гранулематозных образованиях при отсутствии типичных стойких микобактерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдиенко В. Г., Бабаян С. С., Гусева А. Н. и др. Количественные, спектральные и серодиагностические характеристики антимикобактериальных IgG-, IgM- и IgA-антител у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – 10. – С. 47-55.
2. Бондарев И. М., Гулевская С. А., Немсадзе М. Н. и др. Морфология начальных этапов L-трансформации микобактерий туберкулеза при сканирующей электронной микроскопии // Пробл. туб. – 1976. – № 12. – С. 55-61.
3. Лысенко А. П., Архипов И. Н., Лемиш А. П. и др. Особенности антигенного состава измененных форм микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. – 2010. – № 10. – С. 54-58.
4. Alavi H., Moscovici E. Immunolocalization of cell-wall-deficient forms of *Mycobacterium tuberculosis* complex in sarcoidosis and in sinus histiocytosis of lymph nodes draining carcinoma // Histol Histopathol. – 1996. – Vol. 11, № 3. – P. 683-694.
5. Brieger E., Miles J., Cosslett V. Nature and infectivity of granular forms of the bovine tubercle bacillus // Nature. – 1951. – Vol. 168. – P. 96-100.
6. Davies A., Dhillonb A., Youngd M. et al. Resuscitation-promoting factors are expressed in *Mycobacterium tuberculosis*-infected human tissue // Tuberculosis. – 2008. – Vol. 88, № 5. – P. 462-468.

7. Geisel O., Netter F., Hermanns W. Specificity of the immunohistochemical demonstration of Mycobacterial antigens // J. Vet. Med. Series B. – 1994. – Vol. 41. – P. 548-553.
8. Goel M., Budhwar P. Immunohistochemical localization of *Mycobacterium tuberculosis* complex antigen with antibody to 38 kDa antigen versus Ziehl Neelsen staining in tissue granulomas of extrapulmonary tuberculosis // Indian. J. Tuberc. – 2007. – Vol. 54. – P. 24-29.
9. Marcova N., Michailova L., Kussovski V., Jourdanova M. Formation of persisting cell wall deficient forms of *M. bovis* BCG during interaction with peritoneal macrophages in guinea pigs // Electronic J. Biol. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 1-10.
10. Mukherjee A., Kalra N., Beena K. Immuno-histochemical detection of mycobacterial antigen in tuberculous lymphadenitis // Indian. J. Tuberc. – 2002. – Vol. 49. – P. 213-216.
11. Orrell J., Brett J., Ivanyi J. et al. Measurement of the tissue distribution of immunoperoxidase staining with polyclonal anti-BCG serum in lung granulomata of mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* // J. Pathol. – 1991. – Vol. 164, № 1. – P. 41-45.
12. Padmavathy L., Rao L., Ramanadhan Sh. Mycobacterial antigen in tissues in diagnosis of cutaneous tuberculosis // Indian. J. Tuberc. – 2005. – Vol. 52. – P. 31-35.
13. Radhakrishnan V., Mathai A., Radhakrishnan N. et al. Immunohistochemical demonstration of mycobacterial antigens in intracranial tuberculoma // Indian. J. Exp. Biol. – 1991. – Vol. 29, № 7. – P. 641-644.
14. Robinson D. Pleomorphic mammalian tumor-derived bacteria self-organize as multicellular mammalian eucaryotic-like organisms: morphogenetic properties in vitro, possible origin, and possible roles in mammalian «tumor ecologies» // Med. Hypothesis. – 2005. – Vol. 64, № 1. – P. 177-185.
15. Slavchev G., Michailova L., Markova N. Stress-induced L-forms of *Mycobacterium bovis*: challenge to survivability // New Microbiologica. – 2013. – Vol. 36. – P. 157-166.
16. Wiley E., Mulhollan T., Beck B. et al. Polyclonal antibodies raised against BCG, *M. duvalii*, and *M. paratuberculosis* used to detect mycobacteria in tissue with the use of immunohistochemical techniques // Am. J. Clin. Pathol. – 1990. – Vol. 94, № 3. – P. 307-312.
17. Zhu Mingli, Zhang Yuanhe, Li Mingjun et al. Comparison of five methods for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and their L-forms in peripheral blood of pulmonary tuberculosis and lung cancer patients // J. Bengbu Med. College. – 2001. – 01.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Лысенко Александр Павлович**

*Институт экспериментальной*

*ветеринарии им. С. Н. Вышеслесского,*

*доктор ветеринарных наук, профессор,*

*заведующий лабораторией зоонозов.*

*220003, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Брикета, д. 28.*

*Тел.: +375 029 447691333.*

*E-mail: lysenkoap@tut.by*

Поступила 12.01.2014

## ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А. Г. КАДУШКИН, Л. В. КАРТУН, Е. В. ХОДОСОВСКАЯ, А. В. ГОНЧАРИК, А. Д. ТАГАНОВИЧ

### HUMORAL IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN SMOKING AND NON-SMOKING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A. G. KADUSHKIN, L. V. KARTUN, E. V. KHODOSOVSKAYA, A. V. GONCHARIK, A. D. TAGANOVICH

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск

Проведена оценка количественного изменения иммуноглобулинов А (IgA), IgE, IgG, IgM и В-лимфоцитов в периферической крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании приняли участие 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. Концентрацию иммуноглобулинов в плазме крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа. Анализ популяции В-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии. Уровень IgA и IgE был достоверно выше у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ, а также у некурящих больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими людьми. Увеличение содержания IgG в плазме крови имело место только у курящих пациентов с ХОБЛ. Различия уровня IgM и доли В-лимфоцитов отсутствовали как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей. Установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения у курящих пациентов с ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о патогенетическом значении IgA, IgE и IgG при ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммуноглобулины, некурящие люди, индекс курения, IgA, IgE.

Quantitative changes in immunoglobulins A (IgA), IgE, IgG, IgM, and B lymphocytes in peripheral blood were estimated in non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study included 21 non-smoking patients with COPD, 20 smoking patients with COPD, 20 healthy non-smokers, and 21 healthy smokers. The plasma immunoglobulin concentrations were measured by enzyme immunoassay. A B-lymphocyte population was analyzed by flow cytometry. In the smokers with COPD, IgA and IgE levels were significantly higher than those in the smokers without COPD, as well as in the non-smoking patients with COPD versus the healthy non-smokers. An increase in plasma IgG levels occurred only in the smoking patients with COPD. There were no differences in IgM and B lymphocyte levels in both smoking and non-smoking patients with COPD versus the respective groups of healthy individuals. The smoking patients with COPD showed a moderate positive correlation between total plasma IgE levels and smoking index. The findings suggest that IgA, IgE, and IgG are of pathogenetic value.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, immunoglobulins, non-smokers, smoking index, IgA, IgE.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет серьезную экономическую и социальную проблему, которая продолжает усугубляться. Сегодня ХОБЛ занимает четвертое место среди причин смерти в мире. Ежегодно от данной патологии умирает более 3 млн человек. По прогнозам, к 2030 г. ХОБЛ переместится на третье место среди причин смерти, а общее число умерших от нее составит более 4,5 млн человек [15]. Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ. Однако результаты обследований населения в разных странах мира показали, что до 68,6% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [2, 22]. Значительная доля случаев заболевания обусловлена длительным контактом с производственной пылью и химикатами, перенесенной в раннем детстве тяжелой респираторной инфекцией, вдыханием дыма биоорганического топлива.

Одной из проблем ХОБЛ являются трудности лечения. Постепенное ухудшение функции легких и развитие сопутствующих заболеваний

можно ожидать даже на фоне оптимальной терапии ХОБЛ [9]. Поэтому продолжают изучать механизмы развития этого заболевания. Несмотря на значительные успехи в изучении Т-клеточного иммунного ответа при ХОБЛ, практически не изучено состояние гуморального звена иммунитета.

Популяцией лимфоцитов, отвечающей за гуморальный иммунитет, являются В-клетки. Их фенотипирование основано на определении В-клеточного рецепторного комплекса (В-клеточный рецептор, BCR), который принимает участие в распознавании антигена. В его состав входят мембранные маркеры и иммуноглобулины (Ig). Одним из мембранных маркеров BCR является интегральный негликозилированный белок CD20. Он представляет собой  $Ca^{2+}$ -канал и участвует в активации и пролиферации В-клеток. Молекула CD20 присутствует на всех нормальных В-лимфоцитах периферической крови, но отсутствует на плазматических клетках [5].

Роль курения и заболевания в изменении относительного количества В-лимфоцитов оста-

ется невыясненной. По некоторым данным, доля В-клеток у курильщиков с ХОБЛ ниже, чем у здоровых людей (курильщиков и некурящих) [11]. В другом исследовании не выявлено статистически значимых различий процента В-лимфоцитов у пациентов с ХОБЛ (курильщиков и некурящих) по сравнению с соответствующей группой здоровых людей [14].

Плазматические клетки, которые являются конечным этапом дифференцировки В-лимфоцита, синтезируют белки Ig. В организме они выполняют функцию антител. Ig классов А, Е, G и М способны осуществлять защиту слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей от инфекционных агентов и чужеродных веществ [16]. Поэтому определение их концентрации при ХОБЛ имеет патогенетическое значение в связи с изучением патогенеза заболевания.

Имеющиеся в литературе сведения об уровне IgA, IgE, IgG, IgM в крови пациентов с ХОБЛ весьма противоречивы. Сообщается, что концентрация этих Ig повышалась [1, 12], снижалась [19], не различалась [13, 17, 18] у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми. Относительно уровня Ig в крови некурящих пациентов с ХОБЛ встретились лишь две работы. При этом среди некурящих больных в этих исследованиях были экс-курильщики [13, 19].

Цель исследования – оценка доли В-лимфоцитов в общей популяции лимфоцитов крови и определение концентрации IgA, IgE, IgG, IgM в плазме крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. К некурящим относили людей, которые выкурили менее 100 сигарет за жизнь [23]. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием производственных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте. Все курящие пациенты с ХОБЛ и здоровые курильщики имели индекс курения более 10 пачек/лет. Индекс курения рассчитывали по формуле: (стаж курения (годы) × количество выкуриваемых сигарет в день) / 20.

Критерием включения в исследование служило отсутствие симптомов обострения ХОБЛ в течение последних 2 мес. до взятия крови. Из исследования были исключены пациенты с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита, принимавшие системные глюкокортикостероиды как минимум за 2 мес. до настоящего исследования, пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Диагностика ХОБЛ, включая оценку ее степени тяжести, осуществлялась на основании критериев GOLD 2011. Преобладали пациенты со среднетяжелой и тяжелой степенью ХОБЛ.

Таблица 1

Характеристика участников исследования

| Показатель                                               | Некурящие пациенты с ХОБЛ | Курящие пациенты с ХОБЛ | Некурящие здоровые    | Курящие здоровые     |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| N                                                        | 21                        | 20                      | 20                    | 21                   |
| Возраст, годы                                            | 64,0<br>(61,0-68,0)       | 64,5<br>(62,0-67,0)     | 62,0<br>(59,0-64,5)   | 61,0<br>(59,0-63,0)  |
| Пол, м/ж                                                 | 12/9                      | 18/2                    | 3/17                  | 14/7                 |
| Статус курения (курящие/бывшие курильщики)               | –                         | 12/8                    | –                     | 13/8                 |
| Индекс курения, пачек/лет                                | 0                         | 43,2<br>(21,3-50,3)     | 0                     | 29,0<br>(20,0-37,5)  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                     | 30,8<br>(26,0-35,3)       | 25,4<br>(23,20-27,7)    | 27,0<br>(23,80-31,2)  | 28,7<br>(26,1-31,1)  |
| ОФВ <sub>1</sub> , % от должн.                           | 54,0<br>(41,0-61,0)       | 49,5<br>(35,5–65,5)     | 101,0<br>(92,0–110,0) | 96,0<br>(88,0-106,0) |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %                                | 62,0<br>(56,0-65,0)       | 56,5<br>(51,0-65,0)     | 87,5<br>(82,0-94,0)   | 85,0<br>(80,0-89,0)  |
| Прирост ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитика, % | 5,0 (3,0-6,0)             | 4,5 (3,0-6,0)           | –                     | –                    |

Примечание: данные представлены как медиана (25% - 75%).

В контрольные группы включены условно здоровые добровольцы с нормальным уровнем объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и отношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний. Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании.

Спирометрию проводили по стандартной методике на аппарате SpiroUSB с использованием программного обеспечения Spida5 («Micro Medical Limited», Великобритания) в соответствии с объединенными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [25]. Подсчет количества обострений ХОБЛ в анамнезе производили согласно классификации N. R. Anthonisen [8].

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали рано утром натощак в объеме 3-5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. К 100 мкл крови добавляли 10 мкл моноклональных антител к CD20, меченных флуоресцеинизотиоцианатом («R&D Systems», США). Образцы тщательно перемешивали и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. После инкубации эритроциты лизировали путем добавления 2 мл лизирующего раствора FACS Lysing Solution («Becton Dickinson», США). Затем образцы тщательно перемешивали и инкубировали в течение 5-7 мин в темноте. Клетки осаждали центрифугированием (2 200 об/мин, 3 мин), надосадочную жидкость сливали, а осадок встряхивали. Добавляли фосфатно-солевой буфер PBS Cell Wash («Becton Dickinson», США), процедуру отмывки повторяли 2 раза. После этого к суспензии клеток добавляли 300 мкл 1% раствора параформальде-

гида. Анализ популяций лимфоцитов выполняли на 5-канальном проточном цитометре Cytomics FC500 с использованием программного обеспечения CXP («Beckman Coulter», США). Для каждой пробы учитывали не менее 50 000 клеток.

По показателям прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания выделяли регион лимфоцитов. В пределах этого региона по маркеру CD20 рассчитывали процент В-клеток в общей популяции лимфоцитов (рис. 1).

У всех пациентов также определяли уровень IgA, IgE, IgG, IgM («Вектор-Бест», Российская Федерация) в плазме крови методом иммуноферментного анализа на иммуноферментом анализаторе «Stat Fax 3200» («Awareness Technology», США).

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Поскольку полученные данные не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили с помощью методов непараметрической статистики. Рассчитывали медиану и интерквартильный диапазон. Для сравнения данных между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Оценку взаимосвязи двух исследуемых групп выполняли вычислением коэффициента корреляции по Спирмену (*Spearman R*). Достоверными считали различия при уровне значимости *p* менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий процента CD20<sup>+</sup> В-клеток у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоро-

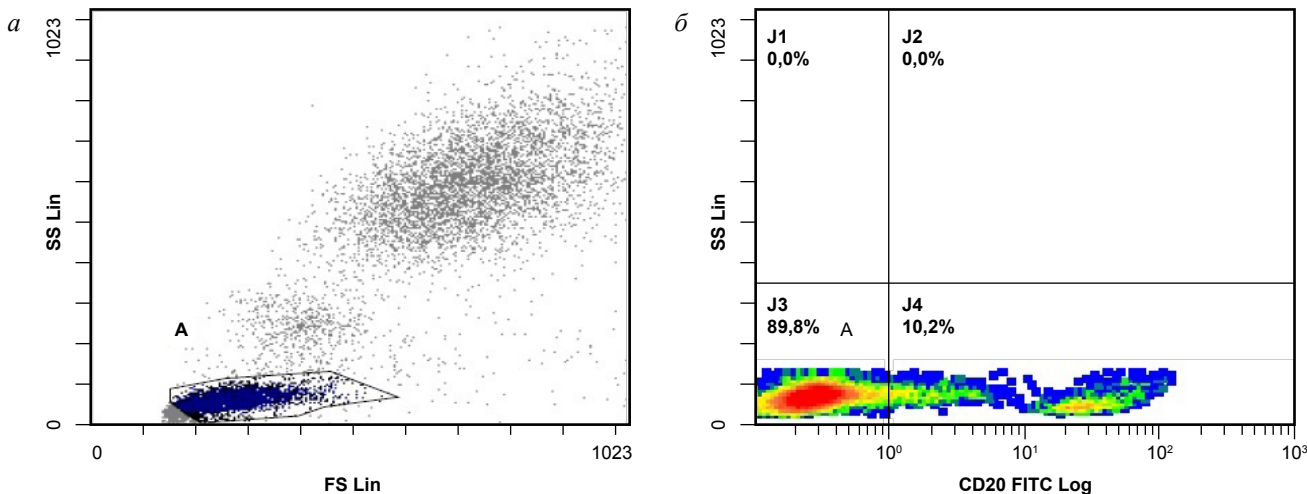


Рис. 1. Анализ В-лимфоцитов в периферической крови: а – выделение региона лимфоцитов среди клеток крови. б – определение популяции В-лимфоцитов по маркеру CD20

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ

| Цитокин    | Некурящие            |                     | Курящие              |                     |
|------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|            | ХОБЛ                 | Контроль            | ХОБЛ                 | Контроль            |
| IgA, мг/мл | 2,3 (1,7-3,8)*       | 1,6 (1,3-2,2)       | 2,4 (1,7-2,8)#       | 1,8 (1,6-2,0)       |
| IgE, МЕ/мл | 560,0 (285,0-740,0)* | 257,5 (175,0-535,0) | 540,0 (285,0-940,0)# | 285,0 (245,0-390,0) |
| IgG, мг/мл | 16,3 (14,5-19,5)     | 15,8 (13,1-18,3)    | 16,9 (13,8-20,6)#    | 12,5 (10,5-16,0)    |
| IgM, мг/мл | 1,5 (1,3-1,9)        | 1,4 (0,8-2,1)       | 1,3 (0,9-2,2)        | 1,0 (1,0-1,6)       |

Примечание: данные представлены как медиана и интерквартильный диапазон – между 25-м и 75-м перцентилями; \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми некурящими людьми; # –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми курящими людьми.

выми людьми, а также у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ (рис. 2). Это соответствует данным, полученным в других лабораториях [13, 14].

Не выявлено статистически значимых различий и доли лимфоцитов, содержащих В-клеточный рецепторный комплекс, между курящими и некурящими пациентами с ХОБЛ, а также при сравнении здоровых курильщиков и здоровых некурящих людей. Другие исследователи наблюдали снижение относительно количества В-лимфоцитов у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими пациентами с ХОБЛ [13]. Однако в изучавшуюся группу некурящих пациентов были включены экс-курильщики с длительным стажем курения. Тем самым не был соблюден принятый критерий, согласно которому к некурящим относятся выкулившие менее 100 сигарет за жизнь [23].

Концентрация общего IgE в плазме крови статистически достоверно была выше в группе курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми (табл. 2). У некурящих больных также наблюдалась более высокая

концентрация IgE, чем у некурящих здоровых людей. Другие исследователи также сообщали о существенном повышении уровня общего IgE в крови пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [1], не указав, однако, статус курения обследованных людей. Повышение концентрации общего IgE в периферической крови больных ХОБЛ может быть связано с формированием сенсibilизации в результате воздействия химических веществ, компонентов табачного дыма, производственных аэрополлютантов и инфекционных агентов [1].

У курящих пациентов с ХОБЛ обнаружена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения (рис. 3). Аналогичные данные получены другими исследователями [20]. Наличие подобной взаимосвязи указывает на то, что у курящих пациентов с ХОБЛ с увеличением стажа и интенсивности курения происходит нарастание в крови уровня общего IgE. Это позволяет предположить, что у пациентов с ХОБЛ курение усиливает секрецию IgE плазматическими клетками.

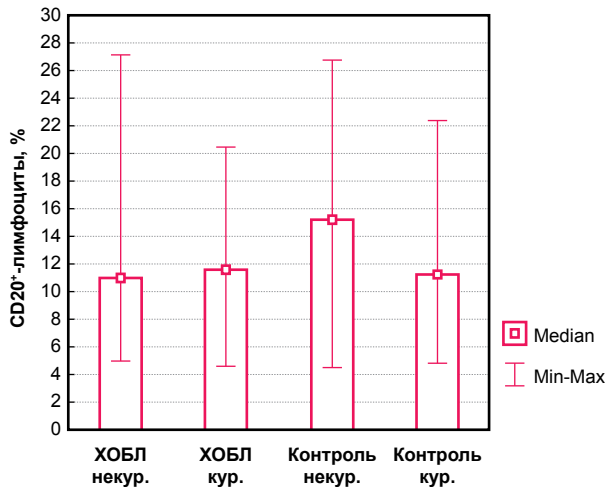


Рис. 2. Доля CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХОБЛ

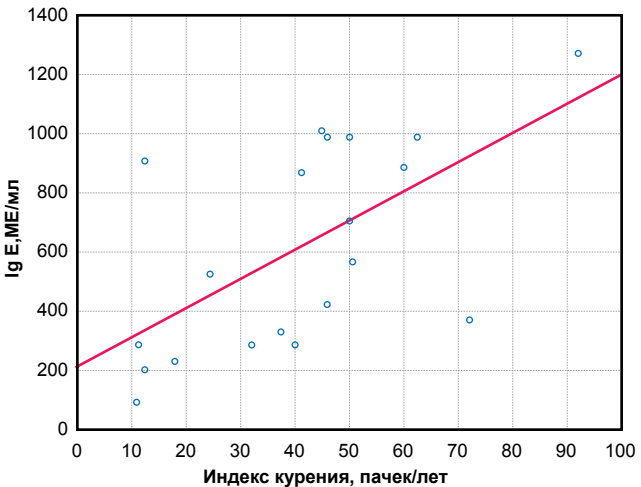


Рис. 3. Зависимость концентрации общего IgE в плазме крови от индекса курения у курящих пациентов с ХОБЛ ( $R = 0,654, p = 0,002$ )

Взаимодействие антиген-специфического IgE с антигеном происходит посредством высокоаффинного FcεRI-рецептора на мембранах тучных клеток и базофилов. Такое лиганд-рецепторное связывание является одним из способов активации этих клеток. Результатом активации является секреция биологически активных медиаторов и цитокинов. В частности, продуцируются фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-4 (IL-4), IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, CCL3 и VEGF (vascular-endothelial growth factor) [24]. Основываясь на этих данных, наблюдаемое повышение уровня общего IgE в крови пациентов с ХОБЛ опосредованно может способствовать продукции цитокинов, значимость которых в патогенезе ХОБЛ была продемонстрирована ранее [10]. Кроме того, медиаторы тучных клеток гистамин и лейкотриены способны активировать легочные макрофаги, что приводит к синтезу ими лизосомальных ферментов и провоспалительных цитокинов, причастных к развитию и течению ХОБЛ [24].

Концентрация IgA повышалась в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими людьми (табл. 2). О повышении уровня этого Ig у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ сообщают другие исследователи [7, 12].

Согласно нашим результатам, уровень IgA также оказался выше у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой некурящих людей. Такие данные были получены впервые, хотя некоторую аналогию можно встретить у тех исследователей, которые сообщили о наблюдавшемся ими существенном повышении уровня IgA у пациентов, страдающих хроническим пылевым бронхитом, по сравнению со здоровыми людьми, профессиональная деятельность которых не была сопряжена с аэрозольными факторами риска [1].

Увеличение уровня IgA в крови пациентов с ХОБЛ может повышать активность нейтрофилов, стимулировать секрецию этими клетками активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных медиаторов [21]. В свою очередь, накопление АФК, как известно, вносит существенный вклад в прогрессирование ХОБЛ [3].

Как и для вышеуказанных иммуноглобулинов, уровень IgG, согласно результатам проведенного исследования, был выше у курящих пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых курящих людей. Однако у некурящих пациентов подобные изменения отсутствовали. Об увеличении уровня IgG в крови курильщиков с ХОБЛ сообщили и другие исследователи [12]. В литературе имеются сведения о снижении уровня этого Ig у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей [19].

Однако группа некурящих пациентов с ХОБЛ в данной работе включала экс-курильщиков, что дает основание усомниться в корректности проведенного анализа.

Ig класса G способны вызывать дегрануляцию нейтрофилов, за счет этого стимулировать высвобождение ферментов, АФК, воспалительных цитокинов [6]. Ферменты нейтрофилов (эластаза, матриксные металлопротеиназы, катепсины) принимают участие в деградации практически всех компонентов внеклеточного матрикса в легочной ткани [3]. В наших экспериментах имела место положительная корреляционная связь концентрации IgG и уровня нейтрофильной эластазы у курящих пациентов с ХОБЛ ( $R = 0,742, p < 0,001$ ). Данные об уровне нейтрофильной эластазы не представлены. Эти результаты косвенно свидетельствуют в пользу влияния IgG на высвобождение ферментов нейтрофилов и, в частности, эластазы при этом заболевании.

Основная функция Ig класса M заключается в блокаде механизмов, позволяющих патогену проникать из кровяного русла в ткань [4]. Синтез антител этого класса достигает своего пика при остром инфекционном ответе [4]. У всех обследованных нами пациентов с ХОБЛ была ремиссия, что позволяет отвергнуть у них наличие острого инфекционного процесса. По всей видимости, поэтому не наблюдали различий в уровне IgM как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей. Эти результаты соответствуют данным, полученным другими исследователями [12]. Между тем о патогенетической значимости IgM косвенно свидетельствует обнаруженная умеренная прямая корреляционная связь его уровня с частотой обострений за предшествующие забору крови 12 мес. у курильщиков с ХОБЛ ( $R = 0,676, p = 0,003$ ).

## Закключение

Проведенное исследование позволило выявить неоднозначный характер изменения показателей гуморального иммунитета в периферической крови пациентов с ХОБЛ:

- независимо от фактора курения повышена концентрация IgA и IgE. У курящих больных также имеет место более высокий уровень IgG;
- у курящих пациентов с ХОБЛ имеется положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения;
- ни ХОБЛ, ни курение не сопровождаются сдвигом в периферической крови уровня IgM или доли В-лимфоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брыляева Е. В., Крюков Н. Н., Жестков А. В. Иммунологические аспекты при патологии легких // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 243-244.
2. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Лаптева И. М. Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких у городских жителей Республики Беларусь // Здоровоохранение. – 2013. – № 7. – С. 21-25.
3. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких // Воен. медицина. – 2012. – № 1. – С. 132-138.
4. Перельмутер В. М., Одинцов Ю. Н. Основная функция иммуноглобулинов класса М (IgM) – блокада преодоления бактериями гематотканевого барьера // Бюллетень сиб. мед. – 2005. – № 3. – С. 38-43.
5. Хайдуков С. В., Зурочка А. В., Черешев В. А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. – Екатеринбург, 2011. – 220 с.
6. Aaku E., Sorsa T., Wilkström M. Human immunoglobulin G potentiates superoxide production induced by chemotactic peptides and causes degranulation in isolated human neutrophils // Biochim. Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 1052, № 2. – P. 243-247.
7. Ablin R. J. The elevation of serum IgA in emphysema // Am. Rev. Respir. Dis. – 1972. – Vol. 106. – P. 283-284.
8. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106, № 2. – P. 196-204.
9. Barnes P. J. Emerging pharmacotherapies for COPD // Chest. – 2008. – Vol. 134. – P. 1278-1286.
10. Barnes P. J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 41. – P. 631-638.
11. Brandsma C. A., Hylkema M. N., Geerlings M. et al. Increased levels of (class switched) memory B cells in peripheral blood of current smokers // Respir. Res. – 2009. – Vol. 10. – P. 108.
12. Chauhan S., Gupta M. K., Goyal A. et al. Alterations in immunoglobulin & complement levels in chronic obstructive pulmonary disease // Indian J. Med. Res. – 1990. – Vol. 92. – P. 241-245.
13. de Jong J. W., van der Belt-Gritter B., Koeter G. H. et al. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function // Respir. Med. – 1997. – Vol. 91, № 2. – P. 67-76.
14. Domagała-Kulawik J., Hoser G., Dabrowska M. et al. CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> cells in systemic inflammation in COPD // Scand. J. Immunol. – 2011. – Vol. 73, № 1. – P. 59-65.
15. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. Accessed 01/12/13 at: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/)
16. Horton R. E., Vidarsson G. Antibodies and their receptors: different potential roles in mucosal defense // Front. Immunol. – 2013. – Vol. 4: 200.
17. Karnak D., Beder S., Kayacan O. et al. IgG subclass levels in ELF in COPD // Turk. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 31. – P. 235-241.
18. Miller R. D., Gleich G. J., Offord K. P. et al. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions in chronic obstructive pulmonary disease. A matched-pair study // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – Vol. 119, № 2. – P. 229-238.
19. O’Keeffe S., Gzel A., Drury R. et al. Immunoglobulin G subclasses and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1991. – Vol. 4. – P. 932-938.
20. Pesci A., Balbi B., Majori M. et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 380-386.
21. Pilette C., Durham S. R., Vaerman J. P. et al. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A role for Immunoglobulin A? // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 125-135.
22. Salvi S. S., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 733-743.
23. Shopland D. R., Hartman A. M., Gibson J. T. et al. Cigarette smoking among U.S. adults by state and region: estimates from the current population survey // J. Natl. Cancer. Inst. – 1996. – Vol. 88. – P. 1748-1758.
24. Stone K. D., Prussin C., Metcalfe D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125 (Suppl. 2). – P. S73-S80.
25. Wanger J., Clausen J. L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 511-522.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Кадушкин Алексей Геннадьевич**

УО «Белорусский государственный

медицинский университет»,

аспирант кафедры биологической химии.

220116, Республика Беларусь, г. Минск,

просп. Дзержинского, д. 83.

Тел. (375-17) 272-67-88.

E-mail: kadushkyn@gmail.com

Поступила 06.12.2013

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАСКИНТЕСТА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

А. П. АЛЕКСЕЕВ, Р. Х. ФАТЫХОВА

### EXPERIENCE WITH DIASKINTEST IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

A. P. ALEKSEEV, R. KH. FATYKHOVA

ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Казань

Опыт применения диаскинтеста (ДСТ) для массового обследования детей на наличие туберкулезной инфекции доказал рациональность метода для выявления малых форм туберкулеза у детей и подростков. Постановка пробы с ДСТ и оценка дополнительных факторов риска развития туберкулеза позволили выявить детей с высокой вероятностью развития заболевания, которым при дообследовании проводили РКТ органов грудной клетки. Новый подход к обследованию детей за счет улучшения качества выявления туберкулеза у детей и подростков привел к улучшению клинической структуры, увеличению доли малых форм туберкулеза, уменьшению доли осложненных форм туберкулеза, снижению заболеваемости деструктивным туберкулезом подростков. Однако сохраняется проблема при оценке активности туберкулезного процесса у детей с выявленными мелкими кальцинатами во внутригрудных лимфоузлах, так как положительные реакции на ДСТ регистрируют и в случаях отсутствия клинических и рентгенологических признаков активности туберкулезного процесса.

Постановка пробы с ДСТ способствует оптимизации диагностики латентной туберкулезной инфекции у детей, позволяет выявить группу детей с наибольшим риском развития туберкулеза среди лиц с монотонными туберкулиновыми пробами, способствует выявлению среди данного контингента малых форм туберкулеза.

Переход на скрининг детей школьного возраста (старше 8 лет) и подростков с применением пробы с ДСТ позволит улучшить качество диагностики туберкулезной инфекции и может быть рекомендован для внедрения в целом по Республике Татарстан.

*Ключевые слова:* диаскинтест, дети и подростки, туберкулезная инфекция.

The experience with diaskintest (DST) used to screen children for tuberculosis infection gave proof to the rationality of the technique to identify minor tuberculosis forms in children and adolescents. DST and assessment of additional risk factors for tuberculosis could detect children at high risk for the disease, who had undergone chest X-ray computed tomography before examination. The new approach to examining the children, by improving the quality of tuberculosis detection in children and adolescents, led to improved clinical pattern, the higher proportion of minor tuberculosis forms, the lower proportion of complicated tuberculosis forms, and reduced incidence of destructive tuberculosis in adolescents. However, the problem in the assessment of the activity of a tuberculous process remains in children with found minor calcinates in the intrathoracic lymph nodes because positive reactions to DST are also recorded in cases without clinical and X-ray signs of the activity of a tuberculous process.

DST promotes the optimization of diagnosis of latent tuberculosis infection in children, allows identification of a group of children at the highest risk for tuberculosis among the persons with monotonous tuberculin tests, and contributes to the detection of minor tuberculosis forms.

Transition to the screening of schoolchildren (over 8 years of age) and adolescents, by applying DST, makes it possible to improve the quality of diagnosis of tuberculosis infection and may be recommended for introduction in the Republic of Tatarstan as a whole.

*Key words:* diaskintest, children and adolescents, tuberculosis infection.

В РФ заболеваемость туберкулезом за последние 3 года снизилась на 20% [11]. В Республике Татарстан показатели заболеваемости всего населения также имеют тенденцию к снижению и составили в 2013 г. (по отчетным формам № 8) 41,8 на 100 тыс. населения, что на 21,9% ниже показателя заболеваемости 2010 г. (50,2 на 100 тыс. населения). Однако отсутствует статистически значимая тенденция к снижению распространенности фиброзно-кавернозных форм туберкулеза, что свидетельствует о накоплении резервуара туберкулезной инфекции. Число детей с первичным инфицированием (ранний период первичной туберкулезной инфекции) в Республике Татарстан за последние десятилетия увеличилось в 2 раза и составляет 1,6% всего детского населения. Этот показатель не имеет тенденции к снижению за последние 5 лет. Имеются основания полагать,

что сложившаяся эпидемическая ситуация требует совершенствования ранней диагностики и профилактики туберкулеза прежде всего у детей [10].

Основой детской противотуберкулезной службы России является профилактическая направленность – контроль за профилактикой, раннее выявление, прежде всего в наиболее угрожаемых группах риска. Работа фтизиопедиатров направлена на своевременное выявление детей и подростков в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, организацию диспансерного наблюдения детей с повышенным риском заболевания туберкулезом и предупреждение развития заболевания у них.

Наиболее актуальной задачей является получение надежного метода выявления у детей

инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) [1-3]. В нашей стране основным методом массового обследования детей на наличие туберкулезной инфекции является туберкулинодиагностика с постановкой пробы Манту с 2 ТЕ – диагностический тест для определения специфической сенсибилизации организма [6, 7]. Существующая туберкулинодиагностика сыграла огромную положительную роль в выявлении туберкулезной инфекции, однако она обладает низкой специфичностью у вакцинированных детей и не позволяет в ряде случаев отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной, активную туберкулезную инфекцию от случаев излеченного туберкулеза или инфицирования МБТ [2, 4, 8]. Низкая специфичность кожного туберкулинового теста Манту обусловлена тем, что туберкулин ППД-Л является смесью более чем 200 антигенов, полученных из микобактерий видов *Humanus* и *Bovis*, которые также находятся и в других микобактериях. Низкая эффективность пробы Манту с 2 ТЕ при проведении массового обследования детей привела к поиску новых методов выявления туберкулезной инфекции у детей [5, 9].

В НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова создан новый препарат – диаскинтест (ДСТ), представляющий собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli*, предназначенный для постановки внутрикожной пробы. С 2009 г. этот препарат стали применять в условиях противотуберкулезных учреждений, в том числе и в Республике Татарстан. Внедрение препарата проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109».

Использование ДСТ для диагностики туберкулеза в Республике Татарстан способствовало выявляемости малых форм туберкулеза у детей, улучшило клиническую структуру заболеваемости. Это явилось основанием для проведения скринингового обследования детей школьного возраста и подростков на туберкулез, которое было проведено в ряде муниципальных образований Республики Татарстан в соответствии с Приказом МЗ РТ от 05.09.2012 г. № 204 «О внедрении аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении для оптимизации диагностики туберкулезной инфекции среди учащихся школ в Республике Татарстан».

Существующая в РФ традиционная химиопрофилактика туберкулеза оказалась недостаточно эффективной [3], в том числе и в связи с регистрируемым высоким уровнем лекарственной устойчивости МБТ среди больных туберкулезом. Все это обосновывает необходимость выработки дифференцированного подхода к проведению

превентивного лечения с учетом факторов, которые определяют наибольшую вероятность инфицирования и заболевания туберкулезом. Дифференцированный подход к проведению превентивного лечения в группе риска с учетом результатов применения ДСТ позволил снизить заболеваемость детей, состоящих на диспансерном учете по VIA, VIB, VIB группам диспансерного учета, по Республике Татарстан в 3,1 раза (за период с 2010 по 2013 г. с 107,0 до 33,6 на 100 тыс. населения).

Цель исследования – оценить роль пробы с ДСТ в диагностике туберкулеза у детей, в том числе и при массовых осмотрах на туберкулез, выявить диагностические возможности ДСТ в определении активности туберкулеза органов дыхания у детей.

## Материалы и методы

Проведенное исследование состояло из двух этапов.

### **Первый этап исследования**

В условиях общей лечебной педиатрической сети в ряде муниципальных образований Республики Татарстан в IV квартале 2012 г. и IV квартале 2013 г. обследованы на наличие туберкулезной инфекции с применением ДСТ 54 587 детей школьного возраста и 23 182 подростка. Детям и подросткам, включенным в исследование в 2012 г. (39 983 человек), проводили пробу с ДСТ и пробу Манту с 2 ТЕ (одномоментное сплошное исследование), детям и подросткам, включенным в исследование в 2013 г. (37 786 человек), – только пробу с ДСТ.

При выявлении положительной реакции на ДСТ дети были обследованы в условиях противотуберкулезного диспансера с проведением РКТ-обследования. В случаях выявления сомнительной реакции на ДСТ РКТ-обследование назначали при наличии дополнительных факторов риска (выявленный контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующих заболеваний, социальные показания, выраженная чувствительность к туберкулину и др.).

### **Второй этап исследования**

Проведен анализ методов выявления, изучена клиническая и возрастная структура детей с активными формами туберкулеза, выявленных в 2012-2013 гг. В исследование включен 161 человек в возрасте 0-17 лет. Всем детям и подросткам, включенным в исследование, при взятии на учет, кроме стандартных методов исследования, выполняли пробу с ДСТ.

Дети распределились по возрасту: 1-2 года – 10 (6,2%) человек; 3-6 лет – 38 (23,6%); 7-14 лет – 59 (36,7%); 15-17 лет – 54 (33,5%).

Распределение больных по клиническим формам представлено в таблице. Согласно

представленным данным, в клинической структуре заболевших туберкулезом детей преобладал туберкулез внутригрудных лимфоузлов, у подростков – инфильтративный туберкулез.

Из числа случаев выявленного туберкулеза органов дыхания у 86 (85,2%) детей и 26 (48,2%) подростков заболевание обнаружено при РКТ-обследовании (при отсутствии патологических изменений при стандартном рентгенологическом обследовании), которое проводили в связи с выявленной положительной реакцией на ДСТ.

Результаты и обсуждение

В результате скринингового обследования детей с проведением пробы с ДСТ отмечены положительные реакции у 0,9% обследованных, сомнительные реакции – у 0,6%, отрицательные реакции – у 98,5% обследованных. Положительные реакции на ДСТ чаще выявляли у подростков (1,1%), реже – у учащихся начальных классов (0,8%).

При одновременной постановке пробы с ДСТ и пробы Манту с 2 ТЕ положительные реакции на ДСТ выявлены у 6,3% детей на фоне нарастания чувствительности к туберкулину или гиперергической реакции, в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции – у 4,4%. У ранее инфицированных детей без нарастания чувствительности к туберкулину положительная реакция на ДСТ обнаружена в 1,5% случаев. Эти дети составили 57,7% от всех случаев положительных реакций на ДСТ, выявленных при массовом обследовании школьников.

В ходе обследования детей с положительной и сомнительной реакцией на ДСТ данных за туберкулез органов дыхания (активный и неактивный) при стандартном рентгенологическом обследовании не обнаружено. Однако в ходе проведенного в 2012 г. РКТ-обследования детей с положительной реакцией на ДСТ выявлены 3 детей и один подросток с туберкулезом органов дыхания (IБ группа диспансерного учета); 12 детей и один подросток взяты на учет по IIIА

группе диспансерного учета (с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов в фазе обызвествления без сохранения активности). Выявляемость туберкулеза (активного и неактивного) среди детей и подростков с положительной реакцией на ДСТ при массовом обследовании составила 4,7%.

При дообследовании в условиях противотуберкулезного диспансера детей и подростков после проведенного массового скрининга с применением ДСТ, проведенном в 2013 г., взяты на учет по IБ группе диспансерного учета 3 детей и 3 подростка с туберкулезом органов дыхания, 8 детей – по IIIА группе с туберкулезом внутригрудных лимфоузлов в фазе обызвествления без сохранения активности. Выявляемость туберкулеза (активного и неактивного) среди детей и подростков с положительной реакцией на ДСТ при проведенном массовом скрининге (2013 г.) составила 4,1%.

Пациенты в возрасте 0-17 лет, выявленные с активными формами туберкулеза в 2012-2013 гг. (161 человек), имели положительные реакции на ДСТ при взятии на учет в 95,3% (дети 0-14 лет) и 96,3% случаев (подростки 15-17 лет). Гиперергические реакции на ДСТ регистрировали у 62,7% детей и 50% подростков (из числа положительных). Отрицательные реакции на ДСТ зарегистрированы у 5 (4,7%) детей. У одного ребенка была милиарная форма туберкулеза, у 4 детей – внелегочные локализации туберкулеза, подтвержденные гистологически. У 2 (3,7%) подростков также отмечали отрицательные реакции на пробу с ДСТ. Из них у одного подростка – мигранта из Таджикистана – диагностировали инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, у другого – туберкулезу легкого, состояние после операции.

Выводы

1. ДСТ при массовом обследовании детей на наличие туберкулезной инфекции способствует оптимизации диагностики туберкулеза у детей школьного возраста и выявлению детей с латентной туберкулезной инфекцией.

Таблица

Клиническая структура заболеваемости туберкулезом детей и подростков (2012-2013 гг.) в Республике Татарстан

| Клинические формы                   | Дети 0-14 лет, абс./% | Подростки 15-17 лет, абс./% |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Туберкулез внутригрудных лимфоузлов | 70 /65,4              | 2 /3,7                      |
| Первичный туберкулезный комплекс    | 11/10,3               | –                           |
| Инфильтративный туберкулез          | 7 /6,6                | 37/68,5                     |
| Очаговый туберкулез                 | 12/11,2               | 14/25,9                     |
| Диссеминированный туберкулез        | 1/0,9                 | –                           |
| Туберкулема легких                  | –                     | 1/1,9                       |
| Внелегочные формы туберкулеза       | 6 /5,6                | –                           |
| Всего                               | 107                   | 54                          |

2. Учитывая, что ДСТ позволяет выявить группу с наибольшим риском развития туберкулеза и нуждающихся в дальнейшем дообследовании среди ранее инфицированных детей, рационально массовый скрининг детей школьного возраста и подростков проводить с применением ДСТ, особенно среди лиц, ранее инфицированных.

3. ДСТ обладает высокой чувствительностью при туберкулезе органов дыхания у детей в активной фазе и в стадии клинического излечения, позволяет выявить малые формы туберкулеза на фоне нормергических туберкулиновых проб без нарастания чувствительности к туберкулину. Однако информативность ДСТ в оценке активности туберкулеза у детей ограничена, так как положительные реакции на ДСТ регистрируются и в случаях отсутствия (клиническое, лабораторное, рентгенологическое) активности туберкулезного процесса.

Целесообразно дальнейшее изучение применения пробы с ДСТ для оценки активности туберкулезного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. и др. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез // Туб. – 2013. – № 6. – С. 7-8.
2. Барышникова Л. А., Лебедева Н. О., Каткова Л. И. и др. Выявление туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети // XXII Нац. конгресс по болезням органов дыхания, 2012.
3. Барышникова Л. А., Лебедева Н. О., Каткова Л. И. и др. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области // Туб. – 2012. – № 11. – С. 17-31.
4. Валиев Р. Ш., Фатыхова Р. Х. Роль пробы «Диаскинтест» в оценке активности туберкулеза и эффективности лечения

у детей // Матер. I Конгр. нац. ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». – 2012. – С. 174-176.

5. Долженко Е. Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туб. – 2012. – № 9. – С. 31-36.

6. Красильников И. В., Кисличкин Н. Н., Зазимко Л. А. Развитие профилактики и диагностики туберкулеза // Науч.-практич. конф. «Эффективность методом решения и выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения». – Владивосток, 2013. – С. 41-43.

7. Моисеева Н. Н., Аксенова В. А., Одинец В. С. Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ // Туб. – 2014. – № 2. – С. 45-52.

8. Мотанова Л. Н., Коваленко Г. Е., Попова Ю. В. Опыт применения Диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией // Туб. – 2013. – № 9. – С. 37-42.

9. Слогодкая Л. В., Кочеткова Я. А., Филиппов А. В. Диаскинтест – новый метод выявления туберкулеза // Туб. – 2013. – № 5. – С. 39-46.

10. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков В. А. и др. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 20-24.

11. Шилова М. В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков // Актуал. вопр. диагностики туберкулеза. – 2014. – С. 12-21.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Алексеев Алексей Петрович**

ГАУЗ «Республиканский клинический  
противотуберкулезный диспансер»,  
420049, г. Казань, ул. Шалапина, д. 20.  
E-mail: Guz.Rkpd@tatar.ru

Поступила 05.05.2014

## МОРФОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЧЕТАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

А. М. МИХАЙЛОВСКИЙ<sup>1</sup>, Л. Н. ЛЕПЕХА<sup>2</sup>, В. В. ЕРОХИН<sup>2</sup>

### MORPHOLOGY OF TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION: POSTMORTEM DATA

A. M. MIKHAILOVSKY<sup>1</sup>, L. N. LEPEKHA<sup>2</sup>, V. V. EROKHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Изучена патоморфология туберкулеза у 129 умерших больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и 50 больных с остро прогрессирующими формами заболевания (группа сравнения). Морфологическая картина в легких и других внутренних органах при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции зависит от первичности поражения и отражает прогрессирующий характер специфического воспаления. В группе ТБ-ВИЧ в легких всегда сохраняются признаки ранее существовавшего специфического процесса с очагами фиброза и гиалиноза, слабо или умеренно выраженной гранулематозной реакции с наличием эпителиоидных клеток. Прогрессирование туберкулезного процесса осуществляется за счет лимфогематогенной и бронхогенной диссеминаций. Для группы ВИЧ-ТБ характерны преобладание экссудативно-альтеративных изменений, отсутствие признаков отграничения и организации гнойно-некротических фокусов воспаления, не имеющих признаков специфичности в легких и других внутренних органах. Прогрессирование туберкулезного воспаления происходит преимущественно за счет гематогенной диссеминации. Во всех наблюдаемых группах имеет место лимфаденопатия, которая в группе ТБ-ВИЧ проявляется казеозным некрозом, а в группе ВИЧ-ТБ – реактивной гиперплазией.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, гранулематозная реакция, казеозный некроз, генерализованный туберкулез.

The pathomorphology of tuberculosis was studied in 129 deceased patients with concomitant HIV infection and in 50 patients with acutely progressive forms of the disease (a comparison group). In tuberculosis concurrent with HIV infection, the morphological pattern in the lung and other viscera depends on the primacy of a lesion and reflects the progressive pattern of specific inflammation. In the TB-HIV group, the signs of a pre-existing specific process with foci of fibrosis and hyalinosis, a mild or moderate granulomatous reaction with epithelioid cells always persist in the lung. The tuberculous process progresses due to lymphohematogenic and bronchogenic dissemination. The HIV-TB group is characterized by the preponderance of exudative and alterative changes, the absence of signs of separation and organization of inflammatory pyonecrotic foci having no signs of specificity in the lung and other viscera. Progression of tuberculous inflammation occurs mainly by hematogenic dissemination. In all the observed groups, there is lymphadenopathy that appears as caseous necrosis in the TB-HIV group and reactive hyperplasia in the HIV-TB group.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, granulomatous reaction, caseous necrosis, generalized tuberculosis.

Одной из ведущих причин замедления темпов снижения заболеваемости туберкулезом является высокий риск его развития у лиц с ВИЧ-инфекцией [4, 9]. Распространенность ВИЧ-инфекции в Российской Федерации приводит к увеличению числа больных с поздними стадиями болезни, у которых туберкулез как вторичное заболевание достигает 75-80%, госпитальная летальность – 85-89% [2, 4, 8]. Атипично протекающие вторичные инфекции, включая туберкулез, у больных с тяжелым иммунодефицитом часто не верифицируются при жизни и представляют определенные трудности для регистрации при патолого-анатомическом исследовании [7, 10].

В научной литературе имеются данные о тканевых и клеточных реакциях в легких и других внутренних органах, имеющих место при развитии остро прогрессирующего туберкулезного процесса, что сегодня широко используют в диагностических и прогностических це-

лях [3, 5, 6]. Реже рассматривают особенности морфологических проявлений этого заболевания у больных с первичным поражением органов ВИЧ-инфекцией [1, 2, 4, 8]. Практически отсутствуют данные о патоморфологии и структуре клинических форм туберкулеза у пациентов, у которых ВИЧ-инфекция присоединяется к уже имеющемуся специфическому воспалению [6]. Высокая смертность больных с сочетанной патологией, необходимость своевременной диагностики процессов делают актуальным изучение особенностей проявления туберкулеза легких и других внутренних органов с учетом первичности развития инфекционного процесса.

Цель исследования – изучить патоморфологию туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и провести сравнительный анализ особенностей коинфекции в легких и других внутренних органах в зависимости от первичности инфицирования.

## Материалы и методы

Проведено патоморфологическое исследование 129 пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, находившихся на лечении и умерших в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2006 по 2011 г. Диагноз туберкулеза был верифицирован прижизненно в результате клинико-рентгенологического обследования, применения туберкулиновых проб, бактериоскопического и культурального исследований мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) с определением их лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Посмертно диагноз подтверждался гистологически и методом посева патологического материала из пораженных органов на плотные питательные среды.

Верификацию ВИЧ-инфекции выполняли на основании результатов исследования сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга. Основными критериями в оценке иммунного статуса больного являлись уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и определение HIV-1 РНК ВИЧ в крови. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции (приказ МЗ с СР № 166 от 17.03.2006 г.). Все больные имели ВИЧ-инфекцию в стадии вторичных заболеваний, из них 4А стадия была у 10 человек, 4Б – у 40, 4В – у 59, а 5-я стадия – у 20 больных.

Группа сочетанной патологии включала 112 (86,8%) мужчин и 17 (13,2%) женщин в возрасте от 20 до 39 лет. Все пациенты с коинфекцией были разделены на две группы по первичности поражения. Первая группа – больные, у которых ВИЧ-инфекция развилась на фоне предсуществующего туберкулеза (ТБ-ВИЧ,  $n = 34$ ). Вторую группу составили больные с ВИЧ-инфекцией, у которых на разных ее стадиях присоединился туберкулез (ВИЧ-ТБ,  $n = 95$ ). В группу сравнения (ТБ,  $n = 50$ ) включены больные с остро прогрессирующим фиброзно-кавернозным (ФКТ, 44%), диссеминированным туберкулезом (ДТЛ, 42%) и казеозной пневмонией (КП, 14%); 42 (84%) мужчин и 8 (16%) женщин в возрасте от 40 лет до 51 года. Во всех группах преобладали мужчины трудоспособного возраста, городские жители, имеющие низкую приверженность к лечению, с проявлениями алкоголизма и наркомании в анамнезе.

Проведенное исследование включало: вскрытие умерших больных, описание макро- и микроскопических изменений внутренних органов, гистологическое, бактериологическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследования патологического материала. Кусочки внутренних органов после фиксации в 10% нейтральном

формалине заключали в парафиновые блоки. Готовые срезы окрашивали гематоксилин-эозином по Ван Гизону и по Циллю – Нельсону [для выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ)].

## Результаты и обсуждение

Согласно нашим наблюдениям, средняя продолжительность жизни пациентов группы ТБ-ВИЧ после выявления у них ВИЧ-инфекции составляла 4 года, а в группе ВИЧ-ТБ после диагностики туберкулеза – около одного года. Ведущей клинической формой туберкулеза в обеих группах на 4-й стадии ВИЧ-инфекции являлся генерализованный туберкулез при его преобладании в группе ВИЧ-ТБ (71,4% против 53,8% в группе ТБ-ВИЧ). ФКТ в группе ТБ-ВИЧ встречался в 30,7% случаев, а ДТЛ и КП с одинаковой частотой – 7,7%.

При гистологическом исследовании органов дыхания у пациентов группы ТБ-ВИЧ выявлено сохранение признаков ранее существующего специфического процесса с наличием инкапсулированных очажков казеозного некроза и фиброза в легочной ткани, втянутых рубцов в области верхушек, утолщений и/или кальцинозом плевры, облитерацией плевральных полостей различной степени выраженности. Во всех наблюдениях специфический процесс в легких являлся двусторонним и проявлялся в виде ФКТ и ДТЛ с прогрессированием по типу КП. Диссеминация очагов некроза в легочной ткани – преимущественно средне- и крупноочаговая с выраженным слиянием очагов в обширные поля казеоза. Гистологическое исследование выявляет сохранение слабой продуктивной клеточной реакции в виде небольших скоплений макрофагов с единичными эпителиоидными клетками и гигантскими многоядерными макрофагами типа инородных тел и/или Пирогова – Лангханса. Эпителиоидно-клеточные гранулемы немногочисленны, с наличием центральных некрозов и слабовыраженными признаками организации по периферии. Реакции отграничения специфического воспаления выражены главным образом в виде рыхлых, хаотично расположенных коллагеновых волокон вокруг полостей распада (рис. 1а). Фиброзные каверны в случаях прогрессирующего ФКТ окружены неспецифической грануляционной тканью и содержат по периферии воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из мононуклеаров. Имеются также отдельные скопления нейтрофильных гранулоцитов. Выявляются острые пневмонические каверны со слабо выраженной клеточной реакцией на периферии. Часто отмечается специфическое поражение бронхов (рис. 1а). При окраске гистологических препаратов по Циллю – Нельсону в области пневмониогенных каверн определяются обильные скопления КУМ.

Во всех наблюдениях у больных группы ТБ-ВИЧ выявлены признаки гипертензии малого круга кровообращения. Стенки сосудов отечны, просвет сужен, обнаружены периваскулярный склероз, скопления гемосидерофагов. Структурно-функциональные нарушения респираторного отдела отражали развитие дис- и ателектаза, эмфиземы, очагового внутриальвеолярного отека. В ряде случаев (15-19%) туберкулезное воспаление в легочной ткани сочеталось с неспецифическими изменениями, характерными для бактериальной инфекции.

Характерной особенностью пациентов группы ТБ-ВИЧ является вовлечение в патологический процесс лимфатических узлов грудной полости с субтотальным казеозным некрозом паренхимы и наличием большого количества КУМ при окраске по Цилю – Нельсону. Выявлено поражение околотрахеальных (15%), нижних и верхних трахеобронхиальных (68%), бронхолегочных (34%) и внутрилегочных (12%) лимфатических узлов, бактериологическое исследование которых на МБТ всегда дает положительный результат. Генерализация туберкулезного воспаления у 80% больных этой группы проявляется в основном поражением селезенки как результат лимфогематогенной диссеминации специфического процесса. В селезенке определяются множественные фокусы казеозного некроза, расположенные в разных отделах органа, в основном периваскулярно (рис. 1б). В 4% случаев выявлен туберкулезный менингоэнцефалит, подтвержденный бактериологически.

В исследуемой группе ВИЧ-ТБ преобладает генерализованный туберкулез – 67 (71,3%) наблюдений, в остальных случаях диагностирован ДТЛ – 11 (11,5%), КП – 10 (10,5%) и милиарный туберкулез – 7 (7,3%). Двустороннее поражение легких специфическим процессом во всех случаях

происходит в виде милиарной или мелкоочаговой диссеминации с преобладанием в паренхиме альтеративно-экссудативных тканевых реакций.

Это определяет отсутствие характерных для туберкулеза признаков отграничения и организации очагов специфического воспаления, волнообразного течения процесса. Очаги поражения гистологически однотипны и повсеместно имеют вид периваскулярных гнойно-некротических фокусов. Они не содержат типичных эпителиоидно-клеточных гранул с клетками Пирогова – Лангханса и выраженным лимфоцитарным валом. При окраске некротических очагов по Цилю – Нельсону в них выявляется большое количество КУМ, в том числе в виде кокков. Очаги возникают в месте колонизации микобактерий с формированием клеточных инфильтратов из полиморфно-ядерных лейкоцитов с дальнейшим расплавлением некроза и формированием микроабсцессов. По периферии очагов неспецифическая грануляционная ткань не выражена, в полостях альвеол преобладал гомогенный эозинофильный экссудат.

О выраженных нарушениях микроциркуляции у больных ВИЧ-ТБ свидетельствует выявление в легких различного вида васкулитов: эндovasкулита, панваскулита, тромбоваскулита. Эти воспалительные изменения преобладают в сосудах среднего и мелкого калибра и определяют развитие в 62,6% случаев деструктивных нарушений респираторного отдела, характерных для диффузного альвеолярного повреждения, подробно рассмотренного в специальном исследовании [7]. Формирование гиалиновых мембран в группе ВИЧ-ТБ (рис. 2а) наблюдали в 42% случаев, тогда как при ТБ-ВИЧ – только в 8%, а при ТБ – в 2% случаев.

Генерализация туберкулеза в группе ВИЧ-ТБ проявляется выраженной гематогенной диссеми-

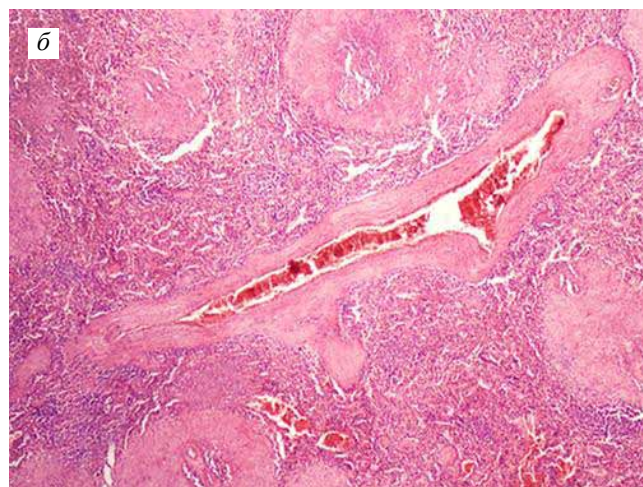
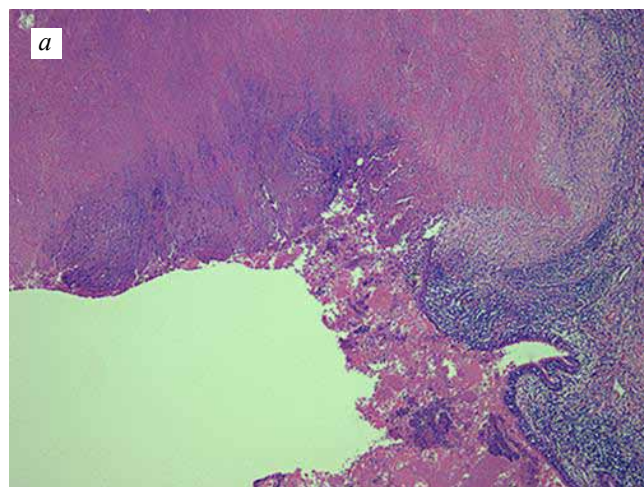


Рис. 1. Особенности морфологии туберкулеза в группе ТБ-ВИЧ. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ : а – прогрессирование ФКТ, острая пневмониогенная каверна со слабовыраженными признаками отграничения, прорывом казеозных масс в просвет бронха; б – множественные фокусы казеозного некроза в селезенке

нацией с формированием во внутренних органах множественных однотипных периваскулярных фокусов некроза. Частота поражения различных органов заметно варьирует. Так, туберкулез лимфатических узлов грудной полости составляет 80,2%, селезенки – 60,4%, периферических лимфоузлов – 53,8%, почек – 51,6%, головного мозга и его оболочек – 48,3%, печени – 20,8%, кишечника – 10,9%. Характерным признаком является одновременное поражение лимфатических узлов как грудной, так и брюшной полостей. При их гистологическом исследовании выявляется лимфоаденопатия с обеднением лимфоидной ткани, частичной или полной редукцией фолликулов, реактивной гиперплазией гистиоцитарных элементов и ангиоматозом. Казеозный некроз выявляется значительно реже, чем в группе ТБ-ВИЧ, в виде небольших фокусов, в которых при окраске по Цилю – Нельсону обнаруживали скопления КУМ в 49% случаев, а по данным посева на МБТ – в 61,5% случаев. Поражение кишечника характеризуется спаечным процессом в брюшной полости с наличием или отсутствием множественных язвенных дефектов слизистой.

Туберкулезные менингиты и энцефалиты в данной группе умерших больных проявлялись отеком, скудной лимфоидной инфильтрацией и полнокровием сосудов оболочек головного мозга (рис. 2б). Характерными являются развитие васкулитов и особенно тромбоваскулитов, а также формирование ишемических инфарктов вещества головного мозга. Подтверждением специфической природы процесса является проведение бактериологического и молекулярно-генетического исследований с выявлением МБТ.

Характерной особенностью группы ВИЧ-ТБ является частое сочетание данной патологии с поражением легких и других органов смешан-

ной микрофлорой. Так, в этой группе выявлены: пневмоцистная пневмония (12% случаев), бактериальная пневмония (24%), криптококкоз (8%) и ЦМВ-пневмония (9%). При пневмоцистной пневмонии в просвете альвеол обнаруживается характерный гомогенный пенный эозинофильный экссудат, содержащий чистые и вегетативные формы возбудителя, единичные макрофаги и нейтрофилы. Обращает внимание воспалительная инфильтрация стенок альвеол поли- и мононуклеарами (рис. 3а). При бактериальной пневмонии просветы альвеол заполнены полиморфно-ядерными лейкоцитами, отмечается выраженное полнокровие сосудов (рис. 3б). Легочный криптококкоз проявляется скоплениями криптококков в составе клеточных инфильтратов респираторного отдела в виде дрожжевой (несовершенной) фазы (рис. 3в). Для ЦМВ-пневмонии характерно наличие гигантского клеточного метаморфоза альвеолярного и бронхиального эпителия (так называемый «совиный глаз»), а также интерстициальный фиброз (рис. 3г).

Таким образом, проведенное патоморфологическое исследование выявило схожесть морфологической картины туберкулезного воспаления у пациентов группы ТБ-ВИЧ и больных с прогрессирующими формами туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Отличия касаются степени выраженности процессов отграничения фокусов специфического воспаления и развития эпителиоидно-клеточных гранул, характера поражения лимфатических узлов и генерализации туберкулезного процесса в других органах.

Морфологическая картина в легких и других органах при сочетанной патологии ВИЧ-ТБ не имеет выраженной специфичности и развивается с преобладанием экссудативно-альтеративных изменений, отсутствием признаков отграничения фокусов некроза, дополнительным

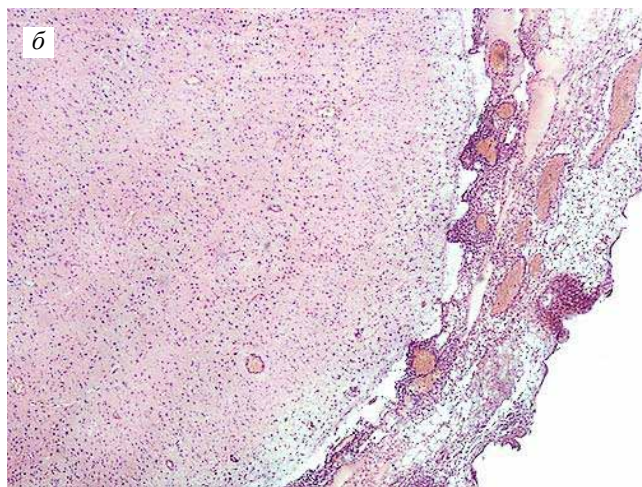
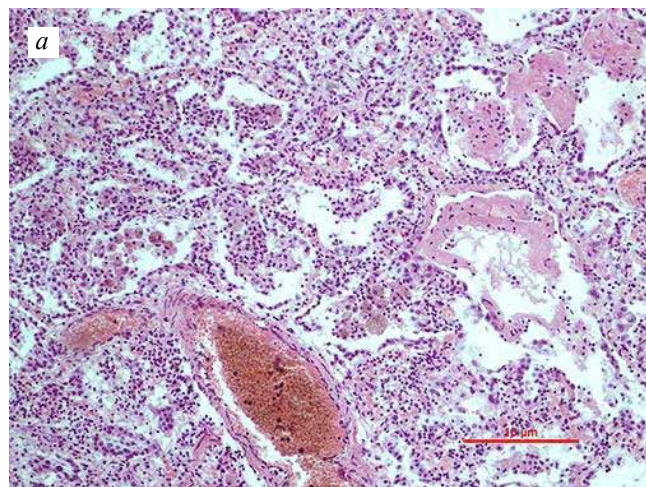


Рис. 2. Особенности морфологии туберкулеза в группе ВИЧ-ТБ. Окраска гематоксилином и эозином: а – прогрессирование диссеминированного туберкулеза легких с формированием гиалиновых мембран и признаками тромбоваскулита,  $\times 400$ ; б – отек мягкой мозговой оболочки со скудной лимфоидной инфильтрацией, полнокровием сосудов и признаками тромбоваскулита,  $\times 200$

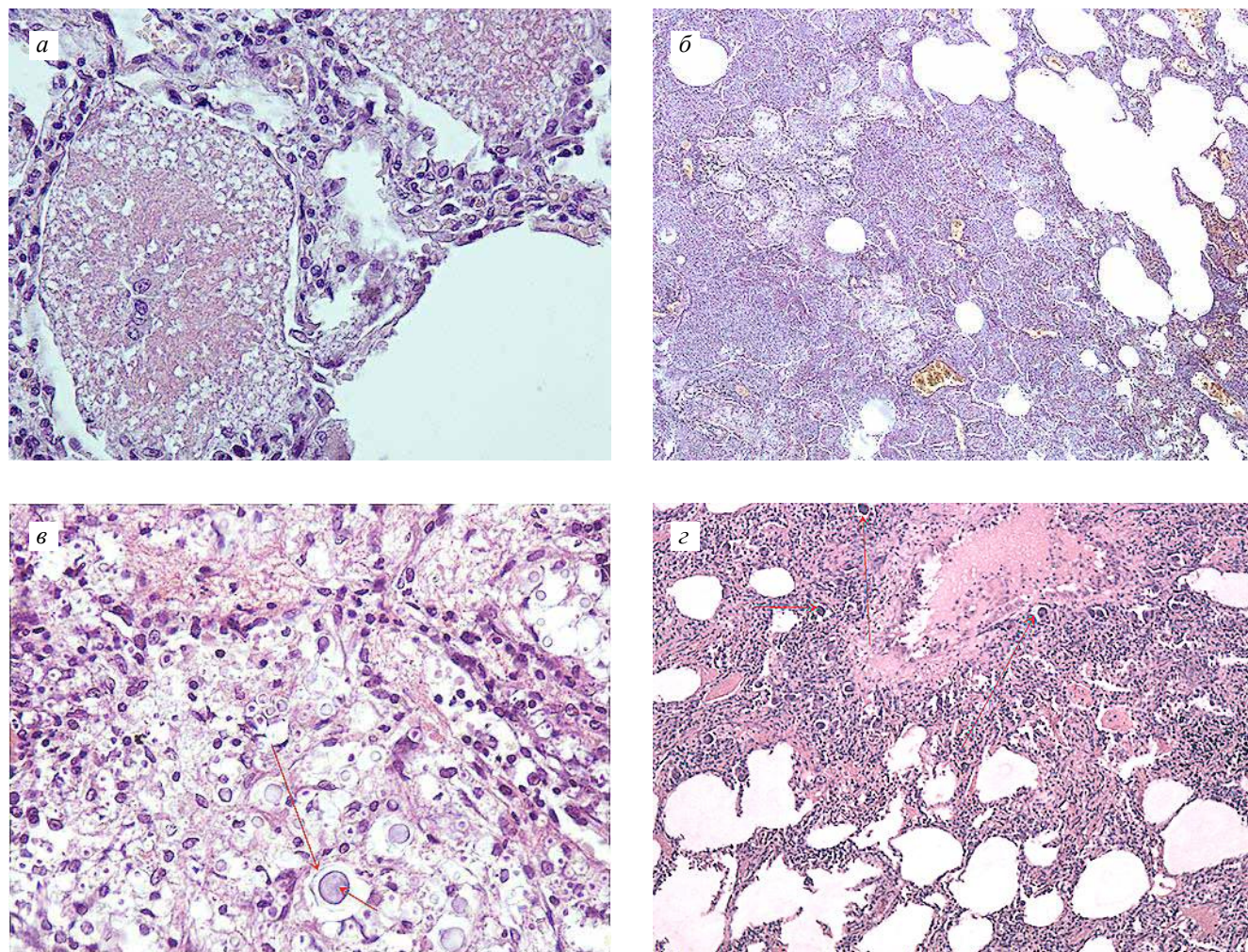


Рис. 3. Морфологические особенности легких при вторичных инфекционных заболеваниях в группе ВИЧ-ТБ. Окраска гематоксилином и эозином: а – гомогенный пенистый эозинофильный экссудат, содержащий цисты в просвете альвеол,  $\times 400$ ; б – участок легочной ткани с микроабсцедированием, наличием полиморфно-ядерных лейкоцитов в просвете альвеол,  $\times 200$ ; в – криптококки в составе клеточного инфильтрата респираторного отдела,  $\times 400$ ; г – гигантоклеточный метаморфоз альвеолярного и бронхиального эпителия при ЦМВ-пневмонии,  $\times 200$

присоединением различных бактериальных и вирусных инфекций. Неспецифичность морфологической картины внутренних органов и сочетание иногда нескольких инфекционных патологий у пациентов данной категории требует применения микробиологических методов верификации МБТ с обязательной окраской гистологических срезов по Цилю – Нельсону.

### Заключение

Ведущей клинической формой туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является генерализованный туберкулез со значительным его преобладанием в группе ВИЧ-ТБ (71,4%), где остальные 28,6% наблюдений составляет ДТЛ. В группе ТБ-ВИЧ генерализованный туберкулез составляет 53,8%, а, наряду с ДТЛ (24,9%), определяются также ФКТ (17,5%) и КП (3,8%).

Морфологическая картина в легких и других внутренних органах при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции зависит от первичности поражения и отражает прогрессирующий характер специфического воспаления. В группе ТБ-ВИЧ у больных в легких всегда сохраняются признаки ранее имевшего место специфического процесса с очагами фиброза и гиалиноза, слабо или умеренно выраженной гранулематозной реакции с наличием эпителиоидных клеток. Прогрессирование туберкулезного процесса осуществляется за счет лимфогематогенной и бронхогенной диссеминаций. Для пациентов группы ВИЧ-ТБ характерны преобладание экссудативно-альтеративных изменений, отсутствие признаков отграничения и организации гнойно-некротических фокусов воспаления, не имеющих признаков специфичности в легких и других внутренних органах. Прогрессирование туберкулезного воспаления происходит преимущественно за счет гематогенной диссеминации.

Характерной особенностью больных группы ТБ-ВИЧ является вовлечение в туберкулезный процесс лимфатических узлов грудной полости (особенно нижних трахеобронхиальных) с формированием субтотального казеозного некроза и всегда положительным результатом при бактериологическом исследовании на МБТ. Для больных ВИЧ-ТБ характерна лимфаденопатия лимфоузлов грудной, брюшной полостей с обеднением лимфоидной ткани, редукцией фолликулов, реактивной гиперплазией гистиоцитарных элементов и ангиоматозом. Казеозный некроз определяется относительно редко, хотя высеваемость МБТ достигает 60%.

Морфологические изменения органов дыхания при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции в значительной степени зависят от наличия сопутствующих бактериальных и вирусных поражений, что практически всегда наблюдается в группе ВИЧ-ТБ и значительно реже в группе ТБ-ВИЧ (49%) и ТБ (19%). Прогрессирование туберкулеза и сопутствующих инфекций отражается на состоянии сосудистого русла внутренних органов, особенно легкого, в респираторном отделе которого имеются признаки диффузного альвеолярного повреждения различной степени выраженности. Формирование гиалиновых мембран в группе ВИЧ-ТБ наблюдается в несколько раз чаще, чем в группе ТБ-ВИЧ, и особенно ТБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева И. Ю., Демихова О. В., Кравченко А. В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. – Издание первое. – М.: НЬЮ ТЕРРА, 2010. – 164 с.
2. Батыров Ф. А., Фролова О. П., Жукова Г. Н. и др. Контингент ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в противотуберкулезном учреждении // Пробл. туб. – 2003. – № 5. – С. 6-9.
3. Ерохин В. В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Туб. – 2009. – № 11. – С. 3-8.
4. Ерохин В. В., Корнилова З. Х., Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Пробл. туб. – 2005. – № 10. – С. 20-28.
5. Лепеха Л. Н. Макрофаги легких // Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В. В. Ерохина и Л. К. Романовой. – М.: Медицина, 2000. – С. 234.
6. Михайловский А. М. Особенности клинимо-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.
7. Михайловский А. М., Лепеха Л. Н., Сазыкин В. Л. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остро прогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. – 2013. – № 2. – С. 56-61.
8. Фролова О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинимо-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туб. – 2002. – № 6. – С. 30-33.
9. Фролова О. П., Шинкарева И. Г., Новоселова О. А. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации – фактор, замедляющий снижение заболеваемости туберкулезом // Медицинский альянс. – 2013. – № 1. – С. 50-55.
10. Global Tuberculosis Control: A short update to the 2009 report WHO/NTM/TB 209.426 ISBN 978 924 159886 6.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Михайловский Алексей Модестович**  
Оренбургский областной клинический  
противотуберкулезный диспансер,  
кандидат медицинских наук,  
заведующий патолого-анатомическим отделением.  
460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6.  
Тел.: 8 (3532) 32-83-43.  
E-mail: michailovsky2007@yandex.ru

Поступила 03.02.2014

## ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ САРКОИДОЗА

Б. Т. ВЕЛИЧКОВСКИЙ

### DEBATABLE PROBLEMS OF THE ETIOLOGY OF SARCOIDOSIS

В. Т. VELICHKOVSKY

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва

В опубликованном в 1999 г. консенсусе по саркоидозу Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS) и Всемирной ассоциации саркоидоза (WASOA) это заболевание относится к числу доброкачественных, системных, хронических интерстициальных процессов, характеризующихся развитием в органах и тканях продуктивного воспаления и эпителиоидно-клеточных гранулем, претерпевающих фиброзирование или рассасывание. Чаще всего поражаются легкие и внутригрудные лимфатические узлы.

Этиология саркоидоза неизвестна.

Результаты многолетних исследований Центрального НИИ туберкулеза РАМН указывают на наличие связи саркоидоза с туберкулезом [7]. У 51% больных саркоидозом в крови, мокроте или бронхоальвеолярном лаваже с помощью специальной окраски и люминесцентной микроскопии выявлены зернистые формы микобактерий (ЗФМБ). Наличие в крови, мокроте или бронхоальвеолярных смывах ЗФМБ является маркером неблагоприятного течения заболевания. У таких больных часто возникают рецидивы и внелегочные поражения. ЗФМБ обнаружены практически одинаково часто как у больных туберкулезом, так и саркоидозом. Микобактерии туберкулеза в мокроте при саркоидозе, напротив, выявляются чрезвычайно редко. Реакция на туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ оказалась положительной только у 4% больных. При введении лабораторным животным ЗФМБ, выделенных как от больных саркоидозом, так и больных туберкулезом, обнаружено, что в легких развиваются изменения, подобные эпителиоидно-клеточной гранулеме. Вместе с тем имеются существенные различия между этими заболеваниями. И дело не только в том, что у подавляющего числа больных саркоидозом отсутствует положительная реакция на туберкулин, в саркоидных гранулемах не возникает характерного для туберкулеза казеозного некроза, специфическая противотуберкулезная терапия не дает положительного эффекта, а, напротив, вызывает ухудшение течения саркоидоза. Самое главное

отличие – отсутствие контагиозности и эпидемической опасности больных саркоидозом.

Явные клинические и эпидемиологические различия туберкулеза и саркоидоза породили большое количество отечественных и зарубежных публикаций, в которых с неодобрением отрицается возможная роль ЗФМБ в этиологии указанного заболевания. Первопричина противоречий, по нашему мнению, заключается в том, что академик РАМН А. Г. Хоменко, отстаивавший связь развития саркоидоза с зернистыми формами микобактерий туберкулеза, не проанализировал биологические особенности последних. Эти данные содержатся в фундаментальных исследованиях президента АМН СССР В. Д. Тимакова и его последователей, посвященных изучению L-форм бактерий [6]. Образование неvirulentных и неконтагиозных форм возбудителей хронических инфекционных заболеваний является главным инструментом сохранения соответствующего вида, особенно в условиях влияния специфической химиотерапии. Выживаемость бактерий обеспечивается временной утратой тех их свойств, которые активируют защитные силы организма, особенно иммунную систему. Указанными свойствами, прежде всего, являются virulentность и контагиозность бактерий. Когда у значимого числа особей защитные силы организма оказываются ослабленными, агрессивные способности бактерий восстанавливаются [1, 2].

Мы полагаем, что L-формы бактерий, облегчающие их персистенцию, безразличны для организма. Они как минимум угнетают мощные механизмы самоочищения органов дыхания. Без этого было бы невозможно их длительное пребывание в организме. Для подавления процесса самоочищения avirulentные формы бактерий действуют как нерастворимые корпускулярные наночастицы, подобные фиброгенной пыли. Последняя, как известно, активирует макрофаги, генерирующие бактерицидные свободные радикалы. При длительном избыточном образовании такие радикалы приводят к развитию эпителиоидно-клеточных гранул и интерстициального фиброза [3]. То же самое имеет место при саркоидозе.

Подобным образом влияют на организм не только ЗФМТ, но и L-формы бруцеллеза и других хронических инфекций. По-видимому, L-формы тоже могут стать причиной развития саркоидоза.

По этиологическому фактору саркоидоз не представляет собой единое заболевание. По этому признаку он может быть разбит на два самостоятельных патологических процесса. Первый процесс представляет собой классический саркоидоз, обусловленный авирулентными, устойчивыми формами патогенных микроорганизмов, второй – составляют больные «химическим» гранулематозом, в организм которых проникли наноразмерные неорганические вещества (красители, аэрозоли конденсации малотоксичных веществ, ингалируемые нерастворимые наноразмерные лекарственные препараты). Частота возникновения измененных авирулентных форм бактерий в последние годы увеличивается. С указанным процессом связана возрастающая распространенность рецидивирующих и прогрессирующих форм саркоидоза.

Течение «химического» гранулематоза более благоприятное. В этом случае возможна спонтанная регрессия заболевания, так как мобилизуются мощные механизмы самоочищения организма. Спонтанная регрессия у больных, которым не проводили никакого лечения, наблюдается как при постепенном развитии заболевания и наличии типичного симптомокомплекса, так и при остром начале болезни, включая синдром Лёфгрена [4]. Поскольку саркоидоз представляет опасность для

больного, снижает качество его жизни, с персистенцией в организме ЗФМБ и L-форм возбудителей необходимо бороться. Неэффективна ни специфическая химиотерапия, ни противовоспалительные препараты. Перспективной оказалась экстракорпоральная модификация лимфоцитов крови [5]. Необходим поиск и других средств, повышающих устойчивость макрофагов и эффективность механизмов самоочищения органов дыхания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин П. В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина, 1999. – 366 с.
2. Бухарин П. В., Гинзбург А. Л. и др. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.
3. Величковский Б. Т. Экологическая пульмонология. Роль свободнорадикальных процессов. – Екатеринбург, 2003. – 142 с.
4. Озерова Л. В. 30-летний опыт наблюдения за больными с неспецифической патологией органов дыхания // Пробл. туб. – 2002. – № 5. – С. 13-17.
5. Романов В. В. Лечение больных саркоидозом с использованием экстракорпоральной модификации лимфоцитов крови: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 36 с.
6. Тимаков В. Д., Каган Г. Я. L-формы бактерий. Семейство *Micoplasmataceae* и проблема микробного персистирования // Журн. Микробиол. – 1977. – № 4. – С. 3-11.
7. Хоменко А. Г., Ерохин В. В., Филиппов В. П. и др. Саркоидоз как системный гранулематоз. – М.: Медицина, 1999. – 40 с.

Поступила 08.04.2014

## 75 ЛЕТ РЕСПУБЛИКАНСКОМУ ДЕТСКОМУ ТУБЕРКУЛЕЗНОМУ САНАТОРИЮ ИМ. Т. П. ДМИТРИЕВОЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

T. P. DMITRIEVA REPUBLICAN CHILDREN'S TUBERCULOSIS SANATORIUM  
OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) IS 75 YEARS OLD



В сентябре 1939 г. в г. Якутске был открыт детский костный туберкулезный санаторий на 25 коек. Главным врачом санатория была назначена выпускница Ленинградского медицинского института Дмитриева Татьяна Парфеньевна, принимавшая активное участие в основании санатория. В этой должности она проработала по 1980 г., т. е. в течение 41 года была бессменным его главным врачом.

Позже санаторий стал центром лечения костно-суставного туберкулеза не только в Якутии, но и в нескольких регионах Сибири и Дальнего Востока.

За 75 лет в санатории пролечилось около 33 тыс. детей, из них 4 881 больной костно-суставным туберкулезом. Из Амурской, Иркутской, Магаданской областей, Хабаровского края и Корякского автономного округа были направлены на лечение 77 детей с тяжелыми формами этого заболевания. Неоценим вклад санатория в искоренение костно-суставного туберкулеза у детей в республике и на Дальнем Востоке.

В 1946 г. санаторий стал самостоятельным лечебным учреждением, число коек увеличилось с 25 до 100. В школе появились новые классы, увеличилось число учащихся и учителей.

Последовательно открыли зубоврачебный и рентгеновский кабинеты, клинико-диагностическую лабораторию.

Большим событием в жизни санатория явился переезд в 1953 г. в новые лечебные корпуса, в которых он функционирует в настоящее время. Число сметных коек составляло 250.

В 1954 г. был открыт хирургический блок на 25 коек, который работал до середины 1961 г. Всего было сделано 299 операций при туберкулезе позвоночника, тазобедренного, коленного, плечевого суставов, а также мелких костей.

Татьяна Парфеньевна – видный государственный и общественный деятель Якутской АССР, заслуженный врач РСФСР и Якутской АССР, отличник здравоохранения СССР, ветеран труда, кавалер орденов Ленина, Трудового Красного Знамени и «Знак Почета» и многих медалей. Избиралась депутатом Верховного Совета СССР четвертого и пятого созывов (1954-1962 гг.).

Учитывая огромные заслуги Татьяны Парфеньевны в становлении и развитии санатория, большой личный вклад в борьбу с туберкулезом, ее значимую общественно-государственную деятельность для развития республики распоряжением Совета Министров РСФСР № 451-р от 7 мая 1988 г. санаторию присвоено имя Т. П. Дмитриевой.

В 1980 г. главным врачом санатория была назначена Л. И. Матвеева, кандидат медицинских наук, заслуженный врач ЯАССР, отличник здравоохранения и образования РС (Я), врач высшей квалификационной категории. Людмила Ильинична проработала главным врачом до марта 2007 г. В тот период были открыты физиотерапевтический и стоматологический кабинеты.

В 2007 г. главным врачом санатория назначен В. П. Старостин, заслуженный врач РС (Я), отличник здравоохранения РФ и РС (Я), врач высшей квалификационной категории по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье». Окончил Российскую академию государственной службы при Правительстве Российской Федерации.

С приходом Василия Петровича произошли большие положительные сдвиги во всех сферах деятельности санатория.

Санаторий является участником Национального реестра «Ведущие учреждения здравоохранения России» (свид. № 2093 от 04.06.2012 г.). Это высокая оценка работы коллектива санатория.

В 2013 г. начато строительство санаторного комплекса в каменном варианте, ввод которого запланирован в конце 2014 г.

Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т. П. Дмитриевой считается одним из крупных специализированных детских лечебных учреждений республики на 250 коек. В санатории 2 отделения: дошкольное и школьное, вспомогательные службы. В коллективе работают более 200 специалистов разного профиля.

В год санаторий оздоравливает 720-750 детей из г. Якутска и районов республики. Специалисты

ГБУ «РДТС им. Т. П. Дмитриевой», как головного учреждения для 9 районных ДТС, планомерно курируют их работу по оказанию лечебно-профилактической и оздоровительно-реабилитационной помощи детям из групп риска по туберкулезу.

В канун 75-летнего юбилея своего учреждения коллектив вносит весомый вклад в снижение заболеваемости туберкулезом детей в республике и уверенно проводит работу по совершенствованию санаторной помощи детям из групп риска заболевания туберкулезом.

Поступила 17.03.2014

Научно-практический журнал  
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 10

Подписка по каталогу агентства  
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных  
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий  
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.



**ООО «НЬЮ ТЕРРА»**

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

**НЬЮ ТЕРРА**

Ответственный за выпуск  
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина  
E-mail: tuberculez@fiot.ru  
Корректор Е. Г. Николаева  
Оригинал-макет,  
компьютерная вёрстка  
Е. В. Бекишев

Служба рекламы А. В. Кулагина  
E-mail: anna@fiot.ru  
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.  
Офсетная печать.  
8,21 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз.  
Отпечатано в ООО «Типография  
ПАРАДИЗ»  
Адрес редакции: 107564, Москва,  
Яузская аллея, 2, ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор  
чл.-корр. РАМН, проф. **В. В. ЕРОХИН**

Ответственный секретарь  
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**  
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией  
**Е. В. ШИШЛО**  
телефон: (499) 785 91 90

**Ответственность за достоверность информации,  
содержащейся в рекламных материалах, несут  
рекламодатели.**

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230