

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

11

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. ОВСЯНКИНА, 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

Некролог

Памяти Владислава Всеволодовича Ерохина 3

Обзор

Загдын З. М.
Профилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией 5

Оригинальные статьи

Капков Л. П.
Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? 11

Павлунина А. В., Шарафутдинова М. А., Борисова С. Б., Мишанов Р. Ф., Медоваров Е. В.

Проблемы организации выявления и диагностики туберкулеза легких в общей лечебной сети 18

Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Корнева Н. В., Ананьев С. М., Гаврилов П. В., Якунова О. А.

Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей 23

Курбанова М. Б.
Факторы риска развития туберкулеза среди детей и подростков, проживающих в г. Баку 30

Зангиева З. А., Жученко О. Г., Грабарник А. Е.
Риск урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом 37

Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Степанян И. Э.
Сопоставление некоторых биохимических маркеров в плевральной жидкости при плевритах разной этиологии 42

Зюзя Ю. Р., Пархоменко Ю. Г., Зимица В. Н., Альварес Фигероа М. В., Долгова Е. А.

Корреляция морфологических признаков туберкулеза и состояния иммунного статуса при ВИЧ-инфекции 48

Асратян А. А., Соловьев Д. В., Русакова Е. В.
Туберкулез в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами: заболеваемость сочетанными формами 54

Сухова Е. В., Сухов В. М.
Витальные и социальные страхи как мишень для мотивации к лечению больных туберкулезом легких 58

Макарова О. П., Шишкина Л. Н., Огиренко А. П.
Исследование провоспалительной активности бронхоальвеолярной лаважной жидкости при раке легкого и воспалительных заболеваниях органов дыхания 64

Клиническое наблюдение

Кульчавеня Е. В., Нарышкина С. Л., Хомяков В. Т., Краснов В. А., Брижатык Е. В., Осадчий А. В.

Туберкулез периферических лимфатических узлов: парадоксальное течение у больного ВИЧ-инфекцией 69

Информация

Краснов В. А., Петренко Т. И., Ревякина О. В.
Научно-практическая конференция, посвященная 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» 72
Требования по оформлению статей, направляемых для публикации в журнал «Туберкулез и болезни легких» 76

CONTENTS

Obituary

In memory of Vladislav Vsevolodovich Erokhin

Review

Zagdyn Z. M.
Prevention of tuberculosis among HIV-infected patients

Original Articles

Kapkov L. P.
Why do patients with drug-resistant mycobacteria become more?

Pavlunina A. V., Sharafutdinova M. A., Borisova S. B., Mishanov R. F., Medovarov E. V.

Problems in organizing the detection and diagnosis of pulmonary tuberculosis in the general healthcare network

Starshinova A. A., Dovgalyuk I. F., Korneva N. V., Ananyev S. M., Gavrillov P. V., Yakunova O. A.

Current possibilities in the diagnosis of intrathoracic lymph node tuberculosis in children

Kurbanova M. B.
Risk factors for and incidence of tuberculosis among children and adolescents living in Baku

Zangieva Z. A., Zhuchenko O. G., Grabarnik A. E.
Risk for urologic diseases in reproductive-aged women with tuberculosis

Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Stepanyan I. E.
Comparison of some biochemical markers in pleural fluid in pleurisies of various etiologies

Zyuzya Yu. R., Parkhomenko Yu. G., Zimina V. N., Alvares Figeroa M. V., Dolgova E. A.

Correlation between the morphological signs of tuberculosis and the immune status in hiv infection

Asratyan A. A., Solovyev D. V., Rusakova E. V.
Tuberculosis and parenteral viral hepatitis: incidence of mixed forms

Sukhova E. V., Sukhov V. M.
Vital and social fears as a target for treatment motivation in patents with pulmonary tuberculosis

Makarova O. P., Shishkina L. N., Ogirenko A. P.
Investigation of the proinflammatory activity of bronchoalveolar lavage fluid in lung cancer and inflammatory diseases of respiratory organs

Clinical Case

Kulchavenya E. V., Naryshkina S. L., Khomyakov V. T., Krasnov V. A., Brizhatyuk E. V., Osadchiy A. V.

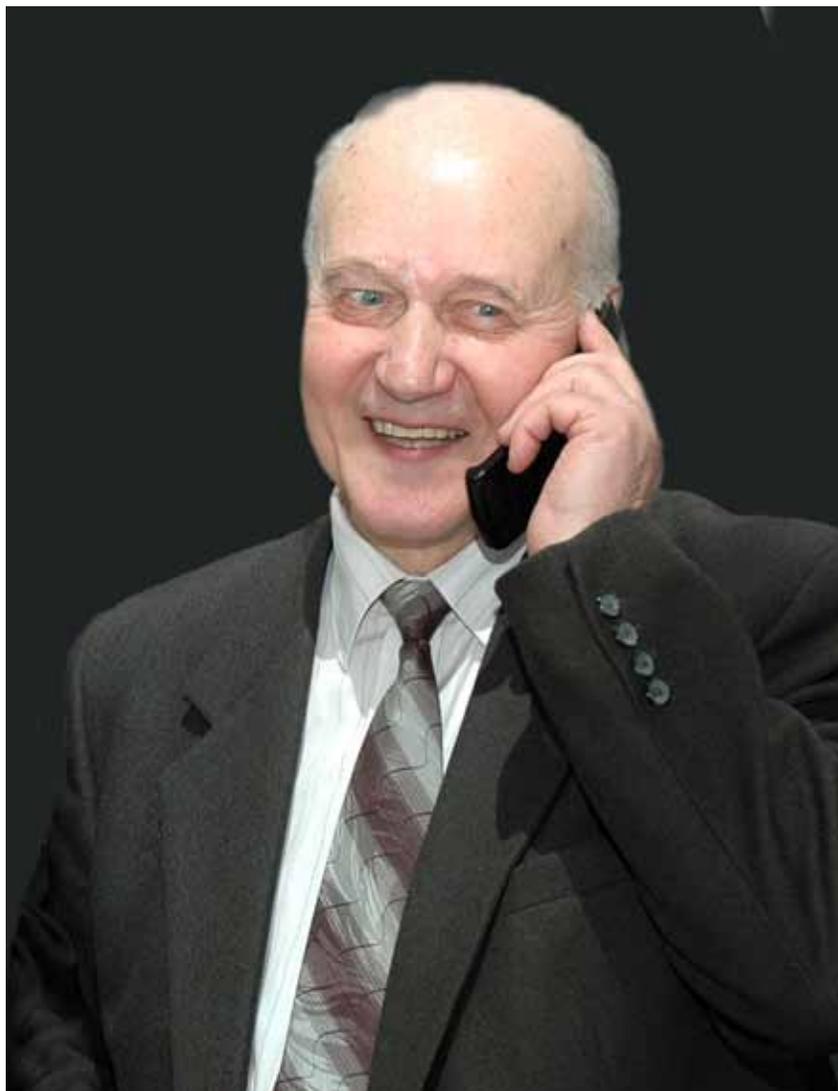
Peripheral lymph node tuberculosis: its paradoxical course in a HIV-infected patient

Information

Krasnov V. A., Petrenko T. I., Revyakina O. V.
Scientific and practical conference dedicated to the 70th anniversary of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis on Effective Solution of Tuberculosis Problems: From Scientific Idea to Medical Practice
Requirements for articles submitted to the Journal «Tuberkulyoz i Bolezni Lyogkikh» (Tuberculosis and Lung Diseases)

ПАМЯТИ ВЛАДИСЛАВА ВСЕВОЛОДОВИЧА ЕРОХИНА

IN MEMORY OF VLADISLAV VSEVOLODOVICH EROKHIN



22 ноября 2014 г. после тяжелой болезни скончался Владислав Всеволодович Ерохин – директор ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, президент Российского общества фтизиатров, главный редактор журнала «Туберкулез и болезни легких», член

комиссий Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких, Европейского респираторного общества.

Владислав Всеволодович Ерохин родился 1 ноября 1936 г. в г. Уссурийске Приморского края. В 1960 г. окончил Саратовский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело», в 1962 г. – клиническую ординатуру по специальности «Фтизиатрия».

В. В. Ерохин в течение 50 лет работал в Центральном НИИ туберкулеза: с 1964 г. – аспирант ЦНИИ туберкулеза, младший, старший научный сотрудник, заведующий отделом патологической анатомии, электронной микроскопии и биохимии, заместитель директора по научной работе, с 1999 г. – директор института.

В 1991 г. В. В. Ерохину было присвоено ученое звание профессора, в 2004 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН.

В. В. Ерохин – известный в России и за рубежом ученый. Основные научные исследования В. В. Ерохина посвящены изучению туберкулезного воспаления, патогенезу прогрессирующих форм туберкулеза, сурфактантной системы легких в норме и при патологии. Он талантливый организатор в области фтизиатрии и смежных дисциплин, им создана научная школа исследователей, успешно работающих в этой области.

В. В. Ерохин – автор более 400 научных трудов, в том числе 7 монографий, 10 учебников, 9 патентов, большого количества методических рекомендаций.

Владислав Всеволодович – лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии Президиума РАМН по фтизиатрии им. акад. РАМН А. Г. Хоменко, награжден орденом Дружбы народов, орденом Почета, юбилейными медалями и грамотами.

Владислава Всеволодовича Ерохина отличали высокое чувство ответственности, внимание и доброжелательность к людям, скромность, глубокая порядочность, чем он снискал уважение и любовь не только коллектива института, но и всего российского и мирового сообщества ученых и врачей.

Светлая память о талантливом ученом, прекрасном человеке, мудром руководителе останется в сердцах его коллег, соратников, учеников, друзей.



ПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

З. М. ЗАГДЫН

PREVENTION OF TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED PATIENTS

Z. M. ZAGDYN

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Достиженные за последние десятилетия успехи широкого применения антиретровирусной терапии, повышающие продолжительность и качество жизни получающих лечение больных ВИЧ-инфекцией, ослабляются высокой распространенностью туберкулеза среди данной популяции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2012 г. из 8,6 млн заболевших туберкулезом 1,1 млн были ВИЧ-серопозитивными, из них 320 000 человек умерли от разных причин. В Российской Федерации число больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в 2012 г. составило 29 708 человек, из них умерли 5 292 пациента, в том числе от туберкулеза – 1 152 больных. ВИЧ-серопозитивные лица заболевают туберкулезом в 20-30 раз чаще, чем ВИЧ-отрицательные. Следовательно, профилактика туберкулеза становится важнейшим звеном в снижении его бремени среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, особенно в странах, где широко распространение этих двух эпидемий. Цель публикации – обзор существующих рекомендаций и исследований, проведенных в различных странах, в том числе в России, по профилактическому применению противотуберкулезных препаратов для уменьшения заболеваемости и смертности от туберкулеза среди ВИЧ-серопозитивной популяции.

Ключевые слова: профилактика туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией, ВИЧ/ТБ, химиопрофилактика туберкулеза.

The advances that have been made in the wide use of antiretroviral therapy in the past decade, which increase longevity and improve quality of life in treated patients with HIV infection are waning because of the high prevalence of tuberculosis among this population. According to the World Health Organization estimates, among 8.6 million tuberculosis patients globally in 2012, there were 1.1 million HIV-seropositive people, of them 320,000 died from different causes. In the Russian Federation, 29,708 patients were co-infected with tuberculosis and HIV in 2012, of them 5,292 died, including 1,152 persons from tuberculosis. HIV-seropositive persons fall ill with tuberculosis 20-30 times more frequently than HIV-negative ones. Consequently, the prevention of tuberculosis becomes the most important area in reducing its burden among the people living with HIV infection, particularly in the countries where these two infections are common. The purpose of this publication is to review the existing guidelines and the investigations conducted in different countries, including in Russia, to study the preventive use of antituberculosis drugs to reduce tuberculosis morbidity and mortality among the HIV-seropositive population.

Key words: prevention of tuberculosis among HIV-infected patients, HIV/TB, chemoprevention of tuberculosis.

В последние десятилетия во многих странах мира широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) значительно изменило естественное течение эпидемии ВИЧ-инфекции, снизив смертность, улучшив качество и продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией, регулярно получающих терапию. Однако эти успехи нивелируются широким распространением туберкулеза (ТБ) среди ВИЧ-положительной популяции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. в мире ТБ заболели 8,6 млн человек, из них 1,1 млн составили больные ВИЧ-инфекцией, и из 1,3 млн умерших больных ТБ 320 000 имели ВИЧ-позитивный статус [20]. Согласно официальным отчетным данным, в Российской Федерации в 2012 г. число больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции составило 29 708 человек, из которых 5 292 больных умерли, в том числе от ТБ – 1 152 пациента [10]. ВИЧ-серопозитивные заболевают ТБ в 20-30 раз чаще, чем ВИЧ-негативные [12]. В такой ситуации

значительную роль в снижении распространения ТБ среди ВИЧ-инфицированной популяции играют профилактические мероприятия. По характеру и методам проведения эти меры разделяются на две большие группы: неспецифические и специфические. К первой группе относят мероприятия общего плана, которые не связаны с возбудителем и патогенезом самой туберкулезной инфекции. Среди ВИЧ-серопозитивных лиц важными с точки зрения неспецифической профилактики ТБ становятся: раннее начало АРВТ, превентивный прием ко-тримоксазола, регулярный скрининг на ТБ, формирование здорового образа жизни. С целью специфической профилактики ТБ в России на уровне популяции проводятся вакцинация и ревакцинация БЦЖ и БЦЖ-М. До 2011 г. применение вакцины БЦЖ-М у детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции было спорным и Приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2011 г. прививка против ТБ «у детей с ВИЧ-инфекцией, а также при обнару-

жении у детей нуклеиновых кислот ВИЧ молекулярными методами» была запрещена [6]. Другим видом специфической профилактики ТБ является назначение противотуберкулезных препаратов (ПТП) лицам, имеющим высокий риск развития инфекции. Цель обзора – изучение рекомендаций различных организаций и стран, основанных на крупных рандомизированных, контролируемых клинических испытаниях, по профилактическому применению того или иного ПТП для снижения распространения ТБ среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Профилактическое лечение ТБ проводится для снижения риска заболевания при заражении и/или активации латентного ТБ под влиянием различных факторов риска, и основным условием для его назначения является отсутствие активного специфического процесса.

Химиопрофилактика (ХП) ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией может проводиться различными схемами ПТП. Во многих странах мира придерживаются рекомендаций ВОЗ от 2012 г., в которых для снижения бремени ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, используется изониазидная профилактическая терапия (ИПТ), наряду с усилением инфекционного контроля и интенсификацией мер по выявлению ТБ, что обозначается как стратегия три «И» [31]. ИПТ может назначаться взрослым и подросткам*, живущим с ВИЧ-инфекцией, только при отсутствии у них симптомов в виде кашля, лихорадки, похудания и ночных потов. Наличие хотя бы одного из этих проявлений требует исключения активного туберкулезного процесса, другим существенным противопоказанием для приема ИПТ являются признаки активного гепатита любой этиологии. При отсутствии указанных симптомов всем ВИЧ-инфицированным взрослым и подросткам с неизвестным или позитивным кожным туберкулиновым тестом (КТТ) независимо от степени иммуносупрессии, включая беременных, получающих АРВТ, и тех, кто ранее лечился по поводу активного ТБ, необходимо назначать шестимесячный курс изониазида (INH) в дозе 300 мг/день. Проведение лучевой диагностики и КТТ не является обязательным условием перед началом ИПТ [9]. В странах с высоким бременем ТБ рекомендуется проводить 36-недельную ИПТ в качестве замены пожизненного приема INH. Рекомендации ВОЗ основывались на результатах крупных рандомизированных, контролируемых клинических исследований, проведенных в различных странах. Эти испытания в большинстве своем дают ответы на множество вопросов: почему выбран INH, каковы его эффективность, длительность приема, побочные реакции и факторы риска, эффективность при сочетании с АРВТ, проблемы привержен-

ности? Основной вопрос: каков риск развития лекарственной устойчивости к INH при его длительном применении как монотерапии? В метаанализе 12 рандомизированных, контролируемых (плацебо и другими ПТП) исследований с числом участников более 8 500 человек, проведенным Кокрановским обществом [16], авторы показали, что прием любого ПТП с профилактической целью по отношению к плацебо снижает риск развития ТБ у больных ВИЧ-инфекцией на 33% (RR 0,68, 95% CI 0,54-0,85), у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой – на 64% (RR 0,38, 95% CI 0,25-0,57), с отрицательной – на 14%. Эффективность профилактического приема различной комбинации ПТП (рифампицин – R, приазинамид – Z, рифапентин – RPT) по отношению к монотерапии INH не имеет каких-либо отличий (табл.). Также было отмечено, что при монотерапии INH у лиц с положительной кожной туберкулиновой пробой (RR 0,74, 95% CI 0,55-1,00) и у пациентов, принимавших R в сочетании с INH (RR 0,69, 95% CI 0,50-0,95), независимо от результатов туберкулиновых тестов наблюдалось снижение смертности.

Таблица

Сравнение эффективности различных схем ПТП, применяемых для профилактического лечения туберкулеза

| Основная схема | Схема сравнения | RR (95% CI) | Уровень доказательности |
|----------------|-----------------|------------------|-------------------------|
| INH | R + Z | 1,03 (0,75-1,4) | Умеренный |
| INH | INH + R | 0,97 (0,52-1,83) | Умеренный |
| INH | INH + R + Z | 0,69 (0,23-1,57) | Низкий |
| INH + R | INH + R + Z | 0,75 (0,21-1,82) | Умеренный |
| INH | R + Z | 1,03 (0,75-1,4) | Умеренный |

Тем не менее в целом проведение превентивной терапии ТБ не оказало какого-либо влияния на общую смертность больных ВИЧ-инфекцией (RR 0,94, 95% CI 0,85-1,05).

При сравнении различных по продолжительности курсов ХП ТБ (6, 9, 12 и 36-месячных) существенных различий в эффективности между 6- и 12-месячными режимами приема INH по отношению к плацебо не установлено [16]. Однако сравнение результатов 9-месячных курсов INH, также имеющих положительный эффект, с 6-месячным режимом не проводилось. Приняв во внимание дороговизну длительных режимов, экспертная группа ВОЗ приняла решение, что в целом оптимальным является проведение шестимесячных курсов ИПТ. Со временем защитная функция профилактического лечения ТБ снижается, с сохранением максимального эффекта до 5 лет. В двух плацебо-контролируемых иссле-

* В данном обзоре рассматриваются рекомендации только для взрослых и подростков.

дованиях, проведенных в Ботсване и Южной Африке, показано значение 36-месячных курсов ИНТ-терапии по отношению к 6-месячным среди ВИЧ-позитивной популяции [25, 28]. Авторы этих испытаний установили, что заболеваемость ТБ среди получавших ИПТ в течение 36 мес. была значительно ниже (рис. 1), чем среди тех, кто находился на 6-месячном режиме (RR 0,047), особенно среди пациентов с положительными результатами КТГ ($p < 0,02$). Исследователи пришли к выводу, что в регионах с высокой распространенностью ТБ 36-месячный курс ИНТ более эффективен, чем шестимесячный, особенно у лиц, положительно реагирующих на КТГ.

В метаанализе С. Acolo et al. [16] побочный эффект ИНТ по отношению к плацебо был выше (RR 1,66, 95% CI 1,09-2,51). Однако при комбинации ПТП нежелательные проявления оказались выше, чем при монотерапии ИНТ: против R + Z (RR 0,64, 95% CI 0,48-0,86), против ИНТ + R (RR 0,75, 95% CI 0,46-1,24). В исследовании А. D. Grant et al. [23], проведенного среди шахтеров золотых приисков Южной Африки, где распространенность ВИЧ-инфекции достигает 30,0%, из 24 211 принимавших ИНТ-терапию побочный эффект развился у 132 (0,54%). При этом в 61 случае появилась кожная сыпь, в 50 – периферическая нейропатия, в 17 – гепатотоксическая реакция с двумя летальными исходами, в 4 – судороги. В другой работе J. J. Saukkonen et al. [29] не выявили достоверных различий в частоте гепатотоксических реакций на монотерапию ИНТ среди ВИЧ-позитивной и ВИЧ-негативной популяции. Тем не менее получено заключение, что активный гепатит В, беременность в первые и последние триместры и изначально высокие трансаминазы могут способствовать развитию лекарственного гепатита.

Роль ИПТ усиливается при сочетании с АРВТ, значительно снижая заболеваемость ТБ среди ВИЧ-положительной популяции. В клинических испытаниях J. E. Golub et al. [21, 22] пациенты, принимавшие ИПТ, но не получавшие АРВТ, достоверно чаще заболевали ТБ, чем больные, сочетавшие прием АРВТ и ИПТ (RR 0,24, $p < 0,001$). В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании [27] заболеваемость ТБ также была значительно ниже среди принимавших ИНТ по отношению к получавшим плацебо (OR 0,63, 95% CI 0,41-0,94, $p < 0,03$).

Еще одним немаловажным вопросом становится приверженность к профилактическому лечению ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией. На повышение приверженности пациентов к профилактическому лечению более всего влияют доходчивая информация о роли ИПТ и более короткие режимы терапии, чем длительные курсы [16, 26].

Монотерапия ИНТ становится исключительно важной проблемой в условиях высокого распространения ТБ с множественной лекарственной

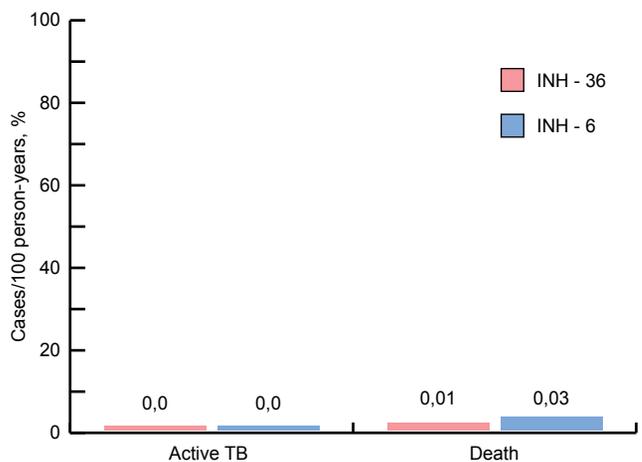


Рис. 1. Сравнительная эффективность 36- и 6-месячных курсов ИПТ среди больных ВИЧ-инфекцией (From J. Klausner, 2011, S. Francisco)

устойчивостью (МЛУ). Однако эксперты ВОЗ утверждают, что профилактический прием ИНТ не увеличивает риска развития лекарственной устойчивости к препарату. В метаанализе 13 исследований более чем с 3 600 участниками, выполненном М. E. Balcells et al. [17], авторы не установили достоверных различий в риске развития устойчивости к ИНТ среди групп принимавших и не принимавших ИНТ с профилактической целью (рис. 2), у которых в последующем развился ТБ (RR 1,45, 95% CI 0,85-2,47).

В настоящее время 41 страна включает в свою национальную программу профилактическое лечение ИНТ среди ВИЧ-позитивной популяции, рекомендуя шестимесячный курс, кроме Кубы и Аргентины, где применяется годичный режим терапии [24]. Пять стран не рекомендуют назначение ИНТ для вторичной профилактики ТБ, 8 стран не рекомендуют ИПТ в течение 2-3 лет после завершения лечения активного ТБ. В странах Содружества Независимых Государств при-

Isolated Preventive Therapy and Risk for Resistant Tuberculosis

Maria Elvira Balcells*, Sara L. Thomas*, Peter Godfrey-Faussett* and Alison D Grant*
*London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

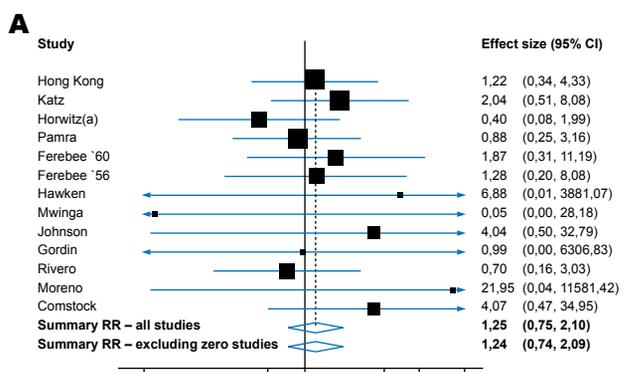


Рис. 2. Риск развития устойчивости к ИНТ среди групп получавших и не получавших ИПТ

держиваются рекомендаций ВОЗ (Украина) или же следуют национальным разработкам. В Белоруссии с профилактической целью пациентам с ВИЧ-инфекцией назначают ИН (300 мг) от 3 до 12 мес. [7]. При установленном контакте с больным ТБ, выделяющим устойчивый к изониазиду возбудитель, назначают рифампицин или рифабутин (600) мг ежедневно. На территориях с высокой распространенностью МЛУ ТБ рекомендуют индивидуальную схему ХП пиперазидом в сочетании с офлоксацином или ципрофлоксацин в сочетании с этамбутолом (Е). В Узбекистане предлагают шестимесячный курс ИН, альтернативным вариантом является назначение рифампицина в течение 4 мес. [3]. В мире в 2009 г. только 0,3% от всех ВИЧ-серопозитивных получили ИПТ [19], в России в 2011 г. – 8,7% от кумулятивного числа ВИЧ-положительных [11].

Рекомендации США по профилактическому лечению ТБ отличаются от таковых ВОЗ. CDC (Centers of Disease Control and Prevention) с 2011 г. предлагает заменить 9-месячный прием ИН 12-недельным контролируемым назначением ИН в дозе 15 мг/кг (от 50-100 мг, максимально – 900 мг) в сочетании с RPT в дозе, зависящей от массы тела пациента: 10-14 кг – 300 мг, 14,1-25,0 кг – 450 мг, 25,1-32,0 кг – 600 мг, 32,1-49,9 кг – 750 мг, > 50 кг – 900 мг (максимально) [18]. Основным преимуществом данной методики является краткосрочность режима, дающая возможность контролируемости лечения, с эффективностью, равной 9-месячному курсу ИН [30]. Однако частота побочного эффекта при сочетанной ХП ИН + RPT значительно выше, чем при монотерапии ИН ($p = 0,009$), особенно гепатотоксичность ($p < 0,001$). В связи с этим назначение сочетания ИН + RPT противопоказано детям младше 2 лет, беременным и планирующим иметь беременность, пациентам на АРВТ. В указанных группах не до конца изучены переносимость и побочное влияние RPT. Также не рекомендуется прием ИН + RPT пациентам с предположительно устойчивым к ИН и R латентным ТБ.

В России рекомендации по профилактическому лечению ТБ в целом, в том числе и среди ВИЧ-серопозитивной популяции, основанные на результатах масштабных рандомизированных, контролируемых клинических испытаний, отсутствуют. Имеются единичные, разрозненные с малым числом участников исследования, выполненные среди больных ВИЧ-инфекцией. Рекомендации ВОЗ по применению шестимесячного курса ИН широко не обсуждаются преимущественно из-за настороженного отношения к усилению лекарственной устойчивости при монотерапии в условиях высокой распространенности МЛУ ТБ. Имеются методические рекомендации «Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, боль-

ных ВИЧ-инфекцией», утвержденные Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2006 г. № 126-РХ [8]. Также вопросы превентивного лечения ТБ среди ВИЧ-серопозитивных затронуты в пособии для врачей «Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией» [14]. Согласно этим документам, показания для проведения ХПТ на ранних стадиях ВИЧ-инфекции идентичны таковым при отсутствии ВИЧ-инфекции. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции рекомендуется назначать ИН (300 мг) в сочетании с Z (150 мг) в течение 3 мес., при прогрессировании иммунодефицита необходимо продолжать прием ПТП, длительность курса не указана. В работе Н. А. Турсуновой [13], проведенной среди небольшого числа больных ВИЧ-инфекцией, назначая ИН и его сочетания с R, Z и E в течение 3 мес., делается вывод, что «профилактику ТБ у ВИЧ-инфицированных целесообразно проводить в течение трех месяцев двумя ПТП, в зависимости от индивидуальной переносимости». В исследовании Н. В. Беляковой [1] указывается, что среди заключенных, получавших превентивное лечение ТБ различными препаратами, частота заболевания ТБ была достоверно ниже, чем среди тех, кому не назначались профилактические курсы ($p < 0,01$). Автор предлагает проводить ХП по индивидуальной схеме при наличии контакта с больным ТБ при длительном (7 лет и более) течении и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В Оренбургской области на основании проведения ХП ТБ 377 ВИЧ-серопозитивным, из которых завершили лечение 190 пациентов, с развитием активного ТБ у 8 человек, издан приказ о назначении ИН (10 мг/кг) в течение 6 мес. или сочетания ИН (10 мг/кг) с Z (25 мг/кг)/E (25 мг/кг) в течение 3 мес. [5]. В Свердловской области активно проводится превентивное лечение ТБ с возрастающим охватом ВИЧ-позитивной популяции ХП от 3,6% в 2004 г. в до 77,5% в 2008 г. В работе Е. В. Бурлиной показано снижение вероятности заболевания ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией с глубоким иммунодефицитом, получавших ХП ТБ, по отношению к тем, кому не проводилось такое лечение, в 2,91 раза (RR 95%, CI 2,4-3,54) [2]. По данным Сибирского федерального округа, профилактическое лечение ТБ среди ВИЧ-серопозитивных организовано в 75% субъектах, однако каждый регион имеет свои модели и методики проведения ХП [4]. В Орловской области из 111 ВИЧ-серопозитивных, получавших ХП ТБ в 2011-2012 гг., завершили курс лечения 98 (88,2%) пациентов [15].

Отсутствие единообразия и системности проведения профилактического лечения ТБ среди ВИЧ-серопозитивной популяции в РФ порождает множество трудностей. Нерешенными и актуальными остаются вопросы об оптимальной комбинации ПТП для ХП с учетом эпидемиологических особенностей территорий (распростра-

ненность МЛУ ТБ), оптимальной продолжительности и частоте проведения профилактического лечения в зависимости от вирусологических, иммунологических, эпидемиологических и психосоциальных факторов, эффективности при сопутствующей патологии (вирусные гепатиты) и пр. Необходима оценка отдаленных результатов после завершения профилактического лечения. Все эти вопросы требуют разработки национальных рекомендаций по профилактическому лечению ТБ среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, основанных на крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях, с учетом территориальных особенностей страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н. В. Совершенствование профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 132 с.
2. Бурлина Е. В., Эйсмонт Н. В., Подымова А. С. и др. Результаты превентивного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в Свердловской области // Туб. – 2011. – № 4. – С. 74-75.
3. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции: метод. реком. Приложение № 9 / Узбекистан. – 2007. – 9 с.
4. Нарышкина С. Л., Алексеева Т. В., Ревякина О. В. Химиопрофилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2013. – № 12. – С. 49-50.
5. Об обеспечении скрининга на туберкулез и химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. [электронный ресурс] / Приказ Министерства здравоохранения Оренбургской области № 666 от 15.05.2007. – Режим доступа: http://orenburg.news-city.info/docs/sistemsf/dok_ierfbi.htm
6. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям [электронный ресурс] / Приказ Минздравсоцразвития России № 51 от 31.01.2011. Приложение 1. – Режим доступа: <http://www.spruce.ru/infect/vaccine/calendar.html>
7. Организация противотуберкулезных мероприятий у ВИЧ-инфицированных лиц: инструкция по применению. Приложение 1. [электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://aids.belmapo.by/page/6/273/>.
8. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией: метод. реком. / Минздравсоцразвития РФ. – 29.12.2006. – № 7126-РХ. – 41 с.
9. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов / ВОЗ. – Женева, 2011. – 40 с.
10. Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), за 2012 г., Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2013. – 6 с.
11. Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), за 2011 г., Российская Федерация, форма № 61 / Федеральное государственное статистическое наблюдение, 2012. – 6 с.
12. Три И в отношении ВИЧ/ТБ [электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/ru/index.html>.
13. Турсунова Н. А. Туберкулинодиагностика и химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. – 104 с.
14. Фролова О. П., Кравченко А. В., Мартынов А. А. и др. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – М., Тверь: ООО «Издательство Триада», 2007. – 120 с.
15. Хорошутина В. В., Белоносова Е. Н. Опыт проведения химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2013. – № 12. – С. 50.
16. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2010. 1:CD000171.
17. Balcells M. E., Thomas S. L., Godfrey-Faussett P. et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 12. – P. 744-751.
18. Centers of Disease Control and Prevention. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2011. – Vol. 60, № 48. – P. 1650-1653.
19. Global tuberculosis report 2009 / WHO. – Geneva, 2010. – 293 p.
20. Global tuberculosis report 2013 / WHO. – Geneva, 2013. – 292 p.
21. Golub J. E., Pronyk P., Mohapi L. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 631-636.
22. Golub J. E., Saraceni V., Cavalcante S. C. et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1441-1448.
23. Grant A. D., Mngadi K. T., van Halsema C. L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial // AIDS. – 2010. – Nov 24. – Suppl. 5:S29-36. doi: 10.1097/01.aids.0000391019.10661.66.
24. Gupta S. S., Granich R., Suthar A. B. et al. Three I's for HIV/TB and early ART to prevent HIV and TB: policy review of HIV and TB guidelines for high HIV/TB-burden African countries // Nineteenth International AIDS Conference. – Washington DC, 2012. – WEPDD0205.
25. Martinson N. B., Barnes G., Msandiwa R. et al. Novel regimens for treating latent TB in HIV-infected adults in South Africa: a randomized clinical trial // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Montreal, Canada, 8-11 February 2009. – P. 36bLB.
26. Mesele Mindachew, Amare Deribew, Fasil Tessema et al. Predictors of adherence to isoniazid preventive therapy among HIV positive adults in Addis Ababa, Ethiopia // BMC Public Health. – 2011. – 11:916 doi:10.1186/1471-2458-11-916.
27. Rangaka M. X., Boule A., Wilkinson R. J. et al. Randomized controlled trial of isoniazid preventive therapy in HIV-infected persons on antiretroviral therapy // Nineteenth International AIDS Conference. – Washington DC. – 2012. – THLB03.

28. Samandari T. M., Mosimaneotsile B., Agizew T. et al. Randomized, placebo-controlled trial of 6 vs 36 months isoniazid TB preventive therapy for HIV-infected adults in Botswana // Program and Abstracts of Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – San Francisco, US, 16-19 February 2010. – P. 104LB.

29. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M. et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 935-952.

30. Sterling T. R., Villarino M. E., Borisov A. S. et al. Three months of once-weekly rifapentine and isoniazid for *M. tuberculosis infection* // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2155-2166.

31. WHO policy on collaborative TB/HIV activities. Guidelines for national programs and other stakeholders / WHO. – Geneva, 2012. – 36 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Загдын Зинаида Моисеевна

*Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
научно-методического отдела.*

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

Тел.: 8 (812) 579-24-23.

E-mail: dinmet@mail.ru

Поступила 03.02.2014

ПОЧЕМУ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ СТАНОВИТСЯ БОЛЬШЕ?

Л. П. КАПКОВ

WHY DO PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT MYCOBACTERIA BECOME MORE?

L. P. KAPKOV

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

В Российской Федерации статистический учет больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя введен с 1999 г. по государственной статистической форме № 33. В то время страна была охвачена очередным периодом обострения эпидемической ситуации по туберкулезу XX в., вызванным политическими событиями и экономическими кризисами 1991-1992 гг., 1994 г., 1998 г., приведшими к изменению государственного строя страны. Благодаря принятым Правительством РФ мероприятиям, направленным на усиление борьбы с туберкулезом, эпидемическая ситуация по туберкулезу стала нормализоваться. Вместе с тем показатель МЛУ среди больных ТОД с 1999 по 2012 г. увеличился (табл. 1, 2, 3). У впервые выявленных больных рост произошел с 6,7 до 16,3%, среди контингентов на конец года – с 10,5 до 37,5%. Более того, чаще стали регистрировать случаи заболевания, вызванного микобактериями туберкулеза (МБТ) с широкой лекарственной устойчивостью. При наличии обширной литературы [1-3, 5, 18, 19 и др.], посвященной лекарственной устойчивости, не все причины ее возникновения и распространения объяснены.

Цель исследования – установить причины роста численности больных ТОД с МЛУ возбудителя в Российской Федерации.

Задачи исследования: 1) оценить директивные документы, направленные на совершенствование противотуберкулезных мероприятий в стране; 2) исследовать систему госпитализации больных-бактериовыделителей с ТОД с МЛУ возбудителя; 3) проанализировать существовавший порядок обеспечения больных ТОД с МЛУ МБТ противотуберкулезными препаратами; 4) оценить применяемую методику расчета доли выявленных больных с МЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Проанализированы отечественные директивные документы, направленные на совершенство-

вание фтизиатрической службы, рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и периодически издаваемая специализированная литература о проводимых противотуберкулезных мероприятиях. Изучены государственные и отраслевые статистические данные по туберкулезу за 1999-2012 гг. Российской Федерации. Исследован практический опыт работы курируемых фтизиатрических служб с выездом на место в Республику Татарстан, Республику Марий Эл, Чеченскую Республику и Орловскую область.

Результаты и обсуждение

В 1991 г. Ассамблея ВОЗ приняла резолюцию № 44.8 [17], которая признала обострение в мире эпидемической ситуации по туберкулезу и стала призывать правительства стран мира к проведению соответствующих мероприятий. В изданных в последующем за резолюцией № 44.8 руководствах ВОЗ причинами возникновения МЛУ у пациентов считаются несоблюдение правил химиотерапии и контакты здоровых лиц со страдающими туберкулезом с МЛУ возбудителя [6]. Лечение рекомендовалось проводить в специализированных стационарах [7, 16]. В случае отказа больного от лечения в стационаре медицинский персонал должен принимать меры по продолжению лечения [7]. Для совершенствования борьбы с туберкулезом в РФ был издан ряд директивных документов, проанализировали основные из них.

Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ от 22.11.1995 г. № 324 «О совершенствовании противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации» предусмотрены разработка программ борьбы с туберкулезом на административных территориях, введение централизованной системы контроля за противотуберкулезными и другими мероприятиями, направленными на повышение эффективности борьбы с туберкулезом. Но в приказе отсутствовали рекомен-

«Резервуар» больных ТОД с МЛУ возбудителя, РФ 1999-2004 гг.

| | Поступление больных на учет по бактериовыделению | 1999 г. | | 2000 г. | | 2001 г. | | 2002 г. | | 2003 г. | | 2004 г. | |
|-----|---|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | абс. | % |
| 1.1 | Впервые выявленные с МБТ+ | 36 217 | 100,0 | 38 152 | 100,0 | 38 968 | 100,0 | 40 756 | 100,0 | 41 367 | 100,0 | 43 311 | 100,0 |
| 1.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 1.3 | Расчет МЛУ на общее число бактериовыделителей | 2 429 | 6,7 | 2 752 | 7,2 | 3 476 | 8,9 | 3 173 | 7,8 | 3 438 | 8,3 | 3 500 | 8,1 |
| 2.1 | Из числа больных с закрытыми формами активного туберкулеза (I, II, VA и VB гр.) | 7 479 | 100,0 | 7 946 | 100,0 | 8 333 | 100,0 | 8 358 | 100,0 | 8 533 | 100,0 | 7 787 | 100,0 |
| 2.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 2.3 | Расчет МЛУ субъективный | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 3.1 | Из числа больных неактивных групп III, VB гр. | 1 320 | 100,0 | 1 398 | 100,0 | 1 452 | 100,0 | 1 513 | 100,0 | 1 566 | 100,0 | 1 960 | 100,0 |
| 3.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 3.3 | Расчет МЛУ субъективный | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 4.1 | Из больных, ранее снятых с учета VIIA, V гр. | 4 116 | 100,0 | 4 020 | 100,0 | 3 833 | 100,0 | 4 020 | 100,0 | 3 911 | 100,0 | 3 952 | 100,0 |
| 4.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 4.3 | Расчет МЛУ субъективный | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 5.1 | Переведено из других учреждений с МБТ+ | 14 587 | 100,0 | 16 448 | 100,0 | 13 792 | 100,0 | 14 106 | 100,0 | 13 979 | 100,0 | 13 473 | 100,0 |
| 5.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 5.3 | Расчет МЛУ субъективный | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 6.1 | Состояло на конец года | 119 940 | 100,0 | 125 038 | 100,0 | 126 085 | 100,0 | 126 127 | 100,0 | 126 281 | 100,0 | 122 865 | 100,0 |
| 6.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 6.3 | Расчет МЛУ субъективный | 12 645 | 10,5 | 13 999 | 11,2 | 18 190 | 14,2 | 18 282 | 14,5 | 20 519 | 16,2 | 20 326 | 16,5 |

дации по борьбе с туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивыми микобактериями.

Приказом Минздрава РФ от 18.04.1998 г. № 139 «Об организации Сотрудничающего центра ВОЗ по борьбе с туберкулезом» на Центральный НИИ туберкулеза РАМН были возложены функции Сотрудничающего центра ВОЗ по борьбе с туберкулезом в России. В стране началась крупномасштабная работа по переподготовке общей лечебной сети и фтизиатрической службы по раннему выявлению, диагностике и лечению больных туберкулезом с участием более 35 международных неправительственных организаций.

Выполнением приказов Минздрава РФ от 03.07.1997 г. № 193 «О создании Государственной системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза», Минздрава РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» и Минздравсоцразвития РФ от 02.03.2007 г. № 143 «О создании Федерального центра мониторинга

противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации» была сформирована государственная система мониторинга туберкулеза (ГСМТ) в РФ. Новую систему продолжали совершенствовать с учетом традиционных статистических показателей по туберкулезу (профосмотры, выявление больных, контингенты, результаты лечения и т. д.). Перечисленные показатели необходимы, но их использование в современных условиях стало недостаточным. Настало время пересмотра статистических показателей ГСМТ и введения дополнительных. Например, целесообразно по месту жительства больного вести учет очагов больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, отдельный учет их санобработок, более частых посещений фтизиатром и представителем санэпидемиологической службы, проведенных в них мероприятий и т. д.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 11.07.1998 г. № 582 утверждена программа «Неотложные меры борьбы с туберкулезом

Таблица 2

«Резервуар» больных ТОД с МЛУ возбудителя, РФ 2005-2008 гг.

| | Поступление больных на учет по бактериовыделению | 2005 | | 2006 | | 2007 | | 2008 | |
|-----|--|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1.1 | Впервые выявленные с МБТ+ | 43 931 | 100,0 | 43 262 | 100,0 | 42 553 | 100,0 | 44 002 | 100,0 |
| 1.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 1.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 1.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 4 167 | 9,5 | 4 056 | 9,4 | 4 149 | 9,8 | 4 700 | 10,7 |
| 2.1 | Из числа больных I и II гр. учета | 7 832 | 100,0 | 7 598 | 100,0 | 7 194 | 100,0 | 7 666 | 100,0 |
| 2.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 2.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 2.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 1 261 | 16,1 | 1 626 | 21,4 | 1 761 | 24,5 | 2 102 | 27,4 |
| 3.1 | Из числа больных III гр. учета | 2 644 | 100,0 | 2 626 | 100,0 | 2 511 | 100,0 | 2 642 | 100,0 |
| 3.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 3.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 3.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 579 | 21,9 | 620 | 23,6 | 609 | 24,2 | 735 | 27,8 |
| 4.1 | Обнаружено из ранее снятых с учета | 4 026 | 100,0 | 4 129 | 100,0 | 4 111 | 100,0 | 4 407 | 100,0 |
| 4.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 4.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 4.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 574 | 14,2 | 601 | 14,5 | 603 | 14,7 | 769 | 17,4 |
| 5.1 | Из других учреждений с МБТ+ | 13 266 | 100,0 | 12 069 | 100,0 | 11 898 | 100,0 | 12 235 | 100,0 |
| 5.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 5.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 5.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 2 321 | 17,5 | 2 254 | 18,6 | 2 709 | 22,8 | 2 979 | 24,3 |
| 6.1 | Состояло на конец года | 121 869 | 100,0 | 118 553 | 100,0 | 114 046 | 100,0 | 112 924 | 100,0 |
| 6.2 | Обследовано на МЛУ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 6.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 6.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 22 820 | 18,7 | 24 055 | 20,3 | 24 445 | 21,4 | 26 448 | 23,4 |

Таблица 3

«Резервуар» больных ТОД с МЛУ возбудителя, РФ 2009-2012 гг.

| | Поступление больных на учет по бактериовыделению | 2009 | | 2010 | | 2011 | | 2012 | |
|-----|--|---------|-------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1.1 | Впервые выявленные с МБТ+ | 43 568 | 100,0 | 39 363 | 100,0 | 37 920 | 100,0 | 35 476 | 100,0 |
| 1.2 | Обследовано на МЛУ | 33 645 | 77,2 | 30 656 | 77,9 | 29 738 | 78,4 | 28 552 | 80,5 |
| 1.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 5 671 | 16,8 | 5 666 | 18,5 | 5 886 | 19,8 | 5 798 | 20,3 |
| 1.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 5 671 | 13,0 | 5 666 | 14,4 | 5 886 | 15,5 | 5 798 | 16,3 |
| 2.1 | Из числа больных I и II гр. учета | 8 839 | 100,0 | 7 971 | 100,0 | 7 785 | 100,0 | 7 624 | 100,0 |
| 2.2 | Обследовано на МЛУ | 6 540 | 74,0 | 6 491 | 81,4 | 6 805 | 87,4 | 6 937 | 91,0 |
| 2.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 3 216 | 49,2 | 3 736 | 57,5 | 4 642 | 68,2 | 4 510 | 65,0 |
| 2.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 3 216 | 36,3 | 3 736 | 46,9 | 4 642 | 59,6 | 4 510 | 59,1 |
| 3.1 | Из числа больных III гр. учета | 2 626 | 100,0 | 2 402 | 100,0 | 2 371 | 100,0 | 2 133 | 100,0 |
| 3.2 | Обследовано на МЛУ | 2 069 | 78,8 | 1 964 | 81,7 | 2 015 | 85,5 | 1 856 | 87,0 |
| 3.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 896 | 43,3 | 916 | 46,6 | 970 | 48,1 | 862 | 46,4 |
| 3.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 896 | 34,1 | 916 | 38,1 | 970 | 40,9 | 862 | 40,4 |
| 4.1 | Обнаружено из ранее снятых с учета | 4 282 | 100,0 | 3 963 | 100,0 | 4 110 | 100,0 | 4 172 | 100,0 |
| 4.2 | Обследовано на МЛУ | 3 265 | 76,2 | 3 134 | 79,1 | 3 348 | 81,4 | 3 531 | 84,6 |
| 4.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 957 | 29,3 | 984 | 31,4 | 1 154 | 34,4 | 1 160 | 32,8 |
| 4.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 957 | 22,2 | 984 | 24,8 | 1 154 | 28,0 | 1 160 | 27,8 |
| 5.1 | Из других учреждений с МБТ+ | 12 131 | 100,0 | 12 050 | 100,0 | 12 175 | 100,0 | 10 774 | 100,0 |
| 5.2 | Обследовано на МЛУ | 8 490 | 70,0 | 9 123 | 75,7 | 9 447 | 77,6 | 9 104 | 84,5 |
| 5.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 3 340 | 39,3 | 3 814 | 41,8 | 4 277 | 45,3 | 4 485 | 49,2 |
| 5.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 3 340 | 27,7 | 3 814 | 31,6 | 4 277 | 35,1 | 4 485 | 41,6 |
| 6.1 | Состояло на конец года | 109 592 | 100,0 | 103 426 | 100,0 | 98 557 | 100,0 | 92 766 | 100,0 |
| 6.2 | Обследовано на МЛУ | 77 752 | 71,0 | 78 355 | 75,7 | 77 425 | 78,5 | 75 541 | 81,4 |
| 6.3 | Расчет показателя МЛУ объективный | 29 031 | 37,3 | 31 359 | 40,4 | 33 744 | 43,6 | 34 832 | 46,1 |
| 6.4 | Расчет показателя МЛУ субъективный | 29 031 | 26,5 | 31 359 | 30,3 | 33 744 | 34,2 | 34 832 | 37,5 |

в Российской Федерации на 1998-2004 гг.». В последующем, по завершении ранее установленного срока, утверждалась новая федеральная программа. Но специализированные мероприятия по профилактике МЛУ, например создание соответствующих стационаров на каждой территории, не рекомендовались.

Закон «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» № 77-ФЗ был принят 18.06.2001 г. В Постановлении Правительства РФ от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации"» не были предусмотрены специальное финансирование на дорогостоящее строительство новых стационаров для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя и обеспечение их соответствующими лекарственными препаратами.

29.02.2000 г. Минздрав РФ утвердил концепцию Национальной программы борьбы с туберкулезом [15]. Этому событию была посвящена даже специальная журнальная статья министра здравоохранения Ю. Л. Шевченко [25]. Согласно принятой концепции и международным правилам, лечение больных туберкулезом с МЛУ возбудителя должно осуществляться в специализированном стационаре.

Аналогичное мнение было высказано участниками I Российской научно-практической конференции с международным участием «Нозомиальная туберкулезная инфекция», состоявшейся в г. Москве в 2001 г. [14].

Но позже появилось и другое мнение. В 2003 г. О. Б. Нечаева, Е. И. Скачкова [9, 22] поделились опытом лечения больных ТОД с МЛУ возбудителя в специализированных амбулаторных тубкабинетах. Однако эпидемиологические материалы, подтверждающие отсутствие распространения туберкулезной инфекции в очагах туберкулеза при амбулаторном лечении больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, авторы не представили. Поэтому рекомендации авторов [9, 22] следует считать не вполне обоснованными.

В начальном периоде внедрения в РФ обследования больных ТОД на МЛУ возбудителя были опубликованы директивные документы о противоэпидемических мероприятиях в очагах туберкулеза с подробным описанием профилактических мероприятий. К сожалению, в этих документах не было даже упоминания об очагах, вызванных больными туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» содержит современные инструкции диспансерного наблюдения больных, химиотерапии, деятельности баклаборатории, дневных стационаров и других видов фтизиатрической деятельности.

Приказом министра здравоохранения РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» была введена отраслевая статистическая форма с когортным методом регистрации больных туберкулезом, предусматривающая проведение квартальной и годовой отчетности. Особенностью отраслевой статистической формы явилось появление возможности получать сведения о группах больных, зарегистрированных для лечения, четыре раза в год. Появилась возможность получать информацию о несвоевременном начале лечения, об итогах интенсивной фазы химиотерапии у бактериовыведителей по результатам микроскопии мокроты, о результатах курса химиотерапии у всех больных туберкулезом легких ежеквартально и через год лечения. Стало возможным получение данных о пациентах, имеющих перерывы в лечении и досрочно прекративших химиотерапию, а также данных о соблюдении кратности обследования всех пациентов, находящихся на лечении в РФ, и эффективности выявления бактериовыведителей в учреждениях общей лечебной сети. В целом фтизиатрическая служба с изданием Приказа МЗ № 50 смогла более эффективно осуществлять оперативный контроль за химиотерапией каждого больного туберкулезом. В определенной степени это способствовало профилактике формирования МЛУ возбудителя туберкулеза и уменьшало угрозу распространения МЛУ МБТ.

Ниже приводятся весьма показательные, с нашей точки зрения, оценки главного государственного санитарного врача и до 2004 г. первого заместителя министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко о проводимых в стране противотуберкулезных мероприятиях.

Первая оценка относится к 2003 г. Реализация концепции «Профилактика внутрибольничных инфекций» реализуется медленно. Продолжаются позднее выявление и госпитализация больных туберкулезом. Заболеваемость в очагах туберкулезной инфекции достигла 700 случаев на 100 тыс. населения. Недостаточно количество препаратов для больных. Неудовлетворительна материально-техническая база многих противотуберкулезных учреждений [13].

Вторая оценка сделана по итогам 2006 г. Госпитализировано только 82,8% больных активным туберкулезом. Заключительная дезинфекция проведена только в 87% очагах, применение камерного метода – 56%. Только в 9% фтизиатрических стационаров противотуберкулезная помощь осуществляется в условиях, соответствующих санитарно-гигиеническим требованиям. Большинство противотуберкулезных стационаров не имеют необходимого набора помещений и площадей, что не позволяет организовать изоляцию больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Отмечаются пере-

бои в поставках и недостаток лекарственных препаратов для лечения туберкулеза [12].

По данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза, в РФ в 2009 г. только 48,9% противотуберкулезных учреждений были пригодны для эксплуатации. О стационарах для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя авторы не сообщали [10].

На ряде территорий руководители фтизиатрических служб (Орловская область, Владимирская область, Республика Марий Эл и др.) по согласованию с СЭС и используя зарубежный опыт организовали изолированные отделения для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Спустя 10 лет после введения общегосударственного статистического учета больных туберкулезом с МЛУ были изданы два директивных документа об организации стационарного лечения таких больных. Согласно пункту 10.8.3 первого документа СанПин 2.1.3.2630-10 от 18.05.2010 г. № 58 «В туберкулезном стационаре необходимо предусмотреть наличие боксированных палат для больных с МЛУ туберкулезом». Во втором документе – Приказе Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2010 г. № 1224н – тоже рекомендуется организовать в составе противотуберкулезного учреждения отделение для больных с МЛУ туберкулезом с боксированными палатами. Кроме того, в целях предупреждения нозокомиального перекрестного инфицирования больных, находящихся на лечении в противотуберкулезном учреждении, предлагается разделение потоков инфицированных больных. Рекомендуются вышеуказанные меры профилактики нозокомиальной инфекции, изложенные слишком кратко, далеко не всегда позволяют предупредить распространение инфекции в условиях противотуберкулезного учреждения.

Приказом Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 9324 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2010 г. № 1224н отменен, а в новом отсутствует подробное описание специального отделения для больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.

Проблема устройства специализированного стационара для лечения больных ТОД с МЛУ МБТ с выходом в свет в 2013 г. специализированного руководства под редакцией А. С. Федоровой является разрешенной [21]. Однако создание новых условий для лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя потребует издания соответствующего директивного документа и выделения финансовых средств.

Ниже рассматривается искусственно созданная проблема расчета показателя МЛУ в процентах. Показатель МЛУ по международным стандартам, принятым в РФ, используется в большинстве случаев в двух вариантах: в абсолютных

числах и в процентах. Первый – определяется числом выявленных пациентов с МЛУ возбудителя при обследовании больных ТОД с МБТ+ на лекарственную чувствительность. Второй – рассчитывается по формуле: (число выявленных больных с МЛУ) / (число пациентов ТОД с МБТ+, обследованных на МЛУ) × 100%. Отечественная методика расчета показателя МЛУ в процентах теоретически совпадает с международными правилами [4, 8, 23, 24].

Для проведения расчета показателя МЛУ в процентах по вышеприведенной схеме (второго варианта) требовалась новая статистическая форма № 33, в которой врачи-фтизиатры на территориях могли регистрировать численность обследованных больных ТОД с МБТ+ на лекарственную чувствительность и число выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. В новых бланках статистических форм № 33, действующих с 1999 по 2004 г. и с 2005 по 2008 г., была введена специальная ячейка для регистрации числа выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, а место для регистрации числа обследованных больных ТОД на МЛУ, к сожалению, отсутствовало. Установить причину отсутствия второй ячейки не удалось. Не исключаем, что ее Роскомстату не заказывали. Расчет показателя МЛУ в процентах стал проводиться волевым решением: (соотношение числа выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя ко всем больным ТОД с МБТ+) × 100%. Данная методика не соответствует официально признанной в РФ [23]. Ошибка авторов – не признанная наукой методика расчета показателя МЛУ – заключается в увеличении знаменателя дроби формулы расчета за счет оставшихся больных, не обследованных на МЛУ. Поскольку знаменатель дроби, выраженный числом больных ТОД с МБТ+, значительно больше численности больных ТОД, обследованных на МЛУ, то результат расчета по несуществующей методике становился заниженным.

Пятнадцатилетний опыт обследования больных ТОД на МЛУ+ можно разделить на 3 этапа. В течение 1 этапа с 1999 по 2004 г. фтизиатры на местах обследовали на лекарственную чувствительность только впервые выявленных и больных, состоящих на учете на конец года. Эти две группы больных были самыми многочисленными среди остальных и в 2000 г. составляли 84,1%; в 2004 г. – 86,2% (табл. 1). Но не они обладали наиболее высоким показателем МЛУ МБТ.

На протяжении 2005-2008 гг., наряду с впервые выявленными больными и пациентами, состоящими на учете на конец года, стали обследовать остальных больных (табл. 2). По итогам 4 лет выяснилось, что среди больных (I, II, III групп и прибывших из других учреждений), которые не обследовались на МЛУ МБТ во время первого этапа, имеются наиболее высокие показатели МЛУ+

в сравнении с впервые выявленными и пациентами, состоящими на учете на конец года (табл. 2). С санитарно-эпидемиологических позиций не обследование данных больных в период первого этапа следует рассматривать как недостаток профилактической работы по распространению туберкулеза с МЛУ МБТ.

При очередном издании статистической формы № 33 Росстат Приказом от 28.01.2009 г. № 12 выделил отдельную графу, отражающую число обследованных бактериовыделителей на МЛУ возбудителя. Появились условия проведения расчета показателя МЛУ в процентах соответственно существующим у нас в стране и за рубежом правилам. Однако Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ограничивался подсчетом числа больных ТОД с МЛУ возбудителя, а показатель МЛУ в процентах по-прежнему продолжает рассчитываться на общее число бактериовыделителей, а не на число обследованных больных на МЛУ возбудителя.

Как следует из табл. 3, наибольшей частотой бактериовыделения с МЛУ возбудителя отличаются больные I и II, III групп диспансерного учета и больные, прибывшие из других учреждений, т. е. больные, которые находились в контакте с больными туберкулезом.

По данным, представленным в табл. 3, видно, что за 15-летний опыт обследования больных ТОД на МЛУ российские фтизиатры не достигли максимального результата. По данным статистической формы № 33, не было обследовано впервые выявленных больных: 2009 г. – 9 923 (22,8%); 2010 г. – 8 707 (22,1%); 2011 г. – 8 182 (21,5%); 2012 г. – 6 924 (19,5%).

Не было полного обследования в 2012 г. впервые выявленных больных туберкулезом легких на МЛУ по данным отраслевых статистических показателей. Стопроцентное обследование больных было проведено на 25 территориях; 90-99% – на 42; 80-89% – на 8; 70-79% – на 6; в Республике Дагестан обследовано 34% больных, в Республике Тува – 52,7% [27].

Заключение

Для совершенствования борьбы с туберкулезом в конце XX в., начале XXI в. Правительством РФ были приняты дополнительные меры по повышению эффективности противотуберкулезных мероприятий. Эпидемическая ситуация по туберкулезу, вызванная лекарственно-чувствительными микобактериями, стала нормализоваться, а среди больных с пораженными МЛУ формами, наоборот, стала усугубляться. Основные причины сохранения угрозы увеличения числа больных, выделяющих лекарствен-

но-устойчивые микобактерии, с нашей точки зрения, следующие:

1. Расчет показателя МЛУ в процентах по-прежнему выполняется некорректно, что приводит к занижению уровня показателя МЛУ в процентах и создает иллюзорное впечатление более низкого уровня распространения МЛУ МБТ в РФ, чем он есть в действительности.

2. Не все больные ТОД с МБТ+ обследуются на чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

3. Обследования больных ТОД на лекарственную чувствительность МБТ долгое время проводили только у впервые выявленных и пациентов, состоящих на учете на конец года. Между тем, согласно проведенному анализу, носителями МЛУ возбудителя являются больные I и II и III групп диспансерного учета, а также больные, прибывшие из других учреждений.

4. В масштабах страны длительное время не находит решения проблема боксированных стационаров для лечения пациентов с МЛУ МБТ. На ряде территорий практикуется лечение больных с МЛУ МБТ в амбулаторных условиях или в стационаре, не отвечающем современным требованиям инфекционного контроля.

5. За период с 2001 по 2003 г. издано три директивных документа о наблюдении и обработке туберкулезных очагов. Однако в этих документах нет даже упоминания о больных с МЛУ МБТ.

6. В целом вопрос обеспечения больных противотуберкулезными резервными препаратами в последние 2-3 года решен. Однако на некоторых территориях из-за организационных проблем имеются случаи несвоевременного обеспечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ необходимыми медикаментами.

Рекомендации

Необходимо признать туберкулез, вызванный МЛУ МБТ, наиболее тяжелым проявлением данного заболевания, требующим лечения в особых стационарных условиях и представляющим серьезную опасность для окружающих. Для расчета показателя МЛУ в процентах повсеместно использовать общепринятый метод группировок и относительной величины структуры [23].

Целесообразно продлить срок подачи годовой статистической отчетности по форме № 33 до аналогичного срока подачи отраслевой статистической отчетности по форме, утвержденной Приказом Минздрава РФ от 13.02.2004 г. № 50.

Следует рассмотреть вопрос о предоставлении больному туберкулезом с МЛУ МБТ социальных льгот, соответствующих тяжести проблемы, и возложить на него соответствующие обязанности по уменьшению степени эпидемической опасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А. Лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью // Кубанск. науч. мед. вестн. – 2001. – № 4. – С. 26-27.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Багдасарян Т. Р. и др. Влияние предыдущих курсов химиотерапии на формирование туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя // Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом: Матер. юбил. сессии, посв. 90-летию ЦНИИТ РАМН. – М., 2011. – С. 43-44.
3. Ерохин В. В., Васильева И. А., Самойлова А. Г. и др. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: Метод. матер. к проведению цикла тематического усовершенствования врачей. – М., 2012. – С. 25-285.
4. Капков Л. П. Кому нужно искусственное занижение показателя МЛУ+? Матер. юбил. науч.-практ. конф. «Множественная и широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Проблемы, перспективы диагностики и лечения». 12 сентября 2013 г. Орловская область. – С. 54-55.
5. Комисарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н. и др. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. – М.: ИПО «У Никитских ворот», 2013. – С. 10-35.
6. Крофтон Д., Шоле П., Маэр Д. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. WHO/TB/91.210. Всемирная организация здравоохранения. – С. 1-36.
7. Лечение туберкулеза. Руководящие принципы для национальных программ. Всемирная организация здравоохранения. Женева, Швейцария. 1994 – С. 20-21.
8. Матинян Н. С., Скачкова Е. И. Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза как глобальная проблема общественного здоровья. Бюллетень программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – Вып. 8, март 2009 г. – М., 2009. – С. 13-21.
9. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И. Причины и факторы формирования лекарственной устойчивости при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 2003. – № 9. – С. 6-9.
10. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Сон И. М. и др. Сеть учреждений фтизиатрической службы. Ресурсы. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 210-225.
11. Онищенко Г. Г. Методические указания Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии им. Л. Пастера от 28 апреля 2001 г. № 2000/185. Организация и содержание противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулеза, 2001. – С. 4-42.
12. Онищенко Г. Г. Постановление Главного санитарного врача РФ от 21.12.2007 г. «Об усилении мероприятий по борьбе с туберкулезом в РФ».
13. Онищенко Г. Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации // Пробл. туб. – 2003. – № 11 – С. 4-9.
14. Перельман М. И. Нозокомиальная туберкулезная инфекция. I Российская научно-практическая конференция с международным участием. – М., 2001. – С. 78.
15. Перельман М. И. О концепции национальной Российской программы борьбы с туберкулезом // Пробл. туб. – 2000. – № 3 – С. 51-55.
16. Приложение № 12 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109. Рекомендации по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза.
17. Программа ВОЗ по туберкулезу. Структура для эффективной борьбы с туберкулезом. WHO/TB/94.179. Всемирная организация здравоохранения. – С. 1-15.
18. Пузанов В. А., Черноусова Л. Н., Ковалевская М. Н. Проблема внутрибольничных инфекций в противотуберкулезных учреждениях и учреждениях ПМСП. Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом. – М., 2011 г. – С. 157-158.
19. Пунга В. В., Русакова Л. И., Якимова М. А. и др. Лекарственная устойчивость у больных рецидивом туберкулеза за 2007-2010 гг. Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом. Материалы юбилейной сессии, посвященной 90-летию ЦНИИТ РАМН. М., 2011. – С. 158-159.
20. Санитарно-эпидемические правила СПЗ.1.1295-03. Профилактика туберкулеза. VII Мероприятия в очагах туберкулеза. VIII Дезинфекционные мероприятия в очагах туберкулеза. Дата введения 25 июня 2003 г.
21. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях / Под ред. Л. С. Федоровой. Руководство. М.–Тверь: Триада. – С. 191.
22. Скачкова Е. И. Причины, факторы и группы риска формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013 г. – С. 28-29.
23. Статистический словарь. Главный редактор М. А. Королев. Метод группировок, относительная величина структуры. – М.: Финансы и статистика, 1989 г. – С. 260, С. 320.
24. Шарпапов Ю. В. Задачи на проценты: задачник для учащихся общеобразовательных учреждений Мозир: Белый ветер, 2012 г. – С. 5-6.
25. Шевченко Ю. Л. Борьба с туберкулезом в России на пороге XXI в. // Пробл. туб. – 2000, № 3. – С. 2-6.
26. Шилова М. В. Туберкулез в России в 1999 г. – М., 2000. – С. 33.
27. Granich R., Binkin N. J., Jarvis W. R. et al. Профилактика туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов: Метод. рекомендации. Всемирная организация здравоохранения. 1999 г. – С. 60. Русская версия. М., 2002 г.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Капков Лев Петрович

*ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза
и информационных технологий.*

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

Тел: 8 (499) 785-90-82.

E-mail: cniitramn@yandex.ru

Поступила 27.02.2014

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ

А. В. ПАВЛУНИН, М. А. ШАРАФУТДИНОВА, С. Б. БОРИСОВА, Р. Ф. МИШАНОВ, Е. В. МЕДОВАРОВ

PROBLEMS IN ORGANIZING THE DETECTION AND DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE GENERAL HEALTHCARE NETWORK

A. V. PAVLUNIN, M. A. SHARAFUTDINOVA, S. B. BORISOVA, R. F. MISHANOV, E. V. MEDOVAROV

Нижегородская государственная медицинская академия

На основе анализа 360 историй болезни выявлены причины несвоевременной и поздней диагностики туберкулеза легких в учреждениях общей лечебной сети. Основными причинами несвоевременной и поздней диагностики явились: снижение настороженности в отношении заболевания туберкулезом легких среди населения и врачей, недооценка клиничко-anamnestических данных, запоздалое и неполноценное рентгенологическое обследование, нарушение требований приказов МЗ РФ № 109 и 690 в части выявления туберкулеза методом прямой микроскопии, низкое качество исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии в общей лечебной сети. В заключении указаны пути устранения недостатков, использование которых будет способствовать своевременному выявлению туберкулеза органов дыхания.

Ключевые слова: туберкулез, легкие, выявление, диагностика, лечебная сеть.

Analyzing 360 case histories revealed the reasons for the untimely and late diagnosis of pulmonary tuberculosis in the general healthcare network facilities. The main reasons for its untimely and late diagnosis were lower alertness to pulmonary tuberculosis among the population and physicians; underestimation of clinicoanamnestic data; delayed and inadequate X-ray examination; violation of the requirements of Orders Nos. 109 and 690 by the Ministry of Health of the Russian Federation for the detection of tuberculosis by direct microscopy; low quality of sputum tests for acid-resistant mycobacteria in the general healthcare network. In conclusion, there are ways to remove shortcomings, the use of which will contribute to the timely detection of pulmonary tuberculosis.

Key words: tuberculosis, lung, detection, diagnosis, healthcare network.

Несмотря на положительную динамику эпидемической ситуации по туберкулезу в РФ в течение последних 5 лет, она все еще остается напряженной и неоднородной [1].

Основной причиной распространения деструктивного туберкулеза является позднее выявление туберкулеза легких при обращении больных в лечебные учреждения с клиническими проявлениями заболевания [6, 7]. В связи с этим своевременное выявление больных туберкулезом необходимо рассматривать как определяющий фактор оздоровления эпидемической обстановки по туберкулезу, опережающий появление бактерио-выделения и деструкции легочной ткани.

В 2009-2011 гг. в Нижегородской области впервые выявлено 6 745 больных туберкулезом органов дыхания (из них 6 396 – туберкулезом легких). Охват населения области профилактическими осмотрами и выявляемость при профосмотрах оставались стабильными (53,6-55,3-55,8% в 2009-2011 гг. соответственно), но ниже общероссийских (62,5 и 64,4% в 2009 и 2011 г. соответственно) [5]. Доли больных, выявленных при профосмотрах в регионе и РФ в рассматриваемый период времени, существенно не различались

(61,2 и 60,3% в области и 61,5 и 60,0% в РФ соответственно в 2009 и 2011 г.) [5]. В регионе стабильно высокими остаются доля впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с деструкцией легочной ткани (54,4-56,7-54,1% в 2009-2011 гг.) и число впервые выявленных больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (6,5-5,2-2,7%) [5]. Неполный охват населения профилактическими осмотрами приводит к невыявлению больных туберкулезом и увеличению доли больных туберкулезом легких, обратившихся в лечебные учреждения с клиническими проявлениями заболевания. Кроме того, о неблагоприятной ситуации со своевременным выявлением туберкулеза в Нижегородской области косвенно свидетельствуют высокие цифры по смертной диагностике туберкулеза [5].

Исследователи отмечают, что за последние годы число ошибок в диагностике туберкулеза в учреждениях общей лечебной сети (ОЛС) существенно не меняется [3]. Ошибки диагностики связаны с невыполнением стандартов обследования на туберкулез, недостаточной квалификацией врачей ОЛС в области выявления туберкулеза, плохой интеграцией врачей общей

практики и фтизиатров, отсутствием конструктивного взаимодействия между ними [2].

Цель исследования – установить причины несвоевременного и позднего выявления больных легочным туберкулезом и наметить пути их устранения.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты истории заболевания 360 впервые выявленных больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении легочного туберкулеза Нижегородского областного клинического противотуберкулезного диспансера с 2009 по 2011 г. Проанализированы данные первичной медицинской документации (формы № 003/у, № 025/у-87, № 027/у). Анализ качества микроскопических исследований проводили на основании результатов ежегодных кураторских проверок в 79 клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ) учреждений ОЛС региона и по данным учетных форм № 01-ТБ/у, № 03-ТБ/у, № 04-1-ТБ/у, № 04-2-ТБ/у.

Больные разделены на группы своевременно, несвоевременно и поздно выявленных в соответствии с методическими рекомендациями МЗ и СР России № 5589-РХ от 20 июля 2007 г. [4].

Результаты и обсуждение

Значительно чаще туберкулез органов дыхания диагностирован у мужчин, чем у женщин (235 и 125 соответственно). В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у 335 (93,1%) больных преобладали распространенные и деструктивные процессы (рис.).

У большинства больных зарегистрировано несвоевременное и позднее выявление туберкулеза (у 311 и 24 больных соответственно), своевременно туберкулез легких выявлен только у 25 человек. За анализируемые 3 года доля несвоевременно и поздно выявленных не имела тенденции к уменьшению (табл.).

Среди 335 больных, выявленных несвоевременно и поздно, преобладали мужчины – 214 (68,2%) человек. Большинство из них (90,5%) – люди работоспособного возраста от 20 до 60 лет. В возрасте моложе 20 лет было 11 (3,3%) человек,

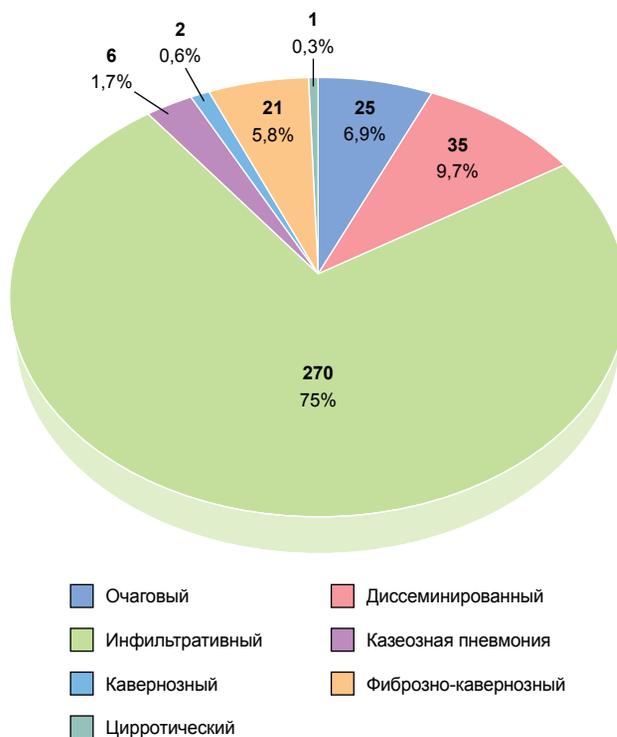


Рис. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных (2009-2011 гг.)

от 20 до 40 лет – 183 (54,6%), от 41 года до 60 лет – 120 (35,8%), старше 60 лет – 21 (6,3%).

До госпитализации 159 (47,5%) больных работали, безработных трудоспособного возраста было 131 (39,1%), инвалидов – 26 (7,8%), пенсионеров – 14 (4,2%), учащихся – 5 (1,5%).

Обращает на себя внимание высокий процент несвоевременно и поздно выявленных случаев туберкулеза легких у категории неработающих трудоспособного возраста. Чаще всего это лица, не желающие работать, которых устраивает их образ жизни, в большинстве своем злоупотребляющие алкоголем (76%) и побывавшие в местах лишения свободы (35%), многие – неоднократно.

Преобладала инфильтративная форма туберкулеза (270 больных – 80,6%). Диссеминированный туберкулез легких выявлен у 35 (10,4%) пациентов, фиброзно-кавернозный – у 21 (6,3%), кавернозный – у 2 (0,6%), казеозная пневмония – у 6 (1,8%), цирротический туберкулез – у 1 (0,3%).

Таблица

Сроки выявления больных туберкулезом легких

| Впервые выявленные больные | Своевременно | Несвоевременно | Поздно | Всего |
|----------------------------|--------------|----------------|-----------|-------|
| 2009 год | 5 (3,9%) | 111 (86,7%) | 12 (9,4%) | 128 |
| 2010 год | 3 (2,5%) | 111 (93,3%) | 5 (4,2%) | 119 |
| 2011 год | 17 (15,0%) | 89 (78,8%) | 7 (6,2%) | 113 |
| Всего | 25 (6,9%) | 311 (86,4%) | 24 (6,7%) | 360 |

Все 335 несвоевременно и поздно выявленных больных до направления в противотуберкулезные учреждения находились на лечении у терапевтов, пульмонологов, хирургов с различными диагнозами в стационарных или амбулаторных условиях в сроки от 2 до 10 нед.

Спектр направительных диагнозов был достаточно широк, но в большей части – подозрение на туберкулез легких (у 173 – 51,6%). Сто (29,9%) больных были направлены в противотуберкулезный диспансер (ПТД) с диагнозом острой пневмонии, 39 (11,6%) – рака легкого, 6 (1,8%) – острого и хронического бронхита, 4 (1,2%) – острого респираторного заболевания, 4 (1,2%) – плеврита неясной этиологии. У 9 (2,7%) больных ошибочно выставляли диагноз ангины, бронхиальной астмы, канцероматоза, кисты легкого, лимфогранулематоза, саркоидоза.

Срок от первичного обращения к врачу ОЛС до направления в ПТД при предварительном диагнозе пневмонии составил 34,9 дня, рака легкого – 69,3 дня, бронхита – 19,5 дня, ОРЗ – 10,5 дня, плеврита – 28,3 дня, туберкулеза легких – 32,1 дня, других заболеваний – 34,8 дня. Сроки от первичного обращения больного к врачу ОЛС до установления клинического диагноза туберкулеза были значительно больше. У больных с первоначальным диагнозом пневмонии он составил 42,9 дня, рака легкого – 105,8 дня, бронхита – 19,7 дня, ОРЗ – 11,0 дня, плеврита – 31,3 дня.

Основными причинами несвоевременного и позднего обнаружения туберкулеза легких были атипичность клинического проявления заболевания, невнимательное отношение больных к своему здоровью, а также снижение фтизиатрической настороженности врачей ОЛС. У 23 (6,9%) больных клинические проявления и характер течения туберкулеза напоминали хроническое неспецифическое заболевание легких, у 155 (46,3%) заболевание протекало с маловыраженной клинической картиной, а 86 (26,6%) человек, несмотря на кашель с мокротой, плохой аппетит, субфебрилитет, снижение массы тела, не обращались к врачу, ссылаясь на нехватку времени и не считая эти симптомы патологическими; 25 (7,5%) человек при уже выявленных изменениях в легких не являлись на дообследование длительный период времени – от 2,5 мес. до 3 лет. В течение последних двух лет в лечебно-профилактические учреждения не обращались 134 (40,0%) человека.

Одними из причин несвоевременной и поздней диагностики явились неполнота и недооценка данных анамнеза. Так, у 27 (8,1%) пациентов врачами ОЛС при сборе анамнеза не выявлен контакт с больным туберкулезом. Не получило должной оценки наличие симптомов интоксикации задолго до обращения за медицинской помощью у 51 (15,2%) больного.

Среди причин несвоевременного выявления больных туберкулезом легких после обращения за медицинской помощью одной из основных являлось невыполнение качественного рентгенологического и микробиологического исследования на туберкулез.

О недооценке важности рентгенологического метода диагностики туберкулеза легких свидетельствует его позднее применение. Так, у 25 (7,5%) человек рентгенологическое исследование проведено не при обращении к врачу, а только после отсутствия эффекта от проводимого лечения. У 2 (0,6%) пациентов рентгенологическое обследование в учреждениях ОЛС вообще не проводилось и впервые было выполнено лишь в поликлинике ПТД.

Несмотря на то что у остальных 308 (91,9%) человек рентгенологическое обследование в ОЛС было выполнено, только у 199 из них (56,1%) удалось сравнительно рано выявить патологические изменения в легких, заподозрить специфический характер заболевания и относительно быстро установить диагноз туберкулеза. Среди больных, обследованных рентгенологически в ОЛС, в течение первой недели после обращения к врачу диагноз туберкулеза установлен у 95 (30,8%) человек, на 2-й неделе – у 64 (20,8%), на 3-й – у 40 (13,0%). У остальных 109 больных диагноз туберкулеза был установлен в более поздние сроки: на 4-й неделе – у 27 (8,8%), на 5-й – у 20 (6,5%), на 6-й – у 10 (3,2%), на 7-й неделе и позже – у 52 (16,9%).

Из 335 больных с несвоевременно и поздно выявленными случаями туберкулеза легких к группам риска относились 227 (67,8%) человек, которые должны были обследоваться флюорографически ежегодно. Из них три четверти имели сопутствующие заболевания, способствующие возникновению туберкулеза, в том числе 92 человека имели хронические заболевания легких, у 18 – в анамнезе была язвенная болезнь желудка, 12 человек были больны сахарным диабетом, 44 пациента состояли на учете в психоневрологическом диспансере. Из этой группы ежегодные профилактические осмотры проходили только 98 (43,2%) человек.

Следует отметить, что среди всех больных, находившихся на лечении в областном ПТД в 2009-2011 гг., доля выявленных при обследовании в группах риска составляла по годам соответственно 27,2-27,8-36,4%. Несмотря на увеличение, данный показатель остается недостаточным и свидетельствует о некачественном обследовании в ОЛС групп риска на туберкулез, неэффективном выявлении этих больных, отсутствии полного и качественного лицевого учета.

В течение одного года были обследованы флюорографически 208 (62,1%) из 335 человек. Доля лиц, не обследованных 2 года и более, составила 6,9% (индикатор менее 5% [1]).

В последние годы в России уделяется повышенное внимание выявлению наиболее эпидемиологически опасных больных туберкулезом легких с помощью метода микроскопии мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), однако процент обнаружения КУМ в учреждениях ОЛС остается очень низким. Так, в 2009 г. бактериовыделение методом микроскопии в лечебно-профилактических учреждениях ОЛС Российской Федерации было обнаружено только у 16% больных [1].

Как известно, наиболее важное значение имеет обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) у впервые выявленных больных. Среди наших больных микроскопическая диагностика мокроты на КУМ в ОЛС проводилась всего у 226 (67,5%) из 335 человек. При этом из 166 больных, предъявлявших жалобы на кашель с выделением мокроты, исследование мокроты было проведено только 101 (60,8%) больному, как правило, при отсутствии эффекта от лечения, т. е. на 4-8-й неделе от начала заболевания. Трехкратное обследование было выполнено только у 81 (24,2%) человека. Кратность обследования с помощью метода микроскопии мокроты ежегодно колебалась от 2,0 до 2,4, что не соответствует нормативному целевому показателю (3,0).

КУМ были выявлены только у 59 (26,1%) из 226 больных, обследованных микроскопически в КДЛ ОЛС, в то время как при обследовании в областном ПТД при первом же микроскопическом обследовании КУМ в мокроте были обнаружены у 85,4% больных.

В целом по Нижегородской области в учреждениях ОЛС методом бактериоскопии по Цилю – Нельсону за 2009-2011 гг. выявлено соответственно 14,7-13,1-17,9% больных с бактериовыделением [5]. Показатель остается значительно ниже нормативного уровня (70%) [1], что обусловлено ошибками сбора и исследования материала.

В учреждениях ОЛС, по результатам проверок системы внешней оценки качества микробиологических исследований на туберкулез, остается низким уровень качества микроскопии мазков мокроты. Так, в 2010 г. неудовлетворительное выполнение микроскопических исследований по диагностике туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях Нижегородской области отмечено в 3% КДЛ ОЛС. Серьезные нарушения выявлены в 21% лабораторий, существенные отклонения – в 37,3%. Только в 38,7% КДЛ микроскопические исследования были выполнены в соответствии с нормативными требованиями. Неудовлетворительное приготовление мазков на КУМ зарегистрировано в 7,2% лабораторий, серьезные нарушения отмечены в 56,1%, существенные отклонения – в 11,8%. Только в 24,8% КДЛ приготовленные мазки соответствовали нормативным требованиям. Такая же ситуация отмечена и при

окраске препаратов на КУМ. Неудовлетворительное качество окраски отмечено в 10,7% проверенных КДЛ, серьезные нарушения выявлены в 43%, достаточные отклонения – в 20%. В соответствии с нормативными требованиями препараты окрашены только в 26,3% лабораторий. Нарушение сроков обследования пациентов на туберкулез методом микроскопии выявлено в 7,1-8,9% случаев. По результатам выборочных плановых проверок установлено, что в ряде лечебных учреждений области целевое оборудование используется не с полной нагрузкой или не по назначению, врачами и лаборантами КДЛ ОЛС нарушаются требования приказов Министерства здравоохранения РФ № 109 и № 690 в части выявления туберкулеза методом прямой микроскопии. Все это свидетельствует о низком качестве исследования мокроты в ОЛС, между тем как мониторинг бактериовыделения очень важен для ускорения диагностики туберкулеза, прерывания эпидемической цепочки за счет изоляции бактериовыделителя, своевременного проведения противоэпидемических мероприятий в очаге туберкулезной инфекции и профилактики контактных лиц. Приведенные цифры показывают, что в учреждениях ОЛС имеются определенные организационные проблемы:

1. Не выполняются приказы Минздрава РФ по выявлению бактериовыделителей, недостаточно отрегулирован поток лиц на исследование методом микроскопии мокроты на КУМ от терапевтов, пульмонологов, хирургов и др.

2. Кратность обследования больных в ОЛС методом микроскопии на КУМ остается недостаточной.

3. Нарушается техника приготовления, окраски, микроскопии мазка.

Заключение

Проведенный анализ показывает, что нерациональная организация диагностического процесса (неполный охват населения профилактическими осмотрами, недостаточно активное обследование больных в группах риска, несоблюдение требований нормативных актов по исследованию мокроты методом микроскопии на КУМ, несоблюдение кратности обследования больных в ОЛС методом микроскопии на КУМ и др.), а также низкая информированность населения о значимости прохождения профилактического флюорографического обследования и о первых симптомах туберкулеза способствует увеличению числа больных, длительно не обращающихся за медицинской помощью даже при наличии клинических проявлений заболевания, и ведет к несвоевременной и поздней диагностике туберкулеза легких.

Вместе с тем имеются неиспользованные возможности для своевременного выявления туберкулеза у больных, обратившихся за меди-

цинской помощью в ОЛС. С нашей точки зрения, необходимо:

1. С помощью средств массовой информации активизировать просветительскую работу среди населения.

2. С учетом сохраняющейся в настоящее время неблагоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу необходимо повысить фтизиатрическую настороженность врачей, в первую очередь терапевтов и врачей общей практики. Следует активизировать работу с администрациями муниципальных образований, поскольку ответственность за организацию профилактики и выявления туберкулеза возложена на муниципальные органы власти.

3. Сохранить профилактическое флюорографическое обследование в качестве основного метода активного выявления патологии легких, в том числе туберкулеза легких. Увеличить охват населения флюорографическим обследованием, повысить контроль за прохождением профилактических осмотров групп повышенного риска по туберкулезу, особенно лиц, находящихся в контакте с больными туберкулезом. Согласно приоритетному национальному проекту «Здоровье», охват профилактическими осмотрами должен быть не менее 74%.

4. Рентгенологическое обследование больных, обратившихся за медицинской помощью в связи с заболеваниями органов дыхания, проводить своевременно до начала лечения и после его окончания для определения динамики и дальнейшей тактики ведения больного.

5. Уделить особое внимание проблемам микроскопической диагностики в ОЛС, повысить кратность проведения микроскопии мазка на КУМ, улучшить качество выполнения исследований.

6. Обследовать не только лиц с хроническими заболеваниями органов дыхания, но и кашляющих более 2 нед., лиц с длительным субфебрилитетом, кровохарканьем. Исследование мокроты на КУМ проводить не только всем больным с воспалительными заболеваниями легочной ткани, но и дифференциально-диагностическим пациентам пульмонологического профиля, лицам, подлежащим рентгенологическому дообследованию.

Можно полагать, что регулярные профилактические осмотры, строгое выполнение обязательного диагностического минимума клинического обследования на туберкулез, полный и качественный полицейский учет и ответственное формиро-

вание групп риска по туберкулезу, учет и первоочередное обследование лиц, не обследованных более 2 лет, квалифицированное микробиологическое исследование мокроты, ответственное отношение населения к своему здоровью приведут к уменьшению числа несвоевременно и поздно выявленных больных туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Смердин С. В., Стерликов С. А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: НБЮ ТЕРРА, 2011. – 216 с.
2. Демикова О. В., Якимова М. А., Карпина Н. Л. Проблемы организации и диагностики туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 37-38.
3. Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Рыбка Л. Н. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и организация противотуберкулезной помощи населению Москвы (2008 г.). – М.: МНПЦБТ, 2009. – 149 с.
4. Организация выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях: Методические рекомендации МЗСР России № 5589-РХ от 20 июля 2007 г. – М., 2007. – 29 с.
5. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г.: Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
6. Фтизиатрия: Национальное руководство / под ред. акад. РАМН М. И. Перельмана. – М., 2007. – 512 с.
7. Цыбикова Э. Б. Эпидемиология туберкулеза легких с деструкцией легочной ткани в России в первом 10-летии XXI в. // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2010. – С. 81-83.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павлунин Александр Васильевич

*Нижегородская государственная медицинская академия,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой туберкулеза,
603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
Тел. 8 (831) 432-85-92.
E-mail: pavlunina@yandex.ru*

Поступила 26.10.2013

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ

А. А. СТАРШИНОВА, И. Ф. ДОВГАЛЮК, Н. В. КОРНЕВА, С. М. АНАНЬЕВ, П. В. ГАВРИЛОВ, О. А. ЯКУНОВА

CURRENT POSSIBILITIES IN THE DIAGNOSIS OF INTRATHORACIC LYMPH NODE TUBERCULOSIS IN CHILDREN

A. A. STARSHINOVA, I. F. DOVGALYUK, N. V. KORNEVA, S. M. ANANYEV, P. V. GAVRILOV, O. A. YAKUNOVA

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диагностика туберкулеза у детей крайне затруднена. Нет четких критериев, позволяющих поставить диагноз наиболее часто встречающейся формы туберкулеза у детей (78%) – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Применение современных иммунологических методов в комплексе с компьютерной томографией позволяет более четко охарактеризовать состояние ребенка и правильно поставить диагноз. Положительные результаты иммунологических тестов на фоне инфицирования микобактериями туберкулеза требуют проведения лучевого комплекса обследования. Туберкулез ВГЛУ характеризуется наличием единичных или множественных в одной группе и более ВГЛУ размером более 0,5 см, различных по структуре и плотности, на фоне положительных иммунологических тестов (проба с диаскинтестом и квантифероновый тест).

Ключевые слова: дети, диагностика, диаскинтест, квантифероновый тест, туберкулез.

Diagnosing tuberculosis in children is very difficult. There are no clear diagnostic criteria for intrathoracic lymph node (ITLN) tuberculosis, the most common form of tuberculosis in children (78%). Current immunological methods used in combination with computed tomography make it possible to characterize a child's status more clearly and to establish a correct diagnosis. The positive results of immunological tests in the presence of *Mycobacterium tuberculosis* infection require a set of radiological examination. ITLN tuberculosis is characterized by the fact that one group or more contains single or multiple ITLNs that measure more than 5 cm and differ in structure and density in the presence of positive immunological tests (Diaskintest and QuantiFERON test).

Key words: children, diagnosis, diaskintest, QuantiFERON test, tuberculosis.

В Российской Федерации на протяжении последних лет сохраняется стабильный уровень заболеваемости туберкулезом детей на фоне роста осложненных и распространенных форм специфического процесса [1, 5, 12, 14]. Проводимые противотуберкулезные мероприятия, включающие специфическую профилактику, эпидемиологические меры, широкий охват профилактическими осмотрами с проведением массовой туберкулинодиагностики, не позволяют решить основной проблемы – своевременной диагностики туберкулеза у детей. Несвоевременно выявленный и нелеченный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), который является основной формой туберкулеза у детей (78%), приводит к развитию хронического течения первичного туберкулеза [9]. Одна из причин – применение стандартного комплекса диагностики, который обладает низкой информативностью [5, 6, 11, 15]. Известно, что в условиях массовой вакцинации БЦЖ диагностическая значимость туберкулиновых проб значительно снижается [18, 19]. Введение в обязательный комплекс рентгенологического обследования КТ грудной клетки у детей с подозрением на малую форму ВГЛУ (приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.) позволило более качественно проводить диагностику специфических

изменений во ВГЛУ, получать дополнительные сведения о распространенности и фазе специфического процесса [3, 4, 7, 13, 20], однако не решило проблемы диагностики туберкулеза ВГЛУ, так как не существует четких критериев диагностики специфического поражения ВГЛУ у детей.

В Российской Федерации разработан и введен в 2009 г. в комплекс обследования детей на туберкулез кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении – диаскинтест. В мировой практике широкое распространение получили два теста – QuantiFERON (QFT)-TB и Elispot (T-Spot). Доказана их высокая информативность (специфичность – 93% и чувствительность – 98%) в диагностике туберкулеза. Тесты были рекомендованы к применению в обязательном фтизиатрическом комплексе обследования для диагностики активной туберкулезной инфекции, латентного туберкулеза, в том числе у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Тесты предназначены для оценки клеточного иммунитета в ответ на стимуляцию пептидами, кодируемыми регионом: RD1 (region of difference) – ESAT-9 (early-secreted antigenic target), CFP-10 (culture filtrate protein), пептид, кодируемый RD-11 – TB 7.7 (p4), которые присутствуют у *M. tuberculosis*, но при этом отсутствуют у всех штаммов BCG и большинства

нетуберкулезных микобактерий (кроме *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*). Эти тесты используются для определения активности туберкулезной инфекции, поскольку обладают большей специфичностью и чувствительностью, чем кожный туберкулиновый тест [2, 8, 10, 11, 16, 17, 20].

Таким образом, применение во фтизиатрической практике новых иммунологических методов для раннего выявления и определения активности туберкулезной инфекции дает возможность принципиально изменить подходы в диагностике и наблюдении детей как в условиях общей лечебной сети, так и в специализированных стационарах. Однако нет четких критериев, определяющих постановку диагноза туберкулеза у детей на основании результатов иммунологических тестов и рентгенологических изменений, выявленных при МСКТ и КТ-ангиографии.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики туберкулеза у детей на основании применения современных иммуногенетических и лучевых (МСКТ и МСКТ-ангиографии) методов.

Материалы и методы

За 2010-2012 гг. в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ обследовано 120 детей с подозрением на туберкулез ВГЛУ, из них детей младшего возраста от 3 до 6 лет – 50 (41,7%; $m = 4,5 \pm 0,2$), от 7-14 лет – 70 (58,3%; $m = 12,3 \pm 0,3$).

В 64,2% (77) случаев дети выявлены при профилактических осмотрах по нарастанию чувствительности к туберкулину, в 30,8% (37) – по контакту с больным туберкулезом, в 5,0% (6) – по предъявлению жалоб. Больше половины обследованных пациентов были инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ) в период от 2 до 5 лет (65,0%; 78), в 21,7% (26) случаев – более 5 лет, только 16 (13,3%) – находились в раннем периоде инфицирования МБТ.

Все дети были вакцинированы БЦЖ в родильном доме, из них эффективно – 65 (54,2%) ребенка, о чем свидетельствовал поствакцинный рубец более 4 мм. Проявления интоксикационного синдрома отсутствовали в 17,5% (21) случаев, были умеренными в 39,2% (47) и в 43,3% (52) – выраженными.

С целью постановки диагноза в стационаре был проведен комплекс обследования на туберкулез, включавший лучевые методы диагностики (многосрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) и МСКТ-ангиография с применением спирального компьютерного томографа с многорядным детектором (многосрезовый) «Aquilion-32» (Toshiba Medical Systems Corporetion, Japan), с внутривенным болюсным введением контрастного вещества через инъектор

автоматический «CT 9000 ADV» (Liebel-Flarshein (Mallincrodt Inc.).

Каждому ребенку проведены проба Манту с 2 ТЕ, диаскинтест (ДСТ) (Generium), квантифероновый тест (КФ) (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube) (ОАО «БиоХимМак»).

Статистическая обработка материала проведена с помощью непараметрических методов с учетом статистической значимости различий по U-критерию Манна – Уитни. Количественные данные оценивали в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Обработку материала проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, Statistica 8.

Произвели расчет показателей диагностической ценности: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической эффективности (ДЭ), расчет положительной и отрицательной предсказательной ценности (ПЦПР и ПЦОР).

Результаты и обсуждение

Нормергическую чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ имели 62,5% (75; $m=12,3 \pm 0,2$) пациентов, в 17,5% (21) случаев отмечался низкий уровень специфической сенсibilизации ($m = 5,5 \pm 0,2$), в 20,0% (24) случаев отмечен гиперергический характер чувствительности.

По результатам пробы с ДСТ у 58 (48,3%) детей имелся отрицательный результат, у 6 (5,0%) – сомнительный ($m = 3,2 \pm 0,1$) и у 56 (46,7%; $m = 18,0 \pm 0,3$) – положительный. КФ в 57,5% (69) показал отрицательный результат, в 41,7% (50) – положительный, в 0,8% (1) – сомнительный, что в 87,5% случаев подтверждает положительный результат ДСТ и позволяет определить показания к назначению КФ при наличии противопоказаний к ДСТ.

Проведено сопоставление результатов ДСТ и КФ у детей с различной степенью выраженности интоксикационного синдрома: интоксикационный синдром отсутствовал в 17,5% (21) случаев, умеренный – в 39,2% (47) и выраженный – в 43,3% (52). Отрицательные результаты иммунологических тестов (66,7% – ДСТ и 80,9% – КФ) в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ сопровождалась достоверно чаще отсутствием клинической симптоматики, тогда как положительные ДСТ (67,3%) и КФ (59,6%) более чем в половине случаев сопровождалась выраженным интоксикационным синдромом. Аналогичной корреляции чувствительности

к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ и выраженностью интоксикационного синдрома у детей не выявлено.

У пациентов с низкой и средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ отмечались положительные результаты ДСТ в 23,8 и 42,7% соответственно, что подтверждает наличие активности туберкулезной инфекции.

Совпадение данных ДСТ и КФ зафиксировано в 95% случаев. Отрицательные результаты КФ в 98,3% ($p < 0,001$, $\chi^2 = 88,5$) случаев совпадали с отрицательными ДСТ, а положительный КФ в 87,5% совпадал с положительным ДСТ, что позволяет считать показатели диагностической значимости тестов сопоставимыми (рис. 1).

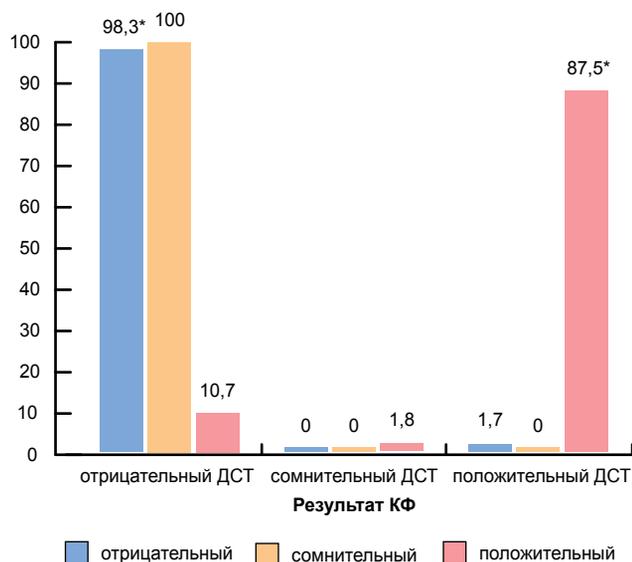


Рис. 1. КФ у детей с различными результатами пробы с ДСТ.

Примечание: * $p < 0,01$ достоверные различия показателей между группой с отрицательным и положительным результатом пробы с ДСТ

У детей с низкой чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ в подавляющем большинстве случаев (ДСТ – 66,7% и КФ – 71,4%) отмечались отрицательные тесты, в 20% случаев имели место положительные результаты. По данным лучевой диагностики отложения извести во ВГЛУ не выявлялось, однако реакция ВГЛУ более 0,5 см зафиксирована в 14,4% случаев.

Наиболее существенные показатели по результатам МСКТ на фоне положительных тестов (ДСТ – 42,7% и КФ – 34,7%) определяются уже при средней чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ с выявлением лимфатических узлов (ЛУ) на фазе обратного развития специфического процесса в 40,7%. В 52,0% случаев ЛУ диагностировались более 0,5 см при поперечном размере с изменением структуры и плотности ЛУ, что характерно для специфического поражения.

На фоне выраженной чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ при проведении лучевой диагностики визуализировались ВГЛУ более 0,5 см в 75% случаев, сопровождающиеся положительными результатами по ДСТ (79,2%) и КФ (75,0%).

У каждого пятого пациента с высокой чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ результаты ДСТ (20,8%) и КФ (25,0%) были отрицательными, при этом в 16,7% случаев увеличения ВГЛУ не было по данным лучевой диагностики (МСКТ и КТ-ангиография).

Результаты КФ-теста подтверждали данные об активности туберкулезной инфекции по ДСТ у детей с низкой чувствительностью к туберкулину в 28,6% случаев, что незначительно выше показаний ДСТ. Практически в 34,7% случаев определяется активность туберкулезной инфекции по ДСТ и КФ при средней чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ.

Полученные данные показали отсутствие зависимости между уровнем специфической сенсибилизации по пробе Манту с 2 ТЕ и выявлением специфических изменений во ВГЛУ по результатам лучевой диагностики. У каждого пятого ребенка при низкой (14,3%) и каждого второго при средней чувствительности (52,0%) по пробе Манту с 2 ТЕ определялась реакция ВГЛУ более 0,5 см, а в 40,5 и 85,0% соответственно имеет место отложение извести, что свидетельствует о поздней диагностике специфического воспаления.

Проведено изучение реактивности ВГЛУ по данным лучевой диагностики (МСКТ и КТ-ангиографии) в зависимости от результатов ДСТ.

Как видно из табл., реакция ВГЛУ у пациентов с отрицательным ДСТ достоверно часто отсутствовала (43,1%, $p < 0,01$), в 31,1% случаев определялись ЛУ размером до 0,5 см, что можно рассматривать как норму.

При положительном ДСТ реакция ВГЛУ у большинства пациентов была более 0,5 см, что достоверно чаще при сравнении с отрицательным ДСТ (80,4% против 25,9%, где $\chi^2 = 33,93$, $p < 0,001$). Выявленная зависимость подтверждает специфический характер воспаления во ВГЛУ. В 73,9% случаев ($p < 0,001$) положительный ДСТ сопровождался выявлением ВГЛУ на фазе обратного развития.

По данным МСКТ и КТ-ангиографии у пациентов с положительным ДСТ в 80,4% случаев визуализировались ЛУ размером более 0,5 см, что может свидетельствовать о специфическом поражении ВГЛУ, в 73,9% случаев в ЛУ обнаружено отложение извести.

Проведенный комплекс обследования с включением МСКТ и МСКТ-ангиографии позволил у 51 (42,5%) ребенка исключить диагноз (I группа) и у 69 (57,5%) пациентов подтвердить наличие туберкулеза ВГЛУ (II группа).

Изменения во ВГЛУ и легочной ткани при лучевой диагностике у детей с различными показателями ДСТ

| Методы | Изменения во ВГЛУ и легочной ткани при лучевой диагностике | | | | |
|------------------------|--|-----------|-------------|--|------------------------|
| | Реакция ВГЛУ (% , n, см) | | | | Очаги в легочной ткани |
| | нет изменений | 0,2-0,5см | более 0,5см | ЛУ более 0,5 см в сочетании с отложением извести | |
| Диаскинтест | | | | | |
| Отрицательный (n = 58) | 43,1* (25) | 31,1 (18) | 25,9 (15) | 15,2 (5) | 25,9 (15) |
| | 58 | | | | |
| Сомнительный (n = 6) | 83,3 (5) | 2,7 (1) | 0 | 0 | 33,3(2) |
| | 6 | | | | |
| Положительный (n = 56) | 17,8 (10) | 1,8 (1) | 80,4* (45) | 73,9* (34) | 28,6 (16) |
| | 56 | | | | |
| Всего | 33,3 (40) | 16,7 (20) | 50,0 (60) | 32,5 (39) | 27,5 (33) |

Примечание: * – $p < 0,01$ достоверность между группой с отрицательным и положительным результатом на пробу с ДСТ

ДСТ во II группе был положительным в 73,9% (51; $m = 17,2 \pm 0,2$) случаев, что достоверно выше в сравнении с I группой (73,9 против 9,8, $\chi^2 = 34,8$, $p < 0,001$).

При лучевом обследовании (МСКТ и МСКТ-ангиографии) в I группе достоверно часто визуализировались ЛУ 0,3-0,4 см ($p > 0,01$) в сравнении с размерами ЛУ во II группе наблюдения. Трое детей I группы наблюдения имели реакцию ЛУ более 0,5 см на фоне отсутствия активности туберкулезной инфекции и были оставлены под наблюдением по 0-й группе диспансерного учета. У 6 человек этой группы определялись признаки активности туберкулезной инфекции, однако отсутствие данных об изменениях во ВГЛУ позволило трактовать их как латентное течение туберкулезной инфекции.

Во II группе у пациентов по МСКТ и МСКТ-ангиографии визуализировались единичные и множественные ЛУ, различные по размеру (от 0,3 до 1,5 см), измененные по структуре и плотности (от +25 до +73 НУ): паратрахеальной (20,3%; $m = 0,68 \pm 0,02$), параортальной (17,4%; $m = 0,62 \pm 0,1$), бифуркационной (17,4%; $m = 0,7 \pm 0,02$), трахеобронхиальной (18,8%; $m = 0,62 \pm 0,02$) и бронхопульмональной (20,3%; $m = 0,7 \pm 0,03$) групп (рис. 2).

Отложение извести во ВГЛУ определялось более чем у половины обследованных детей (56,5%; 39) (размеры $m = 0,4 \pm 0,4$ см и плотности кальцинатов от +80 до 100 и более НУ), при этом множественные кальцинаты выявлены у 11 человек. Поражение одной группы ЛУ диагностировано в 33,3% (23) случаев, в 68,1%

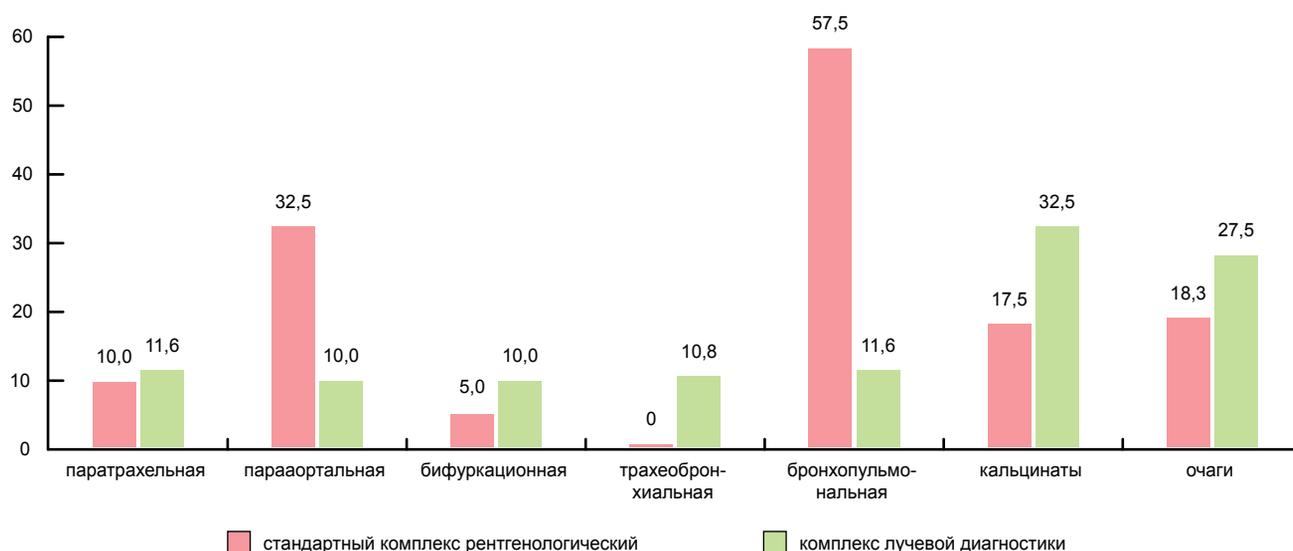


Рис. 2. Сравнение результатов рентгенологического обследования (стандартного комплекса и лучевого комплекса (МСКТ- и КТ-ангиография) (при увеличении ЛУ более 0,5 см) (n = 120)

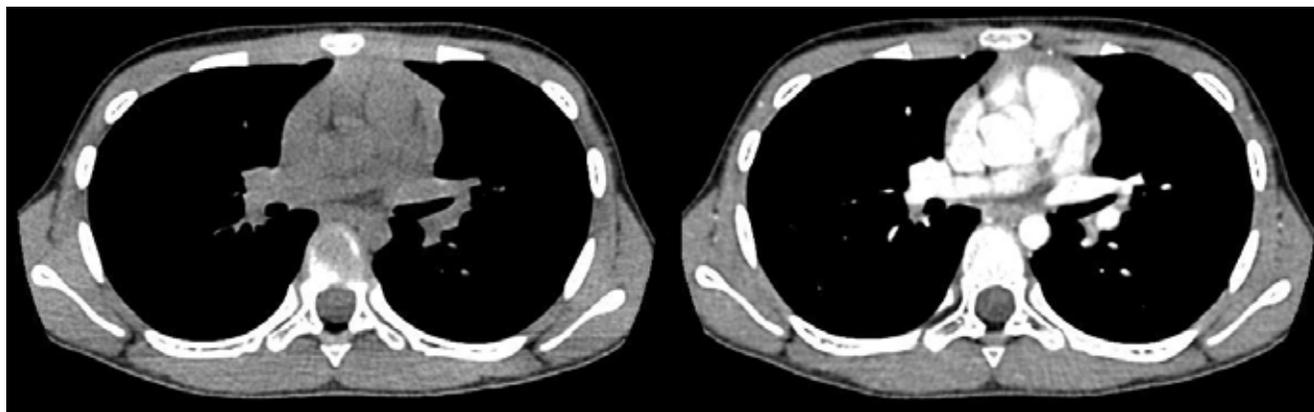


Рис 3. МСКТ и МСКТ-ангиография пациента С., 5 лет

(47) – имелись специфические изменения в двух группах и более.

Выявлена тесная корреляционная связь между отложением извести во ВГЛУ и положительным результатом ДСТ ($r = 0,66$) так же, как положительным ДСТ, наличием очагов отсевов в легочной ткани по МСКТ ($r = 0,42$).

Во II группе диагноз локальной формы туберкулеза был поставлен на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

Анализ результатов иммунологических и лучевых методов в группах наблюдения позволил рассчитать показатели диагностической ценности, которые достаточно высоки у ДСТ (ДЧ – 77,3%, ДС – 89,4%, ДЭ – 77,5%, ПЦОР – 72,4%; ПЦПР – 91,1%) и КФ (ДЧ – 69,6%, ДС – 96,0%, ДЭ – 80,0% ПЦОР – 69,6%, ПЦПР – 96,0%), в то время как диагностическая ценность пробы Манту с 2 ТЕ в 2 раза ниже (ДЧ – 84,1%, ДС – 19,6%, ДЭ – 57,2%, ПЦОР – 47,6%, ПЦПР – 53,2%). Данные показатели лучевого комплекса (МСКТ и МСКТ-ангиография) обследования: ДЧ – 93,6%, ДС – 95,7%, ДЭ – 94,6% – при этом диагностическая эффективность стандартного рентгенологического обследования только 41,0% случаев, что в 2 раза ниже.

Заключение

Показатели диагностической значимости иммунологических (ДСТ и КФ) и лучевых (МСКТ и МСКТ-ангиографии) методов превышают аналогичные показатели стандартных методов (проба Манту с 2 ТЕ, обзорной рентгенограммы и линейных томограмм) в 2 раза. Высокая информативность ДСТ подтверждена в 95% случаев результатами КФ, что позволяет его рекомендовать в обязательном комплексе обследования на туберкулез для определения активности туберкулезной инфекции. При положительном ДСТ в 80,4% случаев определяются увеличенные по МСКТ и МСКТ-ангиографии ВГЛУ. Формирование диагноза туберкулеза ВГЛУ у детей должно прово-

диться по совокупности данных об активности туберкулезной инфекции на основании ДСТ и КФ, а также сопоставлением с данными результатов лучевой диагностики (МСКТ и КТ-ангиографии).

Клинический пример 1. Ребенок С., 5 лет (и/б № 352), направлен с подозрением на туберкулез ВГЛУ бронхопульмональной группы в фазе инфильтрации. Ребенок из неустановленного туберкулезного контакта, эффективно вакцинирован БЦЖ в родильном доме. Симптомы интоксикации отсутствовали. Выявлена высокая чувствительность к туберкулину (папула 16 мм). При обследовании: ДСТ и КФ-тест – отрицательные, что не подтверждает гиперергический характер чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ. По результатам МСКТ и КТ-ангиографии ЛУ 0,2-0,3 см обычные по структуре и плотности (рис. 3). Диагноз туберкулеза ВГЛУ не нашел подтверждения.

Клинический пример 2. Ребенок П., 4 года (и/б № 1845), из семейного очага инфекции (отец переносит инфильтративный туберкулез легких, МБТ (+), МЛУ). Эффективно вакцинирован БЦЖ, рубчик 5 мм. Симптомы интоксикации выражены умеренно. По результатам рентгенотомографического обследования в ПТД заподозрена реакция со стороны ВГЛУ. Высокая степень специфической сенсibilизации с гиперергической чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ подтверждена результатом ДСТ – гиперергический (папула 22 мм). По МСКТ и КТ-ангиографии ЛУ паратрахеальной до 0,1 см (не представлены на рисунке), бифуркационной до 0,5 см, бронхопульмональной группы справа и слева в поперечном размере от 0,35 до 1,5 см (рис. 4).

Бактериологически МБТ не обнаружено. ДНК МБТ методом ПЦР не выявлена. Поставлен ДЗ: туберкулез ВГЛУ паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональной групп в фазе инфильтрации.

Клинический пример 3. Ребенок Д., 4 года (и/б № 1359), выявлен по контакту с матерью, которая переносит туберкулез внелегочной локализации, эффективно вакцинирован БЦЖ, проба Манту с 2 ТЕ: 2008 г. – папула 10 мм, 2009 г. – па-

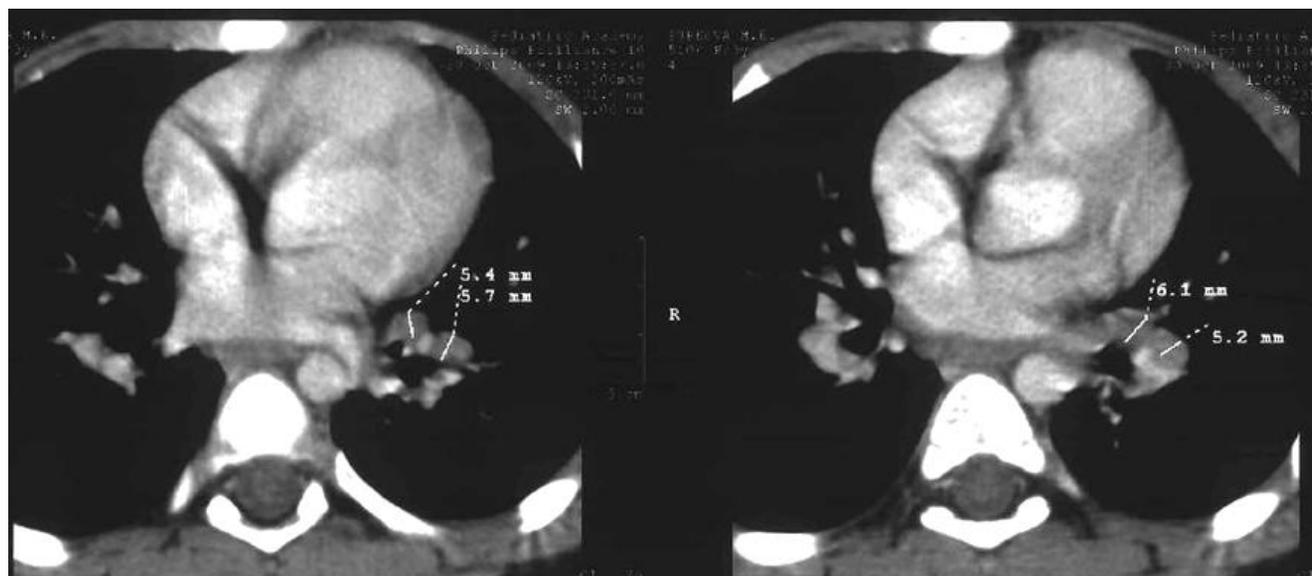


Рис. 4. МСКТ-ангиография пациентки П., 5 лет

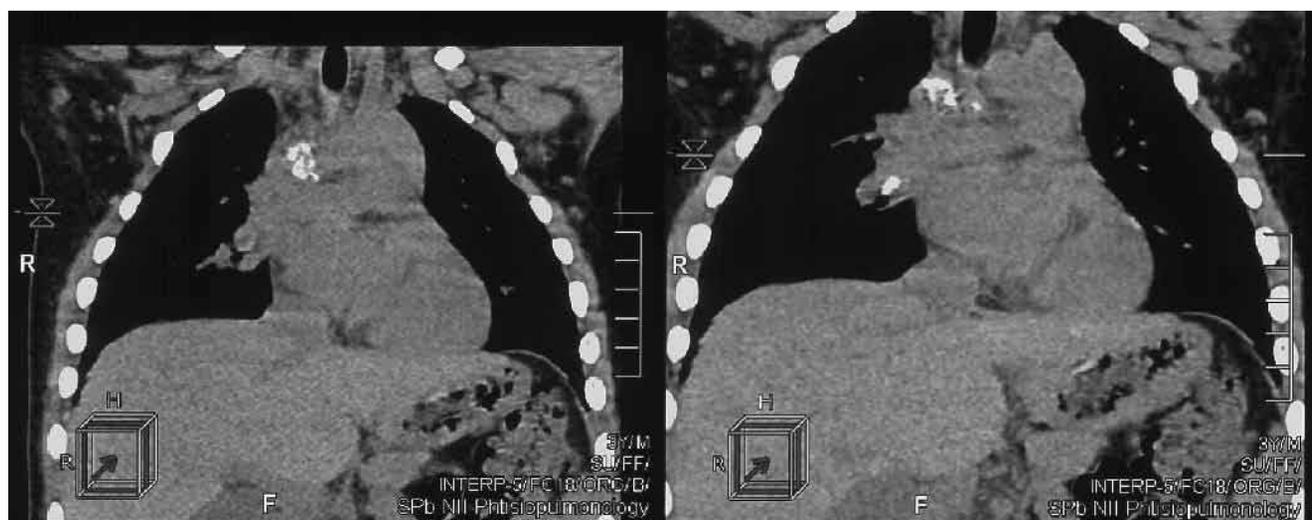


Рис. 5. МСКТ ребенка 4 лет с множественными кальцинатами в паратрахеальной, бифуркационной, бронхопьюльмональной группах

пула 14 мм, 2011 г. – папула 15 мм, ДСТ – папула 20 мм, результаты КФ-теста положительные. Симптомы интоксикации выражены умеренно, периферическая полиадения. При стандартном рентгенологическом комплексе обследования – без патологии. При МСКТ – множественные кальциматы в паратрахеальной, бифурационной, бронхопьюльмональной группах (рис. 5.). Бактериологически МБТ не обнаружено. ДНК МБТ методом ПЦР выявлена однократно. Диагноз: туберкулез ВГЛУ паратрахеальной, бифурационной, бронхопьюльмональной групп в фазе кальцинации с признаками активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Заболеваемость туберкулезом у детей в России в условиях внедрения современных методов выявления и профилактики заболевания // Матер. I Нац. конгр. ассоц. фти-

зиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». – СПб., 2012. – С. 391-393.

2. Белушков В. В. Новые пути диагностики туберкулезной инфекции у детей // Матер. V Рос. форума «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний». – СПб., 2011. – С. 26-30.

3. Гаврилов П. В. Клинико-лучевая характеристика изменений внутригрудных лимфатических узлов у больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – С. 23.

4. Гегеева Ф. Э. Клинико-рентгенологическая диагностика «малых» форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – С. 20.

5. Довгалюк И. Ф., Корнева Н. В. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей Северо-Запада Российской Федерации // Туб. 2011. – № 3. – С. 12-16.

6. Корнева Н. В. Возможности оптимизации диагностики туберкулеза органов дыхания у детей (на примере Северо-Западного

региона Российской Федерации): Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.16. ФГУ «СПбНИИФ» Минздравсоцразвития России. – СПб., 2011. – С. 23.

7. Лазарева Я. В. Значение компьютерной томографии в диагностике и классификации туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Пробл. туб. – 2005. – № 12. – С. 14-19.

8. Овсянкина Е. С. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 16-19.

9. Овчинникова Ю. Э., Довгалько И. Ф., Старшинова А. А. и др. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии // Туб. – 2010. – № 1. – С. 36-40.

10. Слогодкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // Туб. – 2013. – № 5. – С. 39-46.

11. Старшинова А. А., Довгалько И. Ф., Якунова О. А. Информативность современных иммунологических тестов (Диаскинтест®, Квантифероновый тест) в диагностике туберкулеза у детей // «Отечественная эпидемиология в XXI в.: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека»: матер. Всерос. науч. конф. – СПб., 2012. – С. 124.

12. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. / Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 279.

13. Тюрин И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости. – СПб.: Элби-СПб., 2003. – С. 371.

14. Шилова М. В. Организация противотуберкулезной помощи в России и пути модернизации организационно-методического управления диспансерным наблюдением больных туберкулезом в современных эпидемических и социально-экономических условиях // Туб. – 2011. – № 5. – С. 236.

15. Яровая Ю. А. Эпидемическая и социальная характеристика туберкулезной инфекции у детей // «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению»: науч.-практич. конф. – 2011. – С. 70-72.

16. Chiappini E. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 557-564.

17. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States / Recommendations and Reports. – December 16, 2005. – Vol. 54, No. RR-15.

18. Mahan C. S., Johnson D. F., Curley C. et al. Concordance of a positive tuberculin skin test and an interferon gamma release assay in bacille Calmette-Guérin vaccinated persons // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 174-178.

19. Wang L., Turner M. O., Elwood R. K. et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements // Thorax. – 2002. – Vol. 57, № 9. – P. 804-809.

20. Yablonsky P. K., Dovgalyuk I. F., Starshinova A. A. et al. Application of modern immunological tests and X-ray methods in the diagnosis of tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in children // Int. J. of Biomedicine. – 2012. – Vol. 2, Issue 3. – P. 204-210.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела фтизиопульмонологии.

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

Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.

E-mail: starshinova777@mail.ru

Поступила 28.04.2014

ФАКТОРЫ РИСКА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. БАКУ

М. Б. КУРБАНОВА

RISK FACTORS FOR AND INCIDENCE OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS LIVING IN BAKU

M. B. KURBANOVA

Научно-исследовательский институт легочных заболеваний,
Противотуберкулезный диспансер № 1, г. Баку, Азербайджанская Республика

Проведен анализ факторов риска высокой степени, влияющих на развитие туберкулеза у детей и подростков. Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными специфическими факторами риска развития заболевания являются наличие контакта с туберкулезным больным, проживание в неизвестных противотуберкулезным учреждениям очагах, отсутствие или неэффективно проведенная вакцинация. Наличие высокого уровня виража, гиперергии и нарастание туберкулиновой чувствительности к туберкулину свидетельствуют о высокой вероятности выявления туберкулеза у этой группы лиц. К неспецифическим факторам риска развития заболевания, прежде всего в условиях контакта с больным туберкулезом, относятся ранний детский и подростковый возраст, социальные факторы, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, частые ОРВИ, гипотрофии и болезни, по поводу которых назначают длительные курсы глюкокортикостероидной терапии. Повышение результативности выявления больных с бактериовыделением, правильная оценка эпидемической опасности очагов, повышение качества вакцинации, оздоровительные мероприятия среди детей и подростков на этапе первой медицинской помощи способствуют снижению заболеваемости и улучшению клинической структуры заболеваемости, предотвращая развитие генерализованных форм у детей и подростков.

Ключевые слова: заболеваемость, туберкулез, дети и подростки.

The high-level risk factors influencing the development of tuberculosis were analyzed in children and adolescents. The results of the investigation suggest that the major specific risk factors of the disease are tuberculosis contact, residence in the foci unknown to tuberculosis facilities, none or ineffective vaccination. High conversion, hyperergy, and increasing tuberculin sensitivity suggest that there is a high probability of tuberculosis in this group of people. The nonspecific risk factors of the disease, first and foremost in tuberculosis contact, include early childhood and adolescence, social factors, concomitant diseases, such as diabetes mellitus, frequent acute respiratory viral diseases, hypotrophies, and diseases requiring long-term glucocorticosteroid therapy. Higher effective detection of bacillary patients, correct assessment of focal epidemic hazard, better quality of vaccination, and fitness training among children and adolescents at the stage of first medical aid assist in reducing the incidence of tuberculosis and improving the clinical structure of its morbidity, by preventing its generalized forms in children and adolescents.

Key words: incidence, tuberculosis, children and adolescents.

Современная эпидемическая напряженная обстановка по туберкулезу характеризуется увеличением числа больных-бактериовыделителей, особенно больных с полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ). Наряду с этим, в ухудшении эпидемиологии туберкулеза велико значение существующих недостатков в организации бактериоскопических и других методов обследования [1, 2, 5, 6]. Пассивное выявление туберкулеза среди взрослого населения часто приводит к дефектам проведения профилактических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции. В результате длительной и массивной суперинфекции, которой подвергаются дети и подростки, проживающие в неизвестных противотуберкулезным учреждениям (ПТУ) очагах, увеличивается доля детей, инфицированных МБТ и с такими генерализованными формами туберкулеза, как менингит и диссеминированный туберкулез. Эти формы чаще встречаются у детей раннего возраста

(0-3 лет) [3, 4]. Естественно, в распространенности туберкулеза социально-экономические проблемы также имеют большое значение.

Вышеизложенные недостатки сказываются, в первую очередь, на показателе заболеваемости детей и подростков. Так, в 1993 и 2002 г. средний показатель заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения у детей составлял 15,4, оставаясь в среднем на одном и том же уровне, а среди подростков в 2002 г. показатель заболеваемости 1,4 раза превышал таковой за 1993 г. и составлял 63. При этом за указанный период среди впервые выявленных детей и подростков доля диссеминированного туберкулеза составляла 3,5 и 15,4% соответственно, а менингоэнцефаломиелита – 1,25 и 1,7% соответственно. Данные показатели явились основанием для оценки эпидемической ситуации как неблагоприятной и стали причиной проведения данного исследования.

Цель – изучить факторы риска, влияющие на развитие туберкулеза у детей и подростков, на осно-

ве полученных результатов провести соответствующие противотуберкулезные мероприятия для снижения заболеваемости среди детей и подростков.

Поставлены следующие задачи:

1. Изучить эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детей и подростков с 1993 по 2002 г.

2. Определить факторы риска, влияющие на заболеваемость туберкулезом у детей и подростков в 1993-2002 гг. при низком социально-экономическом уровне жизни населения республики.

3. Сопоставить полученные результаты с результатами 2006 г., в период удовлетворительно социально-экономического положения республики, выяснить причины эпидемической напряженности. На основе полученных результатов в 2007-2009 гг. провести комплекс противотуберкулезных мероприятий для снижения заболеваемости среди детей и подростков.

Материалы и методы

С целью определения факторов риска, способствующих заболеванию туберкулезом детей и подростков, и их влияния на общую эпидемическую обстановку с помощью метода ретроспективного анализа изучили медицинскую документацию 1 413 детей и подростков, заболевших активным туберкулезом, а также 8 788 детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции в 1993-2002 гг. в г. Баку. Факторы риска, способствующие развитию туберкулеза у данного контингента, разделили на специфические и неспецифические. К специфическим отнесены: эпидемические факторы, которые в зависимости от степени опасности очага разделялись на очаги с бактериовыделением (очаги I группы) и очаги без бактериовыделения (очаги III группы) согласно существующей методике (приказ № 133 от 09.10.2003 г. МЗ Азербайджана). Изучали медико-биологические факторы: охват и эффективность вакцинации БЦЖ, проведение туберкулинодиагностики и результаты. Оценивали клинико-диагностические факторы: клиническую структуру заболеваемости и наличие контакта с больными, выделяющими устойчивые к антибак-

териальным препаратам МБТ. К неспецифическим факторам риска отнесены: возраст, пол, наличие неспецифических сопутствующих заболеваний и социальные факторы (наличие в туберкулезном очаге наркоманов, алкоголиков, прибывших из мест заключения, вынужденных переселенцев, беженцев, мигрантов, проживание в малообеспеченных и многодетных семьях). При сравнении полученных данных в качестве оптимальных уровней взяты критерии, указанные в методических рекомендациях «Совершенствование противотуберкулезной работы в Азербайджанской Республике», утвержденных приказом МЗ Азербайджана № 133 от 09.10.2003 г. (соответственно приказу МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.). Для определения достоверности полученных данных о группах риска также проанализировали данные за 2006 г., когда социально-экономическое положение республики относительно стабилизировалось, однако эпидемиологические показатели оставались напряженными. На основании установленных факторов высокого риска, влияющих на заболеваемость туберкулезом у детей и подростков, проводили комплексные противотуберкулезные мероприятия с 2007 по 2009 г. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью определения доверительного коэффициента по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Установлено, что с 1993 по 2002 г. положение в г. Баку характеризовалось нестабильностью экономики, оккупацией 20% территорий республики, наличием более 2 млн беженцев и вынужденных переселенцев. При этом встречались трудности выявления и ведения учета, лечения больных туберкулезом и проведения профилактических мероприятий. Выяснено, что основная роль в развитии туберкулеза принадлежала эпидемическому фактору. В 1993-2002 гг. среди 1 413 детей и подростков, впервые заболевших туберкулезом, было 427 (30,2%), 111 детей и 316 подростков находились в контакте с туберкулезными больными. Из них в очагах с бактериовыделением проживали 318 (74,5%), а в очагах без бактериовыделения – 109 (25,5%) (табл. 1).

Таблица 1

Число детей и подростков, заболевших туберкулезом в 1993-2002 гг., с учетом эпидемической опасности очагов

| Всего больных | Всего | | | Дети | | | Подростки | | |
|--|-------|-------|---------|------|------|---------|-----------|------|---------|
| | абс. | % | $\pm m$ | абс. | % | $\pm m$ | абс. | % | $\pm m$ |
| | 1 413 | 100,0 | | 962 | 68,1 | | 451 | 31,9 | |
| Из очагов туберкулезной инфекции | 427 | 30,2 | 0,7 | 111 | 26,0 | 0,9 | 316 | 74,0 | 0,5 |
| В том числе из очагов I группы (бациллярные очаги) | 318 | 74,5 | 0,8 | 96 | 30,1 | 1,0 | 222 | 69,9 | 0,6 |
| В том числе из очагов III группы (небациллярные очаги) | 109 | 25,5 | 0,9 | 15 | 13,8 | 0,9 | 94 | 86,0 | 0,8 |

Среди 8 788 детей и подростков из очагов туберкулеза 52,3% находились в тесном семейном контакте, 25% – в близком родственном, 14% – в контакте по организованному коллективу, 8,7% – случайные контакты. Очаги с бактериовыделением и без бактериовыделения разделили на 2 группы: ранее известные ПТУ очаги и ранее неизвестные ПТУ очаги. Заболеваемость детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции указана в табл. 2. Согласно полученным данным, доля заболеваемости в известных ПТУ очагах с бактериовыделением составила 0,4%, а в очагах без бактериовыделения – 0,04%. В ранее неизвестных ПТУ очагах с бактериовыделением (очаг выявлялся при обследовании контактных по поводу заболевания или виража туберкулиновых проб ребенка) доля заболеваемости составила 24,0%, а в очагах без бактериовыделения – 6,0%.

В ходе работы также стало ясно, что в некоторых случаях в результате некачественно проведенного бактериоскопического обследования до получения результатов культурального обследования очаги с бактериовыделением ошибочно относились к группе очагов без бактериовыделения, в результате чего противотуберкулезные мероприятия среди контактирующих с больным туберкулезом лиц проводили в неполном объеме, что объясняет высокий уровень заболеваемости в очагах без бактериовыделения. Полученные данные еще раз подтверждают высокий риск заболеваемости туберкулезом детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

Таким образом, особую эпидемическую опасность представляли ранее неизвестные ПТУ очаги, так как в этих очагах не проводят соответствующие противоэпидемические мероприятия.

Важно отметить, что заболеваемость среди подростков превышает заболеваемость среди детей.

При изучении влияния медико-биологических факторов на заболеваемость туберкулезом выяснилось, что из 1 413 больных 7,0% не были привиты БЦЖ, а среди привитых у 28,5%

отсутствовал поствакцинальный рубец. У 24,0% вакцинированных размер поствакцинального знака составлял 1-3 мм. Таким образом, 59,5% всех впервые заболевших были либо не вакцинированы, либо вакцинация у них была проведена неэффективно. На основании этих данных можно сделать вывод, что отсутствие вакцинации БЦЖ или неэффективная вакцинация является фактором высокой степени риска по заболеваемости туберкулезом детей и подростков.

За указанный период охват туберкулинодиагностикой составил в среднем 57,8%, а доля лиц с виражом и гиперергией к туберкулину проб – 0,7-0,8% соответственно.

При рассмотрении клинической структуры заболеваемости установлено, что в 46,7% всех случаев заболевания имела место легочная локализация процесса. Среди подростков легочный туберкулез составлял 81,8%, внелегочный – 18,2%, а среди детей – 30,3 и 69,7% соответственно. Таким образом, среди подростков легочный туберкулез встречался в 2,7 раза чаще, чем среди детей, а внелегочный туберкулез в 3,8 раза чаще встречался среди детей (в абсолютном большинстве у детей наблюдался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов). Выяснили, что среди детей заболеваемость туберкулезным менингитом и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов составила 10,0 и 44,8% соответственно, а среди подростков – 0,7-8,4% соответственно. Таким образом, туберкулезный менингит среди детей раннего возраста встречается в 14 раз чаще, чем среди подростков.

При рассмотрении неспецифических факторов риска определено, что заболеваемость туберкулезом лиц мужского пола (55,8%) превышает заболеваемость лиц женского пола. Также отмечено, что заболеваемость подростков превышает заболеваемость детей.

При рассмотрении роли сопутствующих заболеваний в развитии активного туберкулеза выяснено, что гипотрофия, сахарный диабет, частые

Таблица 2

Заболеваемость детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции в 1993-2002 гг.

| Контакты | Общее число наблюдений | Наблюдаемые больные | | | | Заболеваемость (общая) | | Заболеваемость | | | |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------|------|-----------|------|------------------------|------|----------------|------|-----------|------|
| | | дети | | подростки | | | | дети | | подростки | |
| | абс. | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| В известных ПТУ очагах I группы | 2 220 | 2 078 | 93,6 | 142 | 6,4 | 8 | 0,4 | 6 | 0,3 | 2 | 1,4 |
| В известных ПТУ очагах III группы | 3 564 | 2 677 | 75,0 | 884 | 25,0 | 2 | 0,04 | 1 | 0,04 | 1 | 0,1 |
| В неизвестных ПТУ очагах I группы | 1 292 | 832 | 64,4 | 460 | 35,6 | 310 | 24,0 | 90 | 10,8 | 220 | 47,8 |
| В неизвестных ПТУ очагах III группы | 1 792 | 1 593 | 88,9 | 199 | 11,1 | 107 | 6,0 | 14 | 0,9 | 93 | 46,7 |

Уровень качества противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции, проводимых в г. Баку в 2006 г.

| № | Эпидемиологические показатели | Уровень показателя | Оптимальный уровень |
|----|--|-------------------------|---------------------|
| 1 | Уровень интенсивного показателя заболеваемости среди детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции | 1,4 | 0 |
| 2 | Уровень экстенсивного показателя соотношения заболеваемости контактных детей и подростков на общую заболеваемость | 3,7 | 0 |
| 3 | Уровень экстенсивного показателя заболеваемости контактных детей | Очаги I эпид. группы | 0 |
| | | Очаги III эпид. группы | 0 |
| 4 | Уровень экстенсивного показателя заболеваемости контактных подростков | Очаги I эпид. группы | 0,25 |
| | | Очаги III эпид. группы | 0 |
| 5 | Число контактных на одного вновь выявленного больного с бактериовыделением | 1,0 | 3-4 |
| 6 | Бактериовыделители среди впервые выявленных больных | 30,1% | ≥ 70 |
| 7 | Госпитализация впервые выявленных больных с бактериовыделением | 72,0% | 100,0% |
| 8 | Уровень изоляции контактных | 58,3 | 100,0 |
| 9 | Охват туберкулинодиагностикой | 85,3 | 95,0-100,0% |
| 10 | Инфекционная аллергия | Вираз | 0,5-1,5 |
| | | Гиперергические реакции | 0,5-2,0 |

ОРВИ, факт длительного лечения глюкокортико-стероидами повышают риск развития заболевания туберкулезом. При этом сопутствующие заболевания среди подростков встречаются в 2-3 раза чаще, чем среди детей.

С целью подтверждения влияния определенных нами факторов риска на заболеваемость туберкулезом полученные результаты были сравнены с показателями 2006 г., в период стабилизации социально-экономических показателей республики. Показатели заболеваемости в очагах туберкулезной инфекции в 2006 г. представлены в табл. 3.

При рассмотрении медицинских документов впервые заболевших туберкулезом 111 детей и подростков в 2006 г. выяснили, что 3,6% впервые выявленных детей не вакцинированы БЦЖ, у 25,2%, получивших БЦЖ, отсутствовал поствакцинальный знак, а у 22,5% размер рубчика составлял 1-3 мм, т. е. 51,3% всех заболевших либо не получили БЦЖ, либо были неэффективно вакцинированы. Следует особо отметить, что в возрастной группе от 0-3 лет 66,7% впервые заболевших были либо не вакцинированы, либо неэффективно вакцинированы, среди подростков этот показатель составлял 52,4%. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком риске заболеваемости невакцинированных детей и подростков.

Охват массовой туберкулинодиагностикой в 2006 г. составил 58,3%, при этом вираз туберкулиновых проб и гиперергические реакции составляли 2,5 и 2,7% соответственно. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при высоком охвате детей и подростков туберкулинодиагностикой доля виража и гиперергических реакций резко увеличивалась, что требовало

проведения обязательной химиопрофилактики. Анализ специфических факторов показал, что в 2006 г. из 1 826 контактных 41,8% проживали в очагах с бактериовыделением (детей – 78,6%, подростков – 21,4%), 58,3% – в очагах без бактериовыделения (детей – 83,7%, подростков – 16,3%) соответственно. Активным туберкулезом заболели 6 (0,9%) детей и 2 (1,4%) подростков из очагов с бактериовыделением, а в очагах без бактериовыделения заболеваемость составила 0,04% – один ребенок и 0,1% – один подросток. Однако в этих очагах 2 случая среди детей и один случай среди подростков закончились летальным исходом. При рассмотрении клинической структуры выяснили, что диссеминированный туберкулез среди детей и подростков из очагов без бактериовыделения составлял 12,5 и 16,1%, а туберкулезный менингит – 2,7 и 14,8% ($p \leq 0,05$), причем указанные клинические формы чаще выявлялись среди проживающих в очагах, относящихся к III группе (очаги без бактериовыделения), что еще раз свидетельствует о недооценке эпидемической опасности очагов и о дефектах проведения противоэпидемических мероприятий. Учитывая вышеуказанное (случаи летальности, наличие генерализованных форм в клинической структуре), факт проживания в очагах, относящихся к III группе, можно отнести к факторам высокой степени риска.

В большинстве случаев в очагах с бактериовыделением источниками инфекции являлись больные, прибывшие из мест лишения свободы и выделяющие устойчивые к специфическим препаратам МБТ. Из очагов, относящихся к III группе, ранее неизвестных ПТУ, выявлено 12 случаев активного

туберкулеза (5 детей и 7 подростков). Установлено, что показатели заболеваемости туберкулезом среди мальчиков и девочек в раннем детском возрасте не различаются. Однако в более старших возрастных группах показатель заболеваемости мальчиков преобладает над показателем заболеваемости девочек. Изучение неспецифических факторов, влияющих на заболевание туберкулезом, показало, что из сопутствующих заболеваний чаще встречались коллегенозы (9,9%), а также заболевания, требующие проведения длительной глюкокортикостероидной терапии (12,6%). В 10,8% случаев туберкулезом заболели дети, страдающие гипотрофией.

Таким образом, к специфическим факторам высокой степени риска заболевания туберкулезом относятся проживание в эпидемических очагах I и III группы, ранее неизвестных ПТУ, отсутствие вакцинации или недостаточно эффективное ее проведение, отсутствие ежегодной туберкулинодиагностики. Неспецифические факторы высокой степени риска заболевания туберкулезом наиболее часто имеются у детей в возрасте 0-3 лет и у подростков. Наличие коллагенозов, дефицит массы тела (гипотрофия) и заболевания, требующие проведения длительных курсов лечения глюкокортикостероидами, также являются факторами риска высокой степени развития активного туберкулеза.

Среди впервые выявленных больных активным туберкулезом выделяющие МБТ составили 30,1%, что в 2,3 раза ниже оптимального уровня по данным Всемирной организации здравоохранения (табл. 3). Естественно, это серьезно влияет на степень опасности очагов туберкулезной инфекции и требует совершенствования мероприятий, направленных на выявление бактериовыделителей и снижение заболеваемости детей и подростков в эпидемических очагах.

На протяжении 2007-2009 гг. проведена работа по повышению качества выявления туберкулеза в первичном медицинском звене, уточнению числа контактных из очагов с бактериовыделением и без бактериовыделения, проведению массовой туберкулинодиагностики среди детей и подростков, а также контролируемому учету детей и подростков с инфекционной аллергией (с выражением и гиперергическими реакциями) с проведением химиопрофилактики. Особое внимание уделено изоляции детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции, проведению оздоровительных мероприятий среди данного контингента. Кроме этого, с целью предупреждения заболеваемости детей была проведена эффективная специфическая противотуберкулезная вакцинация с высоким охватом подлежащих лиц. За указанный период всего выявили 790 взрослых больных, из них 41,2% являлись бактериовыделителями. Число контактных, проживающих в очагах с бактериовыделением, составило 3 268, а в очагах без бактерио-

выделения – 5 378. Число контактных на одного больного составило 4,0, что соответствовало оптимальному уровню.

Результаты проведенной работы за 2007-2009 гг. указаны в табл. 4.

Показатель заболеваемости среди контактных детей и подростков по сравнению с 2006 г. увеличился в 2 раза, составляя 2,8. Среди контактных детей экстенсивный показатель заболеваемости в I и III группе составил 0,95 и 0,3% соответственно, аналогичный показатель среди подростков – 1,6 и 1,7% соответственно. Уровень экстенсивного показателя соотношения заболеваемости среди контактных на общую заболеваемость составил 6,7%. Высокий уровень этого показателя связан с высоким уровнем выявления ранее неизвестных ПТУ больных.

Также были интенсивно проведены и другие противэпидемические мероприятия: высокий процент охвата вакцинацией БЦЖ новорожденных (99,7%), повышение эффективности вакцинации, 100%-ная изоляция контактных детей и подростков, 100%-ная госпитализация всех больных с бактериовыделением. Повышение качества вакцинации БЦЖ, т. е. формирование эффективного поствакцинального рубчика, составило 69,3% (в 2006 г. – 66,4%). При анализе охвата вакцинацией выявленных 204 больных детей и подростков установлено, что не получили БЦЖ 8,8% (дети – 8,9%, подростки – 8,6%), поствакцинальный рубчик отсутствовал у 30,7% (дети – 34,8%, подростки – 24,3%), размер рубчика 1-3 мм – у 48,9% (дети – 43,8%, подростки – 56,8%). Таким образом, у большинства больных либо отсутствовал поствакцинальный знак, либо размер знака был в пределах 1-3 мм, что свидетельствует о низкой эффективности вакцинации БЦЖ, обусловленной, по-видимому, нарушениями правил хранения вакцины и техники проведения вакцинации.

Особое значение этот факт имеет место у детей раннего возраста (0-3 года). Среди заболевших туберкулезом в этой возрастной группе не получили БЦЖ 12,5%; среди привитых у 28,6% отсутствовал рубчик, у 57,1% размер рубчика не превышал 1-3 мм, т. е. в 85,7% случаев у заболевших детей раннего возраста вакцинация была неэффективной. Охват массовой туберкулинодиагностикой детей и подростков увеличился до 94,8%, в результате чего был зафиксирован высокий уровень туберкулиновой чувствительности среди детей и подростков (3,3%) и гиперергических реакций, соответственно 3,4%. В 2007 г. впервые заболели туберкулезом 204 детей и подростков (123 и 81 соответственно). Среди впервые выявленных детей 17 (13,8%) страдали легочным туберкулезом, 106 (86,2%) – внелегочным туберкулезом. Диссеминированный туберкулез у детей диагностирован в 5,9% случаев, туберкулезный менингит – в 1,9%. У подростков – в 1,5 и 2,7% случаев соответственно.

Влияние проводимых противоэпидемических мероприятий на заболеваемость активным туберкулезом детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, в 2007-2009 гг.

| s/n | Эпидемиологические показатели | | Уровень показателя | | | Оптимальный уровень |
|-----|--|-------------------------|--------------------|-------|-------|---------------------|
| | | | 2007 | 2008 | 2009 | |
| 1 | Уровень интенсивного показателя заболеваемости среди детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции | | 2,8 | 0,9 | 0,5 | 0 |
| 2 | Уровень экстенсивного показателя соотношения заболеваемости контактных детей и подростков на общую заболеваемость | | 6,7 | 2,1 | 1,4 | 0 |
| 3 | Уровень экстенсивного показателя заболеваемости контактных детей | Очаги I эпид. группы | 0,95 | 0,5 | 0,04 | 0 |
| | | Очаги III эпид. группы | 0,3 | 0,1 | 0,03 | 0 |
| 4 | Уровень экстенсивного показателя заболеваемости контактных подростков | Очаги I эпид. группы | 1,6 | 0,4 | 0,06 | 0 |
| | | Очаги III эпид. группы | 1,7 | 0,12 | 0,03 | 0 |
| 5 | Число контактных на одного вновь выявленного больного с бактериовыделением | | 4 | 3,5 | 4,8 | 3-4 |
| 6 | Бактериовыделители среди впервые выявленных больных | | 41,2 | 56,0 | 67,9 | ≥ 70 |
| 7 | Госпитализация впервые выявленных больных с бактериовыделением | | 94,4 | 99,0 | 100,0 | 100,0 |
| 8 | Уровень изоляции контактных | | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 9 | Охват туберкулинодиагностикой | | 94,8 | 96,6 | 96,6 | 95,0-100,0% |
| 10 | Инфекционная аллергия | Виразж | 3,3 | 2,6 | 1,0 | 0,5-1,5 |
| | | Гиперергические реакции | 3,4 | 2,2 | 1,2 | 0,5-2,0 |

Проводимые противотуберкулезные мероприятия осуществляли и в 2008 г. В результате отмечали стабилизацию показателей по сравнению с 2006 г., а уровень эпидемиологических показателей стал ниже по сравнению с 2007 г. (табл. 4).

Среди взрослого населения доля впервые выявленных бактериовыделителей составила 56,0% и превышала уровень этого показателя по сравнению 2006 и 2007 г. – 1,9 и 1,4 раза соответственно.

Наряду с этим, число контактных детей и подростков также соответствовало оптимальному уровню.

Охват массовой туберкулинодиагностикой составил 96,6%; при этом уровень виража туберкулиновых проб и гиперергических реакций снизился до 2,6 и 2,2% соответственно. Госпитализация и изоляция впервые выявленных, особенно больных с бактериовыделением и контактных детей и подростков, нуждающихся в изоляции, составили 100,0%. Уровень охвата вакцинацией БЦЖ новорожденных составил 99,7%, оставаясь на уровне 2007 г. В результате анализа установлено, что среди впервые выявленных больных 12,0% не получили БЦЖ, у 24,9% получивших БЦЖ отсутствовал поствакцинальный знак, у 49,7% средний размер рубчика составил 1-3 мм, т. е. число невакцинированных или неэффективно вакцинированных

составило 86,6%. Данный показатель среди заболевших детей от 0-3 лет составил 81,4%, несколько ниже по сравнению с 2007 г. (85,7%). Отмечали улучшение и стабилизацию в клинической структуре заболеваемости. Среди впервые выявленных 192 детей и подростков (112 детей и 82 подростков) отмечали один случай диссеминированного туберкулеза и один – туберкулезного менингита. Очаговый туберкулез отмечали в 41,7% случаев среди детей и 31,7% – среди подростков, что указывало на относительную стабилизацию эпидемической ситуации. Из очагов с бактериовыделением заболели 6 детей и 4 подростка, а из очагов без бактериовыделения, относящихся к III группе, – 4 ребенка и 3 подростка. Эти показатели ниже таковых за 2006 и 2007 г.

Результаты проводимых мероприятий в 2008 г. выявили, что интенсивный показатель заболеваемости среди контактных детей составил 0,9%. Экстенсивный показатель заболеваемости в очагах с бактериовыделением составил 0,5, а в очагах без бактериовыделения – 0,1. Эти показатели снизились по сравнению с 2007 г. в 3 раза среди детей и в 4 раза среди подростков. В итоге экстенсивный показатель соотношения заболеваемости контактных на общую заболеваемость снизился в 3,8 раза по сравнению с 2007 г.

Частота выявления новых случаев составила 56,0%, а среднее число контактных на одного больного – 3,5, что явилось одним из основных факторов стабилизации эпидемической обстановки.

Дальнейшие противоэпидемические мероприятия проводили на высоком уровне и в 2009 г., в результате чего эпидемические показатели по сравнению с 2006 г. стабилизировались (табл. 4).

В 2009 г. охват массовой туберкулинодиагностикой составил 96,0%, уровень выража туберкулиновых проб и гиперергических реакций среди детей и подростков снизился до 1,0 и 2,0%. За отчетный год выявлено 107 больных туберкулезом детей и подростков. Следует особо отметить что, среди них не зарегистрированы случаи диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита.

Уровень выявления увеличился до 67,9%, госпитализация и изоляция из очагов составили 100,0%.

Показатели заболеваемости среди контактных составили 11 случаев, при этом показатель заболеваемости из очагов без бактериовыделения преобладал над показателями заболеваемости из очагов, относящихся к I группе. Из контактных заболели 7 детей и 4 подростка (в этих очагах проживали 6 взрослых больных, прибывших из мест заключения, 5 больных являлись мигрантами).

При изучении уровня охвата вакцинацией впервые выявленных 107 больных установлено, что 15,7% не были вакцинированы, у 17,8% привитых не было поствакцинального знака, а у 25,6% размер рубчика составил 1-3 мм, т. е. в 59,3% случаев вакцинация расценивалась как неэффективная. При этом в возрастной группе 0-3 года неэффективная вакцинация отмечалась в 12,5% случаев, т. е. снизилась по сравнению с 2008 г. в 6,5 раза.

Среди впервые выявленных из сопутствующих заболеваний чаще встречались частые ОРВИ, заболевания, по поводу которых были назначены длительные курсы терапии глюкокортикостероидами, составляя соответственно 3,8; 13,2; 43,4%.

Выводы

1. Низкая результативность выявления туберкулеза на этапе первой медицинской помощи является причиной его поздней диагностики, затрудняет определение степени опасности эпидемического очага, что приводит к недостаточно полному проведению профилактических мероприятий. В результате возрастает заболеваемость детей и подростков в очагах.

2. Полноценное проведение туберкулинодиагностики у 95,0-96,0% лиц, подлежащих обследованию, последующее проведение превентивной химиотерапии и химиофилактики способствовали снижению уровня выража туберкулиновых проб в 2,3 и гиперергических реакций в 2,7 раза.

3. Низкий уровень охвата вакцинацией БЦЖ и низкая эффективность вакцинации также являются факторами заболевания туберкулезом. Повышение качества проведения вакцинопрофилактики способствует увеличению ее эффективности в 6,5 раза, улучшая клиническую структуру выявленного туберкулеза, предотвращая развитие тяжелых клинических форм туберкулеза среди детей раннего возраста.

4. Риск заболевания туберкулезом у детей и подростков увеличивается при распространении таких социальных явлений, как вынужденная миграция и переселение. Устойчивость к туберкулезной инфекции снижена у детей с гипотрофией, а также при наличии заболеваний, при которых проводят длительные курсы лечения глюкокортикоидами.

5. Проводимые комплексные противоэпидемические мероприятия позволяют снизить заболеваемость среди детей и подростков, контактирующих с туберкулезной инфекцией, в 2,8 раза.

6. Социально-экономические факторы влияют на ухудшение эпидемиологических показателей по туберкулезу, однако основной причиной ухудшения эпидемиологических показателей является низкий уровень организации комплексных противотуберкулезных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации в России // Пробл. туб. – 2002. – № 1. – С. 6-9.
2. Аксенова В. А., Лугинова Е. Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков // Пробл. туб. – 2003. – № 1. – С. 25-27.
3. Губкина М. Ф., Овсянкина Е. С. Основные факторы риска развития туберкулеза у детей и подростков // Пробл. туб. – 2005. – № 1. – С. 10-13.
4. Елудимова В. Ф. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы у детей // Пробл. туб. – 2005. – № 1. – С. 3-9.
5. Мамедбеков Э. Н., Шихалиев Я. Ш. Роль устойчивых к специфическим препаратам мультирезистентных форм туберкулеза в развитии эпидемиологической напряженности и противоэпидемические мероприятия // Мат. II Респуб. науч.-практ. конф. «Туберкулез и легочные заболевания». 9 октября 2009 г. – С. 57-59.
6. Петрова Н. М. Борьба с туберкулезом на Крайнем Севере: итоги, проблемы, перспективы // Тез. докл. межрегион. науч.-практ. конф. (15-16.06.2000).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Курбанова Мензар Барат кызы

Противотуберкулезный диспансер № 1, г. Баку, заведующая детским отделением.

Тел.: +99412 4310539.

E-mail: Az-dent83@mail.ru

Поступила 14.06.2013

РИСК УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

З. А. ЗАНГИЕВА, О. Г. ЖУЧЕНКО, А. Е. ГРАБАРНИК

RIСК FOR UROLOGIC DISEASES IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN WITH TUBERCULOSIS

Z. A. ZANGIEVA, O. G. ZHUCHENKO, A. E. GRABARNIK

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Частота сопутствующих туберкулезу урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста составила 77,3% случаев. К факторам риска урологических заболеваний у женщин с туберкулезом можно отнести: хронические воспалительные заболевания женской половой сферы; инфекции, передающиеся половым путем; нарушения менструальной функции; дисбаланс женских половых гормонов.

Все женщины репродуктивного возраста, больные экстрауренальным туберкулезом, вне зависимости от локализации и характера специфического процесса составляют группу риска по развитию туберкулеза органов мочевой системы. Возможности ранней диагностики заболеваний органов мочевой системы у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом, могут быть эффективно повышены путем проведения комплексного урологического обследования. Выработка тактики ведения данной категории пациенток должна осуществляться совместно с врачами-фтизиатрами.

Ключевые слова: женщины репродуктивного возраста, туберкулез, урологические заболевания.

The rate of tuberculosis-concomitant urologic diseases in reproductive-aged women was 77.3% of cases. In women with tuberculosis, the risk factors of urologic diseases may include chronic female genital inflammatory diseases; sexually transmitted infections; menstrual dysfunctions; and female sex hormone imbalance.

All reproductive-aged women with extrarenal tuberculosis, irrespective of the location and pattern of a specific process, form a group at risk for urinary tract tuberculosis. The possibilities for the early diagnosis of urinary tract diseases in reproductive-aged women with tuberculosis may be effectively enhanced by comprehensive urological examination. Management tactics for this category of patients should be elaborated jointly with phthisiatrists.

Key words: reproductive-aged women, tuberculosis, urological diseases.

Несмотря на определенные успехи противо-туберкулезной службы, показатели заболеваемости и смертности от этого заболевания не имеют достоверного снижения [10-12, 15]. Туберкулез является медико-социальной проблемой, так как приводит к нарушению репродуктивного здоровья и ранней инвалидизации [7, 9]. Заслуживает внимания тот факт, что в последнее десятилетие отмечаются тенденция к возрастанию доли женщин репродуктивного возраста среди больных туберкулезом и склонность к сочетанным локализациям специфического процесса [4, 9, 11].

В патогенезе урологических заболеваний у женщин большое значение имеют своеобразие эмбриогенеза мочевой и половой систем, их анатомо-физиологические взаимоотношения, влияние на органы мочевой системы гинекологических заболеваний и операций, а также изменения гормонального баланса в различные периоды жизни женщины [5, 8, 13, 14]. Доказано, что туберкулез вызывает значительные гормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста, а дисбаланс гормонов может способствовать нарушению уродинамики и развитию различных

урологических заболеваний, в том числе и нефротуберкулеза [3, 5, 6, 8].

Внедрение современных, высокоинформативных методов (МСКТ и МРТ) позволяет проводить раннюю диагностику бессимптомных урологических заболеваний [1, 2].

Достаточно часто течение урологических заболеваний и нефротуберкулеза осложняется развитием почечной недостаточности. Около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН), 70% таких больных погибают уже на ранней стадии заболевания от присоединившихся кардиоваскулярных и легочных осложнений [1].

Любые сопутствующие туберкулезу заболевания, в том числе и урологические, усугубляют течение специфического процесса разной локализации и затрудняют проведение оптимальной специфической терапии [4, 7, 8].

Все вышеизложенное убеждает в необходимости научной оценки и проведения новых исследований, направленных на ранее выявление урологических заболеваний у женщин, больных туберкулезом.

Цель исследования – определить факторы и группы риска заболеваний органов мочевой системы у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом.

Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», клинико-лабораторных подразделениях Московского областного противотуберкулезного диспансера и Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом.

Обследованы 154 женщины в возрасте от 18 до 44 лет с различными локализациями туберкулезного поражения, которых распределили на три группы наблюдения. Средний возраст обследованных пациенток составил $30,5 \pm 6,5$ года, т. е. обследованные женщины были сопоставимы по возрасту.

Больные туберкулезом органов дыхания составили 1-ю группу: инфильтративным – 28, очаговым – 18, диссеминированным – 11, фиброзно-кавернозным – 8, туберкулемой – 2.

Во 2-ю группу включены пациентки с внелегочным туберкулезом: 41 женщина с генитальным туберкулезом, 15 – с костно-суставной локализацией туберкулеза, 7 – с прочими локализациями туберкулезного поражения (периферические лимфатические узлы, органы зрения, центральная нервная система, брюшина, кожа, молочная железа).

Третья группа – 24 женщины с сочетанными формами туберкулеза: две локализации туберкулеза имели 5 женщин; туберкулез более 2 локализаций диагностирован у 19 пациенток. Среди сочетанных форм поражения наиболее часто встречались сочетания туберкулеза органов дыхания и гениталий с абдоминальной формой заболевания.

Использовали традиционные методы исследования во фтизиатрической клинике.

Статистическую обработку полученных данных проводили с расчетом следующих параметров: среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), стандартное квадратичное отклонение. Для проверки статистических гипотез использовали t -критерий Стьюдента. Величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основной причиной для обращения к урологу явились жалобы и/или отклонение от референсных значений лабораторных показателей мочи и крови. Из предъявляемых жалоб преобладали боль в поясничной области и расстройство

мочеиспускания. Так, жалобы на боль в поясничной области предъявляли 65,1% больных с внелегочной локализацией ($n = 41$), 38,8% больных с туберкулезом органов дыхания ($n = 26$) и 37,5% ($n = 9$) пациенток с сочетанными формами поражения.

Патологические изменения в моче у пациенток с туберкулезом различных локализаций составили 28,9% случаев в 1-й группе ($n = 59$), 29,9% наблюдений во 2-й группе ($n = 61$) и 10,3% случаев ($n = 21$) в 3-й группе. Однако достоверных различий данного показателя не выявлено ($p = 0,254$).

При этом лейкоцитурия чаще диагностирована у женщин ($n = 52$) с внелегочными локализациями (82,5% наблюдений). Протеинурия преобладала у пациенток ($n = 59$) с туберкулезом органов дыхания (88,1% случаев). По числу пациенток с микрогематурией выделялись 1-я ($n = 61$) и 3-я ($n = 21$) группы (91,0 и 87,5% наблюдений соответственно). Неспецифическая бактериурия (*E. coli* 10×6 ст. КОЕ) отмечена у подавляющего большинства представительниц 2-й ($n = 61$) в 96,8% случаев и 3-й группы ($n = 21$) в 87,5% наблюдений, что достоверно отличало их от пациенток с туберкулезом органов дыхания ($n = 39$) – 58,2% наблюдений. Повышение содержания креатинина в сыворотке крови отмечено преимущественно у больных с сочетанными локализациями туберкулеза ($n = 5$) в 20,8% наблюдений, а в 1-й ($n = 3$) и 2-й ($n = 2$) группах пациенток 4,5 и 3,2% случаев соответственно.

Хронические воспалительные заболевания органов мочевой системы (пиелонефриты, циститы) у больных туберкулезом были констатированы в 51,9% случаев ($n = 80$). Аномалии почек выявлены у 4 из обследованных женщин (2,6% случаев). Наиболее часто вышеуказанные урологические заболевания верифицированы у пациенток 3-й группы: ($n = 15$) 62,5% случаев и 8,3% наблюдений ($n = 2$). У представительниц 1-й группы (больные туберкулезом органов дыхания) хронические пиелонефриты ($n = 28$) диагностированы в 41,8% случаев и в 1,5% случаев ($n = 1$) выявлены аномалии почек. Пациентки с внелегочными локализациями (2-я группа) страдали хроническими воспалительными заболеваниями органов мочевой системы ($n = 34$) в 54,0% случаев. В 1,6% наблюдений у больных 3-й группы ($n = 1$) верифицированы аномалии почек.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что большинство (89,0%) обследованных женщин, больных туберкулезом различных локализаций ($n = 137$), имели в анамнезе инфекции, передающиеся половым путем (хламидии, уреаплазмы, гарднерелла, кандиды). Страдали хроническими воспалительными заболеваниями внутренних гениталий 79,9% ($n = 123$) обследованных женщин. Среди них преобладали (98,4%) пациентки с внелегочной локализацией туберкулеза ($n = 62$). Раз-

личные нарушения менструальной функции у женщин, больных туберкулезом, составили 74,7% наблюдений ($n = 115$). Инфекции, передаваемые половым путем, и нарушения менструального цикла также чаще встречались во 2-й группе обследованных пациенток и составили 93,7% ($n = 59$) и 96,8% ($n = 61$) наблюдений соответственно.

По мнению многих авторов [2, 3, 6, 8, 13, 14], у женщин репродуктивного возраста гормональный дисбаланс является важным пусковым моментом в нарушении мочеиспускания и развитии урологических заболеваний. Принимая во внимание это обстоятельство, а также результаты исследований о неблагоприятной роли туберкулезной инфекции в развитии гормональных нарушений, проведено изучение гормонального профиля у обследованных женщин. При исследовании гормонального статуса отклонений от референсных значений не выявили. Однако отметили определенные отличия среднего уровня содержания эстрадиола и снижение прогестерона сыворотки крови, что следует расценивать как тенденцию к относительной эстрогении.

Ультразвуковое исследование органов мочевой системы проводили всем пациенткам. Следует отметить, что при УЗИ расширение чашечно-лоханочной системы у обследованных пациенток с различными локализациями туберкулеза выявлено в 49,4% наблюдений ($n = 76$), что указывало на гипотонус верхних мочевых путей. Дальнейшее урологическое обследование определялось индивидуально.

На рис. 1 приведены данные сопутствующих урологических заболеваний при туберкулезе у обследованных женщин репродуктивного возраста. Как следует из указанных данных, при внелегочных локализациях урологические заболевания диагностированы у 62 (40,3%) пациенток,

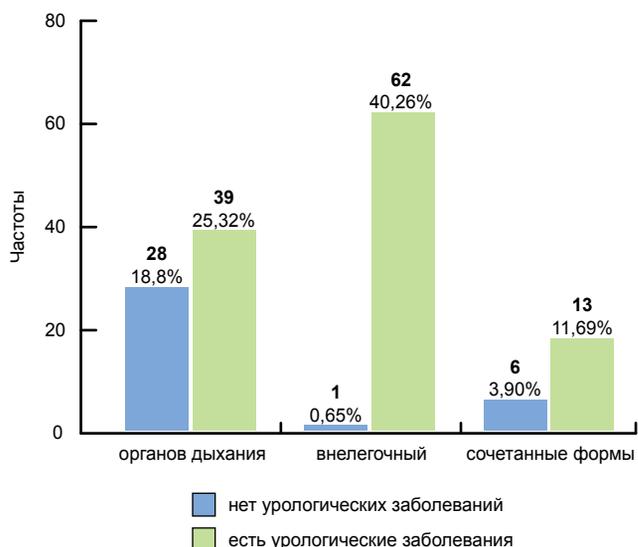


Рис. 1. Сочетание туберкулеза и урологических заболеваний ($n = 154$)

в группе с туберкулезом органов дыхания – у 39 (25,3%) больных и при сочетанных локализациях мочевого специфического процесса заболевания мочевых органов выявлены у 18 (11,7%) женщин. В 22,7% ($n = 35$) случаев урологическая патология у обследованных больных была исключена.

Наличие урологических заболеваний в соответствии с нозологическими формами туберкулеза органов дыхания представлено на рис. 2. Урологические заболевания сопутствовали специфическому процессу органов дыхания более чем в половине случаев. Распределение пациенток с туберкулезом легких и сопутствующими заболеваниями мочевыводящих путей следующее: инфильтративным – 13 (19,4%), очаговым – 11 (16,4%), фиброзно-кавернозным – 7 (10,4%) и диссеминированным туберкулезом – 4 (5,9%).

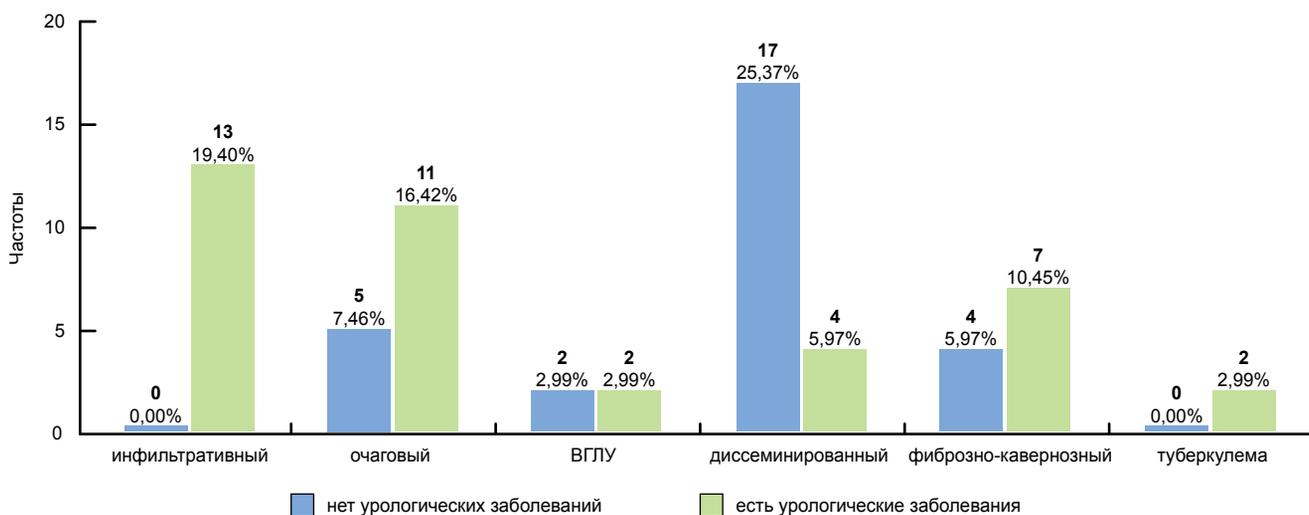


Рис. 2. Нозологическая форма туберкулеза органов дыхания и урологические заболевания ($n = 67$)

Частота урологических заболеваний у пациенток с внелегочными локализациями представлена на рис. 3, где достоверно преобладали пациентки с генитальной локализацией специфического процесса – 41 (65,1% случаев).

Сведения о частоте неспецифических урологических заболеваний с сочетанными формами туберкулеза отражены на рис. 4. Как следует из представленных данных, наибольшее число больных с сопутствующими урологическими заболеваниями выявлены при наличии двух локализаций туберкулеза и более ($p = 0,078$).

Среди урологических заболеваний у больных туберкулезом различных локализаций преобладали неспецифические воспалительные заболевания органов мочевой системы ($n = 80$) – 51,9% случаев. При этом осложненные формы инфекций верхних мочевых путей составили ($n = 41$) 26,6% наблюдений. Нарушения почечной функции диагностированы ($n = 10$) в 6,5% случаев. Нефротуберкулез впервые верифицирован ($n = 7$) в 4,5% наблюдений.

В группе пациенток с сочетанными формами поражения нефротуберкулез диагностирован ($n = 3$) в 12,5% случаев. У пациенток с туберкулезом легких ($n = 2$) и больных с внелегочными локализациями ($n = 2$) – в 3,0 и 3,3% соответственно. Начальные формы (туберкулез почечной паренхимы) выявлены в 28,6% ($n = 2$), ограниченно-деструктивные процессы (туберкулезный папиллит) – в 42,8% ($n = 3$), осложненные распространенно-деструктивные (кавернозный туберкулез) – в 28,6% случаев ($n = 2$).

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте сопутствующих туберкулезу урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста – 77,3% случаев, среди которых преобладали инфекции мочевыводящих путей, составившие 51,9% наблюдений.

К факторам риска урологических заболеваний у женщин с туберкулезом можно отнести: хронические воспалительные заболевания женской половой сферы; инфекции, передающиеся половым путем; нарушения менструальной функции; дисбаланс женских половых гормонов.

Группу риска по развитию туберкулеза органов мочевой системы составляют все женщины репродуктивного возраста, больные экстрауренальным туберкулезом, вне зависимости от локализации и характера специфического процесса.

Возможности ранней диагностики заболеваний органов мочевой системы у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом, могут быть эффективно повышены путем проведения комплексного урологического обследования. При наличии бессимптомного течения

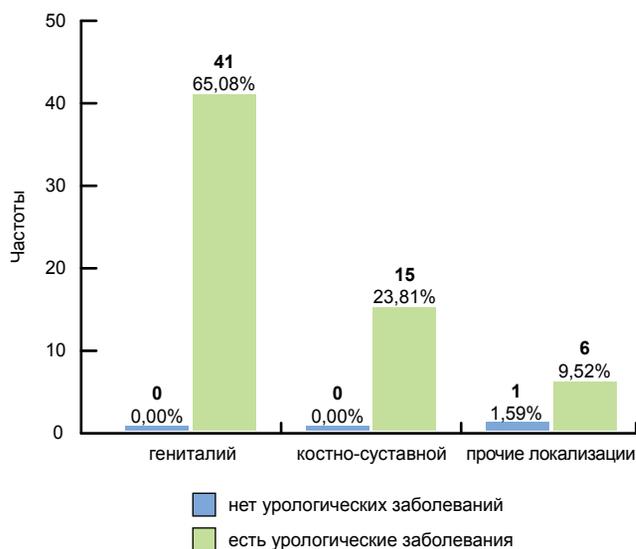


Рис. 3. Формы внелегочного туберкулеза и урологические заболевания ($n = 63$)

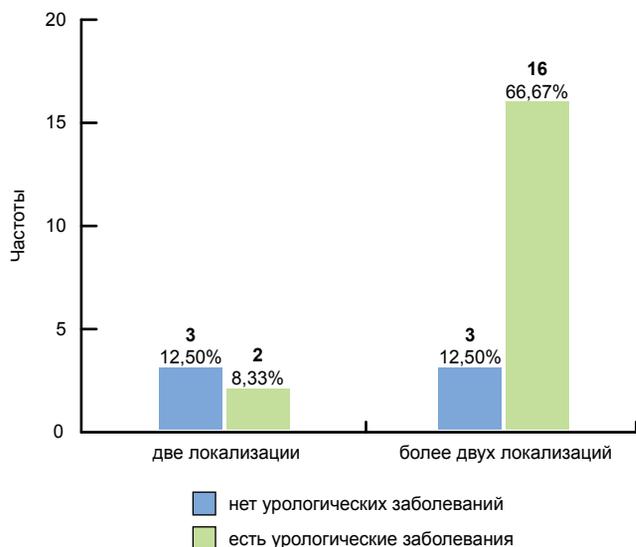


Рис. 4. Сочетанный туберкулез и урологические заболевания ($n = 24$)

урологических заболеваний необходимо применение индивидуального подхода. С учетом особенностей клинического течения основного туберкулезного процесса и сопутствующих урологических заболеваний выработка тактики ведения данной категории пациенток должна осуществляться совместно с врачами-фтизиатрами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О. И., Сивков А. В., Бешлиев Д. А. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 гг. по данным официальной статистики. Урологическая и онкоурологическая заболеваемость и смертность в Российской Федерации. – 2011. – № 3. – С. 3-9.

2. Газимиев М. А. Неинвазивная диагностика обструктивных заболеваний мочевых путей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – С. 24.
3. Жученко О. Г., Радзинский В. Е. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом // Пробл. туб. – 2004. – № 7. – С. 58-62.
4. Корнилова З. Х., Рахматуллин Р. Р., Батыров Ф. А. и др. Особенности течения и диагностики нефротуберкулеза в сочетании с туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. – 2013. – № 2. – С. 23-28.
5. Лопаткин Н. А., Шабад А. Л. Урологические заболевания у женщин. – М.: Медицина, 1985. – 239 с.
6. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В. Роль урогенитальных инфекций в этиологии цистита и необструктивного пиелонефрита у женщин // Урология. – 2005. – № 3. – С. 63-66.
7. Нерсесян А. А., Меркурьева Я. А., Ларюшин С. И. и др. Инвалидизация больных урогенитальным туберкулезом // Пробл. туб. – 2005. – № 8. – С. 32-35.
8. Новиков Б. И., Скорняков С. Н., Голубев Д. Н. и др. Острый гестационный пиелонефрит как один из факторов повышенного риска развития туберкулеза мочевых органов. В кн.: Тезисы III Всерос. науч.-практ. конф. «Рациональная фармакотерапия в урологии 2009». – М., 2009. – С. 71-72.
9. Трифонова Н. Ю., Полунина Н. В. Анализ общей и хронической заболеваемости женщин, больных туберкулезом легких, и роль реабилитационных мероприятий в улучшении состояния их здоровья // Пробл. управления здравоохранением. – 2008. – № 1. – С. 65-70.
10. Туберкулез в Российской Федерации, 2009 г. Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – 180 с.
11. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Пробл. туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.
12. Яблонский П. К., Мушкин А. Ю., Белиловский Е. М. и др. Внелегочный туберкулез // Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – С. 111-116.
13. Huang E. S., Stafford R. S. National patterns in the treatment of urinary tract infections in women by ambulatory care physicians // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 1. – P. 41-47.
14. Potts J. M., Ward A. M., Rackley R. R. Association of chronic urinary symptoms in women and Ureaplasma urealyticum. Urology. – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 486-489.
15. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2009: Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva, World Health Organization report, 2009.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зангиева Залина Аланбековна
 НИИ фтизиопульмонологии
 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
 научный сотрудник лаборатории
 урогенитального туберкулеза,
 врач-уролог лечебно-диагностического отделения.
 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
 Тел.: (495) 681-11-66.
 E-mail: zangieva.z@mail.ru

Поступила 11.03.2014

СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЛЕВРИТАХ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, И. Э. СТЕПАНЯН

COMPARISON OF SOME BIOCHEMICAL MARKERS IN PLEURAL FLUID IN PLEURISIES OF VARIOUS ETIOLOGY

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV, I. E. STEPANYAN

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН», г. Москва

Проводили сопоставление показателей ряда биохимических маркеров в сыворотке крови и плевральной жидкости (ПЖ) у 30 больных с плевральными выпотами туберкулезной, злокачественной, метапневмонической природы и гидротораксом. В обеих средах определяли уровень общего белка (ОБ), альбумина (А), холестерина (Х), триглицеридов (ТГ), β -липопротеинов (β -ЛП), С-реактивного белка (СРБ), растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ), стабильных метаболитов оксида азота (НО), глюкозы (Г), натрия (Na) и калия (К). Для каждого показателя рассчитывали коэффициент выпот/сыворотка (В/С). Установлено, что для туберкулезных выпотов характерно высокое содержание ТГ, β -ЛП и РКФМ. В злокачественных выпотах выявлялись низкое содержание Х и высокий уровень метаболитов НО, а концентрация Г превышала аналогичный показатель в сыворотке ($V/C > 1,0$). При неспецифических (метапневмонических) плевритах в ПЖ отмечен крайне низкий уровень ТГ и низкий В/С для СРБ. ПЖ при гидротораксе характеризовалась наиболее низкими абсолютными показателями и значениями В/С для ОБ, А и СРБ, а для ТГ и Г градиент концентраций отсутствовал (В/С приближался к 1,0). Проведен корреляционный анализ взаимосвязи одноименных показателей в ПЖ и сыворотке, а также взаимозависимости различных показателей внутри ПЖ.

Ключевые слова: плевриты, гидроторакс, плевральные выпоты, биохимические маркеры.

The values of a number of biochemical markers in serum and pleural fluid (PF) were compared in 30 patients with tuberculous, malignant, or metapneumonic pleural effusions and hydrothorax. The levels of total protein (TP), albumin (A), cholesterol (C), triglycerides (TG), β -lipoproteins (β -LP), C-reactive protein (CRP), soluble fibrin-monomer complexes (SFMCs), stable nitric oxide (NO) metabolites, glucose (G), sodium (Na), and potassium (K) were measured in both media. The effusion/serum (E/S) ratio was calculated for each indicator. The high levels of TG, β -LP, and SFMCs were found to be specific to tuberculous effusions. Malignant effusions exhibited a low content of C and a high level of NO metabolites and a G concentration greater than that in the serum ($E/S \text{ ratio} > 1.0$). In nonspecific (metapneumonic) pleuritis, PF showed a very low level of TG and a low E/S ratio for CRP. In hydrothorax, PF displayed the lowest absolute E/S ratio for TP, A, and CRP and the concentration gradient was absent for TG and G (the E/S ratio approached 1.0). The authors made a correlation analysis of an association between the same indicators in PF and serum and a relationship between different indicators in PF.

Key words: pleuritis, hydrothorax, pleural effusions, biochemical markers.

Дифференциальная диагностика плевральных выпотов – сложная задача, при ее решении используют разные методы исследования, среди которых свое место занимают биохимические маркеры. Самым старым и традиционным методом является одновременное определение уровня общего белка (ОБ) в плевральной жидкости (ПЖ) и сыворотке крови с расчетом отношения выпот/сыворотка (В/С). В комбинации с аналогичными показателями активности лактатдегидрогеназы (критерии Light) это позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать трансудаты от экссудатов [2, 17]. Трансудаты, как правило, являются осложнениями внелегочной патологии, тогда как экссудаты требуют дифференциальной диагностики и целенаправленного лечения. Предпринимали попытки с диагностической целью использовать ряд биохимических маркеров (острофазные белки, глю-

козу, ферменты, Х, ТГ и др.) [7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18-21], однако бесспорно достоверным оказалось лишь повышение активности аденозиндезаминазы в ПЖ при туберкулезных плевритах [3-5, 11, 15]. По другим показателям получены неоднозначные результаты. Между тем биохимический состав ПЖ есть зеркало физических, патофизиологических и метаболических процессов, протекающих в плевральной полости при плевритах разной этиологии. В качестве такового он может способствовать не только целям дифференциальной диагностики, но и пониманию механизмов формирования плевральных выпотов и сущности протекающих в них реакций. Исходя из этих соображений, провели настоящее исследование, целью которого являлось определение особенностей ряда показателей, отражающих состояние местной воспалительной реакции при плевральных выпотах различной этиологии.

Обследованы 30 пациентов, у которых в результате комплексного клинико-рентгенологического, лабораторного, микробиологического и гистологического исследования установлены следующие диагнозы: туберкулезный плеврит (11), метастатический опухолевой плеврит (6), неспецифический (парапневмонический, метапневмонический) плеврит (5), гидроторакс вследствие недостаточности кровообращения (6), саркоидоз (1), псевдоопухоль (1). Проанализированы результаты исследования первых 4 групп больных.

ПЖ получали путем плевральной пункции, центрифугировали 15 мин при 250g, супернатант хранили в морозильной камере при -80°C до момента исследования. Одновременно осуществляли забор венозной крови. Исследования проводили вслепую на этапе первичного обследования, до установления окончательного диагноза.

В качестве биохимических маркеров выбраны оксид азота (NO), уровень которого в любой среде определяется локальным синтезом; С-реактивный белок (СРБ) как общепринятый маркер воспаления; ОБ, альбумин (А) и отношение альбумин/глобулины (А/Г), характеризующие состояние сосудисто-тканевой проницаемости; холестерин (Х), триглицериды (ТГ) и β -липопротеины (β -ЛП), содержание которых в ПЖ является суммарным результатом трансудации из плазмы и степени локальной утилизации; глюкоза как индикатор локального потребления присутствующей микрофлорой и растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) в качестве объективного маркера интенсивности поступления и локальной коагуляции фибриногена и осаждения фибрина в плевральной полости. Кроме того, определяли содержание основных электролитов жидких сред организма – натрия (Na) и калия (К). Все показатели определяли одновременно в ПЖ и сыворотке/плазме крови и для каждого показателя рассчитывали отношение В/С.

ОБ, А, Х и ТГ определяли унифицированными методами с наборами фирмы Cormay (Польша) на биохимическом анализаторе Vegasys (Италия), β -ЛП – с наборами фирмы Lahema (Чехия) на спектрофотометре Genesis-6 (США), СРБ – иммунотурбидиметрическим методом с наборами ThermoFisher Scientific (Финляндия) на автоматическом анализаторе Konelab-20 (Финляндия), глюкозу – глюкозооксидазным методом с наборами фирмы «Импакт» (Россия), NO – по концентрации его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов – с реактивом Griess после предварительного восстановления нитратов до нитритов с помощью кадмиевого редулятора, импрегнированного медью [8]; РКФМ – оксифенантролиновым методом [1]; Na и К – на анализаторе электролитов Easy Lyte (США). Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Excel XP.

Полученные данные представлены в таблице. Проведенный анализ показал, что уровни электролитов (К и Na) в сыворотке крови у больных с туберкулезными, онкологическими, неспецифическими выпотами и гидротораксом укладывались в пределы нормы (табл.). В ПЖ концентрация К составляла от 84 до 90% по отношению к уровню в сыворотке, при этом между группами пациентов выявлялись небольшие, но достоверные различия: наиболее низкий уровень К определялся в транссудатах (гидроторакс), наиболее высокий – при злокачественной природе выпота. Концентрации Na в ПЖ у пациентов всех групп практически совпадали и оказались лишь чуть ниже плазменной. Коэффициент В/С для калия колебался в пределах 0,8-0,9, а для Na во всех группах составил $0,97 \pm 0,01$, т. е. диффузия Na в плевральную полость приближалась к 100% вне зависимости от вида основополагающей патологии (табл.).

Уровень ОБ в сыворотке у пациентов разных групп достоверно не различался и в среднем находился в нижнем интервале нормы. У больных с туберкулезным выпотом и гидротораксом он колебался в пределах 70,0-71,3 г/л, а при онкологических и неспецифических выпотах был ниже 70,0 г/л, что, возможно, являлось следствием более низкого уровня белковосинтетической функции печени. Градиент проникновения белка в плевральную полость при туберкулезной, онкологической и неспецифической воспалительной природе заболевания оказался близким (коэффициент В/С в среднем составил соответственно 0,69; 0,69 и 0,61), а при гидротораксе был существенно ниже ($0,49 \pm 0,06$), достоверно отличаясь от показателей пациентов с туберкулезным плевритом ($p < 0,05$). В абсолютных величинах средние концентрации ОБ в ПЖ составили у пациентов первых трех групп $49,7 \pm 3,0$; $46,0 \pm 7,3$ и $41,8 \pm 5,0$ г/л, а при гидротораксе – $34,5 \pm 3,6$ г/л.

Уровень А в сыворотке крови у всех пациентов находился в пределах нормы (табл.), а коэффициент В/С был близким у больных первых трех групп (0,63-0,69) и несколько ниже при гидротораксе ($0,53 \pm 0,06$), достоверно отличаясь в последнем случае от аналогичного показателя при туберкулезных плевритах. Соответственно, в абсолютных величинах показатели А в выпотах первых трех групп составили в среднем 26,0-27,7 г/л, а при гидротораксе $20,7 \pm 2,2$ г/л (табл.).

У пациентов всех групп коэффициенты В/С для ОБ и А практически совпадали.

Соотношение А/Г в плевральных выпотах при туберкулезных и онкологических плевритах было одинаковым ($1,3 \pm 0,1-0,2$), обнаруживало тенденцию к увеличению в жидкости гидроторакса ($1,58 \pm 0,3$) и оказалось максимально высоким при неспецифических плевритах ($1,9 \pm 0,2$).

Третью группу анализов составили липидные компоненты. При анализе их показателей следовало

Результаты исследования и сопоставления некоторых биохимических параметров сывотки крови и плевральной жидкости у больных с плевритами различной этиологии ($M \pm m$)

| Показатели, ед. измерения и нормы для сывотки | Группы больных и объекты исследования | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|-------------|-----|---|---|-----|----------------------------------|--|--|--|--|--|
| | Больные туберкулезом $n = 11$ | | | | | | Больные с онкологическими заболеваниями $n = 6$ | | | | | | Больные с неспецифическими заболеваниями $n = 5$ | | | | | | Больные гидротораксом $n = 6$ | | | | | |
| | С | В | В/С | С | В | В/С | С | В | В/С | С | В | В/С | С | В | В/С | С | В | В/С | | | | | | |
| К, ммоль/л, 3,5-5,3 | 4,4 ± 0,1 $p_{1-10} < 0,02$ | 3,70 ± 0,08 $p_{2-5} < 0,05$ | 0,84 ± 0,02 | 4,60 ± 0,25 | 4,0 ± 0,1 $p_{2-2,11} < 0,05-0,01$ | 0,87 ± 0,05 | 4,20 ± 0,08 | 3,80 ± 0,08 $p_{8-11} < 0,05$ | 0,90 ± 0,01 | 4,20 ± 0,08 | 4,0 ± 0,1 $p_{10-1} < 0,02$ | 4,0 ± 0,1 $p_{10-1} < 0,02$ | 3,5 ± 0,1 $p_{11-5,8} < 0,01-0,05$ | 0,89 ± 0,03 | | | | | | | | | | |
| Na, ммоль/л, 135-145 | 142,0 ± 0,5 | 139,0 ± 0,7 | 0,97 ± 0,01 | 142,0 ± 0,5 | 139,0 ± 0,6 | 0,97 ± 0,01 | 142,0 ± 0,7 | 138,0 ± 0,5 | 0,97 ± 0,01 | 142,0 ± 0,7 | 142,0 ± 0,5 | 142,0 ± 0,5 | 139,0 ± 0,7 | 0,97 ± 0,01 | | | | | | | | | | |
| ОБ, г/л, 65-85 | 71,2 ± 1,5 | 49,7 ± 3,0 $p_{2-11} < 0,01$ | 0,69 ± 0,02 $p_{3-12} < 0,01$ | 67,2 ± 2,4 | 46,0 ± 7,3 | 0,69 ± 0,10 | 68,0 ± 2,4 | 41,8 ± 5,0 | 0,61 ± 0,07 | 68,0 ± 2,4 | 70,0 ± 1,6 | 34,5 ± 3,6 $p_{11-2} < 0,01$ | 0,49 ± 0,06 $p_{12-3} < 0,01$ | | | | | | | | | | | |
| A, г/л, 30-50 | 39,8 ± 1,5 | 27,7 ± 1,5 $p_{2-11} < 0,02$ | 0,69 ± 0,02 $p_{3-12} < 0,05$ | 41,1 ± 0,9 | 27,0 ± 3,7 | 0,66 ± 0,09 | 41,8 ± 1,9 | 26,0 ± 2,8 | 0,63 ± 0,06 | 41,8 ± 1,9 | 39,0 ± 1,2 | 20,7 ± 2,2 $p_{11-2} < 0,02$ | 0,53 ± 0,06 $p_{12-3} < 0,05$ | | | | | | | | | | | |
| AГ, 1,2-1,5 | 1,3 ± 0,1 $p_{1-7} < 0,05$ | 1,3 ± 0,1 $p_{2-8} < 0,02$ | – | 1,6 ± 0,14 | 1,3 ± 0,2 | – | 1,60 ± 0,08 $p_{7-11,10} < 0,05-0,01$ | 1,9 ± 0,2 $p_{8-2} < 0,02$ | – | 1,60 ± 0,08 $p_{7-11,10} < 0,05-0,01$ | 1,2 ± 0,13 $p_{10-7} < 0,01$ | 1,58 ± 0,30 | – | | | | | | | | | | | |
| X, ммоль/л, 3,1-5,2 | 4,6 ± 0,2 $p_{1-10} < 0,02$ | 2,50 ± 0,15 $p_{2-5,11} < 0,01-0,02$ | 0,55 ± 0,02 $p_{3-6} < 0,01$ | 5,00 ± 0,38 $p_{4-10} < 0,01$ | 1,16 ± 0,10 $p_{3-2,8} < 0,05-0,01$ | 0,24 ± 0,03 $p_{6-3,9} < 0,01$ | 4,5 ± 0,4 | 2,40 ± 0,28 $p_{3-8} < 0,05$ | 0,5 ± 0,03 $p_{9-6} < 0,01$ | 4,5 ± 0,4 | 3,6 ± 0,2 $p_{10-1,4} < 0,02-0,01$ | 1,53 ± 0,30 $p_{11-2} < 0,02$ | 0,40 ± 0,09 | | | | | | | | | | | |
| ТГ, ммоль/л, ≤ 1,7 | 1,2 ± 0,1 $p_{1-10} < 0,01$ | 0,56 ± 0,10 | 0,45 ± 0,08 $p_{3-12} < 0,05$ | 1,45 ± 0,30 $p_{4-10} < 0,02$ | 0,40 ± 0,08 | 0,23 ± 0,12 $p_{6-12} < 0,01$ | 1,00 ± 0,17 | 0,3 ± 0,1 | 0,3 ± 0,1 $p_{3-12} < 0,01$ | 1,00 ± 0,17 | 0,4 ± 0,1 $p_{10-1,4} < 0,01-0,02$ | 0,4 ± 0,1 $p_{2-3,6,9} < 0,05-0,01$ | 1,0 ± 0,1 | | | | | | | | | | | |
| β-ЛП, г/л, ≤ 3,4 | 3,0 ± 0,3 | 1,75 ± 0,20 $p_{2-5,11} < 0,01-0,05$ | 0,57 ± 0,06 | 2,65 ± 0,20 | 1,10 ± 0,14 $p_{3-2} < 0,01$ | 0,44 ± 0,04 | 2,7 ± 0,2 | 1,2 ± 0,2 | 0,29 ± 0,10 | 2,7 ± 0,2 | 2,23 ± 0,10 | 0,87 ± 0,20 $p_{11-2} < 0,05$ | 0,38 ± 0,01 | | | | | | | | | | | |
| Глюкоза, ммоль/л, 3,3-5,6 | 4,9 ± 0,2 | 4,1 ± 0,2 | 0,83 ± 0,01 $p_{3-6} < 0,01$ | 4,7 ± 0,2 | 5,6 ± 0,8 | 1,20 ± 0,03 $p_{6-3} < 0,01$ | 4,4 ± 0,3 | 4,16 ± 0,80 | 0,92 ± 0,20 | 4,4 ± 0,3 | 4,9 ± 0,4 | 5,1 ± 0,5 | 1,0 ± 0,1 | | | | | | | | | | | |
| NO, мкМ, 48,4-51,4 | * | 48,1 ± 2,1 | 1,12 ± 0,05 | 49,3 ± 3,8 | 54,7 ± 3,9 | 1,12 ± 0,08 | * | 38,3 ± 3,5 | 1,2 ± 0,1 | * | 45,8 ± 5,0 | 47,9 ± 3,1 | 1,12 ± 0,10 | | | | | | | | | | | |
| СРБ, мг/л, ≤ 3 | * | 21,7 ± 5,1 | 1,3 ± 0,3 $p_{3-9,12} < 0,05$ | 30,6 ± 15,0 | 26,3 ± 12,0 | 0,85 ± 0,46 | 20,4 ± 11,0 | 14,8 ± 7,4 | 0,65 ± 0,10 $p_{9-3} < 0,05$ | * | 30 ± 15 | 8,0 ± 2,9 | 0,32 ± 0,04 $p_{12-3} < 0,05$ | | | | | | | | | | | |
| РКФМ, мг/л, 33-40 | * | 234,0 ± 13,4 $p_{2-8,11} < 0,01$ | 0,80 ± 0,02 | 230,0 ± 5,7 $p_{4-1} < 0,01$ | 152 ± 41 | 0,66 ± 0,10 | 185,0 ± 9,4 $p_{7-1,4} < 0,01$ | 208,0 ± 23,9 | 1,1 ± 0,2 | * | 175 ± 21 $p_{10-1} < 0,01$ | 125 ± 17 $p_{11-2} < 0,01$ | 0,70 ± 0,07 | | | | | | | | | | | |
| № столбца | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | | | | | | | | | | |

Примечание: * – различия с нормой в сывотке достоверны; С – сывотка; В – выпот (ПЖ); В/С – соотношение выпот/сывотка.

учитывать, что нерастворимые в водной среде липиды в жидкостях организма всегда находятся в той или иной связи с белками, из которой могут высвобождаться и утилизироваться в энергетических процессах и защитных реакциях.

В сыворотке крови уровень X у пациентов первых трех групп укладывался в средние пределы нормы, а у больных с гидротораксом был ближе к нижней ее границе и достоверно ниже, чем у пациентов с туберкулезными и онкологическими выпотами (табл.). Градиент В/С для X от группы к группе значительно варьировал. Он оказался близким у пациентов с туберкулезными и неспецифическими плевральными выпотами ($0,55 \pm 0,02$ и $0,5 \pm 0,03$), был ниже при гидротораксе ($0,4 \pm 0,09$) и самым низким – при злокачественных выпотах ($0,24 \pm 0,03$). В последнем случае показатель В/С был достоверно ниже, чем при туберкулезных и неспецифических плевритах. Соответственно, количественный уровень X в экссудате у пациентов с туберкулезной и неспецифической природой заболевания составил $2,5 \pm 0,15$ и $2,4 \pm 0,28$ ммоль/л, у больных с гидротораксом – $1,53 \pm 0,3$ ммоль/л, а при злокачественных плевритах – $1,16 \pm 0,10$ ммоль/л (по сравнению с двумя первыми группами $p < 0,01$ и $0,05$).

Очень пеструю картину представляли показатели ТГ. В сыворотке крови они у всех пациентов укладывались в пределы нормы. Наибольшие значения ТГ в сыворотке были отмечены у онкологических больных, близкие – при туберкулезе, более низкие – при неспецифических плевральных выпотах и минимальные при гидротораксе. При этом содержание ТГ в плевральных выпотах не обнаруживало взаимосвязи с их уровнем в сыворотке крови (табл.).

Самый высокий уровень ТГ был обнаружен в туберкулезных экссудатах ($0,56 \pm 0,1$ ммоль/л), одинаковый – в онкологических выпотах и жидкости гидроторакса ($0,4 \pm 0,08$ и $0,1$ ммоль/л) и самый низкий – при неспецифических плевритах ($0,3 \pm 0,1$ ммоль/л). Достоверных различий в содержании ТГ в плевральных выпотах между группами не имелось. Соотношение В/С при туберкулезе составило $0,45 \pm 0,08$, при онкопатологии и неспецифических плевритах было более низким ($0,23 \pm 0,12$ и $0,3 \pm 0,1$), а при гидротораксе, напротив, градиент отсутствовал и индекс В/С равнялся $1,0 \pm 0,1$. В последнем случае, по-видимому, присутствие ТГ в ПЖ определялось только их трансудацией (достаточно интенсивной), тогда как при разных вариантах воспалительной или онкологической патологии имело место сложное сочетание их поступления, трансформации и утилизации.

β -ЛП (липопротеины низкой и очень низкой плотности – ЛПНП и ЛПОНП), в принципе, представляют собой гетерогенную группу соединений, перегруженных гидрофобными липидами и способных перестраиваться как в циркуляции, так и локально. В сыворотке крови у больных туберкулезом их уровень приближался к верхней границе нормы,

у всех остальных определялся в среднем ее диапазоне (табл.). Содержание β -ЛП в плевральных выпотах повторяло соотношения в сыворотке, оказавшись наиболее высоким при туберкулезных плевритах ($1,75 \pm 0,2$ г/л), а далее, постепенно снижаясь от группы к группе, составило $1,2 \pm 0,2$ г/л при неспецифических плевритах, $1,1 \pm 0,14$ г/л – при онкологических выпотах, $0,87 \pm 0,2$ г/л – при гидротораксе (по сравнению с туберкулезными плевритами во всех случаях, $p < 0,01-0,05$). Индекс В/С также оказался наиболее высоким при туберкулезе ($0,57 \pm 0,06$), определяясь при других видах патологии в более низких пределах (от $0,44 \pm 0,04$ до $0,29 \pm 0,10$).

Важным показателем активности метаболических процессов, протекающих в плевральной полости, является уровень глюкозы, которая свободно распространяется в жидких средах организма по градиенту концентрации. Поэтому объективным критерием мог служить не столько абсолютный уровень глюкозы в выпоте, зависимый от индивидуального уровня гликемии, сколько индекс В/С. Оказалось, что показатель В/С у пациентов с гидротораксом равнялся $1,0 \pm 0,2$, т. е. имело место простое распространение глюкозы по градиенту концентрации. При туберкулезном и неспецифическом плеврите коэффициент В/С составил $0,83 \pm 0,01$ и $0,92 \pm 0,02$ соответственно, что указывало на местное потребление глюкозы, по-видимому, присутствующей микрофлорой. Совсем иная картина имела место при злокачественных плевритах, при которых индекс В/С составил $1,2 \pm 0,03$, т. е., очевидно, имело место не потребление, а новообразование (высвобождение) глюкозы в результате локального гликогенолиза.

Если все перечисленные параметры формировались и трактовались с точки зрения сосудисто-тканевой проницаемости и интенсивности процессов утилизации (потребления), то уровень метаболитов NO в экссудате – это отражение местных воспалительных (защитных) реакций. Обнаружено, что при всех вариантах плевральной патологии имел место локальный синтез NO (В/С в пределах $1,1-1,2 \pm 0,05-0,1$). В абсолютных значениях наибольшая концентрация метаболитов NO в выпотах наблюдалась при онкологических плевритах ($54,7 \pm 3,9$ мкМ). При других вариантах патологии она колебалась в пределах от $47,1 \pm 4,7$ до $48,1 \pm 2,1$ мкМ.

Стандартным неспецифическим маркером интенсивности воспалительного ответа организма при любых вариантах патологии считается уровень СРБ в сыворотке крови, в норме не превышающий 3 мг/л. Он был повышен у всех пациентов, но в наибольшей степени при онкологических плевритах и, что трудно объяснить, при гидротораксах (табл.). В плевральную полость СРБ может не только попадать из сыворотки, но и синтезироваться местно воспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами). Вместе с тем СРБ, участвуя в локальных процессах очищения зоны поражения, может активно потребляться в процессах связывания

патогенов со снижением его концентрации в жидкой среде [6].

Поскольку молекулярные массы СРБ и А близки, можно было ожидать, что интенсивность фильтрации их в ПЖ через сосудистую стенку и плевральный листок должна быть примерно одинаковой. Однако коэффициент В/С для СРБ у пациентов с туберкулезным плевритом оказался значительно выше ($1,3 \pm 0,3$), чем для А ($0,69 \pm 0,02$; $p < 0,01$), а сама величина этого коэффициента, превышавшая единицу, свидетельствовала об интенсивном локальном новообразовании СРБ. При неспецифических плевритах и особенно при гидротораксе индекс В/С для СРБ был ниже единицы ($0,65 \pm 0,10$ и $0,32 \pm 0,04$), что сочеталось с более низкой абсолютной концентрацией СРБ в ПЖ ($14,8 \pm 7,4$ и $8,0 \pm 2,9$ мг/л). В первом случае это могло свидетельствовать об интенсивном локальном потреблении СРБ, во втором – скорее об отсутствии локального синтеза. При злокачественных плевритах диапазон индивидуальных значений содержания СРБ в экссудатах был очень большим ($26,3 \pm 12,0$), что, очевидно, отражало значительную выраженность при онкопатологии как процессов локального синтеза СРБ, так и его потребления.

Наконец, предметом сравнительного исследования явился уровень РКФМ в ПЖ, зависимый от интенсивности поступления и локальной коагуляции фибриногена в плевральной полости с формированием фибриновых отложений. В сыворотке крови уровень РКФМ был значительно повышен у пациентов всех групп, особенно при туберкулезной и онкологической природе выпотов. В экссудатах наиболее высокий уровень РКФМ выявился при туберкулезных ($234,0 \pm 13,4$ мг/л) и неспецифических ($208,0 \pm 23,9$ мг/л) плевритах. Значительно ниже содержание РКФМ было в выпотах злокачественной природы ($152,0 \pm 41,0$ мг/л) и наиболее низким – при гидротораксах ($125,0 \pm 17,0$ мг/л).

Провели корреляционный анализ взаимосвязи одноименных показателей в сыворотке/плазме крови и плевральных выпотах. Наиболее тесную взаимосвязь обнаружили для концентрации Na ($r = 0,81$), что свидетельствовало о доминирующем влиянии пассивного перехода Na вместе с водой из сосудистого русла в плевральную полость на уровень его в экссудате. Напротив, между показателями K в ПЖ и сыворотке связь была гораздо слабее, хотя и оставалась значительной ($r = 0,48$), что указывало на активное участие и потребление K в локальных воспалительных и, возможно, репаративных процессах.

Обнаружили высокую зависимость между концентрациями РКФМ в плазме крови и ПЖ ($r = 0,66$). Принципиально РКФМ – начальные продукты текущего процесса коагуляции фибриногена, а рост их концентрации в крови отражает наличие гиперкоагуляционного синдрома, всегда сопутствующего системному воспалительному ответу. Переход РКФМ непосредственно из плазмы в плевральную полость маловероятен вследствие их структурной

неустойчивости. Присутствие РКФМ в ПЖ скорее является результатом перехода в плевральную полость циркулирующего фибриногена, а уже в полости, под влиянием контактных и протеолитических факторов, немедленно начинается процесс его денатурации (нативный фибриноген в плевральных выпотах не определяется). Интенсивность поступления фибриногена в плевральную полость находится в зависимости от степени повышения проницаемости сосудисто-тканевого барьера и концентрации фибриногена в крови. То и другое увеличивается в условиях синдрома системного воспалительного ответа организма (ССВО). Поэтому есть основания полагать, что при нарастании ССВО у больных с легочной патологией создаются условия для локального выпадения фибрина в плевральной полости в качестве матрицы для процессов последующего фиброобразования. В наибольшей степени это явление представлено при туберкулезных плевритах и далее, в порядке убывания, при неспецифических, онкологических выпотах и гидротораксе.

Равная степень достаточно высокой взаимосвязи концентраций в обеих средах (сыворотке и ПЖ) была установлена для СРБ и β -ЛП ($r = 0,6$), что свидетельствовало о большом вкладе трансудации данных белков в плевральную полость, хотя, наряду с этим, могли иметь место их потребление в ходе развития защитных реакций, перестройка липопротеинов и локальный синтез СРБ воспалительными клетками.

Умеренная взаимосвязь ($r = 0,43$) была выявлена между показателями NO в обеих средах. NO является короткоживущей молекулой и поэтому не может быть объектом трансудации, хотя определяется он по уровню своих стабильных метаболитов, которые, видимо, способны проникать через сосудисто-тканевую барьер. Однако сам умеренный характер выявленной взаимосвязи (как и тот факт, что коэффициент В/С у всех групп больных был $> 1,0$), свидетельствовал, что важным, если не основным, источником NO в ПЖ при любых вариантах плевритов являлся его локальный синтез.

Достоверные, но относительно слабые взаимосвязи были выявлены для ОБ, А, Х и ТГ ($r = 0,36$; $0,33$; $0,36$ и $0,32$). Эти показатели свидетельствовали, что на уровень данных соединений в ПЖ влияли преимущественно не концентрации их в крови, а состояние сосудистой проницаемости и интенсивность локального потребления. Об этом же свидетельствовала низкая взаимосвязь показателей А/Г в сравниваемых средах ($r = 0,27$), поскольку каждый из составляющих данный коэффициент компонентов (А и Г), в силу различий молекулярной массы и поверхностных свойств молекул, в разной степени зависел от состояния сосудистой проницаемости.

Хотя глюкоза по механизму диффузии равномерно распределяется в жидких средах организма, тем не менее связь ее концентраций в сыворотке и ПЖ была относительно слабой ($r = 0,35$), свидетельствуя,

что доминирующую роль в установлении ее уровня в ПЖ играл не столько выход из крови, сколько процессы местного потребления и новообразования.

Проанализировали также взаимосвязь отдельных показателей внутри ПЖ. Значения Na и K слабо коррелировали между собой ($r = 0,32$). При этом K обнаруживал слабую взаимосвязь с ТГ и СРБ ($r = 0,27$ и $0,26$). Возможно, это являлось следствием потребления всех трех компонентов в ходе одних и тех же реакций.

ОБ тесно коррелировал с А ($r = 0,7$) и далее, по убывающей, с СРБ ($r = 0,5$); с РКФМ ($r = 0,445$) и с Х ($r = 0,44$). Основной выявленных взаимосвязей, по-видимому, являлась значительная зависимость всех этих показателей в ПЖ от состояния сосудисто-тканевой проницаемости. Отмечена также относительно слабая, но достоверная взаимосвязь показателей NO и глюкозы в плевральных выпотах ($r = 0,35$), хотя факт этот еще предстоит осмыслить.

Заключение

При разной природе плеврального выпота его биохимический состав имеет свои особенности. Для туберкулезных выпотов характерным оказалось высокое содержание ТГ, β -ЛП и РКФМ. В злокачественных выпотах выявлены очень низкое содержание Х и высокий уровень метаболитов NO; концентрация глюкозы в экссудате превышала аналогичный показатель крови ($V/C > 1,0$). При неспецифических плевритах в экссудатах обнаружили крайне низкий уровень ТГ и низкое отношение V/C для СРБ. ПЖ при гидротораксе характеризовалась наиболее низкими абсолютными показателями и соотношениями V/C для ОБ, А и СРБ; для ТГ и глюкозы градиент концентраций отсутствовал и показатель V/C приближался к 1,0. Уровень РКФМ в ПЖ при гидротораксе был ниже, чем при любых других вариантах плевральной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушенного гемостаза. – М., 1999. – С. 140-142.
2. Лайт Р. У. Болезни плевры / пер. с англ. – М., 1986.
3. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л. и др. Активность аденозиндезаминазы и ее изоферментов в плевральных выпотах различной природы // 10-й Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – СПб., 2000. – С. 276.
4. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л. и др. Информативность аденозиндезаминазы и 2-дезоксаденозиндезаминазы в диагностике туберкулезных плевритов // Клин. лаб. диагн. – 2002. – № 5. – С. 11-14.
5. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В. Перспективность определения активности аденозиндезаминазы в биологических жидкостях при туберкулезе // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 52-54.
6. Титов В. Н., Близиюков В. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 4. – С. 3-9.

7. Calikoglu M., Sezer C., Ulu A. et al. Use of acute phase proteins in pleural effusion discrimination // Tuberk. Toraks. – 2004. – Vol. 52, № 2. – P. 122-129.

8. Ding A., Nathan C. F., Stuehr D. J. Release of nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages // J. Immunol. – 1988. – Vol. 141. – P. 2407-2408.

9. Kalayci A.G., Gurses N., Adam B., Albayrak D. Significance of pleural fluid cholesterol and beta-2-microglobulin levels for the differentiation of pleural effusions in childhood // Clin Pediatr. (Phila). – 1996. – Vol. 35, № 7. – P. 353-358.

10. Kiroopoulos T. S., Kostikas K., Oikonomidi S. et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101, № 5. – P. 910-918.

11. Klimuk J., Krenke R. Role of biomarkers in making the diagnosis of tuberculous pleurisy // Pneumonol. Allergol. Pol. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 288-297.

12. Okino A. M., Burger C., Cardoso J. R. et al. The acute phase proteins serum amyloid A and C-reactive protein in transudates and exudates // Mediators of Inflammation. – 2006. – doi : 10.1156/ MI/2006/47297.

13. Paramothayan N. S., Barron J. New criteria for the differentiation of transudates and exudates // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55, № 1. – P. 69-71.

14. Porcel J. M. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria // Clin. Chest Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 27-37.

15. Porcel J. M. Tuberculous pleural effusion // Lung. – 2009. – Vol. 187, № 5. – P. 263-270.

16. Porcel-Perez J. M., Vives Soto M., Escurda Serrano A. et al. Cutoff values of biochemical tests on pleural fluids: their usefulness in differential diagnosis of 1040 patients with pleural effusion // An. Med. Interna. – 2004. – Vol. 21, № 3. – P. 113-117.

17. Romero-Candeira S., Hernandez L. The separation of transudates and exudates with particular reference to protein gradient // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 294-298.

18. Skouras V., Boultaadakis E., Nikoulis D. et al. Prognostic values of C-reactive protein in parapneumonic effusions // Respirology. – 2012. – Vol. 17. – P. 398-314.

19. Valdes L., San Jose M. E., Pose A. et al. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid // Lung. – 2010. – Vol. 188, № 6. – P. 483-489.

20. Vas M. A., Marchi E., Vargas F. S. Cholesterol in the separation of transudates and exudates // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 183-186.

21. Yilmaz Turay U., Yildirim Z., Turkos Y. et al. Use of pleural C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, № 5. – P. 432-435.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Каминская Галина Ошеровна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

доктор медицинских наук, профессор,

главный научный сотрудник отдела

патанатомии и биохимии.

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

Тел.: 8 (499) 785-91-76.

E-mail: g.kamin@yandex.ru

Поступила 18.11.2013

КОРРЕЛЯЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ТУБЕРКУЛЕЗА И СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ю. Р. ЗЮЗЯ^{1,4}, В. Н. ЗИМИНА¹, Ю. Г. ПАРХОМЕНКО^{2,3}, М. В. АЛЬВАРЕС ФИГЕРОА^{1,5}, Е. А. ДОЛГОВА^{1,5}

CORRELATION BETWEEN THE MORPHOLOGICAL SIGNS OF TUBERCULOSIS AND THE IMMUNE STATUS IN HIV INFECTION

YU. R. ZYUZYA^{1,4}, V. N. ZIMINA¹, YU. G. PARKHOMENKO^{2,3}, M. V. ALVARES FIGEROA^{1,5}, E. A. DOLGOVA^{1,5}

¹ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, г. Москва

³ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

⁵ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

С целью определения корреляции между уровнем иммуносупрессии и микроскопическими признаками туберкулеза у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ВИЧ/ТБ) проведено комплексное морфологическое исследование операционного и биопсийного материала от 148 больных, секционного материала 181 умершего. Выявлена зависимость между количеством CD4⁺-лимфоцитов и преобладающим типом тканевой воспалительной реакции. Стертость гранулематозного воспаления, преобладание альтеративного и экссудативного компонента в фокусах туберкулезного воспаления свидетельствовали о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа и отражало тяжелую дисфункцию иммунной системы. Ареактивность макроорганизма при практически полном отсутствии CD4⁺-лимфоцитов, наблюдаемом при изучении секционных случаев, приводила к острому прогрессированию и генерализации туберкулеза с поражением всех органов и систем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, патологическая анатомия, иммуносупрессия.

Comprehensive morphological examination of surgical and biopsy samples from 148 patients and autopsy specimens from 181 deceased persons was made to determine a correlation between the level of immunosuppression and the microscopic signs of tuberculosis in patients with HIV-associated tuberculosis (HIV/TB). A relation was found between the count of CD4⁺ lymphocytes and the predominant type of a tissue inflammatory reaction. Insidious granulomatous inflammation and a preponderance of alternative and exudative components in the foci of tuberculous inflammation suggested that a delayed-type hypersensitivity response that was typical of tuberculosis gave way to an immediate-type hypersensitivity response and reflected severe immune system dysfunction. The lack of responsiveness of the macroorganism in the virtually complete absence of CD4⁺ lymphocytes observed during autopsy examination led to the acute progression and generalization of tuberculosis, by affecting all organs and systems.

Key words: HIV infection, tuberculosis, pathological anatomy, immunosuppression.

В отличие от большинства вторичных заболеваний, возникающих при выраженном иммунодефиците, туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом числе CD4⁺-лимфоцитов [9, 14]. По мнению M. Badri, более чем в половине случаев туберкулез легких возникает у пациентов с числом CD4⁺-лимфоцитов более 200 кл/мкл [10]. Однако остро прогрессирующий генерализованный туберкулез характерен для больных с выраженным иммунодефицитом [11, 12, 15]. При этом морфология туберкулезного воспаления тесно связана с состоянием иммунной системы макроорганизма больного и в значительной степени зависит от него. Еще в 1988 г. было замечено, что при гистологическом исследовании тканей у больных СПИДом, умерших от туберкулеза, как правило, не обнаруживают классических специфических гранул [5, 9, 13]. Уменьшение признаков специфического туберкулезного воспаления значительно затрудняет диагностику, а морфологическая картина становится похожей

на абсцедирующую бактериальную или септическую пневмонию, микотическое поражение [3, 4, 7]. ВИЧ-инфекция и туберкулез имеют эпидемическую и патогенетическую общность, оказывая взаимоусугубляющее патологическое воздействие на макроорганизм, изменяя морфологию туберкулезного воспаления. Однако к настоящему времени не изучена информативность морфологических методов исследования у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии.

Цель исследования – определение корреляции между уровнем иммуносупрессии и морфологической картиной туберкулеза у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Материалы и методы

Изучены операционный и биопсийный материал от 148 больных ВИЧ-инфекцией в стадии 4В с наличием туберкулеза в качестве вторичного заболевания (ВИЧ/ТБ), а также секционный ма-

териал 181 умершего от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Комплексному морфологическому исследованию подвергся следующий операционно-биопсийный материал: мезентериальные, периферические, внутригрудные лимфатические узлы, печень, брюшина, слизистая оболочка желудка, толстой кишки, селезенка, легочная ткань, слизистая оболочка бронха, кожа. Медиана числа CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови у больных ВИЧ/ТБ составила 122 кл/мкл (среднее значение 156,0 ± 98,9 кл/мкл), при этом у 103 (69,6%) человек их число не превышало 200 кл/мкл. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени иммуносупрессии. В группу Б1 включены 16 (10,8%) человек, у которых число CD4⁺-лимфоцитов составило более 350 кл/мкл, в группу Б2 – 38 (25,7%) пациентов с числом CD4⁺-лимфоцитов в диапазоне от 200 до 349 кл/мкл, группу Б3 составили 94 (63,5%) пациента с числом CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл.

У 181 умершего от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза во время проведения аутопсии для гистологического исследования забирали материал всех органов. Число CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови в группе умерших насчитывало от 0 до 100 кл/мкл, причем в 143 (79%) случаях оно было крайне низким, менее 50 кл/мкл.

При изучении материала использовали гистологический метод, иммуногистохимическое исследование (ИГХ), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полученные кусочки внутренних органов фиксировали в 10% забуференном формалине, обрабатывали по стандартной методике, гистологические срезы толщиной 3-5 микрон окрашивали обзорной окраской гематоксилином и эозином по ван Гизону для выявления коллагеновых волокон и определения морфологических признаков организации, проводили гистобактериоскопию по Цилю – Нельсону для обнаружения кислотоустойчивых бактерий, по Броун – Хопспу для выявления грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, ШИК-реакцию для дифференциальной диагностики с микотическими процессами, которые, как и туберкулез, относят к гранулематозным. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполняли в соответствии с протоколом, использовали *M. tuberculosis mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector*. Для проведения ПЦР-исследования материала из парафиновых блоков использовали наборы реагентов «РИБО-преп» и «АмплиСенс® МТС-FL» производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Реакцию проводили в соответствии с инструкцией производителя. Статистическую обработку материалов исследования выполняли с помощью программы «Biostat», за величину уровня статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

В зависимости от преобладания фазы воспаления все анализируемые случаи по характеру тканевых реакций были разделены на IV типа. I тип – типичное продуктивное гранулематозное туберкулезное воспаление (рис. 1); II тип – стертое продуктивное гранулематозное воспаление (рис. 2, 3); III тип – преобладание альтеративной фазы с формированием гнойно-некротических очагов (рис. 4); IV тип – преобладание экссудативной тканевой реакции с развитием морфологической картины, характерной для неспецифического воспаления (рис. 5, 6). Количественные показатели выявленных типов тканевых воспалительных реакций по данным операционно-биопсийных исследований у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом представлены на рис. 7.

Комплексный морфологический анализ операционно-биопсийного материала от 148 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом позволил выявить зависимость между числом CD4⁺-лимфоцитов и преобладающим типом тканевой воспалительной реакции. В группе Б1, у пациентов которой число CD4⁺-лимфоцитов составило более 350 кл/мкл, преобладал продуктивный компонент воспаления. При количестве CD4⁺-лимфоцитов 200-350 кл/мкл (группа Б2) превалировала слабо выраженная продуктивная реакция со значительной стертой чертой гранулематозного процесса. Тяжелый иммунодефицит с содержанием CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (группа Б3) у большинства пациентов сопровождался развитием альтеративной тканевой реакции, которая проявлялась некротическими изменениями. Группа Б2 занимала промежуточное положение: при преобладании биоптатов со стертым гранулематозным воспалением встречались как случаи с хорошо выраженным продуктивным компонентом, так и наблюдения с преимущественно альтеративной или экссудативной реакцией (рис. 7).

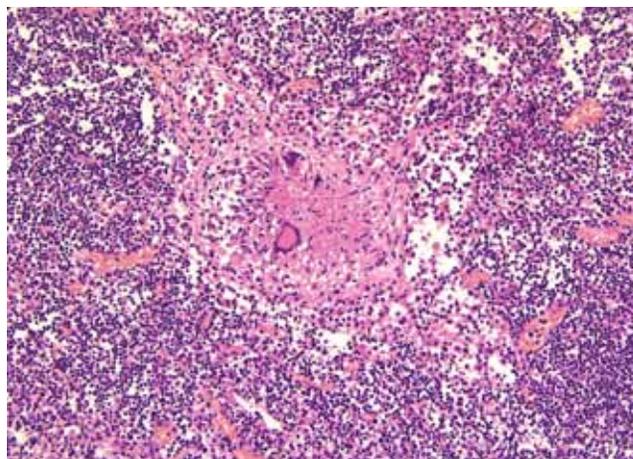


Рис. 1. Типичная туберкулезная гранулема в лимфатическом узле. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

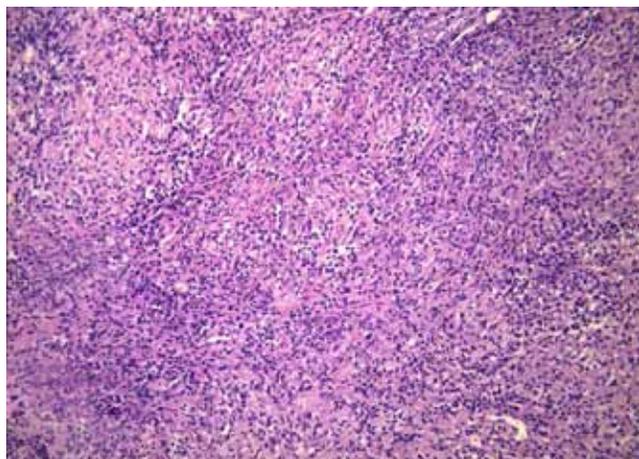


Рис. 2. Стертое гранулематозное воспаление в лимфатическом узле с формированием мелких нечетких гранулемоподобных структур. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Общее число больных ВИЧ/ТБ с продуктивным воспалением (I тип) составило 10,8% (16 человек). Такая морфологическая картина встречена нами у большинства пациентов группы Б1 (10 человек, 62,6%, $p < 0,05$ с группами Б2 и Б3) и у некоторых больных группы Б2 (6 человек, 15,8%). У пациентов с числом $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл (Б3) признаков типичного гранулематозного воспаления не наблюдалось (рис. 7, табл.).

Материал со слабо выраженным продуктивным компонентом (II тип) обнаружен во всех группах. Общее число пациентов из всех трех групп (Б1, Б2, Б3) с данной тканевой реакцией составило 61 (41,2%) человек. В группе Б1 – 6 (37,5%) человек, у пациентов с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов от 200 до 349 кл/мкл (Б2) стертое гранулематозное воспаление преобладало (21 человек, 55,2%), в группе с тяжелым иммунодефицитом (Б3) нечеткие гранулематозные изменения установлены почти в $\frac{1}{3}$ случаев (34 человека; 36,2%).

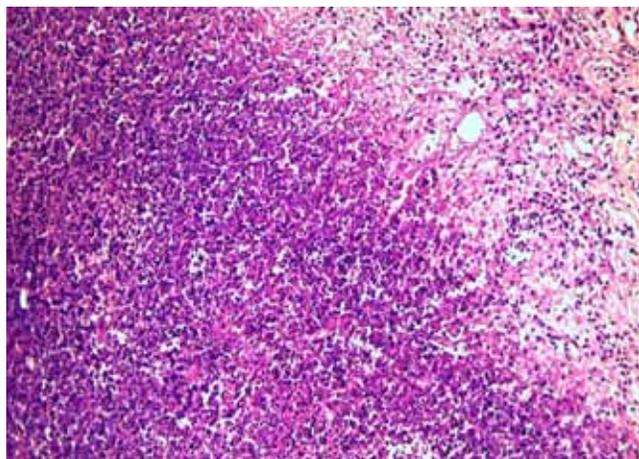


Рис. 4. Гнойно-некротический фокус воспаления (туберкулезный лимфаденит). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

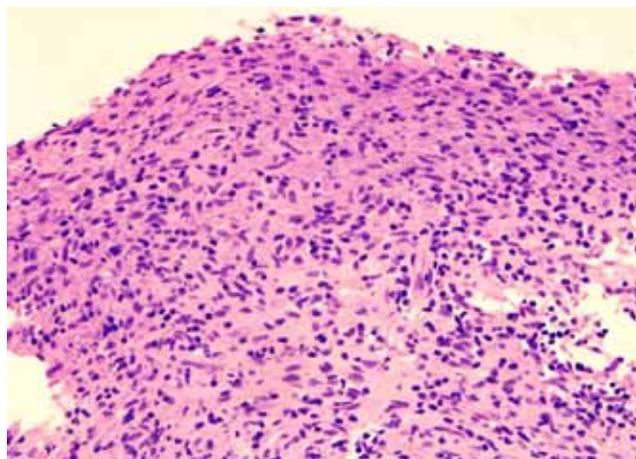


Рис. 3. Стертое гранулематозное воспаление слизистой оболочки бронха с наличием эпителиоидных клеток, не формирующих гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Альтеративная тканевая реакция (III тип) констатирована у 48 (32,4%) больных ВИЧ/ТБ, при этом подобный тип клеточных реакций наблюдали только у пациентов группы Б3 (43 человека, 45,7%) и Б2 (5 человек, 13,2%), ($p < 0,05$ группы Б1 с группами Б2 и Б3).

Преобладание экссудативных изменений (IV тип) с микроскопическими изменениями по типу неспецифического воспаления (по морфологическим проявлениям) зафиксировано в 23 (15,6%) случаях, примерно в равных количествах в группах Б2 и Б3 – 15,8% (6 человек) и 18,1% (17 человек) соответственно (ввиду небольшого количества наблюдений достоверных различий между группами не выявлено, $p > 0,05$ между группами Б2 и Б3). У пациентов группы Б1 с числом $CD4^+$ -лимфоцитов более 350 кл/мкл описанной тканевой реакции не выявлено ни в одном наблюдении (рис. 7, табл.).

Комплексное морфологическое исследование операционно-биопсийного материала у больных ВИЧ/ТБ с идентификацией возбудителя туберкулеза в тканях (гистобактериоскопия по Цилю – Нельсону, ИГХ, ПЦР-исследование), повышало эффективность достоверной этиологической диагностики, что особенно ценно при утрате признаков специфического воспаления. Скрининговая гистобактериоскопия с окраской по Цилю – Нельсону определяла возбудителей семейства кислото- и спиртоустойчивых бактерий (семейство *Mycobacteriaceae*), к которому относятся и микобактерии туберкулеза (рис. 6). ИГХ-исследование с антителами *M. tuberculosis* позволило подтвердить принадлежность выявленных при окраске по Цилю – Нельсону бактерий к роду *Mycobacterium*, включающего возбудителей как туберкулеза, так и микобактериозов (рис. 8). Необходимо отметить, что чувствительность этих методов у больных ВИЧ/ТБ высока. Кислотоустойчивые бактерии

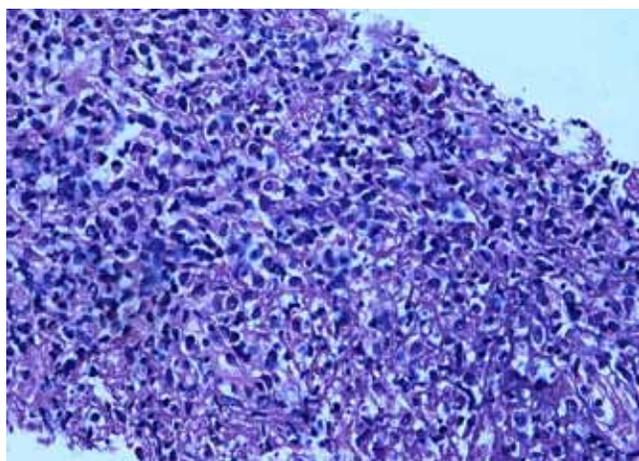


Рис. 5. Туберкулезное воспаление плевры при низком иммунном статусе больного, имеющее микроскопическую картину неспецифического гнойного плеврита. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

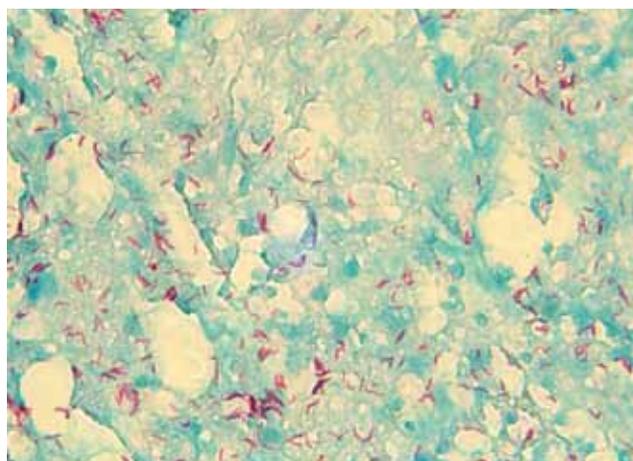


Рис. 6. Гистобактериоскопия по Цилю – Нельсону, в плевре большое количество кислотоустойчивых бактерий. Окраска по Цилю – Нельсону, $\times 1000$ (иммерс.)

при гистобактериоскопии обнаружены у 51 из 71 обследованных (71,8%), при ИГХ – в 18 случаях из 20 (90,0%). Применение гистобактериоскопии по Цилю – Нельсону у лиц с сохранным иммунным статусом эффективно приблизительно в 40% случаев [2, 8].

С целью увеличения эффективности этиологической диагностики туберкулеза применяли метод ПЦР, позволяющий обнаруживать в материале из парафинового блока ДНК возбудителя туберкулеза. Высокая специфичность ме-

тода ПЦР позволила точно дифференцировать микроорганизмы рода *Mycobacterium* до вида *M. tuberculosis* в материале из парафиновых блоков (из 17 пациентов положительный результат получен в 11 случаях – 65%).

Анализ секционного материала 181 умершего от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза показал значительное превалирование генерализованного туберкулеза (171 человек, 94,5%), другие формы туберкулеза были встречены в незначительном количестве, в порядке убывания они

Таблица

Распределение больных ВИЧ/ТБ по типу воспалительной реакции, преобладающей в биоптатах в зависимости от степени иммуносупрессии

| Преобладающий тип воспалительной реакции | | Группа Б3, CD4 < 200 | | Группа Б2, CD4:200-349 | | Группа Б1, CD4 \geq 350 | |
|--|---|-------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|
| | | n | % | n | % | n | % |
| I | Гранулематозное воспаление с явлениями организации | 0 | 0 | 2 | 5,3 | 3 | 18,8* ¹ |
| | Гранулематозное воспаление с формированием казеозного некроза в центре гранулем | 0 | 0 | 4 | 10,5 | 7 | 43,7* ¹ |
| Итого больных с I типом воспалительных реакций | | 0 | 0 | 6 | 15,8* ^{1,3} | 10 | 62,5* ^{1,2} |
| II | Стертый характер гранулематозного воспаления без казеозного некроза | 8 | 8,5* ³ | 6 | 15,8 | 6 | 37,5* ¹ |
| | Стертый характер гранулематозного воспаления с участками казеозного некроза | 23 | 24,5 | 13 | 34,2* ¹ | 0 | 0 |
| | Тяжи эпителиоидных клеток без формирования гранулем | 3 | 3,2 | 2 | 5,2 | 0 | 0 |
| Итого больных со II типом воспалительных реакций | | 34 | 36,2 | 21 | 55,2 | 6 | 37,5 |
| III | Гнойно-некротическое воспаление | 43 | 45,7* ^{2,3} | 5 | 13,2* ³ | 0 | 0 |
| IV | Изменения по типу неспецифического воспаления | 17 | 18,1 | 6 | 15,8 | 0 | 0 |
| Всего больных: | | 94 | 100 | 38 | 100 | 16 | 100 |
| № столбцов | | | 1 | | 2 | | 3 |

Примечание: * – разница достоверна между столбцами, указанными цифрами ($p < 0,05$).

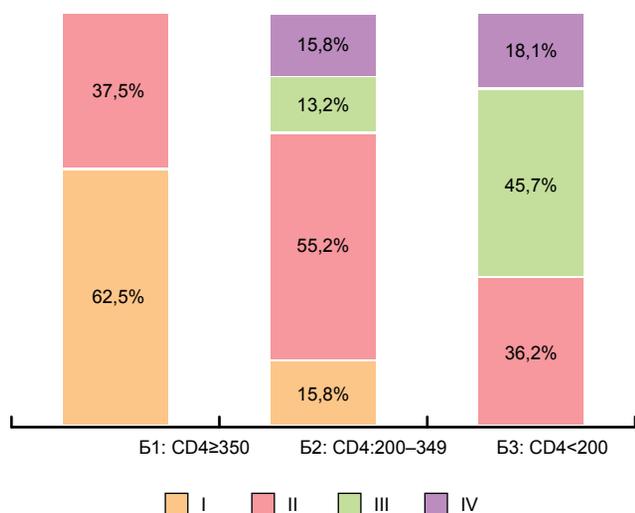


Рис. 7. Распределение больных ВИЧ/ТБ в зависимости от степени иммуносупрессии и типа преобладающей фазы воспалительной тканевой реакции

располагались следующим образом: диссеминированный туберкулез легких (8 человек, 4,4%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких (2 человека, 1,1%). По данным литературы, в случаях смерти от туберкулеза без ВИЧ-инфекции преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез легких (48,4%), а генерализованный туберкулез располагался лишь на 4-м месте по частоте встречаемости и составлял 7,2% [6].

При гистологическом исследовании секционного материала установлено туберкулезное поражение практически всех органов с преимущественно субмилиарной, милиарной и мелкоочаговой диссеминацией. Во всех случаях констатирована утрата черт специфического воспаления, что характеризовалось альтеративными изменениями с формированием гнойно-некротических фокусов при полном отсутствии продуктивной гранулематозной реакции. Отсутствие продуктивного компонента воспаления привело к нарушению процессов фиброобразования и ограничения очагов туберкулезного воспаления и стремительному прогрессированию туберкулеза. Мономорфность туберкулезных очагов без признаков волнообразности течения специфического процесса подтверждала одинаковую давность возникновения воспалительных фокусов и скорость развития генерализации туберкулеза.

Вовлечение в туберкулезный процесс множества систем и органов, а также преобладание милиарного характера диссеминации с периваскулярным расположением очагов, развитие реактивного и туберкулезного васкулитов характеризовали гематогенную генерализацию туберкулеза. Однако, учитывая наличие казеозного лимфаденита всех групп лимфатических узлов, что является проявлением лимфогенной генерализации, можно говорить о смешанной

лимфогематогенной генерализации туберкулезного процесса при ВИЧ-инфекции.

Гистобактериоскопия по Цилю – Нельсону выявляла в большом количестве кислотоустойчивые бактерии в гнойно-некротических очагах, в том числе в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов. Иммуногистохимическая реакция с использованием моноклональных антител *M. tuberculosis* подтвердила принадлежность возбудителя к роду *Mycobacterium*.

Заключение

Таким образом, на основании комплексного морфологического изучения операционно-биопсийного и секционного материала с применением дополнительных методов исследования для верификации возбудителя (гистобактериоскопического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического) установлена четкая корреляция между уровнем иммуносупрессии у больного ВИЧ/ТБ и преобладающим типом тканевой реакции. У большинства пациентов (89,2%, 132 человека) в операционно-биопсийном материале констатированы стертая гранулематозная реакция (41,2%, 61 человек), преобладание альтеративного (32,4%, 48 человек) и сосудистого компонента воспаления с выраженными экссудативными изменениями (15,6%, 23 человека), что обусловлено нарушением иммунного баланса (рис. 7).

Полученные результаты патолого-анатомического исследования, констатирующего угнетение гранулематозной реакции, подтверждают данные ряда авторов об угнетении клеточного звена иммунитета, неполноценной дифференцировке клеток, снижении числа и функциональной активности макрофагов при ВИЧ-ассоциированном туберкулезе [1, 5].



Рис. 8. Микобактерии в лимфатическом узле. Иммуногистохимическая реакция с антителами *M. tuberculosis* mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector. ×1000 (иммерс.)

Преобладание альтернативного и экссудативного компонента в фокусах туберкулезного воспаления свидетельствовало о смене реакции гиперчувствительности замедленного типа, типичной для туберкулеза, реакцией гиперчувствительности немедленного типа и отражало тяжелую дисфункцию иммунной системы. Полная ареактивность макроорганизма при практически полном отсутствии CD4⁺-лимфоцитов, наблюдаемом при изучении секционных случаев, приводила к генерализации туберкулеза с поражением всех органов и систем и острейшему его прогрессированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 488 с.
2. Гринберг Л. М., Баранова Е. Ю., Кондрашов Д. Л. Гистобактериоскопия в морфологической диагностике туберкулеза легких. Пособие для врачей. – Екатеринбург, 2005. – 18 с.
3. Пархоменко Ю. Г., Зюзя Ю. Р., Тишкевич О. А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патологии. – 2008. – № 6. – С. 44-48.
4. 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.
5. Туберкулез. Патогенез, защита, контроль: Пер. с англ. / Под ред. Барри Р. Блума. – М.: Медицина, 2002. – 696 с.
6. Флигиль Д. М. Патоморфоз и морфологическая характеристика диссеминированного туберкулеза легких в столичном мегаполисе Москва: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 32 с.
7. Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Васильева М. В. и др. Патологическая анатомия ВИЧ-инфекции по материалам Санкт-Петербурга // Арх. патологии. – 2003. – № 1. – С. 42-45.
8. Эллиниди В. Н., Ариэль Б. М., Самусенко И. А. и др. Иммуногистохимический метод в диагностике туберкулеза // Арх. патологии. – 2007. – № 5. – С. 36-38.
9. Aaskah A. N., Coulibaly D., Digbeu H. et al. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 607-610.
10. Badri M., Ehrlich R., Wood R. et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – № 5. – P. 225-232.
11. Elliott A. M., Halwiindi B., Hayes R. J. et al. The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis: two-year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia // J. Trop. Med. Hyg. – 1995. – Vol. 98, № 1. – P. 9-21.
12. Kingkaew N., Sangtong B., Amnuaiphon W. et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death // Int. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 6. – P. 722-729.
13. 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.
14. Perronne C., Ghoubontni A., Lepout C. et al. Should pulmonary tuberculosis be an AIDS-defining diagnosis in patients infected with HIV? // Tuberc. Lung Dis. – 1992. – Vol. 73, № 1. – P. 39-44.
15. Wood R., Maartens G., Lombard C. J. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis // J. AIDS. – 2000. – Vol. 23. – P. 75-80.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зюзя Юлия Рашидовна

*КГУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Департамента здравоохранения города Москвы,
кандидат медицинских наук,
заведующая централизованным
патолого-анатомическим отделением.
Тел./факс: 8 (499) 268-25-30, 8 (499) 268-25-26.
107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 22.
E-mail: zuzaju@mail.ru*

Поступила 03.02.2014

ТУБЕРКУЛЕЗ В СОЧЕТАНИИ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ

А. А. АСПАТЯН¹, Д. В. СОЛОВЬЕВ², Е. В. РУСАКОВА¹

TUBERCULOSIS AND PARENTERAL VIRAL HEPATITIDES: INCIDENCE OF MIXED FORMS

A. A. ASRATYAN¹, D. V. SOLOVYEV², E. V. RUSAKOVA¹

¹ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»

Цель – оценить частоту случаев парентеральных вирусных гепатитов (ГВ и ГС) у больных туберкулезом в г. Москве в сравнении с данными о заболеваемости ГВ и ГС совокупного населения столицы.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости ГВ и ГС (острые, хронические формы, носительство) и туберкулезом в г. Москве за 2009 г. Впервые обработаны 24 220 карт инфекционного больного (№ 089/у) и форм федерального статистического наблюдения (№ 2) для сопоставления и поиска среди заболевших туберкулезом и со всеми формами ПВГ идентичных личных данных и установления наличия факта сочетанной заболеваемости ПВГ и туберкулезом.

Результаты. Установлено, что инфицированность вирусами парентеральных гепатитов В и С больных туберкулезом была от 5,5 до 284,9 раза выше (в зависимости от формы течения гепатита), чем совокупного населения г. Москвы, что свидетельствует о высокой значимости ПВГ для больных туберкулезом и необходимости совершенствования программы профилактики ПВГ среди больных данного контингента. Анализ половой и возрастной структуры показывает, что группой особого риска следует считать больных туберкулезом мужчин в возрастной группе 20-39 лет, на которую следует обратить особое внимание при проведении профилактических мероприятий. Показатель летальности от туберкулеза среди микст-инфицированных больных был в 1,8 раза больше по сравнению с летальностью от туберкулеза, не осложненного парентеральным вирусным гепатитом.

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют о наличии факта сочетанной заболеваемости ПВГ и туберкулезом. Установлено, что сочетанные формы этих инфекций в различных комбинациях сопровождаются более тяжелым клиническим течением и высокой смертностью.

Ключевые слова: парентеральные гепатиты, гепатит В, гепатит С, туберкулез, микст-инфекция.

Objective: to estimate the frequency of parenteral viral hepatitis (HB and HC) (PVH) in patients with tuberculosis in Moscow in relation to data on their incidence in the aggregate population of the capital.

Materials and methods. The authors analyzed the incidence of (acute, chronic) HB and HC (carriage) and tuberculosis in Moscow in 2009. A total of 24,220 cards for infectious patients (No. 089/y) and federal statistical follow-up forms (No. 2) were first processed to compare and search for personal data among the patients with tuberculosis and all forms of PVH and to establish the evidence of PVH and tuberculosis comorbidity.

Results. The infection of tuberculosis patients with parenteral hepatitis B and C viruses was ascertained to be 5.5 to 284.9 times higher (in relation to the form of a hepatitis course) than that in the aggregation population of Moscow, which suggests that PVH is of high significance for the tuberculosis patients and that it is necessary to improve a PVH prevention program among this cohort patients. Analysis of the sex-age structure shows that male tuberculosis patients in the 20-39-year-old group should be considered to be a special risk group that should attract special attention when implementing preventive measures. The tuberculosis mortality rate among mixed infected patients was 1.8-fold higher than among those who had PVH-uncomplicated tuberculosis.

Conclusion. The results of the investigations are suggestive of the evidence of PVH and tuberculosis comorbidity. The mixed forms of these infections in different combinations have been established to be accompanied by their severer clinical course and high death rates.

Key words: parenteral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis, mixed infection.

Туберкулез и парентеральные вирусные гепатиты (ПВГ) относятся к широко распространенным во всем мире заболеваниям, которые характеризуются тяжелым течением, наличием осложнений, хронизацией процесса, трудностями лечения. В настоящее время туберкулезом ежегодно заболевает 8 млн человек во всем мире, из них 2 млн умирает от его осложнений [3, 6-8, 11, 14]. ПВГ ежегодно заболевает около 50 млн человек, а умирает около 2 млн человек [1, 7, 10, 13]. В структуре смертности от инфекционных

заболеваний туберкулез и ПВГ как моноинфекции продолжают занимать ведущие места.

В последние годы большее распространение приобретают сочетанные формы этих инфекций в различных комбинациях, что сопровождается более тяжелым клиническим течением и высокой смертностью. Тактика диагностики и профилактики сочетанных форм инфекций требует специального обоснования. Сведения о частоте случаев таких сочетанных заболеваний в разных странах,

в том числе и в России, пока достаточно ограничены и фрагментарны [5, 9].

Цель: оценить частоту случаев ПВГ (ГВ и ГС) у больных туберкулезом в г. Москве в сравнении с данными о заболеваемости ГВ и ГС совокупного населения столицы.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости туберкулезом и ПВГ (острый гепатит В и С – ОГВ и ОГС, хронический гепатит В и С – ХГВ и ХГС, носительство вируса гепатита В и С) в г. Москве за 2009 г. на основе статистических данных Московского регионального информационного фонда отдела обеспечения эпидемиологического надзора и ведения социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»; обработаны 24 220 регистрационных карт инфекционного больного (№ 089/у) и данные форм федерального статистического наблюдения (№ 2) «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2009 г. из базы данных автоматической информационной системы «ОРУИБ».

Для оценки значимости различий сравниваемых относительных величин рассчитывали ошибку достоверности (p) на основании критерия Стьюдента (t): при $p \leq 0,05$ различия показателей считались выраженными; $p > 0,32$ – различия признавались несущественными, и если $0,32 \geq p > 0,05$, то различия показателей признавались умеренными.

Результаты

Впервые на основе анализа 24 220 регистрационных карт инфекционного больного г. Москвы

за 2009 г. путем сопоставления и поиска среди заболевших туберкулезом и со всеми формами ПВГ идентичных личных данных установлено наличие факта сочетанной заболеваемости ПВГ и туберкулезом. За 2009 г. в г. Москве были зарегистрированы случаи сочетанных инфекций, данные о которых представлены в табл. 1. Выявлен 321 заболевший туберкулезом и ПВГ. У больных туберкулезом в основном регистрировались хронические формы ПВГ, при этом подавляющему большинству (215 человек) поставлен диагноз «туберкулез + ХГС». Больных с диагнозом «туберкулез + ХГВ» было зарегистрировано 8 человек, с диагнозом «туберкулез + ОГС» – 1 человек, «туберкулез + ОГВ» – 1 человек; «туберкулез + носитель HBsAg» – 10 человек, «туберкулез + носитель ВГС» – 51 человек, кроме того, у 35 больных туберкулезом обнаружены различные ПВГ: ХГВ и ХГС – у 32 человек; ХГС + ХГВ + Г дельта – у 1 человека; ХГВ + носительство ВГС – у 1 человека, ОГВ + носительство ВГС – у 1 человека.

По сравнению с заболеваемостью ПВГ среди совокупного населения г. Москвы, заболеваемость этими инфекциями у больных туберкулезом оказалась во много раз выше. Так, среди больных туберкулезом заболеваемость ХГС в 2009 г. в 115,6 раза превышала таковую в целом по г. Москве ($p < 0,0027$). В отношении хронического гепатита В это различие составило 23,2 ($p < 0,05$) (табл. 1.)

Установлено, что носительство вируса гепатита В и С выявляли чаще среди больных туберкулезом – в 7,1 ($p < 0,05$) и 14,4 ($p < 0,0027$) раза соответственно. Особое внимание следует обратить на выраженные различия в заболеваемости микст-гепатитами. Так, среди больных

Таблица 1

Заболеваемость различными формами ПВГ среди больных туберкулезом в сравнении с заболеваемостью ПВГ среди населения в 2009 г.

| Нозология | Абс. число микст-инфицированных больных | Показатель на 100 тыс. больных туберкулезом | Абс. число заболевших гепатитами в целом по г. Москве | Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения | Превышение заболеваемости ПВГ у больных туберкулезом по сравнению с заболеваемостью ПВГ в целом по г. Москве (разы) |
|------------------------------|---|---|---|---|---|
| ХГС | 215 | 4 539,7 | 4 107 | 39,3 | 115,6 |
| ХГВ | 8 | 168,9 | 760 | 7,3 | 23,2 |
| ОГС | 1 | 21,1 | 298 | 2,8 | 7,4 |
| ОГВ | 1 | 21,1 | 401 | 3,8 | 5,5 |
| Носительство вируса ГВ | 10 | 211,1 | 3 102 | 29,7 | 7,1 |
| Носительство вируса ГС | 51 | 1 076,9 | 7 833 | 74,9 | 14,4 |
| ХГВ + ХГС | 32 | 675,7 | 248 | 2,4 | 284,9 |
| ХГВ + ХГС + Г дельта | 1 | 21,1 | 14 | 0,1 | 157,7 |
| ХГВ + носительство вируса ГС | 1 | 21,1 | н.д. | н.д. | н.д. |
| ОГВ + носительство вируса ГС | 1 | 21,1 | н.д. | н.д. | н.д. |

туберкулезом в 2009 г. выявлено 32 человека, заболевших одновременно хроническим гепатитом В и хроническим гепатитом С, при этом показатель на 100 тыс. больных туберкулезом составил 675,7. Это в 284,9 (!) раза выше, чем среди совокупного населения г. Москвы ($p < 0,0027$), где показатель заболеваемости составил 2,4 на 100 тыс. населения.

Анализ возрастной структуры показал, что 83,5% больных туберкулезом, инфицированных вирусами парентеральных гепатитов, представляли собой лица в возрасте от 20 до 39 лет, однако наибольший показатель заболеваемости зарегистрирован в группе от 30 до 39 лет. При этом в 2009 г. не зарегистрировано ни одного больного микст-инфекциями среди лиц моложе 20 лет и старше 70 лет. Установлено, что на возрастную группу 30-39 лет приходится максимум заболеваемости туберкулезом среди всех москвичей в целом, поэтому пик микст-инфицирования (ТБ + ПВГ) в этом возрасте был достаточно ожидаем.

Исследование по половому признаку показало, что среди микст-инфицированных лиц (ТБ + ПВГ) мужчины составили 256 (79,8%) человек (показатель составил 8 139,9 на 100 тыс. мужчин, больных туберкулезом), женщины – 65 (20,2%) человек (показатель составил 4 085,5 на 100 тыс. женщин, больных туберкулезом). Таким образом, заболеваемость смешанными инфекциями (ТБ + ПВГ) в 2009 г. среди мужчин была в 2 раза выше, чем среди женщин ($p < 0,05$). В возрастной группе 40-49 лет разница между мужчинами и женщинами со смешанными инфекциями (ТБ + ПВГ) увеличивается до 5 раз, а начиная с 50 лет эта разница практически отсутствует (табл. 2).

Не исключено, что такое различие между заболеваемостью мужчин и женщин связано с большей распространенностью вредных привычек и зависимостей (наркомания, алкоголь, курение, беспорядочные половые контакты) среди мужской

части населения, а также различиями в профессиональной деятельности и разным отношением к собственному здоровью.

Особое внимание следует обратить на группу социально дезадаптированных лиц, у которых отсутствует прививочный анамнез, среди которых проведение диагностических, лечебных и профилактических мероприятий представляет значительные трудности ввиду непостоянства их проживания, нежелания называть свой настоящий адрес места жительства, слабая заинтересованность в лечении – это в основном мигранты из других регионов РФ, иностранцы и лица БОМЖ, которые могут быть источниками возбудителей инфекций (как туберкулеза, так и ПВГ) для окружающих.

Число таких лиц среди 321 микст-инфицированных (туберкулез + ПВГ), зарегистрированных в ЛПУ г. Москвы в 2009 г., составило: приезжих из других регионов РФ – 14 (4,4%) человек; иностранцев (в том числе жителей СНГ) – 5 (1,6%) человек; лиц БОМЖ – 13 (4,0%). Доля этих групп больных составляла в целом 10% от всех микст-инфицированных лиц, в то время как при моноинфицировании ГВ и ГС данный показатель составил 6,7%.

Анализ смертности микст-инфицированных больных (ТБ + ПВГ) показал, что туберкулез послужил причиной смерти в 29 (22,5%) случаях, хронический гепатит (ХГВ + ХГС, ХГВ + ХГС + ГД), приведший к циррозу печени, – в 1 случае (0,8%), другие причины, в том числе неинфекционной этиологии – в 6 (4,7%) случаях.

Показатель летальности от туберкулеза совокупного населения г. Москвы составляет 5,05%, тогда как показатель летальности от туберкулеза среди микст-инфицированных – 9,03%, что в 1,8 раз больше ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что инфицирование туберкулезных больных ПВГ увеличивает риск смертельного исхода на 80%.

Таблица 2

Половозрастная структура больных со смешанными формами инфекций (туберкулез + ПВГ)

| Возраст | Всего | | Мужчины | | Женщины | |
|-----------------|-------|---|---------|---|---------|---|
| | абс. | показатель на 100 тыс. больных туберкулезом | абс. | показатель на 100 тыс. больных туберкулезом | абс. | показатель на 100 тыс. больных туберкулезом |
| 0-19 лет | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 20-29 лет | 88 | 7 767,0 | 67 | 9 571,4 | 21 | 4 849,9 |
| 30-39 лет | 180 | 14 802,6 | 144 | 17 142,9 | 36 | 9 574,5 |
| 40-49 лет | 33 | 3 923,9 | 31 | 4 866,6 | 2 | 980,4 |
| 50-59 лет | 11 | 1 620,0 | 8 | 1 559,5 | 3 | 1 807,2 |
| 60-69 лет | 9 | 2 875,4 | 6 | 2 830,2 | 3 | 2 970,3 |
| 70 лет и старше | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| Всего | 321 | 67 77,9 | 256 | 8 139,9 | 65 | 4 085,5 |

Обсуждение

Известно, что для больных туберкулезом характерна более высокая заболеваемость парентеральными гепатитами и/или ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровым населением [4]. Существенно большую опасность представляют микст-инфекции (туберкулез + гепатит, туберкулез + гепатит + ВИЧ), прогноз при которых значительно менее благоприятный [8]. Ширина распространения данных инфекций в популяции во многом зависит от социального поведения людей, их культурного уровня, нравственности, знаний и представлений об опасности этих инфекций и путях их профилактики.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о принадлежности больных туберкулезом к группе высокого риска инфицирования возбудителями ПВГ, при этом у подавляющего большинства пациентов противотуберкулезного стационара эти гепатиты протекали бессимптомно (без выраженной желтухи), в «скрытой» форме, что значительно затрудняет их выявление как возможных источников возбудителей гепатитов ГВ и ГС в стационаре [2]. При проверке знаний пациентов об основных эпидемиологических особенностях и опасности ГВ, ГС, а также ВИЧ-инфекции с помощью анкетирования установлено, что менее всего опрошиваемые осведомлены о гепатите В, несколько больше знали о ВИЧ-инфекции и гепатите С [12].

Заключение

На основании сопоставления и поиска среди заболевших туберкулезом и со всеми формами ПВГ идентичных личных данных установлено наличие сочетанных форм заболеваний этими инфекциями. Инфицированность вирусами парентеральных гепатитов В и С среди больных туберкулезом была от 5,5 до 284,9 раза выше (в зависимости от формы течения гепатита), чем среди совокупного населения г. Москвы, что свидетельствует о высокой значимости ПВГ для больных туберкулезом и необходимости совершенствования программы профилактики ПВГ среди данного контингента больных. Группой особого риска следует считать больных туберкулезом мужчин в возрастной группе 20-39 лет, на которую следует обратить особое внимание при проведении профилактических мероприятий. Показатель летальности от туберкулеза среди микст-инфицированных больных был в 1,8 раза больше по сравнению летальностью от туберкулеза, не осложненного ПВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А. А., Исаева О. В., Михайлов М. И. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным

гепатитам В и С в Российской Федерации и отдельных регионах // ЖМЭИ. – 2005. – № 4. – С. 40-45.

2. Асратян А. А., Соловьев Д. В., Родина О. В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности гепатитов В и С у больных туберкулезом легких // Ж. эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – Т. 6, № 73. – С. 20-27.

3. Бюллетень программы ВОЗ по борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. – Вып. 7. – М., 2008. – 32 с.

4. Галицкий Л. А., Зарецкий Б. В., Лебединец А. И. Вирусный гепатит во фтизиатрической практике // Бол. цел. ж. о туб. – 1999. – № 4. – С. 10-12.

5. Годков М. А., Брико Н. И., Ермолов А. С. и др. ВИЧ-инфекция и гепатит С среди пациентов лечебных учреждений различной специализации // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2011. – № 5. – С. 9-13.

6. Доклад ВОЗ № 16 «О глобальной борьбе с туберкулезом», 2011 г. – С. 1.

7. Ефимов М. В., Лыткина И. Н., Иванова Т. Н. и др. Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения Москвы в 2009 г. – 2010 г. – 69 с.

8. Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Свистунова А. С. и др. Туберкулез в Москве. – М.: Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, 1999. – 186 с.

9. Мишин В. Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных // Consilium Medicum. – № 10. – 2008.

10. Онищенко Г. Г., Деметьева Л. А. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности // Ж. микробиол. и иммунобиол. – 2003. – № 4. – С. 93-99.

11. Сельцовский П. П. Влияние социально-экономических факторов на развитие эпидемиологической ситуации по туберкулезу в городе Москве/ П. П. Сельцовский, Л. В. Слогодкая // Науч. труды к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. – М.: МНПЦБТ, 2007. – С. 16-22.

12. Соловьев Д. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю. и др. Статья Оценка уровня знаний о возможности заражения, лечения и профилактики парентеральных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции среди больных легочным туберкулезом // Туб. – 2011. – № 3. – С. 39-43.

13. Шахгильдян И. В., Ясинский А. А., Михайлов М. И. и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2008. – № 6. – С. 3-9.

14. Шилова М. В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации // Эпидемиол. и санитария. – 2009. – № 15. – С. 5-11.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Асратян Арник Ашотовна

ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии. 123098, г. Москва, ул. Гамалея, д. 18. Тел./факс: 8 (499) 193-30-01, 8 (499) 190-44-33, 8 (499) 193-61-83. E-mail: info@gamaleya.org

Поступила 18.02.2014

ВИТАЛЬНЫЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ СТРАХИ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ МОТИВАЦИИ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Е. В. СУХОВА¹, В. М. СУХОВ²

VITAL AND SOCIAL FEARS AS A TARGET FOR TREATMENT MOTIVATION IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

E. V. SUKHOVA¹, V. M. SUKHOV²

¹ФГБОУ ВПО «Самарский государственный экономический университет»,
²НОУ ВПО «Самарский медицинский институт "Реавиз"»

Проведен опрос 55 больных инфильтративным и 45 фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с помощью специально разработанной анкеты. Выявлены витальные и социальные страхи, взаимосвязанные между собой. Страхи больного туберкулезом можно использовать в качестве мишени для мотивации к лечению.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез легких, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, витальные страхи, социальные страхи.

Fifty-five patients with infiltrative pulmonary tuberculosis and 45 with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis were interviewed using a specially developed questionnaire. Interrelated vital and social fears were revealed. A tuberculosis patient's fears may be used as a target for treatment motivation.

Key words: infiltrative pulmonary tuberculosis, fibrocavernous pulmonary tuberculosis, vital fears, social fears.

Эмоция «страх» относится к базовым, т. е. таким, которые не расщепляются на другие и сами являются составляющими более сложных эмоций [2, 12, 15]. Страх возникает при обнаружении опасности, угрожающей спокойствию и безопасности, а также самому биологическому существованию – это так называемые витальные страхи, к ним относятся страхи смерти, безумия, боли, болезни, бессилия, голода [4, 11, 14]. Страх также возникает при угрозе социальному существованию индивида – это социальные страхи [8, 9]. При изменении образа жизни и деятельности вопреки желанию; при неизведанности происходящего развиваются как страхи ситуаций – нищеты, успеха, близости, так и страхи переживаний – беспомощности, бессилия, унижения, ответственности, отвержения. Социальные страхи не могут причинить реальный вред человеку [10, 13]. Однако любые страхи являются генерализованной реакцией организма, возникают в результате процессов в нервной системе, изменяют общее состояние человека, состояние его органов и систем, уровень жизнедеятельности организма [2, 12, 15]. Жизнеугрожающее заболевание туберкулез легких, резко изменяющее уровень и образ жизни, перспективу на будущее, провоцирует целую гамму эмоций. Так, описаны различные формы агрессии у подростков, больных туберку-

лезом легких [6]. Установлено, что больным туберкулезом органов дыхания детям и подросткам свойственны личностные характеристики, отличающие их от соматически здоровых сверстников: тревожность, раздражительность, инфантильность, низкая толерантность по отношению к фрустрациям, зависимость, чувствительность, потребность в поддержке [3]. У впервые выявленных больных туберкулезом легких выявлены субдепрессивное состояние, стрессовые реакции [1, 5, 7]. Однако витальные и социальные страхи при туберкулезе легких целенаправленно не изучали и в доступной литературе не отражены.

Цель исследования – изучение витальных и социальных страхов у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проведено обследование 100 больных туберкулезом легких: 62 мужчин и 38 женщин в возрасте от 22 до 56 лет, проходивших курс стационарного лечения в ГУЗ «Самарская областная туберкулезная больница» по поводу заболевания туберкулезом легких.

Группы наблюдения были сформированы методом сплошной выборки. Все обследованные пациенты были жителями Самарской области.

Инфильтративным туберкулезом легких страдали 55 человек (35 мужчин и 20 женщин), у 45 человек (27 мужчин и 18 женщин) был фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Средний возраст мужчин с инфильтративным туберкулезом легких составил $41,2 \pm 3,6$ года, женщин – $42,4 \pm 3,5$ года. В группе больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких средний возраст мужчин составлял $45,7 \pm 3,8$ года, женщин – $44,0 \pm 3,9$ года.

Для изучения витальных и социальных страхов у больных туберкулезом легких разработали анкету, состоящую из 17 утверждений (рационализаторское предложение № 510 Самарского военно-медицинского института). Каждый больной человек письменно подтверждал свое согласие участвовать в исследовании.

Анкета построена по типу самооценки испытуемым определенными эмоциями. Балльная шкала оценки позволяла выявить величину конкретного страха, которая измерялась самим пациентом. Ряд утверждений был направлен на выявление витальных страхов: я боюсь, что мое заболевание неизлечимо; я боюсь, что у лекарств много побочных действий; я боюсь рано умереть; я боюсь, что мне назначили много лекарств; я боюсь длительного лечения в больнице; я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение. Другие утверждения были направлены на выявление социальных страхов: я боюсь, что родственники отвернутся от меня; я боюсь, что я не нужен обществу; я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни; я боюсь, что окружающие узнают о моей болезни и перестанут общаться; я боюсь заразить других; я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы; я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством; я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании; я боюсь заразить близких; я боюсь, что

болезнь повлияет на мою работоспособность; я боюсь, что не смогу сделать карьеру.

Анализ результатов был проведен по коэффициенту корреляции Пирсона с помощью статистической программы SPSS 12.0. Через месяц после анкетирования оно было выполнено повторно у 30% респондентов. Расхождений результатов не было.

Больные инфильтративным туберкулезом легких предъявляли жалобы на кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты, слабость, утомляемость, нарушение сна, потливость по ночам. Их рентгенологические характеристики представлены в табл. 1.

У всех 55 больных был выражен в умеренной степени синдром туберкулезной интоксикации в виде общей слабости, вегетативных нарушений, психастении. Лабораторные показатели воспалительного синдрома приведены в табл. 2.

Воспалительный синдром у больных с инфильтративным туберкулезом легких был выражен умеренно.

Показатели функции внешнего дыхания были в пределах нормы (табл. 3).

Основные жалобы больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: общая слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, постоянный кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты, потливость по ночам, нарушение ночного сна, снижение работоспособности. У всех был выражен в умеренной степени синдром туберкулезной интоксикации в виде общей слабости, вегетативных нарушений, психастении. Значимые характеристики больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких представлены в табл. 4-6.

Согласно приведенным в табл. 4-6 данным, в клиническом плане у больных фиброзно-ка-

Таблица 1

Рентгенологические характеристики 55 больных инфильтративным туберкулезом легких

| Рентгенологический признак | Число больных | Процент |
|---|---------------|---------|
| Односторонний процесс в пределах доли | 6 | 11 |
| Односторонний процесс свыше доли | 34 | 62 |
| Двусторонний процесс в пределах доли с каждой стороны | 8 | 14 |
| Двусторонний распространенный процесс | 7 | 13 |
| Распад легочной ткани | 51 | 93 |

Таблица 2

Лабораторные показатели 55 больных инфильтративным туберкулезом легких

| Показатель | Значение |
|--------------------------|--------------------|
| СОЭ, мм/ч | $28,8 \pm 3,4$ |
| Лейкоцитов в 1 мкл крови | $9,8 \pm 0,8$ тыс. |
| Фибриноген, г/л | $4,8 \pm 0,6$ |

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания 55 больных инфильтративным туберкулезом легких

| Больные | ОФВ ₁ | ФЖЕЛ | ПОС |
|---------|------------------|------------------|------------------|
| Мужчины | $78,5 \pm 4,6\%$ | $88,9 \pm 4,5\%$ | $82,7 \pm 6,7\%$ |
| Женщины | $76,5 \pm 4,9\%$ | $84,3 \pm 6,7\%$ | $79,7 \pm 4,8\%$ |

вернозным туберкулезом легких отмечались бронхиальная обструкция и снижение объемных показателей, которые соответствовали второй степени нарушения вентиляции по смешанному типу, были выражены лабораторные признаки воспалительного синдрома. В целом клиническая картина заболевания у больных этой группы представлялась более тяжелой.

Результаты анкетирования больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких представлены в табл. 7.

Результаты

Как следует из полученных данных, самые высокие страхи – это страх заразить других, страх заразить близких и страх длительного лечения.

Для выявления различия в частоте встречаемости витальных и социальных страхов у больных с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких использовали непараметрический метод χ^2 . Достоверных различий в частоте встречаемости не выявлено. Таким образом, вышеперечисленные витальные и социальные страхи одинаково часто встречаются у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких мужчин и женщин.

Выполнили также корреляционный анализ по коэффициенту корреляции Пирсона. Выявили статистически достоверную прямую и обратную корреляционную зависимость. Прямую значимую корреляционную зависимость наблюдали между страхами: «я боюсь, что мое заболевание неизлечимо» и «я боюсь, что у лекарств много побочных действий» ($r = 0,394$;

$p = 0,005$); «я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни» и «я боюсь рано умереть» ($r = 0,383$; $p = 0,006$); «я боюсь, что у лекарств много побочных действий» и «я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение» ($r = 0,384$; $p = 0,003$); «я боюсь, что у лекарств много побочных действий» и «я боюсь длительного лечения в больнице» ($r = 0,415$; $p = 0,001$); «я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни» и «я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании» ($r = 0,656$; $p = 0,0001$); «я боюсь, что окружающие узнают о моей болезни и перестанут общаться» и «я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы» ($r = 0,396$; $p = 0,004$).

Обратная значимая корреляционная зависимость наблюдалась между страхами, сформулированными в высказываниях: «я боюсь, что близкие отвернутся от меня» и «я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством» ($r = 0,375$; $p = 0,007$).

Обсуждение

Анализ результатов анкетирования показал, что всех больных туберкулезом легких тревожат витальные и социальные страхи. Страхи больного человека снижают дисциплину лечения, разрушают контакты с окружающими, в том числе и с медицинским персоналом, сужают восприятие, нарушают реальную оценку действительности, сопровождаются снижением психической и двигательной активности, безразличием к окружающему, снижением ясности мышления, самооценки, собственных перспектив.

Таблица 4

Некоторые клинические характеристики 45 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

| Признак | Число больных | Процент |
|---|---------------|---------|
| Наличие бактериовыделения | 45 | 100 |
| Наличие инвалидности | 41 | 91 |
| Признаки хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза на рентгенограмме | 45 | 100 |
| Признаки эмфиземы на рентгенограмме | 45 | 100 |
| ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца | 45 | 100 |
| Клинические признаки декомпенсации ХЛС | 5 | 11 |
| Множественная лекарственная устойчивость | 7 | 15 |

Таблица 5

Показатели функции внешнего дыхания 45 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

| Больные | ОФВ ₁ | ФЖЕЛ | ПОС |
|---------|------------------|-------------|-------------|
| Мужчины | 40,7 ± 3,1% | 52,5 ± 3,9% | 58,4 ± 4,1% |
| Женщины | 40,8 ± 3,9% | 56,8 ± 4,7% | 59,8 ± 3,4% |

Таблица 6

Лабораторные показатели 45 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

| Показатель | Значение |
|--------------------------|----------------|
| СОЭ, мм/ч | 23,7 ± 1,7 |
| Лейкоцитов в 1 мкл крови | 9,7 ± 1,1 тыс. |
| Фибриноген, г/л | 5,4 ± 0,8 |

Витальные и социальные страхи больных туберкулезом легких

| Витальные и социальные страхи больных туберкулезом легких | Балльный показатель степени выраженности |
|---|--|
| Я боюсь рано умереть | 35,64 |
| Я боюсь, что мое заболевание неизлечимо | 33,68 |
| Я боюсь длительного лечения в больнице | 71,70 |
| Я боюсь, что мне назначили много лекарств | 20,72 |
| Я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение | 27,32 |
| Я боюсь, что у лекарств много побочных действий | 53,90 |
| Я боюсь, что родственники отвернутся от меня | 10,24 |
| Я боюсь, что я не нужен обществу | 21,40 |
| Я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни | 28,50 |
| Я боюсь, что окружающие узнают о моей болезни и перестанут общаться | 47,60 |
| Я боюсь заразить других | 76,18 |
| Я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы | 20,66 |
| Я боюсь, что у меня будут проблемы с трудоустройством | 52,60 |
| Я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании | 22,32 |
| Я боюсь заразить близких | 74,54 |
| Я боюсь, что болезнь повлияет на мою работоспособность | 61,88 |
| Я боюсь, что не смогу сделать карьеру | 57,98 |

Самые сильные страхи – заразить других, заразить близких (социальные страхи) и страх длительного лечения (витальный страх).

Отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости этих страхов у больных с впервые диагностированным и хроническим туберкулезом легких свидетельствует о том, что фтизиатру нет необходимости тестировать каждого больного на предмет наличия страхов. Независимо от длительности течения заболевания, его тяжести и наличия осложнений витальные и социальные страхи беспокоят всех больных туберкулезом легких. Этот факт надо учитывать. Даже если врач убежден в том, что у данного пациента исход будет благоприятным и объем поражения у него не очень большой, у больного человека есть витальный страх смерти. Снять его можно с помощью приема рационализации. Т. е. на доступном уровне для каждого больного понятным языком рассказывать о возможности излечения от этой болезни, о принципах терапии, объяснить, почему необходимо назначать одновременно несколько препаратов на длительный срок. Для закрепления эффекта обязательно надо отмечать в позитивном ключе малейшие успехи в лечении, незначительную позитивную динамику, хвалить за дисциплинированность.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие прямой и обратной зависимости между страхами. В разработанной анкете было 6 витальных страхов и 11 социальных. Витальные страхи прямо взаимосвязаны между собой. «Я боюсь, что у лекарств много побочных действий» и «я ду-

маю, что мое заболевание неизлечимо» ($r = 0,394$; $p = 0,005$). «Я боюсь, что у лекарств много побочных действий» и «я боюсь, что мне не хватит терпения довести до конца лечение» ($r = 0,384$; $p = 0,003$); «я боюсь, что у лекарств много побочных действий» и «я боюсь длительного лечения в больнице» ($r = 0,415$; $p = 0,001$). Страх перед возможным побочным действием препаратов чаще других взаимосвязан с другими витальными страхами, прямо коррелирует со страхом длительного лечения и страхом не довести до конца лечение. Страх перед побочным действием препаратов приводит к самовольному прекращению лечения, снижению доз препаратов, в конечном итоге – к развитию лекарственной устойчивости возбудителя. Коррекцию выявленных витальных страхов необходимо проводить сразу при поступлении. Врач должен объяснить в начале лечения каждому больному человеку (длительность заболевания не влияет на выраженность страха), что при назначении терапии он принял необходимые меры для предотвращения побочного действия лекарств.

В анкете было указано 11 социальных страхов, они прямо взаимосвязаны между собой.

«Я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни» и «я боюсь, что на работе узнают о моем заболевании» ($r = 0,656$; $p = 0,0001$); «я боюсь, что окружающие узнают о моей болезни и перестанут общаться» и «я боюсь, что меня увидят около туберкулезной больницы» ($r = 0,396$; $p = 0,004$). Туберкулез расценивается как показатель социального неблагополучия, как социальный маркер, больные стараются скрывать

это заболевание, чтобы предотвратить возможные проблемы с близкими, окружающими, т. е. социальную изоляцию, проблемы с трудоустройством, которые приведут к снижению социального и материального статусов.

«Я боюсь, что отношения с близкими ухудшатся из-за болезни» и «я боюсь рано умереть» ($r = 0,383$; $p = 0,006$) – выявлена взаимосвязь витального и социального страхов. Страх за ухудшение отношений с близкими при туберкулезе легких прямо связан со страхом смерти от этой болезни. Это объясняется тем, что больной человек нуждается в моральной и материальной поддержке и помощи близких. Нарушение отношений с ними означает, что больной человек останется наедине со своей болезнью и боится не справиться с ней, умереть от нее.

Выявленную взаимосвязь витального и социального страхов можно использовать в лечебном процессе, разъяснить больному человеку, что близкие ему люди будут оказывать помощь и поддержку, в которых он так нуждается, только при условии, что будут уверены в собственной безопасности. Это возможно при условии абацелирования больного туберкулезом, для этого требуются дисциплинированное лечение и точное выполнение всех назначений. Таким образом, страхи больного человека можно использовать в качестве мишени для мотивации к лечению.

Выявленные витальные и социальные страхи игнорировать врачу нельзя, так как они, как сильные эмоции, изменяют поведение человека. Важно учитывать факт их существования при построении взаимоотношений с больным человеком. Врач и больной должны стать полноценными партнерами в лечении. Необходимо, чтобы пациент понимал свою ответственность за исход заболевания. Для этого нужно задавать целенаправленные вопросы: «А что вы сами делаете для излечения?», «Насколько точно вы выполняете назначения?», «Как правильно вы соблюдаете предписанный режим?». Важно акцентировать внимание самого больного на том, что при правильном выполнении назначений возможно излечение. Исход болезни во многом зависит от самого больного человека, его упорства и терпения, внутреннего настроя на терпеливое выполнение назначений врача. Для преодоления страха перед болезнью и последствиями нужно действовать – внимание пациента необходимо переключить с негативных эмоций на конкретные действия, при этом поощрять его сотрудничество с врачом.

Выявленная связь между страхом больного быть замеченным около туберкулезной больницы и страхом социальной изоляции свидетельствует о необходимости проведения социальной коррекции у больных туберкулезом, пересмотра отношения к туберкулезу как к болезни «маргиналов»,

асоциальных элементов. В беседах с больными нужно делать акцент на инфекционной природе заболевания.

Выявленная обратная зависимость между страхом остаться безработным и страхом быть отвергнутым близкими свидетельствует о неуверенности больных туберкулезом в стабильности своего семейного положения, в прочности родственных связей, в возможности оказания ему эмоциональной и материальной поддержки близкими людьми в тяжелой жизненной ситуации. Следовательно, необходимо семейное консультирование близких и родственников больного, информирование их о возможности излечения от туберкулеза, возвращения его к полноценной социальной жизни и необходимости оказания ему эмоциональной поддержки в тяжелой ситуации длительной болезни.

Выводы

1. Заболевание туберкулезом легких сопровождается развитием у больных людей витальных и социальных страхов.

2. Витальные и социальные страхи у больных туберкулезом легких не связаны с длительностью течения заболевания, его тяжестью, наличием осложнений.

3. Витальные страхи тесно взаимосвязаны между собой так же, как и социальные.

4. Витальный страх смерти от туберкулеза связан с социальным страхом нарушения отношений с близкими из-за болезни, эту взаимосвязь нужно использовать в качестве мотивации к лечению.

5. Страхи больных туберкулезом легких можно использовать в качестве мишени для мотивации к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П., Розанова Ю. К., Петровская М. В. и др. Изучение нарушений личности и эмоционально-волевой сферы у лиц БОМЖ, больных туберкулезом // Пробл. туб. – 2007. – № 11. – С. 6-10.
2. Андреева Г. М. Социальная психология. – М.: Аспект-пресс, 2004.
3. Баранова Г. В., Золотова Н. В., Овсянкина Е. С. и др. Психологические особенности детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. – 2010. – № 1. – С. 50-53.
4. Березин Ф. Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. – Л.: Наука, 1988. – 269 с.
5. Долгих Н. О., Кубасов В. А., Ханин А. Л. Коррекция стрессовых реакций у впервые выявленных больных туберкулезом // Сб. резюме 8-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1998. – ЛIII. 7. – С. 402.
6. Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Овсянкина Е. С. Формы агрессии у подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Пробл. туб. – 2012. – № 1. – С. 44-45.
7. Панкратова Л. Э., Худзик Л. Б., Шульгина З. Л. Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом

легких и его влияние на течение заболевания // Сб. резюме 6-го Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – Новосибирск, 1996. – С. 502.

8. Почепцов Г. Г. Теория коммуникации. – М.: Центр, 1998.

9. Щербатых Ю. В., Ивлева Е. И. Психофизиологические и клинические аспекты страха, тревоги и фобий. – Воронеж: Истоки, 1998.

10. Щербатых Ю. В. Психология страха – М.: Эксмо, 2002.

11. Ayers T. S., Sandier I. N., West S. G. et al. A dispositional and situational assessment of children's coping: Testing alternative models of coping // J. Personality. – 1996. – № 64. – P. 923-958.

12. Causey D. L., Dubow E. F. Negotiating the transition to junior high school: The contributions of coping strategies and perceptions of the school environment // Preven. Human Services. – 1993. – № 10. – P. 59-81.

13. Compas B. E., Forsythe, C. J., Wagner B. M. Consistency and variability in causal attributions and coping with stress // Cognit. Therap. Research. – 1988. – № 12. – P. 305-320.

14. Herman-Stahl M. A., Stemmler M., Petersen A. C. Approach and avoidant coping: Implications for adolescent mental health // J. Youth Adolescence. – 1995. – № 24. – P. 649-655.

15. Lazarus R. S., Folkman S. Stress, appraisal and coping. – New York, Springer, 1984.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сухова Елена Викторовна

*ФГБОУ ВПО «Самарский государственный
экономический университет»,*

*доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
«Экология и безопасность жизнедеятельности».*

443090, г. Самара, ул. Советской Армии, д. 141.

Поступила 12.01.2014

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

О. П. МАКАРОВА^{1,2}, Л. Н. ШИШКИНА³, А. П. ОГИРЕНКО⁴

INVESTIGATION OF THE PROINFLAMMATORY ACTIVITY OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN LUNG CANCER AND INFLAMMATORY DISEASES OF RESPIRATORY ORGANS

O. P. MAKAROVA^{1,2}, L. N. SHISHKINA³, A. P. OGIRENKO⁴

¹ФБГУ Институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН,

²ФБГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск,

³НИИ аэриологии ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», п. Кольцово Новосибирской области,

⁴Городская клиническая специализированная туберкулезная больница № 1, г. Новосибирск

У 71 пациента с раком легкого и воспалительными заболеваниями органов дыхания (абсцесс легкого, инфильтративный туберкулез, туберкулема, фиброзно-кавернозный туберкулез) исследовали провоспалительную активность бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) при использовании биологической тест-системы – донорской крови. Супернатант БАЛЖ очищали фильтрацией через миллипоры, добавляли к крови и ставили тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). В контроле применяли сбалансированный солевой раствор Хэнкса. Провоспалительный эффект БАЛЖ определяли как соотношение содержания диформазан-положительных нейтрофилов в опытной и контрольной пробе (индекс стимуляции). Воспалительный процесс, развивающийся при раке легкого, носил активный характер, о чем свидетельствовали накопление нейтрофилов в легких и высокая провоспалительная активность БАЛЖ, сравнимые с аналогичными показателями при абсцессе легкого и фиброзно-кавернозном туберкулезе.

Ключевые слова: рак легкого, воспалительные заболевания органов дыхания, бронхоальвеолярная лаважная жидкость.

The proinflammatory activity of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was investigated using the biological test system (donor blood) in 71 patients with lung cancer and inflammatory disease of respiratory organs (lung abscess, infiltrative tuberculosis, tuberculoma, fibrocavernous tuberculosis). The supernatant of BALF was purified by filtration through millipores and added to blood, and a nitroblue tetrazolium recovery test (HBT) was carried out. Hank's balanced salt solution was used in the control. The proinflammatory effect of BALF was defined as a diformazan-positive neutrophil count ratio in the experimental and control samples (stimulation index). The inflammatory process developing in lung cancer was active, as suggested by the accumulation of neutrophils in the lung and by the high proinflammatory activity of BALF, which were comparable with the similar indicators in lung abscess and fibrocavernous tuberculosis.

Key words: lung cancer, inflammatory diseases of respiratory diseases, bronchoalveolar lavage fluid.

До недавнего времени основной массив исследований был посвящен генетическим изменениям в организме, считавшимся главной движущей силой канцерогенеза. В опухолях легких, индуцированных курением, зарегистрировали мутации, связанные с онкогенами p53 и Kras, а в большинстве случаев, не ассоциированных с курением, аденокарцином – повышенную экспрессию эпидермального фактора роста [10]. За последние годы ситуация изменилась. Появились данные о том, что в прогрессировании рака легких не менее важную роль играет воспалительная реакция [9]. На экспериментальной модели хронической обструктивной болезни легких, индуцированной колонизацией нетипичной формы *Haemophilus influenzae* в дыхательных путях мышей, показано, что воспаление может способствовать развитию рака легкого и в отсутствие канцерогенных агентов,

таких как специфичные канцерогены табака [7]. Ключевую роль в развитии опухолюассоциированного воспалительного процесса в легких, который поддерживает пролиферацию клеток в легких и прогрессирование рака, играют макрофаги [6] и нейтрофилы. Продукты фагоцитов работают в различных механизмах неопластического процесса в легких, начиная со стимуляции роста, инвазии и диссеминации, поддержки ангио- и лимфангиогенеза до иммуносупрессии [8]. Опухолевые клетки продуцируют спектр противовоспалительных медиаторов – интерлейкин-4, -10, трансформирующий фактор роста β_1 , простагландин E_2 [11], способных модифицировать функциональное состояние фагоцитов и активность воспалительного процесса, ассоциированного с опухолью. В связи с этим представляется важным выяснить уровень активности воспалительного процесса, сочетан-

ного с раком легкого. Оценка активности воспаления, развивающегося в присутствии опухоли, может представлять интерес для разработки новых подходов к противоопухолевой терапии, направленных на модификацию функций фагоцитов. В результате сложных взаимоотношений между эффекторными клетками в зоне хронического воспалительного процесса макрофаги могут выделять хемотаксические для нейтрофилов факторы, включая лейкотриен В₄, компонент комплемента 5а, тромбоцитарноактивирующий фактор, спектр хемокинов [2]. Цель исследования – сравнительное изучение общего провоспалительного потенциала и клеточного состава бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) при раке легкого и воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Материалы и методы

Обследован 71 больной с разной патологией легких. У 12 больных был рак легкого (плоскоклеточный неороговевающий рак, аденокарцинома, мелкоклеточный рак – III стадия), у 19 – острый абсцесс, у 40 – различные формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный, инфильтративный, туберкулема). В первые дни после поступления в клинику до назначения терапевтических мероприятий им проведена диагностика заболевания с помощью клинко-лабораторного и инструментального обследования, включающего бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважом. У всех больных туберкулезом при бронхоскопии определялся неспецифический эндобронхит (НЭ). При процедуре бронхоальвеолярного лаважа использовали фибробронхоскоп. Для инстилляций применяли стерильный теплый (37°C) изотонический раствор хлорида натрия. Через катетер дробно по 50 мл вводили 100 мл стерильного теплого (37°C) физиологического раствора с последующей немедленной аспирацией. БАЛЖ фильтровали через два слоя марли и центрифугировали при 2 500 об./мин, 2-4°C 15 мин на центрифуге ОС-6. Супернатант последовательно фильтровали через миллиметровые фильтры («Millipore», США) с диаметром пор 45 и 22 мкм для удаления клеточного дегриза и бактерий. Для тестирования стерильный фильтрат добавляли к донорской крови здоровых людей и ставили НСТ-тест по методу Park в модификации [3]. В контроле в инкубационную среду вносили аналогичный объем сбалансированного солевого раствора Хэнкса. Провоспалительный эффект БАЛЖ оценивали по отношению процента диформазан-позитивных нейтрофилов в опытной и контрольной пробе (по индексу стимуляции – ИС).

Клеточный осадок, полученный после центрифугирования БАЛЖ больных, ресуспендировали в 1 мл среды 199 с 20% телячьей сыворотки. Общее количество клеток подсчитывали в камере

Горяева. Жизнеспособность клеток оценивали по включению 0,1% трипанового синего. Готовили цитологические препараты, окрашивали по методу Паппенгейма и подсчитывали процент клеточных элементов, просматривая 100 клеток под световым микроскопом «Orthoplan» (Германия) при увеличении 1 000 (иммерсия). При этом в эндопульмональную цитограмму не включали эритроциты. Полученные результаты подвергали общепринятым методам вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни [4].

Результаты

Согласно результатам ранее проведенных исследований, при низкой активности воспалительного процесса в легких БАЛЖ подавляла способность донорских лейкоцитов продуцировать реактивные метаболиты кислорода (ИС ≤ 1,0), при умеренной активности стимулировала до 1,5 раза (1,0 < ИС ≤ 1,5), а при с высокой – свыше 1,5 раза (ИС > 1,5) [1].

При неопластическом процессе легких БАЛЖ больных обладала высокой флогогенной активностью и в среднем в 1,69 раза усиливала продукцию реактивных метаболитов кислорода донорскими нейтрофилами так же, как и у больных с абсцессом легкого и различными формами туберкулеза легких, сопровождающихся НЭ (рис. 1). Однако при туберкулезе легких и при абсцессе легкого встречались больные, у которых БАЛЖ не только не стимулировала активность донорских лейкоцитов в НСТ-тесте, но и, напротив, подавляла.

У 70% обследованных больных с раком легкого БАЛЖ обладала высокой провоспалитель-

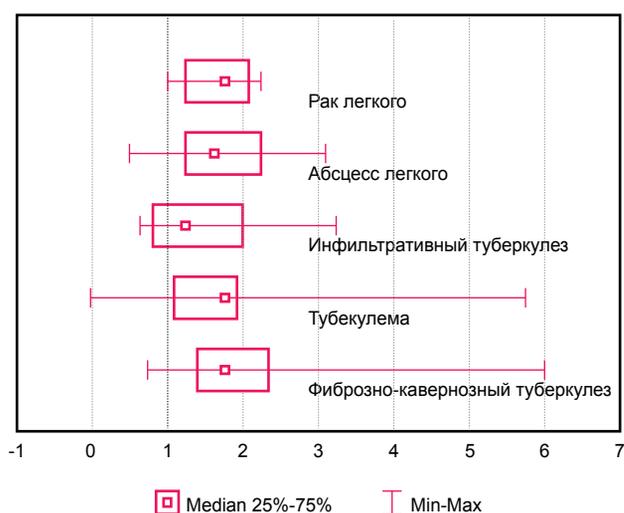


Рис. 1. Показатели провоспалительной активности БАЛЖ, определяемой по индексу стимуляции, у больных при раке легкого и обострении хронических воспалительных заболеваний органов дыхания

ной активностью, у остальных 30% – умеренной, т. е. стимулировала продукцию реактивных метаболитов донорскими лейкоцитами до 1,5 раза ($1,0 < \text{ИС} < 1,5$) (рис. 2). При абсцессе легкого встречаемость лиц с высоким флогогенным потенциалом БАЛЖ составляла 50%, с умеренной активностью – 45% и с низкой – 5%. При туберкулезном процессе легких с НЭ общая провоспалительная активность БАЛЖ чаще всего соответствовала тяжести заболевания. У всех больных при бронхоскопическом исследовании выявили гнойный распространенный эндобронхит с ярковыраженными явлениями воспаления слизистой оболочки, что повлияло на активность обострения туберкулезного процесса. Однако среди этих больных встречались лица, БАЛЖ которых практически не стимулировала лейкоциты в НСТ-тесте. Более того, в отдельных случаях наблюдали не повышение, а, напротив, снижение показателей НСТ-теста. Доля лиц с низкой флогогенной активностью БАЛЖ ($\text{ИС} < 1,0$) среди больных инфильтративным туберкулезом составила более 45% (5 из 11), при туберкулезе – 21% (3/15), а при фиброзно-кавернозном туберкулезе – 8% (1/14).

Цитологические показатели БАЛЖ обследованных больных свидетельствовали об остроте воспалительной реакции. Хотя общая численность клеток в БАЛЖ больных раком легкого находилась в пределах нормы, но основную долю (69%) клеток составляли нейтрофилы (табл.). Только у одного больного нейтрофилы БАЛЖ составляли 10%, у остальных их доля колебалась от 39 до 98%. У практически здоровых некурящих людей в БАЛЖ находят единичные нейтрофилы. За «норму» в данном исследовании приняты цитологические показатели БАЛЖ здоровых лиц, полученные Л. К. Романовой и др. [5]. Высокая

флогогенная активность БАЛЖ и отсутствие роста общего числа клеток, вероятно, связаны с торможением работы костного мозга, вызванным дефицитом пластических веществ, которые поглощает для своего роста опухоль. Абсолютное количество нейтрофилов в БАЛЖ больных раком легкого превысило норму в 76 раз. Второй по численности популяцией клеток были альвеолярные макрофаги, их доля составляла в среднем 13%. Содержание лимфоцитов и эозинофилов у больных раком легкого оказалось близким к норме (табл.). Третьей по численности в цитограмме БАЛЖ была популяция клеток бронхиального эпителия, на их долю приходилось до 14,5% (табл.). Большинство эпителиоцитов окрашивалось трипановым синим, что указывало на их нежизнеспособность.

При абсцессе легкого высокая флогогенная активность БАЛЖ сочеталась с повышенным общим количеством клеток, основную массу которых также составляли нейтрофилы. Накопление нейтрофилов в воздухоносных путях больных с абсцессом легкого сопровождалось значительным снижением числа альвеолярных макрофагов в БАЛЖ (табл.). У 3 больных макрофаги полностью отсутствовали, у 10 – их содержание не превышало 10%, в остальных случаях составляли половину всех клеток. У небольшой части больных основную долю клеток (40-99%) в БАЛЖ представляли не фагоциты, а клетки бронхиального эпителия. В остальных случаях эпителиоциты представлены от 1 до 20%. Содержание лимфоцитов в цитограмме большинства больных находилось в пределах нормы (табл.). Почти у всех больных с абсцессом легкого в БАЛЖ отсутствовали эозинофилы.

При туберкулезном процессе общая численность клеток и нейтрофилов в БАЛЖ определялась тяжестью заболевания и наличием НЭ.

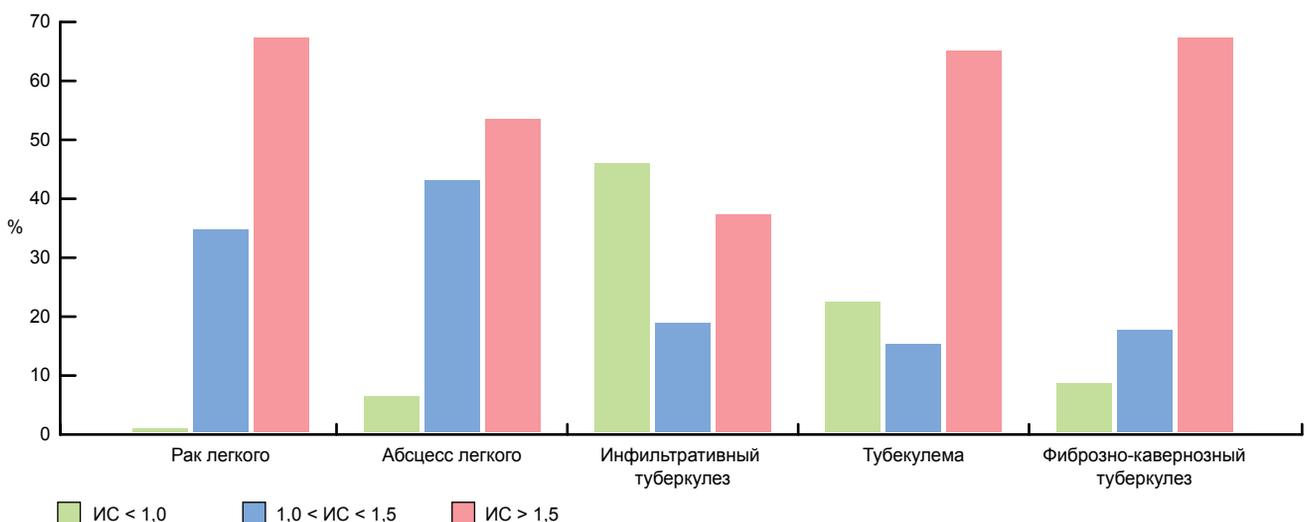


Рис. 2. Частота встречаемости различных вариантов провоспалительной активности БАЛЖ у больных при раке легкого и обострении хронических воспалительных заболеваний органов дыхания

Абсолютное и относительное содержание клеток в БАЛЖ больных при обострении вторичного туберкулеза легких ($M \pm m$)

| Группы обследованных больных | <i>n</i> | Общее число клеток $10^5/\text{мл}$ | Нейтрофилы | Альвеолярные макрофаги | Лимфоциты | Эозинофилы | Клетки эпителия |
|--|----------|-------------------------------------|--|---|--|--|--------------------------------------|
| Норма % $\times 10^5/\text{мл}$ | 9 | $2,6 \pm 0,5$ | $0,8 \pm 0,3$ $0,03 \pm 0,01$ | $92,4 \pm 1,3$ $2,41 \pm 0,50$ | $5,8 \pm 1,2$ $0,28 \pm 0,06$ | $0,5 \pm 0,1$ $0,010 \pm 0,004$ | – |
| Рак легкого % $\times 10^5/\text{мл}$ | 12 | $3,99 \pm 1,62$ | $69,0 \pm 15,1^{***}$ $2,29 \pm 1,11^*$ | $13,00 \pm 6,83^{***}$ $0,44 \pm 0,32$ | $2,33 \pm 1,96$ $0,2 \pm 0,2$ | $1,16 \pm 1,16$ $0,002 \pm 0,002$ | $14,50 \pm 9,25$ $1,06 \pm 0,65$ |
| Абсцесс легкого % $\times 10^5/\text{мл}$ | 19 | $11,10 \pm 5,29^*$ | $54,90 \pm 8,64^{***}$ $9,02 \pm 5,39$ | $17,30 \pm 4,97^{***}$ $1,19 \pm 0,37^{**}$ | $5,94 \pm 1,56$ $0,37 \pm 0,15$ | $0,39 \pm 0,27$ $0,004 \pm 0,003$ | $21,30 \pm 7,29$ $0,65 \pm 0,18$ |
| ТБ инфильтративный % $\times 10^5/\text{мл}$ | 11 | $1,46 \pm 0,35$ | $47,6 \pm 12,1^{***}$ $0,92 \pm 0,41^*$ | $22,10 \pm 7,13^{***}$ $0,19 \pm 0,12^{**}$ | $2,86 \pm 1,58$ $0,002 \pm 0,001^{***}$ | $0,57 \pm 0,37$ $0,0007 \pm 0,0005^*$ | $36,00 \pm 14,68$ $0,33 \pm 0,25$ |
| Туберкулема % $\times 10^5/\text{мл}$ | 15 | $5,10 \pm 1,39^*$ | $67,20 \pm 6,02^{***}$ $3,96 \pm 1,23^{**}$ | $19,5 \pm 4,73^{***}$ $0,92 \pm 0,43^*$ | $3,73 \pm 2,03$ $0,04 \pm 0,028^{**}$ | $0,33 \pm 0,23$ $0,0060 \pm 0,0005^*$ | $9,93 \pm 3,50$ $0,21 \pm 0,08$ |
| ФКТ % $\times 10^5/\text{мл}$ | 14 | $6,42 \pm 2,15^*$ | $68,00 \pm 6,24^{***}$ $5,54 \pm 2,09^*$ | $15,10 \pm 3,34^{***}$ $0,35 \pm 0,13^{***}$ | $3,21 \pm 1,31$ $0,08 \pm 0,04^{**}$ | $0,86 \pm 0,32$ $0,0020 \pm 0,0006$ | $12,90 \pm 5,31$ $0,46 \pm 0,23$ |

Примечание: *n* – число случаев; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с нормой.

Наибольшее количество клеток в БАЛЖ обнаруживалось при фиброзно-кавернозном туберкулезе – $6,44 \pm 2,11 \times 10^5/\text{мл}$. Немного меньше было содержание клеток в БАЛЖ при туберкулезе – $5,23 \pm 1,48 \times 10^5/\text{мл}$. Наименьшее число клеток присутствовало в БАЛЖ при инфильтративном туберкулезе – $1,46 \pm 0,35 \times 10^5/\text{мл}$. Накопление клеток в дыхательных путях происходило за счет нейтрофилов (табл.). Самый высокий процент этих клеток встречался в цитогамме больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Самое высокое содержание нейтрофилов выявляли при фиброзно-кавернозном туберкулезе, а наименьшее – при инфильтративном. Самое низкое содержание альвеолярных макрофагов в БАЛЖ находили у лиц с инфильтративным туберкулезом. Численность лимфоцитов и эозинофилов в БАЛЖ больных с различными формами туберкулеза с НЭ не превышала нормы (табл.). Второй по численности популяцией клеток, обнаруживаемой в БАЛЖ больных туберкулезом, были альвеолярные макрофаги (табл.). Больше всего альвеолярных макрофагов находили у больных с туберкулемами и инфильтративным туберкулезом. Наименьшее количество макрофагов встречалось в цитогамме больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Обсуждение

Результаты наших исследований показали, что неопластический процесс в легких у обследованных больных сопровождался развитием воспалительного процесса с высокой активностью. Об этом свидетельствовали накопление нейтрофильных лейкоцитов в дыхательных путях у большинства обследованных больных и высокая общая провоспалительная активность БАЛЖ.

Заключение

Таким образом, оценка цитологического состава и общей провоспалительной активности БАЛЖ позволяет объективно определять уровень инфильтрации лейкоцитами пораженного органа и их возможности в проявлении деструктивного потенциала, которые можно отнести к основным критериям остроты воспалительной реакции. Накопление нейтрофилов в дыхательных путях больных раком легкого в сочетании с высокой общей провоспалительной активностью БАЛЖ свидетельствовало о развитии воспалительного процесса, активность которого была сравнима с активностью при различных формах туберкулеза с НЭ и абсцесса легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский Д. Н., Макарова О. П., Шишкина Л. Н. и др. Провоспалительная активность бронхоальвеолярной лаважной жидкости при обострении хронических заболеваний легких // Пульмонология. – 1998. – № 4. – С. 44-55.
2. Маянский Д. Н., Урсов И. Г. Лекции по клинической патологии. – Новосибирск, 1997.
3. Маянский Д. Н., Щербаков В. И., Макарова О. П. Комплексная оценка функций фагоцитов при воспалительных заболеваниях // Метод. реком. Министерство здравоохранения РСФСР. – Новосибирск, 1985. – 17 с.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
5. Романова Л. К., Овчаренко С. И., Младковская Т. Б. и др. Особенности клеточных реакций в легких во время обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1992. – № 1. – С. 20-26.
6. Balli D., Ren X., Chou F. S. et al. Foxm1 transcription factor is required for macrophage migration during lung inflammation and tumor formation // Oncogene. – 2011 Dec 5. doi: 10.1038/onc.2011.549.

7. Barta P., Van Pelt C., Men T. et al. Enhancement of lung tumorigenesis in a Gprc5a knockout mouse by chronic extrinsic airway inflammation // Mol Cancer. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 4.

8. Bremnes R. M., Al-Shibli K., Donnem T. et al. The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer // J. Thorac Oncol. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. 824-833.

9. Dougan M., Li D., Neubergh D. et al. A dual role for the immune response in a mouse model of inflammation-associated lung cancer // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 6. – P. 2436-2446. doi:10.1172/JCI44796.

10. Herbst R. S., Heymach J. V., Lippman S. M. Lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 13. – P. 1367-1380.

11. Lewis C., Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia implications for tumor progression and anti-cancer therapies // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 167, № 3. – P. 627-635.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Макарова Ольга Петровна

ФБГУ «Научно-исследовательский институт

клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН.

Факс: 8 (383) 335-95-31.

Поступила 15.04.2012

**ТУБЕРКУЛЕЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ:
ПАРАДОКСАЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ
У БОЛЬНОГО ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ***Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, С. Л. НАРЫШКИНА¹, В. Т. ХОМЯКОВ¹, В. А. КРАСНОВ^{1,2}, Е. В. БРИЖАТЮК¹, А. В. ОСАДЧИЙ¹***PERIPHERAL LYMPH NODE TUBERCULOSIS:
ITS PARADOXICAL COURSE IN A HIV-INFECTED PATIENT***E. V. KULCHAVENYA^{1,2}, S. L. NARYSHKINA¹, V. T. KHOMYAKOV¹, V. A. KRASNOV^{1,2}, E. V. BRIZHATYUK¹, A. V. OSADCHIY¹*¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Периферическая лимфатическая система инфицируется микобактерией туберкулеза (МБТ) во время лимфогенной диссеминации, но не у всех пациентов развивается клинически документированное поражение лимфоузлов. Фагоцитировавшие микобактерию макрофаги выделяют на поверхности маркеры, способствующие продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, основная роль которых заключается в блокировании распространения инфекции путем рекрутирования лимфоцитов и моноцитов в очаге воспаления. Однако в случае заражения на данном фоне вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) эти сигналы значительно увеличивают как восприимчивость к инфицированию вирусом, так и способность вируса проникать внутрь клетки и реплицироваться. В отсутствие эффективного иммунного ответа МБТ может бесконтрольно размножаться внутри макрофага, приводя в конечном итоге к его гибели. Как следствие, возникает очередная волна диссеминации с преимущественным поражением органов вне бронхолегочной системы [6]; особенно уязвимой у больных ВИЧ-инфекцией является периферическая лимфатическая система [1]. Вероятно, именно этот факт на фоне роста распространения ВИЧ-инфекции в мире послужил основой для прогноза смещения в структуре заболеваемости экстраторакальным туберкулезом в сторону лимфоузлов; однако эти прогнозы оправдались только в отношении развитых стран с низкой заболеваемостью туберкулезом [3]. Анализ структуры заболеваемости экстраторакальным туберкулезом в Сибири и на Дальнем Востоке за 13 лет, проведенный нами ранее [5], показал относительно стабильную кривую доли туберкулеза периферических лимфоузлов (ТПЛУ) и даже с некоторой тенденцией к понижению. Максимальное число больных ТПЛУ (16,5%) выявлено в 2008 г., в следующем году показатель снизился до минимума (11,0%), затем опять вернулся на среднезвешенную позицию 12-13%.

ТПЛУ, несмотря на кажущуюся относительную безопасность, является одной из самых сложных для излечения форм экстраторакального туберкулеза, со склонностью к непрерывно-рецидивирующему течению, абсцедированию, генерализации процесса даже у пациентов без ВИЧ. Наглядным примером является история болезни Г. В., 24 года.

Анамнез заболевания: в мае 2007 г. впервые появились припухлость и боль в правой половине шеи, повышение температуры тела до 38°C. Лечился амбулаторно (антибактериальная терапия и физиопроцедуры) по поводу «миозита». Однако лечение эффекта не дало, и чуть позже четко определились увеличенные лимфоузлы. Выполнили пункционную биопсию, но в связи с ее малой информативностью пришлось удалить лимфатический узел (открытая биопсия). Гистологическое исследование операционного материала выявило туберкулез. С июня 2007 г. лечился в санатории «Мочище» по 1-му режиму стандартной химиотерапии, определенной приказом МЗ и СР № 109 от 2003 г., на этом фоне узлы абсцедировали. Трижды проводили вскрытие и дренирование абсцессов, лимфаденэктомию. Выписан в декабре 2007 г. с неполной клинической стабилизацией процесса; рекомендован прием E + Z + Pt + Лево амбулаторно. На фоне проводимой терапии в зоне послеоперационного рубца в подчелюстной области появились гиперемия, увеличение лимфоузла с зоной размягчения в центре, в связи с чем 07.04.2008 г. поступил в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России для лечения.

Анамнез жизни: контакт с больными туберкулезом отрицает. Простудные заболевания редко, алкоголем не злоупотребляет, материально-бытовые условия удовлетворительные. Непереносимости лекарственных веществ нет. В надключичной области справа определяются два послеоперационных рубца. Под ними пальпируется группа увеличенных (2,5-3,0 см),

плотных, умеренно болезненных лимфоузлов, отграниченных от окружающих тканей. В подчелюстной области – гиперемия вокруг старого послеоперационного рубца, пальпируется увеличенный болезненный лимфоузел 1,0-1,5 см в диаметре с зоной размягчения. Диагноз при поступлении: туберкулез периферических лимфоузлов шейного отдела, абсцедирование.

Данные клинико-лабораторного обследования: кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в отделяемом свища с помощью люминесцентного метода 17.04.2008 г., 23.04.2008 г. не обнаружены. Посев на МБТ отделяемого свища от 17.04.2008 г., 16.06.2008 г. роста не дал. Роста неспецифической микрофлоры также не получено.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции с томографией средостения от 22.07.2008 г.: очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Больному назначили индивидуальную схему лечения (Н – 0,6 г, Z – 1,5 г, Ps – 12,0 г, Cs – 0,75 г, Fq, А – 1,0 г) в ежедневном режиме, комплексную патогенетическую терапию. На ее фоне 07.07.2008 г. выполнена лимфаденэктомия на шее справа, 26.01.2009 г. – слева. Послеоперационный период в обоих случаях протекал без осложнений. Гистологическое заключение и в июле, и в январе – туберкулез, острое течение, экссудативная фаза. Только к апрелю 2009 г. была достигнута относительная стабилизация процесса; тем не менее полного заживления раны не достигнуто.

Внешний вид больного Г. В. после двух лет консервативной терапии и шести хирургических вмешательств представлен на рис. 1.

В противовес первому примеру наблюдали неожиданно благоприятное течение заболевания у пациента с ВИЧ-инфекцией, что демонстрирует пример 2.

Б. С., 29 лет, житель Новосибирской области. Поступил в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России 29.03.2013 г. с жалобами на боль в области шейных лимфоузлов, подъем температуры до 37,4°C вечером, потливость.

Анамнез заболевания: примерно один год назад, после освобождения из мест лишения свободы, был выявлен туберкулез шейных лимфатических узлов, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция. Получал 2 мес. противотуберкулезную терапию на фоне антиретровирусного лечения, затем прекратил, поскольку отметил достаточно хороший результат. Через 6 мес. вновь воспалились лимфатические узлы, амбулаторная терапия в противотуберкулезном диспансере без эффекта, в связи с чем направлен на госпитализацию в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России.

Анамнез жизни: контакт с больным туберкулезом в семье (гражданская жена) и в местах лишения свободы. Материально-бытовые условия



Рис. 1. Свищевая форма туберкулезного лимфаденита иммунокомпетентного пациента Г. В. – после лечения

удовлетворительные. Перенесенные заболевания: часто респираторные вирусные заболевания. По наружному краю кивательной мышцы с обеих сторон визуализируются резко увеличенные (до 3-4 см) пакеты шейных лимфоузлов, плотные, болезненные, с признаками размягчения в центре.

Диагноз при поступлении: двусторонний туберкулез шейных лимфоузлов (абсцедирование), МБТ-.

Результаты проведенных исследований: КУМ при бактериоскопии мокроты и мочи (люминесцентный метод) от 20.05.2013 г. не обнаружены. В мокроте получен рост *Streptococcus viridans* group 5×10^4 КОЕ/мл; *Neisseria non-meningitidis* 5×10^4 КОЕ/мл; *Staphylococcus spp.* $< 10^3$ КОЕ/мл; *Candida albicans* $> 10^3$ КОЕ/мл. Исследование Bactec 960 от 20.05.2013 г. – в мокроте МБТ не выявлены. Бактериоскопия отделяемого лимфокожного свища от 05.04.2013 г. – 10-99 КУМ в препарате.

Томография органов грудной клетки от 20.05.2013 г.: выявлены единичные очаги в С6, средней доле справа, в С4 слева. Томография органов грудной клетки от 14.06.2013 г.: динамики нет. В обоих легких (в С6, средней доле справа, в С4 слева) сохраняются единичные очаговые уплотнения, имеющие прежние характеристики. Продолжают визуализироваться неувеличенные лимфоузлы в средостении и корнях легких, количество и размеры их не изменились. Жидкости в плевральных полостях нет. Проподимость брон-



Рис. 2. Свищевая форма туберкулезного лимфаденита иммуносупрессированного пациента Б. С. – после лечения

хов 1-3-го порядка не нарушена. Заключение: очаговый туберкулез 6-го, 4-го сегментов правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения.

Больному проводили лечение по индивидуальному режиму: Н – 0,6 г внутривенно капельно, внутрь OfI – 0,4 г, Pas – 8,0 г, Z – 1,5 г, Rb – 0,6 г, E – 1,2 г. Лечение было согласовано с инфекционистом, проводившим одновременно антиретровирусную терапию. 04.04.2013 г. выполнена абсцессотомия шейной области с обеих сторон, послеоперационный период протекал без осложнений, с быстрым заживлением раны. Исследование на Vacstec 950 от 05.04.2013 г. – из операционного материала выделены МБТ.

Внешний вид больного Б. С. представлен на рис. 2.

Диагноз при выписке: очаговый туберкулез С6, 4 правого легкого в фазе рассасывания и уплотнения. МБТ-. Туберкулез периферических (шейных) лимфатических узлов. Абсцедирующая форма.

МБТ+. Состояние после вскрытия и дренирования абсцесса шейной области с обеих сторон, 1а группа диспансерного учета, ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний. Фаза ремиссия. Хронические вирусные гепатиты В и С.

Таким образом, мы наблюдали рецидивирующее течение туберкулеза периферических лимфатических узлов у социально благополучного пациента без ВИЧ-инфекции и благоприятный исход аналогичного заболевания у социально-дезадаптированного больного с ВИЧ-инфекцией, получавшего антиретровирусную терапию вместе с противотуберкулезными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волковинская Л. С., Шевелев П. В., Глазкова Н. А. и др. Основные рентгенологические признаки и синдромы, выявляемые у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом легких // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией / Под общ. ред. О. П. Фроловой. – Бюллетень № 11. – М. – Тверь: Триада, 2011. – С. 21.
2. Кравченко А. В., Фролова О. П. Клинические аспекты туберкулеза у ВИЧ-инфицированных.
3. Кульчавеня Е. В., Жукова И. И., Брижатюк Е. В. и др. Динамика эпидемической ситуации по внелегочному туберкулезу в Сибири и на Дальнем Востоке // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 143-147.
4. Кульчавеня Е. В., Филимонов П. Н. Атлас туберкулеза внелегочных локализаций. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. – 129 с.
5. Kulchavenya E. Epidemiology of urogenital tuberculosis in Siberia. AJIC // Am. J. Infect. Control. – 2013. – Vol. 41, Issue 10. – P. 945-946.
6. Mariani F, Goletti D, Ciarabella A. et al. Macrophage response to Mycobacterium tuberculosis during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis // Curr. Mol. Med. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 209-216.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-79-89
E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 21.12.2013

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 70-ЛЕТИЮ ОБРАЗОВАНИЯ НОВОСИБИРСКОГО НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА «ЭФФЕКТИВНОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА: ОТ НАУЧНОЙ ИДЕИ ДО МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ»

В. А. КРАСНОВ, Т. И. ПЕТРЕНКО, О. В. РЕВЯКИНА

SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE DEDICATED TO THE 70TH ANNIVERSARY OF THE NOVOSIBIRSK RESEARCH INSTITUTE OF TUBERCULOSIS ON EFFECTIVE SOLUTION OF TUBERCULOSIS PROBLEMS: FROM SCIENTIFIC IDEA TO MEDICAL PRACTICE

V. A. Krasnov, T. I. Petrenko, O. V. Revyakina

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

В г. Новосибирске, в Доме ученых Академгородка, с 18 по 20 июня 2014 г. прошла юбилейная научно-практическая конференция «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики», объединившая 353 участника. В конференции приняли участие не только специалисты из Сибирского (СФО) и Дальневосточного федеральных округов (ДФО), но и из центральной части России, а также стран ближнего зарубежья (Казахстан, Кыргызстан). Организаторы конференции – ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава РФ совместно с Сибирским отделением Российской академии наук. Конференция проведена при поддержке гранта РФФИ № НР (г) 14-04-06034/14.

Программа конференции была весьма насыщенной и представлена многочисленными заседаниями. Во время работы конференции прошло 13 сессий по наиболее значимым и актуальным разделам фтизиатрии, одна школа «Туберкулез как ятрогенное заболевание – проблема XXI века. Новая группа очень высокого риска туберкулеза у иммуносупрессированных лиц». В работе школы приняли участие как специалисты фтизиатрической службы, так и ревматологи, гастроэнтерологи, которые в последние годы все чаще применяют в практике лечения аутоиммунных заболеваний лекарственные препараты, воздействующие на иммунную систему, например ингибиторы ФНО-альфа. Это может приводить к активации туберкулеза у лиц с латентной туберкулезной инфекцией и требует организации проведения специальных превентивных мер, разрабатываемых в нашей стране и за рубежом для пациентов такой категории.

Проведено два круглых стола: «Вопросы организации лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» и «Актуальные стратегии во

фтизиатрии на примере взаимодействия производителей лекарственных средств и медицинской техники с медицинскими противотуберкулезными организациями». Всего прочитано 120 докладов. В течение 3 дней г. Новосибирск стал центром обсуждения таких проблем, как туберкулез и ВИЧ-инфекция: вопросы организации и лечения; морфологическая диагностика и проблемы патогенеза туберкулезной инфекции; ее молекулярно-генетическая диагностика; совершенствование реабилитационных и реконструктивно-восстановительных методик хирургических вмешательств; контроль качества во фтизиатрии и правовые аспекты; применение клапанной бронхоблокации в лечении заболеваний легких; научные и практические аспекты клинической фтизиатрии; актуальные вопросы внелегочного туберкулеза; диагностика, клиника и лечение туберкулеза у детей; организация противотуберкулезной службы на современном этапе и др.

В первый день конференции на пленарном заседании были заслушаны проблемные доклады, в которых обсуждалось место и роль фтизиатрической службы в России (В. А. Краснов), емко, системно и полно отражена современная нормативная база системы здравоохранения РФ (В. К. Скоробогатов), представлен опыт работы медицинского технопарка – инновационного медико-технологического центра, созданного на основе государственно-частного партнерства с целью разработки и внедрения инновационных проектов в области медицины (Н. А. Рычкова), приведены результаты исследований, касающихся иммуногенетической регуляции чувствительности к туберкулезу (В. Я. Гергерт), генетической предрасположенности к туберкулезу (Н. В. Ставицкая), убедительно показана эффективность работы в очагах хронической туберкулезной ин-

фекции, организованной сотрудниками ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы (Е. М. Богородская), подняты проблемные вопросы туберкулеза у детей и подростков (В. А. Аксенова), обсуждались трудности решения проблемы приверженности лечению больных туберкулезом с учетом региональных особенностей (С. Н. Скорняков), современные аспекты химиотерапии туберкулеза (А. Г. Самойлова), представлены пути достижения целевых индикаторов и показателей Государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. (Постановление Правительства РФ № 294 от 15.04.2014 г.) (О. Б. Нечаева), перечислены особенности региона с низкой плотностью населения, учитываемые при планировании работы фтизиатрической службы в Республике Саха (А. Ф. Кравченко), представлены результаты анализа эпидемической ситуации по туберкулезу легких в России за 22-летний период (1991-2012 гг.), показавший, что высокий уровень заболеваемости туберкулезом легких в России создает высокий риск формирования коинфекции не только в 23 субъектах РФ, в которых был зарегистрирован высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, но и в 20 субъектах РФ, где уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией был низким (Э. Б. Цыбикова).

На второй день конференции большого внимания участников удостоена сессия «Туберкулез и ВИЧ-инфекция». Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в РФ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе дальнейшего распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в стране. За 14 лет показатель заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации (период регистрации) увеличился в 50 раз и составил в 2014 г. 9,4 на 100 тыс. населения.

В результате активного обсуждения результатов эпидемиологического анализа установлено, что существующие критерии определения эффективности работы фтизиатрической службы, рассчитанные на больных туберкулезом с нормальным или незначительно сниженным иммунитетом, нельзя применять для оценки качества помощи пациентам на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Их применение будет ложно дискредитировать службу и может привести к ее разрушению. В первую очередь это касается подходов к определению причины смерти больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и показателя смертности, который постановлением Правительства определен основным критерием оценки работы фтизиатрической помощи и здравоохранения в целом.

С целью снижения заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в РФ в первую

очередь необходимо обеспечить выполнение противоэпидемических требований в отношении туберкулеза при работе с больными ВИЧ-инфекцией.

С целью усовершенствования противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в первую очередь необходимо обеспечить:

- профилактические осмотры больных ВИЧ-инфекцией фтизиатром на базе ЦСПИД, в том числе позволяющие своевременно проводить химиопрофилактику туберкулеза;
- госпитализацию больных ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезные учреждения только после подтверждения диагноза туберкулеза;
- разработку критериев для оценки эффективности профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с учетом особенностей патогенеза туберкулеза в условиях тяжелого иммунодефицита;
- подготовку рекомендаций по профилактике туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, включая порядок оказания противотуберкулезной помощи в условиях, обеспечивающих противоэпидемические требования.

Также во второй день конференции были проведены сессии: «Морфологическая диагностика и проблемы патогенеза туберкулезной инфекции» и «Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза», затронувшие аспекты фундаментальных исследований во фтизиатрии. Ученые сошлись во мнении, что в области морфологии и молекулярно-генетической диагностики задачи диктует сама практика. Первоочередной вопрос, который обсуждался, – это диагностика туберкулеза и других диссеминированных заболеваний легких. И, конечно же, практика должна опираться на современные фундаментальные исследования патогенеза и выявления этиологических факторов воспалительного процесса. С этих позиций сессии прошли успешно, докладчики дополняли друг друга, дискутировали. В заключении они высказали желание – больше привлекать к этому обсуждению практикующих врачей-патоморфологов, участвующих в постановке диагноза, для выработки общих подходов к установлению диагноза.

На сессии, обсуждавшей хирургические методики во фтизиатрии, доложены подходы к хирургическому лечению больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с дыхательной недостаточностью II-III степени с учетом исследования кровотока в легких, представлен опыт хирургического лечения больных туберкулезом легких, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Отмечено, что в связи с увеличением контингента пациентов с туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, необходимо применять весь арсенал фтизиохирургических пособий, показанных больным с ВИЧ-отрицательным статусом, при соблюдении современных норм и правил хирургического лечения сопутствующей патологии

у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, фтизиохирургическим отделениям противотуберкулезных диспансеров необходимо увеличивать долю операций, проводимых по поводу туберкулеза с МЛУ возбудителя и, таким образом, выполнять основную задачу фтизиохирургии – санацию бактериовыделителей. В докладах продемонстрированы современные возможности выполнения резекций легкого и коллапсохирургических вмешательств из малотравматичных доступов, представлен метод экстраплевральной пломбировки 50% раствором полиглиюкина при торакопластике, показан опыт практического внедрения данных методик в работу торакальных отделений противотуберкулезных учреждений страны.

Сессия «Контроль качества во фтизиатрии и правовые аспекты» вызвала особый интерес у организаторов здравоохранения, поскольку еще не выработаны единые стандарты для оценки качества ведения больных для противотуберкулезных учреждений всей страны. Участники сессии особо отметили доклад «Современные медико-юридические аспекты оценки качества медицинской помощи», в котором обсуждались правовые аспекты гражданского кодекса, которые полезно использовать в работе специалиста по клинико-экспертной работе. Другие докладчики представили опыт работы отдельных медицинских организаций по разработке индикаторов качества, который рекомендовали взять за основу при организации работы службы экспертизы качества оказания медицинской помощи больным туберкулезом.

На сессии «Применение клапанной бронхоблокации в лечении заболеваний легких» был подытожен 10-летний опыт использования в нашей стране методики создания обратимого коллапса участка легочной ткани с помощью изобретенного сотрудником Новосибирского НИИ туберкулеза д.м.н. А. В. Левиным специального бронхиального клапана. Методика применяется более чем в 170 медицинских учреждениях страны и показала высокую эффективность прежде всего при лечении деструктивных заболеваний легких, включая туберкулез. Она может быть использована как самостоятельный метод лечения и как дополнение к хирургическим пособиям. Участники сессии поделились опытом применения клапанной бронхоблокации, обсудили причины возможных осложнений и неудач методики и узнали об усовершенствованной конструкции внутрибронхиального клапана, которую планируется внедрить в практическую деятельность в ближайшее время.

На третий день конференции состоялось четыре сессии, три из которых были посвящены вопросам клинической фтизиатрии легочного, внелегочного и туберкулеза у детей, а одна – организации противотуберкулезной службы.

На секционном заседании «Научные и практические аспекты клинической фтизиатрии» были

заслушаны доклады по актуальным вопросам туберкулеза органов дыхания. Несомненный интерес вызвали доклады о трудностях, причинах ошибок в диагностике туберкулеза, при этом был сделан акцент не только на необходимость использования высокотехнологических методов исследования, но и пополнения фтизиатрии высококвалифицированными медицинскими кадрами. Ряд докладчиков из разных городов России – из Якутска, Москвы, Омска – обратили внимание участников конференции на эффективность использования усовершенствованных быстрых методов определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, на необходимость оптимизации методов не только этиотропного, но и патогенетического лечения с использованием адьювантов, иммуномодуляторов, методов ранней реабилитации, на потребность создания новых противотуберкулезных препаратов, на особенности диспансерного наблюдения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, на работу по повышению приверженности пациентов к лечению, на актуальность разработки и использования комплексного подхода к диагностике воспалительных изменений бронхов у больных туберкулезом легких с разной длительностью заболевания. В сообщениях по проблеме коморбидности во фтизиатрии (туберкулез и сахарный диабет, туберкулез и бронхообструктивный синдром) отмечены общие особенности: позднее выявление туберкулеза, трудности лечения, замедленная регрессия туберкулезного процесса. Выступающие остановились на необходимости использования образовательных циклов для пациентов, создающих условия для непосредственного участия больных в программах противотуберкулезного лечения.

На секции внеторакального туберкулеза обсуждали динамику эпидемической ситуации, причины позднего выявления этих пациентов, показаны объективные сложности в диагностике и лечении внеторакального туберкулеза. Рассмотрены вопросы реконструктивных операций в лечении и реабилитации больных мочеполовым туберкулезом. Подчеркнута необходимость комплексного подхода и тесного взаимодействия специалистов клинического профиля, патоморфологов, бактериологов и рентгенологов в повышении качества диагностики и лечения пациентов этой сложной категории.

При обсуждении проблемы детского туберкулеза рассмотрены вопросы отбора детей в группы очень высокого риска с использованием кожной пробы с диаскинтестом, вопросы диагностики и наблюдения за результатами этого теста в динамике у детей из очагов туберкулезной инфекции, особенности туберкулеза у таких детей в зависимости от длительности контакта с источником инфекции, уделено внимание расширенным кон-

тактам в развитии заболевания туберкулезом. Обсуждены критерии диагностики «малых» форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов при использовании компьютерной томографии, уточнены особенности течения и лечения туберкулеза у детей из групп риска: невакцинированных, с ВИЧ-инфекцией.

Уделено внимание организации работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей, а также работы по повышению уровня знаний населения о туберкулезе.

Участники сессии отметили, что актуальным вопросом остается работа в очагах туберкулезной инфекции, крайне важно выявлять причины несвоевременного выявления как семейных, так и отдаленных контактов. В связи с отмечающейся нарастающей тяжестью течения туберкулеза у детей, обусловленной распространением лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза, ВИЧ-инфекции, требуется работать над расширением показаний к использованию в лечении детского туберкулеза препаратов, имеющих противопоказания по возрасту. В настоящее время врачи вынуждены назначать такие препараты по жизненным показаниям при лечении детей, больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (режим 4).

На пленарном заседании, посвященном закрытию конференции, участники высказали предложение о создании Экспертного совета (ЭС) по фтизиатрии СФО и ДФО. Предполагается, что в его состав должны войти главные фтизиатры регионов и заведующие кафедрами фтизиатрии медицинских вузов. Задачи ЭС:

- аккумулируя предложения и успешный опыт субъектов СФО и ДФО, формировать для Министерства здравоохранения РФ предложения по решению актуальных задач фтизиатрической службы (формирование целевой программы по туберкулезу, кадровая стабильность, адекватное финансовое обеспечение, вопросы фармакоэкономики во фтизиатрии);

- проводить экспертную оценку стратегических программ развития фтизиатрической

службы в регионах Сибири и Дальнего Востока, целью которых должно стать повышение эффективности противотуберкулезной деятельности на территории;

- содействовать включению субъектов СФО и ДФО в федеральные целевые «противотуберкулезные» программы.

Также участники конференции считают возможным от имени форума обратиться к главам субъектов СФО и ДФО с просьбой оказать содействие в привлечении кадров и техническом перевооружении противотуберкулезных учреждений.

Назрел вопрос создания референтных диагностических центров, в которых были бы сосредоточены дорогое и высокоточное оборудование, а также специалисты, владеющие сложными диагностическими методиками.

Материалы конференции опубликованы в одноименном сборнике научных трудов, который направлен в Книжную палату РФ. Высокий уровень представленных докладов и оживленные дискуссии во время работы конференции свидетельствовали о высокой степени актуальности мероприятия.

В результате работы конференции был обобщен опыт существующей практики борьбы с туберкулезом, сформулированы новые подходы к фундаментальным исследованиям, определены условия внедрения их результатов в практику. Во время форума специалисты смогли не только почерпнуть полезную для себя информацию, но и найти новых партнеров для дальнейших совместных исследований.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ревякина Ольга Владимировна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук,

руководитель научно-организационного отдела.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-67, 8 (383) 203-83-65.

E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 17.07.2014

ТРЕБОВАНИЯ ПО ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛ «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ»

REQUIREMENTS FOR ARTICLES SUBMITTED TO THE JOURNAL «TUBERKULOZ I BOLEZNI LYOGKIKH» (TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES)

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статья должна быть написана на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см. В редакцию необходимо по почте присылать 2 экземпляра: в печатном виде и электронный вариант в формате Word (расширение doc или docx).

3. В оригинальной статье не должно быть более 6 авторов, размер статьи, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 16 страниц. Не принимаются к печати сообщения по незавершенным или планируемым исследованиям.

4. В выходных данных указываются: а) название работы, б) инициалы и фамилии авторов, в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа, г) город, д) страна.

5. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений.

6. Согласно требованиям для журналов, включенных в список ВАК, необходимо предоставлять сведения о каждом авторе, которые прилагаются к статье на отдельном листе:

- 1) фамилия, имя, отчество;
- 2) должность;
- 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail;
- 4) номер служебного телефона и факса.

7. Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно нужно указывать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон и электронную почту (e-mail).

8. Материал оригинальных статей должен быть изложен в определенной последовательности с обязательным выделением этих разделов в тексте:

А. Введение. Кратко представляется состояние проблемы, которой посвящена статья (со ссылкой на источники литературы).

Б. Цель исследования. Формулируется конкретно.

В. Материалы и методы. Излагаются методики исследования без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на источники ли-

тературы), но с указанием модификаций, если они введены автором статьи, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу, длительность и т. д. Единицы измерения следует указывать в системе СИ.

При описании материала необходимо учитывать этические требования, пользоваться только принятыми классификациями и указывать все элементы лабораторных, экспериментальных и клинических работ (например, должны быть указаны все элементы лечебного комплекса, дозировки препаратов).

Следует назвать статистические методы, используемые в данной работе.

Г. Результаты исследования. Излагаются в свободной форме. Приветствуется наличие таблиц, диаграмм, рисунков, облегчающих восприятие материала, таблица и/или рисунок, не дублируя друг друга, должны заменять часть текста статьи. Необходимы статистическая обработка результатов и использование приемов доказательной медицины. Цифровые данные результатов исследований приводятся в абсолютных и относительных величинах.

Д. Выводы или заключение. Должны в краткой форме представлять только те данные, которые были изложены в статье, в них недопустимо появление новых цифр и сведений, не содержащихся в предыдущих разделах.

Е. Список литературы.

Ж. Резюме (для перевода на английский язык).

9. Таблицы должны быть компактными, иметь номер и название, столбцы и строки должны быть названы согласно содержащимся в них данным, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей. В тексте статьи должны быть ссылки на таблицы.

10. Все используемые формулы должны быть четко написаны с использованием символов, прописных и строчных букв разных алфавитов, показателей степени и т. п.

11. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в системе единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.).

12. К статье может быть приложено минимальное количество цветных рисунков (фото, графики, диаграммы) в электронном виде. В тексте статьи должна быть на них ссылка, а на отдельном листе следует дать подрисовочные подписи. Рисунки могут быть представлены в форматах TIFF, BMP, JPEG, PNG, PSD, TGA максимального имеющегося качества.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках номерами, соответствующими списку литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

- для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
- для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;
- для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

14. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие и информационные сообщения) должно быть приложено резюме (до 15 строк) для перевода на английский язык. Оформление резюме: инициалы, фамилия и инициалы авторов, название статьи, текст, ключевые слова.

15. Статья должна быть тщательно выверена автором.

16. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

18. В журнале используется слепое рецензирование (рецензент не имеет сведений об авторах, а они о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

19. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, к публикации не принимаются.

Статьи принимаются по адресу:

107564, г. Москва,
ул. Яузская аллея, д. 2,
журнал «Туберкулез и болезни легких».

Статья регистрируется только после получения почтовых экземпляров, электронная версия, присланная на электронную почту tlb2015@yandex.ru, хранится в редакции до момента получения подлинника статьи почтовым отправлением. Только электронная версия статьи не может быть принята для публикации, так как не содержит подлинных подписей авторов и печати направившего учреждения.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 11

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, информа-
ционных технологий и массовых коммуника-
ций № 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 изда-
ния не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом без пред-
варительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230