

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

2

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. ШМЕ-
ЛЕВ, П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Нуратинов Р. А., Месробян Н. Х.

Экологические аспекты существования популяций микобактерий

3

Оригинальные статьи

Советова Н. А., Васильева Г. Ю., Соловьева Н. С., Журавлев В. Ю., Баулин И. А.

Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления)

10

Каюкова С. И., Васильева И. А., Карпина Н. Л., Демикхова О. В.

Диагностика репродуктивных нарушений у женщин, больных туберкулезом органов дыхания

15

Решетнева Е. В., Вишневыский А. А., Соловьева Н. С., Олейник В. В.

Клинические особенности туберкулезного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией

19

Стрельцов В. В., Золотова Н. В., Баранова Г. Б., Ахтямова А. А., Харитоновна Н. Ю., Васильева И. А.

Особенности оказания психологической помощи больным туберкулезом легких в фазе интенсивной химиотерапии (в условиях стационара)

22

Сухова Е. В.

Копинг-стратегии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и направления психосоциальной коррекции

28

Штейнер М. Л.

Аномалии трахеи и бронхов у пациентов с выраженным обструктивным синдромом (по данным бронхоскопии)

34

Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г., Тимофеев А. В., Ларионова Е. Е., Черноусова Л. Н.

Экспрессия генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы, макрофагами, инфицированными *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis* H37RV

36

Мордык А. В., Иванова О. Г., Кондря А. В., Ситникова С. В., Монгуш А.-Х. М.

Применение препарата Холудексан для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов

42

Моисеева Н. Н., Аксенова В. А., Одинец В. С.

Эффективность кожного теста «Диаскинтест» у детей при массовых осмотрах на туберкулез. Фармакоэкономический анализ

45

Клиническое наблюдение

Комиссарова О. Г., Черных Н. А., Коссий Ю. Е., Абдуллаев Р. Ю., Набокова Т. С., Васильева И. А.

Случай эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* в сочетании с хронической почечной недостаточностью после трансплатации почки

53

Юбилей

Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев (к 80-летию со дня рождения)

59

Информация

Информационное письмо

61

CONTENTS

Review

Nuratinov R. A., Mesrobyan N. Kh.

The existence of mycobacterial populations: ecological aspects

Original Articles

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

Tuberculous spondylitis in adults (clinical and radiographic manifestations)

Kayukova S. I., Vasilyeva I. A., Karpina N. L., Demikhova O. V.

Diagnosis of reproductive disorders in women with respiratory organ tuberculosis

Reshetneva E. V., Vishnevsky A. A., Solovyeva N. S., Oleinik V. V.

Clinical features of tuberculous spondylitis in hiv-infected patients

Streltsov V. V., Zolotova N. V., Baranova G. B., Akhtyamova A. A., Kharitonova N. Yu., Vasilyeva I. A.

Specific features of psychological care for patients with pulmonary tuberculosis during intensive chemotherapy (in the hospital setting)

Sukhova E. V.

The copying strategies of patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis and the areas of psychosocial correction

Shteyner M. L.

Tracheal and bronchial abnormalities in patients with significant obstructive syndrome: according to bronchoscopic findings

Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Timofeev A. V., Larionova E. E., Chernousova L. N.

Expression of genes encoding immunoproteasome subunits inducible by macrophages infected with *M. bovis* BCG and *M. tuberculosis* H37RV

Mordyk A. V., Ivanova O. G., Kondrya A. V., Sitnikova S. V., Mongush A.-Kh. M.

Use of choludexan to treat antituberculosis drug-induced liver injury

Moiseeva N. N., Aksenova V. A., Odinets V. S.

Efficiency of diaskintest during mass prophylactic examinations in children: pharmacoeconomic analysis

Clinical case

Komissarova O. G., Chernykh N. A., Kossiy Yu. E., Abdullaev R. Yu., Nabokova T. S., Vasilyeva I. A.

A case of effective treatment in a patient with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis concurrent with chronic renal failure after kidney transplantation

Anniversary

Abdulla Muharramovich Ubaidullaev (on the occasion of 80th anniversary of his birth)

Information

Information Letter

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СУЩЕСТВОВАНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ МИКОБАКТЕРИЙ

¹Р. А. НУРАТИНОВ, ²Н. Х. МЕСРОБЯН

THE EXISTENCE OF MYCOBACTERIAL POPULATIONS: ECOLOGICAL ASPECTS

¹R. A. NURATINOV, ²N. KH. MESROBYAN

¹Дагестанский государственный университет,

²Дагестанский государственный технический университет, г. Махачкала

Проанализированы данные литературы и результаты исследований авторов по некоторым вопросам изучения экологии микобактерий. Прослежены неоднородность количественного и видового распространения во внешней среде, циркуляция в животном и человеческом организме и трофическая цепь перехода патогенных видов микобактерий из организма животного к человеку и наоборот. Степень их распространения в естественных природных ландшафтах зависит от почвенно-климатических условий и вертикальной поясности.

Ключевые слова: экология микобактерий, ареал, вид, среда обитания, абиотические и биотические факторы.

The data available in the literature and the results of the authors' studies on some issues regarding the ecology of mycobacteria were analyzed. The heterogeneity of their qualitative and species spread in the environment, circulation in the animal and human body and the trophic chain of transmission of pathogenic *Mycobacterium* species from animals to humans, and conversely, were traced. The degree of their spread in the natural landscapes depends on soil-climatic conditions and vertical zones.

Key words: mycobacterial environment, area, species, habitat, abiotic and biotic factors.

Многие патогенные и потенциально патогенные бактерии способны существовать и активно размножаться не только в организме хозяина, но и в объектах внешней среды – в почве, в воде, на растительных субстратах [24, 38, 44]. Этим микроорганизмам необходимо адаптироваться к новым условиям существования, качественно различающимся не только питательными субстратами, но и всем комплексом биотических и абиотических факторов.

Микобактерии проявляют адаптационную изменчивость в виде поли- и плеоморфизма, L-трансформации, что выражается изменением синтеза межклеточного матрикса и образованием массивного покрова липидной природы, обладающего высокой устойчивостью к воздействию абиотических и биотических факторов окружающей среды. При этом при пониженных температурах синтез миколовых кислот и корд-фактора клетками уменьшается. Высокие температуры, напротив, вызывают увеличение синтеза миколовых кислот и корд-фактора.

Одними из основных факторов внешней среды, обуславливающих изменчивость кислотоустойчивых микобактерий, следует считать ультрафиолетовые лучи и космические излучения, высокую температуру и влияние воды. В проявлениях изменчивости микобактерий особый интерес представляет переход в микро-, L- и некислотоустойчивые формы [4, 40, 41]. Многочисленными исследованиями доказано, что антибактериальные препараты, краски, кислоты и другие химические вещества являются мутагенными факторами для

туберкулезных микобактерий, вызывая при этом у культур появление пигмента, образование коротких палочек, интенсивное возникновение зернистых форм, потерю кислотоустойчивости и приобретение других свойств. L-формы микобактерий возникают вследствие изменения структуры клеточной стенки, в результате чего микобактерии приобретают сферическую форму, покрытую цитоплазматической мембраной [6].

Способность различных микроорганизмов образовывать *in vivo* L-формы и близкие к ним варианты под влиянием антибиотиков и других факторов, длительное их персистирование в условиях макроорганизма и, главное, способность реверсировать в исходные бактериальные виды требуют ревизии наших взглядов на роль разных форм существования возбудителей инфекционной патологии. По-видимому, в процессе симбиотических отношений между макро- и микроорганизмами возникают разнообразные физиологические предпосылки адаптационной изменчивости как возбудителя, так и ответных тканевых реакций организма.

Эволюцию микобактерий от предковых форм рассматривают как процесс усложнения состава и структуры химических соединений (липидов), локализующихся в клеточной стенке, что позволяет возбудителю туберкулеза развиваться во многих экосистемах, зачастую при неблагоприятных условиях обитания. Полагают, что предками микобактерий были прокариоты, сходные с родококками. В процессе эволюции они приобрели более

сложный каркас клеточных стенок и ряд дополнительных липидов (сульфолипиды и длинноцепочечные жирные кислоты), обуславливающих патогенность многих видов [57, 61].

Адаптационные механизмы, которыми обладают патогенные микобактерии, позволяют им длительно выживать и циркулировать в окружающей среде, что обуславливает особое санитарное и эпидемиологическое значение возбудителей туберкулеза. Нетуберкулезные микобактерии имеют более широкое распространение в окружающей среде – воде, почве, воздухе, на растениях, в местах обитания животных, продуктах растительного и животного происхождения, и их часто выделяют из образцов клинического материала.

Микобактерии туберкулеза обладают большой устойчивостью к действию холода, тепла, физических и химических факторов, влаги и света. Они переносят высокие и низкие температуры, сохраняя при этом более года патогенные свойства, а в темноте и без доступа солнечного света – еще дольше. Следует отметить, что устойчивость патогенных видов микобактерий во внешней среде относительно ниже, чем у сапрофитов, способных быстро адаптироваться в условиях внешней среды [3].

Оптимальная температура роста патогенных микобактерий 37-38°C, а *M. avium* – 40-42°C, т. е. температура теплокровных (в том числе человека) и птиц. При температуре ниже 27°C и выше 42°C эти микобактерии не растут на питательных средах. Температурный диапазон атипичных и сапрофитных микобактерий весьма широк. Так, например, отдельные штаммы *M. phlei* и *M. fortuitum* выделены из почв при 47,5°C, а *M. smegmatis* – при 52°C, что связывают с существованием термоустойчивых форм данных видов, широко распространенных в природе, поэтому особую опасность для распространения туберкулезной инфекции представляют условия высоких температур [28, 54].

Высушенные культуры микобактерий туберкулеза значительно более устойчивы к высоким температурам. Считают, что степень устойчивости туберкулезных микобактерий к высоким температурам не является постоянным признаком и носит штаммовый характер, поскольку оказывается зависимой от возраста культуры и наследственных качеств. Даже после 2-часового пребывания в термокамере при 80°C и 60%-ной влажности одеяла и белье больных туберкулезом людей сохраняли инфекционность в отношении морских свинок [12].

Не меньшую устойчивость микобактерии проявляют к низким температурам. Их суспензия в физиологическом растворе при близкой к нулю температуре сохраняла жизнеспособность в течение 310-330 сут. Температура жидкого воздуха (-180°C) не убивает их в течение нескольких недель. Микобактерии сохраняют жизнеспособность даже при температуре жидкого гелия (-269...-262°C). Многие штаммы (патогенные и непатогенные) микобакте-

рий, высушенные в вакууме, оставались жизнеспособными в течение 18 лет [55].

В молоке и сливках, замороженных до -8°C, микобактерии гибнут через 120 дней. В гниющих легких трупа крупного рогатого скота, зарытого в землю, они гибнут через 167 дней, а в пораженных органах сохраняют жизнеспособность до 502 дней, в мокроте – 5-6 мес., а в высушенном состоянии и в комнатных условиях – 4 мес. При воздействии на инфицированную мокроту рассеянного света они гибнут через 1-1,5 мес. В легочной слизи крупного рогатого скота на пастбище летом они сохраняются до 2, зимой – до 5 мес. В сухих фекальных массах, находящихся в затемненном месте, погибают через 126 дней, тогда как на солнце срок жизнеспособности сокращается до 5 ч. Вместе с тем известны данные о том, что в фекалиях животных, находящихся под действием солнца, дождя, замораживания и оттаивания в течение года, культура туберкулезных микобактерий не отличалась от исходной, за исключением снижения патогенности, через 587 дней [25].

Установлено, что при низких температурах (+4°C) клеточные стенки и продуцируемые ими экзопродукты содержат больше ненасыщенных кислот с короткой углеродной цепью (C10-C12), что объясняется адаптацией клеток к изменениям температуры окружающей среды [60]. Считают, что синтез ненасыщенных кислот способствует сохранению проницаемости и текучести мембран и контролируется на уровне плазмид. Такая температурная адаптация имеет исключительное значение для выживания клеток [34].

M. bovis под прямыми солнечными лучами погибают через 38 ч. Летние солнечные лучи обезвреживают микобактерии через 30 мин, весенние – через 1 ч, зимние – через 2 ч, а ультрафиолетовые – через 2-3 мин [39].

Большие расхождения в данных исследователей, вероятно, связаны с неодинаковой силой солнечного света на различных географических широтах, где выполняли подобные исследования, определяемые степенью облачности, временем года и многими другими обстоятельствами.

Почва представляет собой биокосную систему, в которой благодаря деятельности микроорганизмов разлагается органическое вещество, высвобождается энергия, изменяется состав почвенного раствора, разрушаются минералы, происходит сложная миграция химических элементов из нижних горизонтов в верхние и в обратном направлении [35]. Естественно, в зависимости от создавшихся условий до момента ее исследования на выделение микобактерий определяют расходящуюся в широких пределах частоту индикации отдельных видов в различных почвах. Выживаемость микобактерий туберкулеза и сохранение вирулентных свойств в различных почвах зависят

от почвенно-географических, климатических и сезонных особенностей.

Из проб почвы выделены практически все известные виды микобактерий. Особенно часто выделяются быстрорастущие *M. phortuitum* из проб глинистых почв [62]. Более чем из половины образцов почв лесостепи и степи Украины (серые оподзоленные, черноземы, черноземы малогумусные и южные) изолировали *M. smegmatis*, реже *M. phlei* и *M. fortuitum*. Из нефтеносных почв западных областей Украины и почв, вблизи газовых скважин, изолировали *M. sphagni*. [9, 27].

В стерильной почве и в вытяжках из нее при температуре 37,5-38,5°C микобактерии не только сохраняют свою жизнеспособность, но и могут размножаться [16].

M. avium выживают в почвах Сибири, не изменяя своей вирулентности, до 12 мес. и более [36]. В почвах Омской области на глубине 15 см в осенне-зимний период *M. bovis* сохраняли вирулентность до 4 мес., а жизнеспособность – до 15 мес. На глубине 5 см в летний период эти же микобактерии сохраняли вирулентные свойства до 3 мес., а *M. avium* – до 4 мес. [15]. В мерзлотных почвах Якутии *M. bovis* и *M. avium* сохраняли жизнеспособность и вирулентность на поверхности почвы в течение 12 мес., на глубине 5 см – 27 мес. и на глубине 10-20 см – 3 года. *M. bovis*, внесенные в почву поверхностно и на глубину 10 см, сохраняли вирулентность в течение 26 мес. при климатических условиях Таджикистана. В нижележащих слоях почвы микобактерии сохраняют жизнеспособность дольше, чем в поверхностных слоях. При таких условиях *M. avium* сохраняли жизнеспособность до 4 лет [49].

В зависимости от предельных сроков выживания в дерново-подзолистой супесчаной почве (*M. tuberculosis* – 3 мес., *M. bovis* – 5 мес., *M. avium* – до 18 мес.) повторно изолированные культуры микобактерий заметно отличаются от исходных как морфологическими, так и вирулентными свойствами [13].

Большое количество микобактерий изолировали из всех образцов почвы хвойных лесов, в связи с чем их рассматривают как частую среду обитания данных микроорганизмов во внешней среде [56].

При изучении изменений, происходящих с *M. tuberculosis* в образцах почвы, содержащей различные количества тяжелых металлов (20-30 г/т меди; 30-40 г/т хрома; 40-50 г/т никеля; 50-70 г/т цинка; 40-50 г/т свинца; 300-1 000 г/т марганца), обнаружили их переход в L-формы, способные реверсировать в нормальные клетки, которые могут вызывать развитие специфических изменений у морских свинок [45].

Частота индикации микобактерий из проб почвы зависит от ее заселенности микроорганизмами-антагонистами и микроорганизмами-сим-

бионтами. Так, в почвах, обсемененных *Bacillus mycoides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и грибами рода *Aspergillus*, обнаружили наименьшее количество микобактерий [2, 47], тогда как в ассоциации с дрожжами *Rhodotorulla glutini* даже *M. tuberculosis* могут длительно храниться в почвенном покрове (7 мес.), не теряя биологические свойства и вирулентность [46]. Показано, что в ассоциациях с дрожжами *M. tuberculosis* не только ускоряет свой рост на питательных средах, но даже способны развиваться непосредственно в дрожжевых клетках, демонстрируя тем самым патогенные свойства [22]. На этой основе разработана новая питательная среда для выделения и выращивания микобактерий, одним из составляющих ингредиентов которой является аутолизат дрожжей *S. cerevisiae* [30].

M. bovis длительно сохраняют жизнеспособность в глинистых засоленных почвах (до 23 мес.) и могут быть вынесены на поверхность произрастающими растениями [10, 11].

Количественный и видовой состав микобактерий в почвах различных ландшафтов неравномерен. Так, из 64% образцов глинистых почв, отобранных из разных штатов США, выделили *M. fortuitum*, тогда как в образцах почв Японии в 60,5% случаев изолировали *M. aqri* и только в 1,5% случаев – *M. fortuitum* [62].

Прослежена зависимость распространенности микобактерий в почве от вертикальной поясности. Из проб почвы равнинной зоны в 25% случаев выделили микобактерии, среди которых более 80% составляли виды, отнесенные ко II и IV группам по классификации Раниона (*M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. aqri*). Они также были выделены из 22,5% образцов почв предгорной зоны (в основном быстрорастущие, нефотохромогенные), из проб почвы горной и высокогорной – в 2-3 раза меньше. Вместе с тем количество и разнообразие микобактерий в почвах пастбищ оказались зависимыми от степени интенсивности их использования для выпаса. Чем больше занавожена почва, тем чаще в ней обнаруживали микобактерии. Унавоженные почвы пахотных земель, огородов и садов больше заселены микобактериями IV группы по классификации Раниона, в основном *M. smegmatis* и *M. fortuitum* [32]. Имеются сообщения о том, что туберкулезные микобактерии в почве могут оставаться жизнеспособными более 2 лет, на глубине 5-12 см – до 4 лет [19, 20], а *M. avium* в унавоженной почве – до 9 лет [50].

Наиболее устойчивыми к почвенным условиям оказались *M. intracellulare* и *M. gordonae*. В нестерильной почве на глубине 15 см быстрорастущие микобактерии выживают 11-15 мес., скотохромогенные – 19 мес. Учитывая повсеместность распространения атипичных микобактерий, считают, что их следует рассматривать как нормальную (аутохтонную) почвенную микрофлору [14].

Микобактерии, способные усваивать высшие газообразные гомологи метана, выделены из почв нефтеносных районов и вблизи газовых скважин, а *M. cuneatum* изолировали даже из образцов нефти и керн [59].

Вода также является одним из лимитирующих факторов окружающей среды, действующим на микроорганизмы. Туберкулезные микобактерии находили живыми через 150 дней после внесения в воду, а *M. avium* – через 18 мес. В сточных водах они сохраняются в течение 11-15 мес., в речной воде – 70 дней, в водопроводной воде – 5 мес., в проточной воде – свыше года [13, 39].

На выживаемость микобактерий в воде большое влияние оказывают солнечный свет и температура. Установлено, что при хранении воды в летнее время под воздействием солнечных лучей (на открытом воздухе) микобактерии туберкулеза птичьего вида выживают не более 12 дней, а в темноте при комнатной температуре – 23,5 мес. [23].

Частота нахождения микобактерий и видовой состав в пробах воды зависят от источников происхождения. По разным данным литературы, микобактерии обнаружили: в питьевой водопроводной воде (*M. kansasii*, *M. gordoniae*, *M. scrofulaceum*, *M. cyitae*, *M. fortuitum*, *M. austroafricanum*); в воде плавательных бассейнов (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. gordoniae*, *M. flavescens*, *M. scrofulaceum*, *M. terre*, *M. fortuitum*, *M. aurum*, *M. parafortuitum*); в морской воде (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*); в пресной воде (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*); в аквариумной воде (те же, что и в питьевой воде); в горячих источниках (*M. kansasii*, *M. marinum*); в речной воде (*M. gordoniae*, *M. intracellulare*); в дождевой воде (*M. intracellulare*); в загрязненной нефтью воде (*M. intracellulare*, *M. fortuitum*) [7, 43, 51, 53, 58, 62].

Из 59 проб воды, отобранных из различных источников (речная, артезианская, геотермальная, водопроводная, стоячих водоемов), в среднем в 13,6% случаев выделили *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. intracellulare*. С наибольшей частотой (22,2%) их изолировали из проб воды стоячих водоемов. *M. marinum* была обнаружена в геотермальной воде с температурой на выходе 54°C. Следует отметить, что геотермальная вода, содержащая 5,2 г/л минеральных солей, оказывала стимулирующее влияние на рост и размножение микобактерий. Разработанная на основе геотермальной воды питательная среда оказалась наиболее эффективной в сравнении с традиционно используемыми в бактериологии туберкулеза [33].

Растительность занимает промежуточное положение в цепи передачи микобактерий из почвы человеку и животным. Среди эпифитной микрофлоры микобактерии являются редкими поселенцами, поскольку они не находят на растительных покровах необходимых условий обитания. Выделения некоторых растений оказывают даже пода-

вляющее рост и развитие микобактерий влияние (например, *Pinus silvestra*). Именно поэтому противотуберкулезные санатории стараются размещать в сосновых борах.

В литературе сравнительно редко встречаются работы, посвященные определению количественного и видового состава микобактерий в филлосфере. Имеющиеся данные подтверждают, что микобактерии могут быть вынесены из почвы растущими растениями и чаще всего их обнаруживают на покровах низкорослых или стелющихся по почве трав, на корнях, корнеплодах и овощах.

Только в 4 из 102 проб овощей и зелени (томаты, огурцы, картофель, укроп, петрушка) удалось изолировать в основном *M. terre*. Очень редко обнаруживали в глубине тканей корнеплодов и овощей, что указывает на возможность их проникновения через корневую систему растения и движения по направлению тока жидкости вверх по кроне [32].

В растительных кормах обнаруживают больше микобактерий. Вероятно, обсеменение в этом случае происходит в процессе кормопроизводства (уборка урожая, сенокошение, силосование и т. д.), поскольку в это время, с одной стороны, многократно увеличивается прямой контакт филлосферы с почвой, а с другой – многие атипичные микобактерии способны расти и даже размножаться на мертвой растительной ткани.

Наибольшее число атипичных микобактерий обнаружили в кукурузном силосе (25,9%), сене разнотравном (17,6%), в соломе (13,3%) и в комбикорме (10,5%). Частота выделения и видовой состав микобактерий зависят от вертикальной поясности ландшафта, где они заготовлены [31].

В 25% случаев выделили микобактерии из объектов внешней среды и в 17,6% – из кормов в свиноводческих хозяйствах Хорватии [53].

Навоз является защитной средой для микобактерий туберкулеза от воздействия неблагоприятных факторов. Мнения авторов в отношении сроков выживаемости микобактерий в навозе сильно расходятся. Вероятно, такое положение связано с тем, что исследования проводили в отличающихся природно-климатических зонах и при различных условиях хранения и его происхождения. Так, например, в подстилочном навозе в условиях Центральной зоны страны микобактерии сохраняются более 7 мес., а в жидком навозе – 475 дней. В Таджикистане в навозной жиже на открытом воздухе под воздействием рассеянного света *M. bovis* сохраняет вирулентность до 280 дней [49]. В глубокой несменяемой подстилке из древесных опилок и стружки, находящейся непосредственно на земле в неотапливаемом помещении, *M. avium* сохраняют вирулентность 9,5 года [48]. *M. bovis* в опилках сохраняли вирулентность при температуре 5 и 20°C – 4-11 мес., а *M. avium* – 3 мес.; продолжительность выживания у *M. bovis* – 16 мес., у *M. avium* – 18 мес. В глубокой подстилке из измельченных стержней

кукурузы *M. avium* сохраняют жизнеспособность 12 мес. [23].

В навозе на глубине 0,5-1,0 см *M. avium* выжили в течение 15 сут в навозе из торфа и конских фекалий – 8 мес. Они оставались жизнеспособными в навозе с соломенной подстилкой и гниющих материалах около года, а в условиях Сибири – до 7 лет, в сточных водах – 15 мес. [21].

Разнообразен видовой состав микобактерий, выделенных из проб навоза. При исследовании 126 проб навоза, взятых из различных хозяйств (в условиях Дагестана), были выделены: один штамм *M. tuberculosis*, 4 штамма – *M. bovis*, 5 штаммов микобактерий I, один штамм – III и 11 штаммов – IV группы по классификации Раниона [32].

В продуктах животного происхождения микобактерии удерживаются различное время. По одним данным, в молоке они гибнут в течение 305 дней, а по другим (в скисшем молоке), инактивируются через 2 нед. [39]. В молоке, хранящемся в холодильнике, *M. bovis* сохраняли жизнеспособность до 240-280 дней [50]. При обеззараживании молока инфракрасным электронагревом *M. bovis* теряли вирулентность и жизнеспособность при 75°C за 1 мин, а *M. tuberculosis* и *M. avium* при 77-80°C – через 30 с. При нагревании молока до 85°C *M. bovis* погибают в течение 30 мин, при 90°C – через 4 мин, а при кипячении – через 3 мин [21]. При исследовании 150 проб молока выделили один штамм *M. bovis*, один штамм – I, 2 штамма – II, 2 штамма – III и 7 штаммов – IV групп по классификации Раниона [32]. В свежем масле при 4°C микобактерии сохраняются до 10 мес., а в соленом – при обычной температуре погибают через 10 дней. В твердых сырах живых микобактерий обычно не обнаруживают, а в других видах сыров могут сохраняться до 260 дней. В замороженном мясе микобактерии остаются жизнеспособными до одного года, а в соленом мясе – 1,5 мес. [8]. Сравнительно более широко изучены микобактерии, выделенные из биоматериалов, полученных от сельскохозяйственных животных, больных туберкулезом или сенсibilизированных к туберкулину, аналогичного материала от диких животных и клинических образцов. Такое положение не представляется удивительным, поскольку диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза в конечном итоге связаны с выделением и идентификацией изолированных культур. Есть основания полагать, что количественный и видовой состав выделенных из биоматериалов культур сопоставим с аналогичными результатами, полученными при идентификации штаммов, изолированных из проб почвы, растительности, воды, кормов и других объектов внешней среды, снятых в пределах определенных ландшафтов.

От реагировавшего на туберкулин крупного рогатого скота в Эстонии выделены микобактерии комплекса *avium-intracellulare* в 64% случаев, *M. scrofulaceum* – 10,4%, *M. gastri* – в 6,6%,

M. phlei – в 5,2%, *M. gordonae* – в 3,9% и *M. fortuitum* – в 63,9% случаев. От свиней в большинстве случаев (92,5-95%) выделяли микобактерии комплекса *avium-intracellulare* [26].

Около 90% культур, выделенных из биоматериалов от свиней и больных микобактериозом людей в Латвии, составлял комплекс *avium-intracellulare*. Аналогичные результаты получены в условиях Литвы. Однако исследования, проведенные в Белоруссии, показали иную картину. Из материала, отобранного от свиней с туберкулезоподобными изменениями во внутренних органах, чаще всего (90%) изолировали нефотохромогенные и лишь в 8,1% случаев – быстрорастущие микобактерии [8, 42].

В Западном полесье Украины из биоматериалов от животных чаще всего (в 60,7% случаев) выделяли нефотохромогенные, затем скотохромогенные (31,2%) и реже – быстрорастущие микобактерии (8,1%). В зоне степи и лесостепи в таком же материале в большинстве случаев обнаруживали быстрорастущие (*M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. vacce*), затем нефотохромогенные и реже всего скотохромогенные микобактерии. В Харьковской и Ровенской областях Украины в основном выделяли скотохромогенные (*M. scrofulaceum*, *M. gordonae*), реже быстрорастущие и меньше всего нефотохромогенные (*avium-intracellulare*, *M. gastri* и *M. triviale*) виды [8, 17].

Из проб биоматериалов сенсibilизированного крупного рогатого скота чаще всего выделяли культуры микобактерий, относящиеся к группе нефотохромогенных, затем быстрорастущих и реже всего скотохромогенных микобактерий [1].

В 64,2% случаев от крупного рогатого скота в Пензенской области выделили быстрорастущие микобактерии (*M. fortuitum*, *M. phlei*). Затем, по частоте, следовали микобактерии комплекса *avium-intracellulare* (28,6%) и редко встречались скотохромогенные (*M. scrofulaceum*, *M. gordonae*) виды [18].

В Сибири и на Дальнем Востоке крупный рогатый скот чаще сенсibilизируется *M. fortuitum* и *M. smegmatis* (15,4% случаев) и значительно реже (2,6%) микобактериями комплекса *avium-intracellulare* [5].

Из биоматериалов реагировавшего на туберкулин крупного рогатого скота в Республике Дагестан выделили 44 штамма (17,6%) микобактерий, в числе которых идентифицировали: одну культуру *M. tuberculosis*, 12 – *M. bovis*, 13 – II, одну – III и 12 – IV групп по классификации Раниона [29].

Широта ареала микобактерий не заканчивается только на сельскохозяйственных животных. Они выделены из органов и тканей многих тепло- и холоднокровных животных, насекомых. Кроме возбудителей туберкулеза, которым свойственно преимущественное поражение определенного вида животных и человека, атипичные виды микобактерий были изолированы из биологиче-

ского материала: оленей (*M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. terre*); рыб (*M. marinum*); обезьян (*M. scrofulaceum*, *M. simie*); морской свинки (*M. flavescens*); крупного рогатого скота (*M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. vacce*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. paratuberculosis*, *M. xenopei*); свиней (*M. scrofulaceum*, *M. paratuberculosis*, *M. porcinum*, *M. triviale*, быстрорастущие IV группы по классификации Раниона); птиц (*M. scrofulaceum*, *M. intracellulare*); овец (*M. scrofulaceum*, *M. paratuberculosis*); насекомых (*M. intracellulare*); кабанов (*M. terrae*); муфлонов (*M. terrae*); ламантин (*M. chelonae*, *M. abscessus*); аквариумных рыб (*M. chelonae*, *M. abscessus*); цыплят (*M. chitae*); дождевых червей (*M. bovis*); полевых мышей (*M. terrae*); диких голубей (*M. intracellulare*) и т. д. Следует также отметить, что из клинических образцов выделены представители практически всех групп по классификации Раниона и все облигатно патогенные микобактерии [7, 8, 32, 49, 51, 53, 58, 62].

Заключение

Таким образом, условия среды определяют интенсивность обитания того или иного вида микобактерий в определенных ландшафтах и их циркуляцию в макроорганизме. На воздействие различных элементов среды как у макро-, так и у микроорганизмов проявляется ответная реакция, что послужило основой разработки учения о «лимитирующих факторах». Это понятие применимо не только к необходимым для жизнедеятельности микобактерий химическим элементам, но и ко всем другим экологическим факторам (температура, влажность, условия аэрации и т. д.). Минимум и максимум интенсивности фактора определяют пределы выносливости вида. За этими пределами в силу резко выраженных экстремальных условий, не переносимых микроорганизмом, существование вида невозможно. Наиболее благоприятен для вида оптимум интенсивности экологического фактора, обычно срединное положение. Это положение значительно уже, чем пределы выносливости вида. В то же время характер и механизмы взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом также многообразны и играют решающую роль в жизни и эволюции многих видов бактерий, являющихся важным экологическим фактором, определяющим многие стороны эволюционных изменений человека и животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтерякова Т. И., Рубцова И. Н., Макаров Ю. А. Персистенция микобактерий в организме крупного рогатого скота // Пробл. туб. – 1982. – № 11. – С. 59-62.
2. Ваксман З. А. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. – М.: Иностранная литература, 1947. – 392 с.
3. Василев В.Н. Микобактериозы и микозы легких. – София: Медицина и физкультура, 1971. – 382 с.
4. Вейсфейлер Ю. Биология и изменчивость микобактерий туберкулеза и атипичных микобактерий. – Будапешт, 1975. – 327 с.
5. Донченко А. С., Донченко В. С. Туберкулез крупного рогатого скота, верблюдов, яков, овец и пантовых оленей. – Новосибирск, 1994. – 353 с.
6. Земскова З. С., Дорожкова И. Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. – М., 1984. – 220 с.
7. Ильина Т. Б., Данко Ю. Ю., Урбан В. П. Распространение потенциально патогенных и сапрофитных микобактерий в природе и среди домашних животных / Сб. науч. труд. Ленингр. вет. инст. – 1982. – № 72. – С. 46-52.
8. Кассич Ю. Я. Туберкулез животных и меры борьбы с ним. – Киев: Урожай, 1990. – 303 с.
9. Квасников Е. И., Нестеренко О. А., Панченко Л. П. Быстрорастущие бактерии рода *Mycobacterium Lehman* и *Neumann*, выделенные из почв Украины // Биол. науки. – 1974. – № 11. – С. 96-101.
10. Кисленко В. Н. Выживаемость микобактерий туберкулеза бычьего типа в почве пастбищ // Ветеринария. – 1972. – № 6. – С. 48-50.
11. Кисленко В. Н. Экология *M. bovis* и *M. avium* в почве / Матер. науч.-практ. конф. факулт. ветер. медицин. НГАУ «Актуальные вопросы ветеринарии». – Новосибирск, 2001. – С. 41-46.
12. Клебанова А. А. К вопросу о влиянии физических факторов на жизнеспособность БК // Вопр. туб. – 1931. – № 2. – С. 202-204.
13. Козлов В. С. Биологические свойства микобактерий разных видов, выделенных из почвы // Пробл. туб. – 1982. – № 3. – С. 65-68.
14. Колычев Н. М. Характеристика микобактерий, изолированных из объектов звероводческих и животноводческих ферм / Сб. науч. тр. Сиб. НИВИ. – 1976. – Вып. 2. – С. 47-55.
15. Колычев Н. М., Сухотина В. П. Дезинфекция почвы при туберкулезе // Ветеринария. – 1983. – № 4. – С. 22-23.
16. Колычев Н. М. О сохранении вирулентности микобактерий во внешней среде // Ветеринария. – 1987. – № 5. – С. 29-32.
17. Кочмарский А. Изменчивость разных типов микобактерий и их роль в эпизоотологии туберкулеза / Сб. Ветеринария. – Киев, 1974. – Вып. 38. – С. 12-18.
18. Кудяков В. Сенсibiliзирующие и патогенные свойства атипичных быстрорастущих микобактерий в опытах на морских свинках // Бюллетень ВИЭВ. – 1983. – Вып. 51. – С. 10-11.
19. Кузин А. И. Оздоровление животноводческих хозяйств от туберкулеза. – М.: Россельхозиздат, 1982.
20. Кузин А. И. Оздоровление животноводческих хозяйств от туберкулеза. – М.: Россельхозиздат, 1987. – 182 с.
21. Кузин А. И. Туберкулез сельскохозяйственных животных и его профилактика. – М.: Россельхозиздат, 1992. – 189 с.
22. Лазовская А. Л. Способ определения обсемененности патогенными микобактериями объектов окружающей среды // Патент 2115734. РФ. МПК 6С12.
23. Левченко И. Д. Изучение выживаемости микобактерий туберкулеза птичьего типа в почве, воде, помете и глубокой подстилке: Автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук. – Харьков, 1965. – 21 с.
24. Литвин В. Ю., Гинсбург А. Л. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. – М.: НИИЭиМ, 1998.
25. Макковейская А. И. О стойкости туберкулезных палочек в фекасе и органах крупного рогатого скота // Сов. ветер. – 1939. – № 7.
26. Мартма О. В. Современное состояние проблемы атипичных микобактерий в ветеринарии // Ветеринария. – 1982. – № 5. – С. 22-24.

27. Нестеренко О. А. Систематика нокардоподобных и коринеподобных бактерий: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Киев, 1982. – 49 с.
28. Нестеренко О. А., Квасников Е. И., Ногина Т. М. Нокардоподобные и коринеподобные бактерии. – Киев: Наукова думка, 1982. – 333 с.
29. Нуралинов Р. А., Устаров Р. Д. Идентификация микобактерий, выделенных из биоматериалов / Тез. докл. Междунар. конф. к 35-летию ПЗНИВИ. – Махачкала, 1998. – С. 44.
30. Нуралинов Р. А., Вердиева Э. А., Гаргацов А. А. Влияние качественного состава питательной среды на выделение и культивирование микобактерий, нокардий и родококков / Тез. докл. «Разработка и производство диагностических сухих питательных сред и микротестсистем». – Махачкала, 1998. – С. 103-105.
31. Нуралинов Р. А., Вердиева Э. А. Микобактериальный пейзаж в животноводческих районах РД / Тез. докл. 3 н.п.к. «Актуальные проблемы туберкулеза». – ДГМА. – 2002. – С. 75-77.
32. Нуралинов Р. А., Халималов М. М. Микроорганизмы рода микобактериум в биогеоценозах РД // Вестник ДНЦ РАН. – 2004. – № 16. – С. 52-58.
33. Нуралинов Р. А., Казиахмедов З. А., Найманов А. Х., Овдиенко Н. П. Питательная среда для выделения и выращивания микобактерий // Сиб. вестник сельскохозяйственной науки. – 2005. – № 2. – С. 77-84.
34. Павлова И. Б., Банникова Д. А. Экологические аспекты существования и развития популяций микобактерий // Вет. патология. – 2004. – № 1-2. – С. 65-68.
35. Перельман А. И. Биокосные системы Земли. – М.: Наука, 1977. – 137 с.
36. Посохин Е. Г. Выживаемость туберкулезных бактерий птичьего типа в почве усадебных территорий / Сб. н.р. Сиб. НИВИ. – Вып. 4. – Новосибирск, 1952.
37. Прокофьева Н. И. Выживаемость микобактерий туберкулеза в почве и методы ее обеззараживания в условиях Якутии. Туб. крупного рогатого скота и меры борьбы с ним / Сб. н.т. Новосибирск, 1986. – С. 124-128.
38. Пушкарева В. И. Патогенные бактерии в почвенных и водных сообществах: Дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1994.
39. Ротов В.И. Туберкулез сельскохозяйственных животных. – Киев, 1978. – 238 с.
40. Рубцова И.Н. Изменение формы микобактерий в организме животных и их значение в бактериологической диагностике туберкулеза // Бюлл. ВИЭВ. – 1983. – Вып. 51. – С. 32-36.
41. Рудой Н. М. О мутагенном и бактерицидном действии ультрафиолетовых лучей на микобактерии туберкулеза // Пробл. туб. – 1970. – № 2.
42. Румачик И. И. Взаимосвязь выделения микобактерий из материала от реагирующего на туберкулин скота и объектов внешней среды / Межведомственный сборник. – Вып. 28. – 1990. – С. 47-51.
43. Рыбка Л. Н., Макаревич Н. М., Виноградова Р. Г. Нетуберкулезные микобактерии во внешней среде // Пробл. туб. – 1981. – № 7. – С. 57-60.
44. Сомов Г. А., Литвин В. Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. – Новосибирск: Наука, 1998. – С. 5.
45. Сорокина А. И., Катола В. М. Формы изменчивости микобактерий туберкулеза в почве пастбищ и загонов / Сб. н. тр., посв. 70-летию Дальз. НИВИ. – 2005. – С. 44-46.
46. Сорокина А. И., Кандыбина Т. В., Катола В. М. Влияние почв на морфофизиологические свойства *M. tuberculosis*, ассоциированных с дрожжами *Rhodotorulla glutinis* / Там же. – С. 47-49.
47. Шведова Н. И. Влияние микробов-антагонистов на микобактерии туберкулеза / Научные основы развития животноводства Зап. Сибири. Омск, 1997. – С. 65-66.
48. Щепилов Н. С., Кисленко В. Н., Львова Г. Ф. К вопросу выживаемости микобактерий туберкулеза в глубокой несменяемой подстилке у птиц, больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1971. – № 8.
49. Ярбаев Н. Туберкулез крупного рогатого скота в Республике Таджикистан: Автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук. – Новосибирск, 1993. – 38 с.
50. Ярных В. С. Санитарные мероприятия в системе противоэпизоотической защиты // Ветеринария. – 1985. – № 11. – С. 26-30.
51. Bonike R. The occurrence of atypical mycobacteria in the environment of man and animal // Exc. Med. Int. Congr. – 1966. – Vol. 37. – ser. 119. – P. 361-368.
52. Cvetnic Z., Kovacic H., Osepek M. Mycobacterien in der Umwelt und im Futter von Schweinen in Kroacian // Wien. Tierarzte. Monateschr. – 1998. – Vol. 85, № 1. – P. 18-21.
53. Dawson D. I. Potential pathogens among strains of mycobacteria isolated from house-dust // Med. J. Austr. – 1971. – Vol. 1. – P. 679-681.
54. Frey C., Hagan W. A. The distribution of acid-fast bacteria in soil // J. Infect. Dis. – 1931. – Vol. 49, № 6. – P. 497- 506.
55. Frobischer M., Klein G. C., Cummings. Preservation of mycobacteries by desiccation in vacuo // Amer. Rev. Tubercul. – 1949. – Vol. 60. – P. 621- 627.
56. Janowieck M. Atypowe pratki w patologii gruz licy ludzi i swerzst-met // Weter. – 1972. – Vol. 28, № 7. – P. 593-600.
57. Kuhller G. K., Taneja R., Kaur S., Verma I. N. Lipid composition and virulence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv // Amer. J. Exp. Biol. Med. Sci. – 1982. – Vol. 60, № 5. – P. 541- 547.
58. Roberts G. D. Mycobacteria and Nocardia In: Laboratory Procedures in Clinical // Microbiology New York etc. – 1981. – P. 365-406.
59. Seto N., Sakayanagi S., Jizuca H. C1-Compounds utilizers isolated from the oil and natural gas field in Japan // In. Microbial growth on C1-cjimpounds: Proc. I Intern. Simp. Tokio. – 1975. – P. 35-44.
60. Shleeva M. Formation and resuscitation of non-culturable cells of Rhodococcus rhodochrous and *Mycobacterium tuberculosis* in prolonged stationary phase // Microbiologi. – 2002. – Vol. 148, № 5. – P. 1581-1591.
61. Tsucamura M. Proposal of a new genus, Gordona, for slightly acid-fast orgfnisms occurring in sputa of patients with pulmonary disease and in soil // J. Gen. Microbiol. – 1971. – Vol. 68. – P. 15-26.
62. Wolinsky E., Rynearson T. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains // Amer. Rev. Respirat. Disease. – 1968. – Vol. 97. – P. 1032-1037.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нуралинов Рамазан Абдулвагабович

Дагестанский государственный университет,
доктор ветеринарных наук, профессор кафедры биологии
и биоразнообразия, заслуженный деятель науки
Республики Дагестан, заслуженный ветеринарный
врач Республики Дагестан.
E-mail: vagabovich@mail.ru

Поступила 24.06.2013

ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СПОНДИЛИТ У ВЗРОСЛЫХ (клинико-лучевые проявления)

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

TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN ADULTS (clinical and radiographic manifestations)

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

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

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

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

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

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

К концу первого десятилетия XXI в. эпидемиологическая обстановка по туберкулезу сохранила напряженность. Констатируется широкое распространение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), преимущественно множественной (МЛУ) [7]. Первичная лекарственная устойчивость уже в 2005-2007 гг. обнаружена у каждого третьего больного с впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ) [1]. В этих условиях первичное инфицирование или суперинфекция могут осуществляться штаммами МБТ, устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам. Ситуация с внелегочным туберкулезом (ВЛТ) принципиально не отличается от таковой с легочными процессами. Несоответствие между динамикой показателей заболеваемости легочным туберкулезом (ТЛ) и ВЛТ обусловлено недостатками диагностики и несовершенством регистрации этих больных [2-4, 7]. Число сочетанных (генерализованных) процессов, а priori подразумевающих наличие ВЛТ, в последние годы увеличи-

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

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

Материалы и методы

Проанализированы данные о 107 пациентах, оперированных в СПб НИИФ в 2007-2009 гг., частично в 2010 г., по поводу туберкулезного спондилита. Критерием включения в исследование послужили патоморфологическое подтверждение

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

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

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

ствует современной эпидемической ситуации. Анализ идентифицированной у 75 больных лекарственной устойчивости культур МБТ показал их следующее соотношение (рис.).

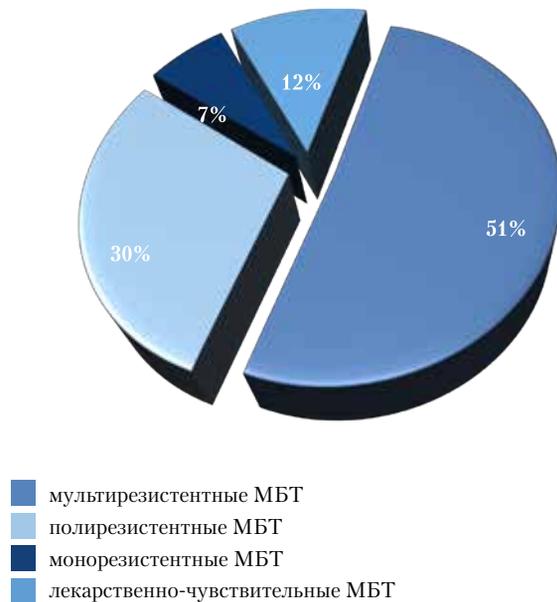


Рис. Структура лекарственной чувствительности у всех обследованных больных

Характеристика групп. В группе I преобладали мужчины (77,3%) в возрасте 18-65 лет, из них 77,3% – моложе 40 лет, 22,7% – старше 40 лет. Давность спондилита (по документам) в пределах 1-2 лет была у 56 (74,7%) больных, от 2 до 6 лет – у 19 (25,3%). Культура МБТ выделена из послеоперационного материала у 77,4% больных, ПЦР выполнена у 60 больных с подтверждением туберкулеза во всех случаях. ТЛ констатирован у 63 (84%) пациентов группы и был представлен туберкулезом ВГЛУ у 7,9% больных, диссеминированным туберкулезом – у 28,6%, очаговым – у 15,9%, инфильтративным – у 20,6%, фиброзно-кавернозным – у 15,9%, туберкулемы выявлены в двух случаях (3,2%), плевриты и эмпиемы – 7,9%. К моменту поступления в институт процесс в легких был активным у 73% больных: находился в фазе инфильтрации в 14,3% случаев, инфильтрации и распада (включая фиброзно-кавернозный) – в 50,8%. Текущие плевриты, эмпиемы имелись у 7,9% пациентов. Бактериовыделение (культура МБТ) констатировано в 49,2% случаев (табл. 1). У 27% больных туберкулезный процесс в легких находился в фазах рассасывания, уплотнения, обызвествления. К моменту диагностики спондилита у лиц 18-25 лет давность ТЛ (первичный комплекс, туберкулез ВГЛУ, плеврит) составляла от одного до двух с половиной лет, в остальных случаях – в основном 2-4 года. У 18 человек, заболевших ТЛ в 1996-2001 гг. в возрасте 22-45 лет,

Туберкулез легких и другие локализации ВЛТ у больных туберкулезным спондилитом

№	Признаки	Лекарственно-устойчивые, <i>n</i> = 75		Лекарственно-чувствительные, <i>n</i> = 32		Достоверность различия
1	Больные туберкулезом легких:	<i>n</i> = 63	84%	<i>n</i> = 27	84,3%	$p = 0,8101$ $\chi^2 = 0,058$
1.1	Фаза инфильтрации	9	14,3%	5	18,5%	$p = 0,848$ $\chi^2 = 0,036$
1.2	Фаза инфильтрации и распада; ФКТ	32	50,8%	2	7,4%	$p = 0,0005$ $\chi^2 = 12,093$
1.3	Текущие плевриты, эмпиемы	5	7,9%	0	0	
1.4	Бактериовыделение	31	49,2%	2	7,4%	$p = 0,0004$ $\chi^2 = 12,47$
1.5	Вместе все активные	46	73%	7	25,9%	$p < 0,001$ $\chi^2 = 15,421$
2	Рассасывание, уплотнение, обызвествление, включая ВГЛУ (неактивные)	17	27%	20	74,1%	$p = 0,0001$ $\chi^2 = 14,021$
3	ВЛТ других локализаций	19	25,3%	8	25%	$p = 0,836$ $\chi^2 = 0,043$

длительность его рецидивирующего течения составляла 6-11 лет, интервал между выявлением ТЛ и спондилитом – от 2 до 7 лет. В 14 (18,6%) случаях ТЛ диагностирован одновременно со спондилитом или после него. У некоторых из 11 больных без лучевых признаков ТЛ имелись сведения о плевритах в анамнезе. ВЛТ других локализаций (урогенитальный, костно-суставной) был у 19 (25,3%) человек, культура МБТ выделена у 7. Большинство больных группы I до поступления в институт получали противотуберкулезную терапию: треть из них – до 6 мес., большинство – 12-15 мес. При хроническом рецидивирующем течении процесса в легких противотуберкулезную терапию продолжали несколько лет прерывистыми курсами. Из больных I группы 92% были инвалидами 2-3-й степени, у 24% имелись гепатиты В и С, у 10,7% – ВИЧ-инфекция, 18,7% – находились местах лишения свободы.

Спондилит в группе I (табл. 2) был представлен ограниченными формами у 36 (48%) больных, распространенными – у 39 (52%). Преобладали поражения грудного и груднопоясничного отделов позвоночника (68%). Процесс, во всех случаях активный, проявлялся глубокой контактной деструкцией от 2 до 9 позвонков в одной или нескольких локализациях. В 40% случаев часть позвонков была разрушена субтотально, с формированием кифотической деформации. В 37,3% случаев процесс распространялся на дуги позвонков. Разрушение позвонков сопровождалось образованием секвестров в 86,7% случаев. Паравертебральные абсцессы были у 94,7% больных, интенсивность гранулематозного процесса обуславливала их продвижение в соседние анатомические зоны – забрюшинное пространство, малый таз и др. В 11 случаях гранулема прорастала в плевраль-

ную полость, в легкое – с формированием эмпиемы, бронхиальных свищей. Эпидуральные абсцессы выявляли в 69,3% случаев, спинальные расстройства (нижние спастические парализы, параплегии) имели более трети пациентов (37,4%). Спондилит у больных I группы, как правило, диагностировали поздно, на фоне выраженных осложнений, в 19 случаях – при неврологических расстройствах, степень выраженности разрушений вызывала сомнения в достоверности документированной давности заболевания. Поступление на хирургическое лечение чаще происходило в пределах первого года после выявления процесса, но были случаи длительной противотуберкулезной терапии (до 19-24 мес.) и ошибочной диагностики (от 1,5 до 4 лет).

В группе II преобладали женщины (62,5%). Возраст больных – от 25 до 74 лет (до 40 лет – 40,6%, старше 40 лет – 59,4%). По документам, давность спондилита в пределах 4-8 мес. была у 46,9% больных, большинство из них не получали противотуберкулезную терапию или получали в течение короткого времени. Давность процесса от 1,5 до 3 лет была у 50% больных, в одном случае – 6 лет. В 9 случаях диагноз поставлен на фоне спинальных расстройств. Проявления ЛТ констатированы у 27 (84,4%) больных (табл. 1), у 20 (74,1%) из них к моменту поступления в институт процесс (туберкулез ВГЛУ, очаговый, диссеминированный, инфильтративный) находился в фазе рассасывания, уплотнения, обызвествления. Отмечали остаточные проявления плевритов. Легочный процесс был активным и находился в фазе инфильтрации в 5 случаях, инфильтрации и распада – в 2, бактериовыделение (культура МБТ) констатировано у 2 больных. Таким образом, у 74% больных этой группы имела место умеренная активность про-

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

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

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

цесса в легких, отсутствие таковой или проявления последствий перенесенного процесса.

По данным статистического анализа, у больных с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ (группа II) активные формы ТЛ и бактериовыделение встречались достоверно реже, чем у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ (табл. 1). ВЛТ других локализаций (костно-суставной, почек) был у 6 (25%) больных, как и в группе I, культура МБТ выделена в 4 случаях. Сопутствующие гепатиты С или В имелись у 3 больных, в местах лишения свободы находился один больной.

Спондилит в группе II – с вовлечением от 1 до 6 позвонков, в 18 случаях был представлен ограниченными поражениями, в 14 – распространенными. Глубокую контактную деструкцию наблюдали у 62,5% больных, субтотальную – у 37,5%. Секвестры формировались у 71,3% (23) больных, дуги позвонков были вовлечены в деструкцию в 15,6% случаев. Паравертебральные абсцессы имелись в 96,9% случаев, эпидуральные – у 50% больных, глубокие неврологические расстройства – у 31,2%. Культура МБТ из послеоперационного материала получена у 62,5% больных, ПЦР МБТ – у 96,9%.

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

сивности распространения абсцессов в соседние с позвоночником анатомические области.

Обсуждение результатов

Полученные данные позволяют полагать, что спондилит, впервые возникший у лиц 17-25 лет, в обеих группах является проявлением осложненного течения первичного туберкулеза с развитием внелегочных очагов поражения. Такую возможность определяет достаточно небольшой интервал между выявлением первичных форм активного легочного процесса и спондилита, в большинстве этих случаев не превышающий 1-2 лет, при этом первичное инфицирование возможно лекарственно-устойчивыми МБТ. У лиц других возрастов I группы, при интервале между ТЛ и спондилитом в 2-3 года, вероятно их развитие на одной волне диссеминации в результате эндогенной реактивации или суперинфекции лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ. При развитии спондилита на фоне хронически текущего ТЛ, иногда с интервалом 5-7 лет, лекарственная устойчивость МБТ может быть обусловлена длительной и прерывистой противотуберкулезной терапией. В группе больных с поражениями, вызванными лекарственно-чувствительными МБТ, превалирование лиц старших возрастов с легочной патологией без признаков активности свидетельствует о преобладании эндогенной реактивации как причины развития спондилита с первичным инфицированием в прошлом лекарственно-чувствительными штаммами МБТ. Сохранению лекарственной чувствительности МБТ в ряде случаев могла способствовать краткость противотуберкулезной терапии.

Достоверных различий в проявлениях патологии позвоночника в условиях лекарственной устойчивости и лекарственной чувствительности МБТ, за исключением вовлечения в процесс дуг позвонков, не выявлено. Достоверно различаются проявления ТЛ с выраженной тяжестью процесса в условиях лекарственной устойчивости МБТ. Обращает внимание и высокий уровень социального неблагополучия пациентов группы I по сравнению с больными группы II.

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

Выводы

1. Туберкулезный спондилит, впервые возникший у лиц зрелого возраста, в настоящее время в 84% случаев сочетается с туберкулезом легких различной степени активности.

2. У больных с лекарственной устойчивостью МБТ процесс в легких в 73% случаев имеет активный характер, с бактериовыделением – в 49,2%.

3. В условиях лекарственной чувствительности МБТ активные процессы в легких составляют 25,9%, бактериовыделение – 7,4%.

4. Достоверных различий в проявлениях туберкулезного спондилита в условиях лекарственной устойчивости и лекарственной чувствитель-

ности МБТ не выявлено, за исключением частоты поражения дуг позвонков в I группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новиков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных с впервые выявленным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
2. Картавых А. А., Борисов С. Е., Матвеева М. В. и др. Туберкулез внелегочных локализаций по данным персональных регистров впервые выявленных больных // Туб. – 2009. – № 10. – С. 17-26.
3. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Ю. и др. Новые тенденции по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. – 2009. – № 10. – С. 27-31.
4. Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Гришко А. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 3-6.
5. Советова Н. А., Олейник В. В., Митусова Г. М. и др. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита взрослых // Пробл. туб. – 2001. – № 4. – С. 9-11.
6. Цибилова Э. Б., Сон И. М. Оценка достоверности показателя заболеваемости туберкулезом легких // Туб. – 2010. – № 4. – С. 57-63.
7. Шилова М. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу в РФ к началу 2009 г. // Туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Советова Нина Александровна

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,

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

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

E-mail: sovetova-na@mail.ru

Поступила 9.10.2013

ДИАГНОСТИКА РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

С. И. КАЮКОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА, Н. Л. КАРПИНА, О. В. ДЕМИХОВА

DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH RESPIRATORY ORGAN TUBERCULOSIS

S. I. KAYUKOVA, I. A. VASILYEVA, N. L. KARPINA, O. V. DEMIKHOVA

ФБГУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Приведено описание наиболее частых нарушений репродуктивного здоровья женщин, больных активным туберкулезом органов дыхания, в период их пребывания в стационаре. Токсическое влияние туберкулезной инфекции и длительный прием химиопрепаратов способствуют развитию ряда заболеваний женской половой сферы (воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов, нарушение менструального цикла), которые необходимо корректировать с помощью специализированного лечения и регуляции менструального цикла. Своевременная, рационально подобранная химиотерапия является профилактикой развития генитального туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, репродуктивное здоровье, воспалительные заболевания наружных и внутренних половых органов, нарушение менструального цикла.

The paper describes the most common reproductive health problems in women with active respiratory organ tuberculosis during their hospital stay. The toxic effect of tuberculosis infection and the long-term use of drugs favor the development of a number of female genital diseases (external and internal genital inflammatory diseases, menstrual irregularities) that should be corrected with specialized treatment and menstrual cycle regulation. The timely, rationally chosen chemotherapy prevents genital tuberculosis.

Key words: respiratory organ tuberculosis, reproductive health, external and internal genital inflammatory diseases, menstrual irregularities.

Проблема туберкулеза как в мире, так и в Российской Федерации остается весьма актуальной. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ такова, что с 2009 г. в России отмечается снижение заболеваемости (2010 г. – 76,9 на 100 тыс. населения; 2011 г. – 73 на 100 тыс. населения). На протяжении последних пяти лет стабильно снижается показатель смертности от туберкулеза (2010 г. – 15,3 на 100 тыс. населения; 2011 г. – 14,2 на 100 тыс. населения) [4].

Однако анализ половозрастной структуры больных туберкулезом за 1999-2011 гг. выявил рост заболеваемости среди женского населения (с 37,9 до 42,3 на 100 тыс. женского населения). При этом пик заболеваемости у женщин приходится на фертильный возраст – 25-34 года. Заболеваемость туберкулезом в этой возрастной группе за указанный период времени возросла с 70,6 до 83,9 на 100 тыс. населения [3, 4].

Активная туберкулезная инфекция в организме женщины и проводимая химиотерапия влияют на репродуктивную систему, вызывая ряд характерных нарушений. Данные немногочисленных исследований [1, 2] по этому вопросу свидетельствуют о развитии нарушений в гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе, биоценозе слизистых урогенитального тракта, реализации репродуктивной функции у женщин, больных туберкулезом органов дыхания,

поэтому детальное изучение репродуктивных нарушений, а также их своевременная коррекция в настоящее время представляют несомненную актуальность.

Цель исследования – изучить частоту и структуру репродуктивных нарушений у женщин, больных активным туберкулезом органов дыхания, в период их пребывания в стационаре.

Материалы и методы

За 2010-2012 гг. на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН обследовано 234 женщины. Выделено две группы: 1-я группа (основная) – 121 пациентка с активным туберкулезом органов дыхания, находившаяся на обследовании и лечении в условиях терапевтических, хирургических и консультативно-поликлинического отделений; 2-я группа (контрольная) – 113 здоровых женщин. Пациенткам было проведено общее и специализированное обследование: сбор анамнеза, осмотр, анализ данных рентгеномографических исследований органов дыхания, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма, микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование мокроты и менструальной крови, изучение уровня женских половых гормонов, ультразвуковое исследование

дование органов малого таза, цитологическое и молекулярно-генетическое исследование вагинального отделяемого.

Результаты и обсуждение

Анализ возрастного состава обследуемых показал преобладание женщин активного репродуктивного возраста в обеих группах ($30,3 \pm 2,5$ и $32,6 \pm 1,8$ года соответственно). Изучение социального статуса выявило преобладание служащих в 1-й группе – 78 ($64,5 \pm 2,1\%$) и 2-й – 103 ($91,2\%$). Среди пациенток с активным туберкулезом органов дыхания преобладали жительницы регионов Российской Федерации – 118 ($97,5 \pm 1,9\%$), в то время как в контрольной группе – женщины, проживающие в г. Москве и Московской области – 102 ($90,3 \pm 2,3\%$).

Изучили длительность течения и структуру клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациенток 1-й группы. Средняя продолжительность течения заболевания от момента выявления до госпитализации в стационар составила $1,9 \pm 0,8$ года. При этом установлено преобладание инфильтративной формы туберкулеза – 49 ($40,5 \pm 1,4\%$). Другие клинические формы распределялись следующим образом: множественные туберкулемы в фазе распада и обсеменения – 24 ($19,8 \pm 0,8\%$), фиброзно-кавернозная форма – 22 ($18,2 \pm 0,5\%$), очаговая форма – 17 ($14,0 \pm 0,1\%$), диссеминированная форма – 6 ($5,0 \pm 1,2\%$). Локализация туберкулезного процесса была следующей: поражение правого легкого – 62 ($51,2 \pm 3,1\%$), левого легкого – 34 ($28,1 \pm 1,4\%$), обоих легких – 26 ($21,5 \pm 0,9\%$). Течение туберкулеза органов дыхания у 13 ($10,7 \pm 0,5\%$) пациенток было осложнено развитием осложнений: туберкулезным плевритом – у 5 ($4,1 \pm 1,1\%$), казеозной пневмонией – у 4 ($3,3 \pm 0,9\%$), туберкулезом бронхов – у 2 ($1,7 \pm 0,6\%$), туберкулезом гортани – у одной ($0,8 \pm 0,2\%$) и неспецифической пневмонией – у одной ($0,8 \pm 0,2\%$).

Микробиологическое исследование мокроты установило наличие бактериовыделения у 56 ($46,3 \pm 2,1\%$) пациенток 1-й группы. В 28 ($23,1 \pm 1,6\%$) случаях регистрировали наличие ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) при молекулярно-генетическом исследовании мокроты, у 37 ($30,6 \pm 1,8\%$) женщин МБТ не выявили.

Исследовали частоту реактивации туберкулезного процесса у женщин 1-й группы, которая имела место в 24 ($19,8 \pm 1,5\%$) случаях. Интересно, что у 17 ($70,8 \pm 2,2\%$) пациенток обострение туберкулеза органов дыхания произошло на фоне состояний, связанных с беременностью (послеродовой и постабортный периоды, многократные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения).

Исследование времени начала менархе и становления менструального цикла не выявило суще-

ственных различий среди женщин обеих групп. Средний возраст начала менархе у пациенток 1-й и 2-й групп составил $13,4 \pm 0,6$ и $13,2 \pm 0,5$ года соответственно, длительность менструального цикла – $27,4 \pm 1,5$ и $27,2 \pm 1,4$ дня соответственно, продолжительность менструального кровотечения – $5,1 \pm 0,8$ и $4,9 \pm 0,5$ дня соответственно.

Анализ репродуктивных нарушений показал наличие высокой частоты воспалительных заболеваний наружных половых органов у женщин 1-й группы – 74 ($61,2 \pm 2,7\%$) при сопоставлении с пациентками группы сравнения – 35 ($30,9 \pm 0,6\%$) ($p \leq 0,001$). Все пациентки с воспалительными заболеваниями наружных половых органов были обследованы на наличие урогенитальных инфекций, которые обнаружены как в 1-й группе – 56 ($75,7 \pm 2,6\%$), так и во 2-й – 28 ($80,0 \pm 1,9\%$).

Структура урогенитальных инфекций у пациенток исследуемых групп различна. У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, наблюдали нарушение биоценоза слизистых наружных половых органов с преобладанием *Candida albicans* (67,9%) и *Gardnerella vaginalis* (41%). Повидимому, это связано с длительным (зачастую многолетним) приемом антибактериальных препаратов. Кроме того, отмечали наличие вирусных инфекций – *Herpes simplex virus* II типа, *Human papilloma virus* 16, 18, 31, 33-го типов (30%), активная персистенция которых является фактором риска развития тяжелых, деструктивных (иногда, злокачественных) процессов в шейке матки.

У женщин контрольной группы преобладали урогенитальные инфекции, которые чаще всего являются причиной заболеваний, передающихся половым путем – *Ureaplasma urealyticum* (43,8%), *Chlamidia trachomatis* (37,5%), *Mycoplasma genitalis* (25%).

Частота развития патологических состояний шейки матки у женщин 1-й и 2-й групп не имела статистически достоверной разницы – 51 ($42,1 \pm 1,6\%$) и 44 ($38,9 \pm 1,3\%$) соответственно. Однако в структуре патологических состояний шейки матки пациенток 1-й группы преобладали более тяжелые формы: псевдоэрозия с атипической зоной трансформации – 22 ($43,1 \pm 2,3\%$), «мозаичная» лейкоплакия – 20 ($39,2 \pm 1,6\%$), эндометриоз – 9 ($17,6 \pm 1,1\%$). Проведенная во всех случаях прицельная биопсия шейки матки позволила выявить наличие дисплазии различной степени выраженности в 32 ($62,7 \pm 2,4\%$) случаях. Патологические состояния шейки матки у женщин 2-й группы отличались меньшей тяжестью и выраженностью поражения эпителия. В структуре регистрировали: псевдоэрозию с неполной зоной трансформации – 23 ($52,3 \pm 2,8\%$), эндометриоз – 8 ($18,2 \pm 1,3\%$), простую лейкоплакию – 13 ($29,5 \pm 0,6\%$).

Нарушения в репродуктивной системе в виде воспалительных заболеваний внутренних половых органов наблюдали у пациенток, больных

туберкулезом органов дыхания, с более высокой частотой – 67 (55,4 ± 1,9%) по сравнению с женщинами контрольной группы – 26 (23,0 ± 1,2%) ($p \leq 0,001$). При этом у 31 (46,3%) женщины 1-й группы воспалительные заболевания внутренних половых органов обнаружили впервые в отличие от пациенток группы сравнения – 3 (11,5 ± 1,1%) ($p \leq 0,01$).

Клинические проявления воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин 1-й и 2-й групп были различными. Частота болевого синдрома у пациенток с туберкулезом органов дыхания была выше при сопоставлении с женщинами группы сравнения, но не имела статистически достоверной разницы – 40 (59,7 ± 2,3%) и 12 (46,2 ± 2,8%) соответственно. Однако женщины 1-й группы отмечали появление и выраженность болевого синдрома одновременно с активацией или реактивацией туберкулезного процесса, в то время как пациентки группы сравнения указывали на продолжительный (многолетний) характер болевого синдрома, имеющего сезонный характер.

У женщин с туберкулезом органов дыхания регистрировали высокую частоту пахового лимфаденита по сравнению с пациентками контрольной группы – 29 (43,3 ± 1,7%) и 1 (3,8 ± 0,1%) соответственно ($p \leq 0,05$), что указывало на системный характер воспалительного процесса.

Спаечный процесс в полости малого таза у женщин с туберкулезом органов дыхания регистрировали значительно реже, чем у пациенток контрольной группы – 11 (16,5 ± 0,2%) и 21 (80,8 ± 3,2%) соответственно ($p \leq 0,05$). При ультразвуковом исследовании органов малого таза регистрировали наличие воспалительного экссудата в позадиматочном пространстве в 2,5 раза чаще у пациенток 1-й группы по сравнению с женщинами 2-й группы – 19 (28,4 ± 1,1%) и 3 (11,5 ± 0,5%) соответственно ($p \leq 0,001$). Полученные данные позволяют предположить взаимосвязь активного туберкулеза органов дыхания с активным характером воспаления во внутренних половых органах как проявление системной воспалительной реакции с вовлечением лимфатической и кровеносной систем.

На фоне проводимой химиотерапии у женщин 1-й группы отмечали снижение выраженности болевого синдрома – 32 (80,0 ± 2,7%), уменьшение вплоть до исчезновения пахового лимфаденита – 21 (72,4 ± 2,1%), воспалительного экссудата в полости малого таза – 16 (84,2 ± 2,8%). Положительная динамика течения воспалительного процесса во внутренних половых органах на фоне противотуберкулезной терапии свидетельствует о возможной лимфо- и гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции из легких (грудная полость) во внутренние половые органы (полость малого таза), в связи с чем провели микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование менструальной крови.

Исследование менструальной крови у женщин 1-й группы выявило наличие МБТ при люминесцентной микроскопии лишь у одной (1,5%) женщины и ДНК МБТ при молекулярно-генетическом исследовании у 4 (6,0 ± 0,1%) пациенток. При бактериологическом посеве менструальной крови МБТ не выявлены. По-видимому, своевременная и рационально подобранная химиотерапия туберкулеза органов дыхания является профилактикой развития туберкулезного воспаления во внутренних половых органах. Однако женщин с наличием туберкулеза органов дыхания и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов необходимо в дальнейшем относить к группе риска по развитию генитального туберкулеза.

Изучение частоты нарушений менструальной функции у пациенток 1-й и 2-й групп показало отсутствие статистически достоверной разницы при их сравнении – 44 (36,4 ± 2,3%) и 41 (36,3 ± 1,7%) соответственно. Однако генез и длительность нарушений менструального цикла были различными. Так, у женщин, больных туберкулезом органов дыхания и страдающих нарушением менструального цикла, в 36 (81,8 ± 2,6%) случаях возникновение указанной дисфункции отмечали в период проведения массивной химиотерапии, что может свидетельствовать о токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на функцию яичников. При этом нарушение менструального цикла по типу опсоменореи (увеличение продолжительности цикла свыше 35 дней) регистрировали в 3,9 раза чаще – 28 (63,6 ± 2,4%), чем аменорею (отсутствие менструаций) – 7 (15,9 ± 1,3%) ($p \leq 0,01$). Исследование гормонального статуса у пациенток 1-й группы, страдающих нарушением менструального цикла, показало снижение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) до $2,5 \pm 0,4$ мЕд/л ($N = 2,8-11,3$ мЕд/л), эстрадиола до $68,0 \pm 0,8$ пг/мл ($N = 57-227$ пг/мл), повышение уровня пролактина до 872 мкМЕ/мл ($N = 136-999$ мкМЕ/мл).

Страдающим нарушением менструального цикла 24 (54,6%) пациенткам 1-й группы проводили его регуляцию с помощью оральной контрацепции – 8 (33,3%), гестагенов – 10 (41,7%) и растительных аналогов женских половых гормонов – 6 (25%). 20 (45,4%) пациенток от регуляции менструального цикла отказались. Через 3 мес. непрерывной терапии у 21 (87,5%) женщины 1-й группы наблюдали регулярный цикл и умеренный, безболезненный характер менструального кровотечения.

У женщин контрольной группы, страдающих нарушением менструального цикла, в 32 (78,0 ± 1,6%) случаях указанные расстройства наблюдали с периода менархе, что указывает на высокую вероятность генетически детерминированного процесса. В структуре нарушений менструального цикла преобладали: олигодисменорея (болезнен-

ные менструации) – 20 (48,7 ± 2,3%), опсоменорея – 14 (34,1 ± 1,5%) и гиперменорея (обильные менструации) – 7 (17,1 ± 1,2%). При этом показатели гормонального обмена балансировали в пределах референсных значений: ФСГ – 6,2-8,3 мЕд/л, эстрадиол – 134 пг/мл, пролактин – 338 мкМЕ/мл.

Всем пациенткам 2-й группы (100%), страдающим нарушением менструального цикла, проводили его регуляцию с помощью оральной контрацепции – 18 (43,9%), гестагенов – 10 (24,4%) и растительных аналогов женских половых гормонов – 13 (31,7%). Через 3 мес. непрерывной терапии у 36 (87,8%) женщин 2-й группы наблюдали регулярный цикл и умеренный, безболезненный характер менструального кровотечения.

ВЫВОДЫ

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, наблюдается низкий уровень репродуктивного здоровья.

Для женщин, больных туберкулезом органов дыхания, при длительном приеме противотуберкулезных препаратов характерно изменение биоценоза слизистых наружных половых органов, которые клинически проявляются в виде воспалительных заболеваний наружных половых органов (61,2 ± 2,7%). При этом отмечают превалирование *Candida albicans* (67,9%), *Gardnerella vaginalis* (41%), а также персистенцию вирусных инфекций HPV 16, 18, 31, 33-го типов и HSV II типа (30%).

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, частота патологических состояний шейки матки составляет 42,1 ± 1,6%, что не превышает общепопуляционную частоту. Однако наблюдаются более тяжелые формы со склонностью к пролиферации, что позволяет отнести их к группе риска по развитию рака шейки матки.

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, отмечается высокая частота воспалительных заболеваний внутренних половых органов (55,4 ± 1,9%), которые характеризуются острым течением, возможностью лимфо- и гематогенной диссеминации туберкулезной инфекции и позволяют отнести их к группе риска по развитию генитального туберкулеза.

У женщин, больных туберкулезом органов дыхания, нарушения менструального цикла развиваются на фоне длительной, массивной химиотерапии, составляют 36,4 ± 2,3% случаев и свидетельствуют о токсическом влиянии противотуберкулезных препаратов на функцию яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жученко О. Г., Радзинский В. Е. Репродуктивное здоровье женщин с легочным и урогенитальным туберкулезом // Пробл. туб. – 2004. – № 7. – С. 58-62.
2. Ибраева А. А. Репродуктивная функция жительниц Кыргызстана, больных туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2012. – 19 с.
3. Петренко А. Б. Впервые выявленный туберкулез у женщин в условиях эпидемиологического неблагополучия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 25 с.
4. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2012. – 246 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Демикова Ольга Владимировна
ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе.
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
E-mail: demikhova@mail.ru

Поступила 2.09.2013

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. В. РЕШЕТНЕВА, А. А. ВИШНЕВСКИЙ, Н. С. СОЛОВЬЕВА, В. В. ОЛЕЙНИК

CLINICAL FEATURES OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS IN HIV-INFECTED PATIENTS

E. V. RESHETNEVA, A. A. VISHNEVSKY, N. S. SOLOVYEVA, V. V. OLEINIK

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

Проведен анализ 35 историй болезни больных туберкулезным спондилитом (ТС) на фоне ВИЧ-инфекции. Особенностью ТС у больных с ВИЧ-инфекцией является преобладание распространенных и множественных форм поражения позвоночника. У больных этой категории по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции также имелась тенденция к увеличению частоты выраженных неврологических нарушений (типов А-С по шкале ASIA, 1992). При резком угнетении иммунитета у больных ТС на фоне ВИЧ-инфекции ($CD4^+$ менее 200 кл в мкл крови) достоверно чаще встречаются распространенные формы ($\chi^2 = 1,480$; $p = 0,089$) и случаи множественных локализаций ($\chi^2 = 4,174$; $p = 0,124$) в позвоночнике.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, ВИЧ-инфекция.

Thirty-five case histories were analyzed in patients with tuberculous spondylitis (TS) in the presence of HIV infection. The peculiarity of TS in HIV-infected patients is a preponderance of the disseminated and multiple forms of spinal lesion. The patients of this category versus those without HIV infection also tended to have a higher rate of significant neurological disorders (types A-C by the ASIA scale, 1992). With drastically suppressed immunity, the patients with TS and HIV infection (blood $CD4^+$ levels of less than 200 cells/ μ l of blood) had the disseminated forms significantly more frequently ($\chi^2 = 1.480$; $p = 0.089$) and cases of multiple locations ($\chi^2 = 4.174$; $p = 0.124$) in the vertebral column.

Key words: tuberculous spondylitis, HIV infection.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция являются распространенными социально-зависимыми инфекционными заболеваниями, тесно связанными между собой патогенетически, клинически и эпидемиологически. В последние годы отмечается неуклонный рост сочетания этих двух инфекций, и в 2010 г. ежегодный прирост составил 62 385 случаев [2]. В некоторых работах отмечается корреляция между уровнем $CD4^+$ -популяции лимфоцитов и частотой возникновения внелегочного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных [1]. Так, например, у больных без существенных нарушений иммунного статуса частота внелегочного туберкулеза составляет 13,5%, в то время как у больных с резким снижением уровня $CD4^+$ -лимфоцитов (менее 200 клеток в мкл) его частота возрастает более чем в 5 раз и регистрируется уже в 71,8% случаев [1].

В доступной литературе имеются лишь единичные сведения об исследованиях, посвященных вопросам хирургического лечения туберкулеза позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – изучение клинических особенностей течения туберкулезного спондилита (ТС) у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Выполнен анализ лечебных мероприятий, проведенных у 35 пациентов с ТС, протекающим на

фоне ВИЧ-инфекции (I группа), находившихся на лечении в отделении хирургии позвоночника СПб НИИФ с 2008 по 2011 г. Контрольную группу (II группа) сформировали методом псевдорандомизации. В нее включили 35 пациентов с ТС без ВИЧ-инфекции, сопоставимых с I группой по возрасту, полу и срокам клинических проявлений заболевания. Возраст больных колебался от 28 до 56 лет. В исследовании преобладали мужчины – 22 (62,8%) пациента, женщин было 13 (37,2%).

Заражение ВИЧ-инфекцией у 9 (25,8%) больных произошло при половом контакте, у 26 (74,2%) пациентов – гемоконтактным путем. У 27 (77,1% от общего числа) пациентов через 2-5 лет после заражения ВИЧ выявлен туберкулез легких, у остальных 8 пациентов (22,9%) очаговых и инфильтративных изменений в легких не обнаружено. Во всех случаях клинические признаки ТС появились через 3-7 лет после заражения ВИЧ.

В СПб НИИФ оперировано 33 (94,2%) больных I группы и 35 больных II группы. Диагноз верифицирован бактериологическим, молекулярно-генетическим и гистологическим методами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0, используя критерии Стюдента и χ^2 . Значимыми считали различия при доверительном интервале, равном 95% ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

У больных ВИЧ-инфекцией стадию заболевания устанавливали в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции (приказ МЗ и СР РФ № 166 от 17.03.2006 г.) (табл. 1). Из табл. 1 следует, что большинство больных ТС – 32 (91,4%) – имели поздние стадии ВИЧ-инфекции. Больные были распределены по стадиям следующим образом: стадия 3 – 2 (5,7%), 4А – 3 (8,6%), 4Б – 9 (25,7%), 4В – 18 (51,4%), 5 – 3 (8,6%).

Таблица 1

Распределение больных ТС по полу, возрасту и стадиям ВИЧ-инфекции (n = 35)

Стадия ВИЧ-инфекции	Мужчины			Женщины			Всего больных	
	до 30 лет	30-39	40-56	до 30 лет	30-39	40-56	абс.	%
3	0	0	2	0	0	0	2	5,7
4А	1	1	0	0	1	0	3	8,6
4Б	1	4	0	1	2	1	9	25,7
4В	3	9	0	0	6	0	18	51,4
5	0	0	1	1	0	1	3	8,6
Итого	5	14	3	2	9	2	35	100

В I группе в 17 (48,6%) случаях имели место проводниковые нарушения (по шкале Frankel/ASIA, 1992): в 5 (14,2%) случаях – тип А, в 2 (5,7%) – тип В, в 10 (28,6%) – тип С. У 5 (14,2%) пациентов были нарушены функции тазовых органов, а у 18 пациентов имелся выраженный радикулярный синдром. Во II группе неврологические нарушения встречались только в 8 (22,9%) случаях.

Воспалительный процесс у больных I группы локализовался в шейном отделе позвоночника у 3 (8,6%), в грудном – у 12 (34,3%), груднопоясничном – у 2 (5,7%), в поясничном – у 10 (28,6%), пояснично-крестцовом – у 3 (8,6%) пациентов. В 5 (14,2%) случаях был выявлен мультифокальный ТС с несколькими локализациями очагового процесса в позвоночнике. У пациентов без ВИЧ-инфекции распространенный ТС встречался в 2,5 раза реже (7 больных, 20%), чем у пациентов с ВИЧ-инфекцией (18 больных, 51,4%).

Среди больных ВИЧ-инфекцией оппортунистические инфекции выявлены у 30 пациентов: в 24 случаях обнаружен орофарингеальный кандидоз, 6 – герпетическая инфекция, у одного из них в анамнезе была пневмоцистная пневмония.

У 11 больных I группы (31,4%) отмечены положительные серологические реакции с туберкулином, тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции положительные реакции выявлены у 33 боль-

ных II группы (92,9% случаев). В этой группе отмечали низкую информативную ценность пробы Манту с 2 ТЕ [положительная реакция была у 8 (22,9%) пациентов] и высокую диагностическую значимость диаскинтеста. Реакция на тест была положительной у 17 пациентов из 20 (чувствительность метода 85%).

В дооперационном периоде 28 (80%) человек I группы получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Остальные пациенты (7 человек, 20%) не принимали ВААРТ по разным обстоятельствам: 3 из них не состояли на учете в центре СПИДа, 4 – начато проведение противотуберкулезной терапии (менее 2 мес.) и CD4⁺ у них было более 350 клеток в мкл крови.

В результате проведения исследования показано, что основная часть больных I группы (33 пациента, или 94,7%) имели поздние стадии ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом II-III ст. (табл. 2). У 27 пациентов (в 77,1% случаев) развился генерализованный туберкулез, а у 31 (88,6%) пациента имелись оппортунистические инфекции. Диссеминированный туберкулез является наиболее распространенной легочной формой у обследованных пациентов. Так, из 27 случаев генерализованного туберкулеза эта форма поражения легких выявлена у 18 (66,7%) больных, в том числе у 10 (55,6%) – в стадии распада.

Таблица 2

Распространенность поражения позвоночника и осложнения у больных I и II групп

Характеристика осложнений	I группа n = 35	II группа n = 35	χ^2, p
Распространенность поражения	18 (51,5%)	7 (20%)	$\chi^2 = 1,480;$ $p = 0,089$
Наличие абсцессов	33 (94,2%)	29 (82,9%)	$\chi^2 = 1,270;$ $p = 0,259$
Кифотическая деформация	28 (85,7%)	14 (40%)	$\chi^2 = 10,060;$ $p = 0,001$
Спондилитическая фаза, стадия разгара	33 (94,2%)	29 (82,9%)	$\chi^2 = 1,270;$ $p = 0,259$
Спондилитическая фаза, стадия затихания	2 (5,8%)	4 (11,4%)	$\chi^2 = 6,128;$ $p = 0,046$

Примечание: I группа – больные ВИЧ-инфекцией; II группа – пациенты без ВИЧ-инфекции.

В I группе в 94,2% (33 пациента) случаев имелись абсцессы, а в 85,7% (28 пациентов) – кифотические деформации. Несмотря на кажущиеся различия в группах, статистически достоверно только преобладание кифотической деформации в группе I (табл. 2).

Таблица 3

Распространенность поражения позвоночника и количество осложнений у больных I группы в зависимости от степени угнетения иммунитета

Характеристика осложнений	I n = 15 (42,9%)	II n = 13 (37,1%)	III n = 7 (20,0%)	χ^2, p
Наличие абсцессов	13 (86,7%)	13 (100%)	7 (100%)	$\chi^2 = 0,622;$ $p = 0,732$
Кифотическая деформация	12 (80%)	13 (100%)	7 (100%)	$\chi^2 = 1,642;$ $p = 0,439$
Спинальные нарушения	4 (26,7%)	8 (61,5%)	6 (85,7%)	$\chi^2 = 5,028;$ $p = 0,081$
Распространенность поражения	5 (33,3%)	6 (46,5%)	7 (100%)	$\chi^2 = 6,128;$ $p = 0,046$
Мультифокальность поражения	0	2 (15,4%)	3 (42,9%)	$\chi^2 = 4,174;$ $p = 0,124$
Наличие оппортунистических инфекций	12 (80%)	12 (92,3%)	7 (100%)	$\chi^2 = 0,533;$ $p = 0,765$

Примечание: I подгруппа: CD4⁺ – более 500 кл. в мкл крови; II подгруппа: CD4⁺ – 200-500 кл. в мкл крови; III подгруппа: CD4⁺ – менее 200 кл. в мкл крови.

У больных I группы чаще, чем у пациентов II группы, встречались случаи распространенного ТС – 51,5%. В исследовании проведено ранжирование осложненных форм ТС в зависимости от степени снижения CD4⁺-популяции. Из представленных данных следует, что у пациентов с тяжелым иммунодефицитом (III подгруппа) чаще, чем у больных I подгруппы, встречались спинномозговые нарушения, преобладали поражения 3 позвонков и более ($\chi^2 = 6,128; p = 0,046$) и случаи множественных локализаций в позвоночнике (3 случая из 7) (табл. 3). Кроме того, у этих пациентов в 1,5-3 раза чаще, чем в других подгруппах, отмечали неврологические нарушения (в 85,7% наблюдений).

Выделение микобактерий туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, оперированных по поводу

ТС, бактериологическими методами (57,5%) было чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции (32,9%) ($\chi^2 = 4,884; p = 0,027$). Кроме того, у пациентов I группы в операционном материале в 66,0% случаев были выделены штаммы микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, что осложняет подбор к назначению адекватной химиотерапии и может приводить к послеоперационным осложнениям.

Выводы

1. Особенности ТС у больных ВИЧ-инфекцией является преобладание распространенных и множественных форм поражения позвоночника. У этих больных по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции также имеется тенденция к увеличению частоты выраженных неврологических нарушений (типов А-С по шкале Frankel/ASIA, 1992).

2. При резком угнетении иммунитета у больных ТС на фоне ВИЧ-инфекции (CD4⁺ менее 200 кл) достоверно чаще встречаются распространенные формы и случаи множественных локализаций в позвоночнике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев А. М., Савина Т. А., Супрун Т. Ю. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Социально значимые инфекции. – Санкт-Петербург – 2007. – С. 35-36.
2. Покровский В. В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. – М., 1996. – С. 246.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Решетнева Евгения Викторовна

СПбНИИ фтизиопульмонологии,
младший научный сотрудник отделения
фтизиовертебрологии.

г. Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.

Тел.: 8 (812) 297-14-95.

E-mail: evgesha_1000@mail.ru

Поступила 25.08.2013

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ (В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА)

В. В. СТРЕЛЬЦОВ, Н. В. ЗОЛотоВА, Г. Б. БАРАНОВА,
А. А. АХТЯМОВА, Н. Ю. ХАРИТОНОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

SPECIFIC FEATURES OF PSYCHOLOGICAL CARE FOR PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DURING INTENSIVE CHEMOTHERAPY (IN THE HOSPITAL SETTING)

V. V. STRELTSOV, N. V. ZOLOTOVA, G. B. BARANOVA, A. A. AKHTYAMOVA, N. YU. KHARITONOVA, I. A. VASILYEVA

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Психологическая травматичность заболевания туберкулезом легких и длительного курса лечения может являться причиной развития и усугубления различных пограничных нервно-психических расстройств у пациентов, сокращать результативность лечения, вызывать преждевременное прекращение терапии. Основные практические задачи психологической реабилитации в фазе интенсивного лечения предусматривают оказание помощи пациенту в адаптации к условиям стационара, коррекцию неадекватных типов отношения к болезни, создание мотивации на активное сотрудничество со специалистами. Компетентное психологическое сопровождение медикаментозной терапии способствует снижению у пациентов интенсивности переживаний психического и соматического неблагополучия, увеличению собственных психологических ресурсов. В качестве важнейших реабилитационных факторов необходимо рассматривать создание соответствующего микроклимата во фтизиатрическом лечебном учреждении, а также пациент-центрированной модели взаимодействия врач – пациент.

Ключевые слова: туберкулез легких, интенсивная фаза лечения, психоэмоциональное состояние, психологическая реабилитация.

The psychological trauma of pulmonary tuberculosis and long-term treatment may cause the development and progression of different borderline neuropsychic disorders in patients, lower therapeutic effectiveness, and prematurely discontinue therapy. The main practical tasks of psychological rehabilitation during intensive treatment are to render care for a patient during his adaptation to the hospital setting, to correct inadequate attitude towards disease, and to motivate active cooperation with specialists. Competent psychological support of drug therapy promotes a reduction in the intensity of psychic and somatic experiences in the patient and an increase in his psychological resources. A respective microclimate in the tuberculosis control facility and a patient-centered doctor-patient model should be considered as the most important rehabilitation factors.

Key words: pulmonary tuberculosis; intensive phase of treatment; psychoemotional state; psychological rehabilitation.

Известно, что недостаточная эффективность терапии туберкулеза легких в значительной степени определяется наличием лекарственной устойчивости возбудителя и непереносимостью химиотерапии. Вместе с тем в лечебном процессе необходимо учитывать и другие факторы, играющие, по данным аналитических исследований, значимую роль. Среди выделенных более 200 факторов, влияющих на успешность лечения туберкулеза, наряду с социально-экономическими, организационными и клинико-биологическими, рассматриваются также и психологические факторы, в первую очередь личностные особенности пациента [1, 4, 26, 33]. Выделение индивидуальных психологических характеристик пациентов в отдельную группу факторов эффективности терапии представляется весьма обоснованным.

Современный этап развития реабилитационной методологии в медицине характеризуется все большим признанием в качестве неотъемлемой составляющей лечебно-восстановительного процесса психологическую и социальную помощь пациентам, которая необходима не только для коррекции имеющихся у больных нарушений, но и для улуч-

шения результатов «соматически ориентированного» медикаментозного вмешательства [8]. Реализация интегрального подхода к пациенту, наряду с единством биологических и психосоциальных методов воздействия, разносторонности усилий специалистов, предусматривает также значительное повышение активного участия самих пациентов в лечебном процессе [13]. Специалисты подчеркивают, что учет базовых психологических характеристик, а также т. н. пациент-зависимых факторов обеспечивает возможность нивелирования ряда отрицательных факторов, влияющих на процесс лечения, что является особенно важным применительно к социально значимым заболеваниям [11, 12, 16].

В системе восстановительного лечения при туберкулезе легких компетентное психологическое сопровождение медикаментозной терапии рассматривается в качестве существенного ресурса повышения эффективности реабилитации больных данным заболеванием [5, 9, 14, 18, 26]. Вместе с тем, несмотря на востребованность психологической помощи и поддержки, она оказывается пациентам противотуберкулезных учреждений в недо-

статочном объеме [8]. Существующие недостатки в организации психосоциальной помощи фтизиатрическим пациентам, с одной стороны, отражают практику взаимодействия клинической психологии и медицины в целом, с другой – свидетельствуют об отсутствии методологических подходов к созданию системы психологической реабилитации во фтизиатрии. Современные программы психосоциальной поддержки больных туберкулезом легких в основном ориентированы на укрепление их приверженности сложной схеме противотуберкулезной химиотерапии, что решается преимущественно предоставлением пациентам социально-экономической помощи в период лечения [1, 33]. Собственно психологическая работа ограничивается информированием пациентов о природе данного инфекционного заболевания и мероприятиями по ослаблению стигматизации больных в семье и сфере профессиональной деятельности.

Реализация принципа партнерства, осуществление пациент-центрированного подхода в отношении больных туберкулезом затруднены и по причине распространенных до настоящего времени представлений о туберкулезе как заболевании социально-дезадаптированных категорий населения, что зачастую провоцирует у специалистов ожидание невысокой ответственности и дисциплинированности пациентов в лечении [7, 27]. Между тем, по данным аналитического обзора эпидемической ситуации по туберкулезу в России за 2010 г., среди заболевших число лиц БОМЖ и зарегистрированных в учреждениях ФСИН составляет лишь 14,1% случаев [29]. То есть более 80% заболевающих туберкулезом легких относятся к социально благополучным слоям общества, в отношении которых может быть достигнут более высокий терапевтический эффект за счет активизации их психологических ресурсов.

Заболевание туберкулезом легких необходимо рассматривать как психотравмирующую ситуацию, обуславливающую специфические эмоциональные реакции, поведение и способную изменять мировоззрение, отношение человека к действительности [31]. «Потрясение» при сообщении диагноза во многом обусловлено и отмеченной выше социальной стигматизацией заболевания – распространенными стереотипными ассоциациями туберкулеза с социальным неблагополучием, асоциальным образом жизни. Возникающий страх за свое здоровье и здоровье близких в связи с их потенциальным заражением также усиливает психологическую травматизацию. Госпитализация, необходимость длительного лечения переживаются как тяжелый стресс, связанный с резким изменением привычного стиля жизни, социального статуса, ограничениями семейного и межличностного общения, зависимостью от медицинского персонала и сопровождаемый стойкими негативными эмоциональными реакциями [25, 28, 31, 32].

Пациенты считают, что болезнь и длительное пребывание в стационаре существенно отразятся на их профессиональной деятельности, взаимоотношениях с окружающими, нередко убеждены в неизлечимости заболевания [10, 35]. Как правило, существенными травмирующими факторами становятся общение и обмен информацией о болезни и предстоящем лечении с другими пациентами, а в ряде случаев и негативный опыт межличностного общения в палате. Интенсивность переживаемого стресса может усиливаться на фоне актуальных переживаний пациентов по поводу побочного действия противотуберкулезных химиопрепаратов.

По имеющимся данным, у впервые выявленных больных уже до начала химиотерапии наблюдаются полиморфные личностные реакции широкой амплитуды: от ситуационной тревожности до пограничных психических состояний с проявлением астенического, тревожно-депрессивного, обсессивно-фобического симптомокомплексов [3, 9, 15, 28]. Комплекс нозогенных нарушений при туберкулезе легких характеризуется также эмоциональной лабильностью, виновностью, ипохондричностью, страхом перед социальными контактами, пессимистическим видением будущего. Большая психологическая травматичность данного заболевания, обуславливая развитие у пациентов пограничных нервно-психических аффективных и астенических расстройств, может являться причиной недостаточной результативности лечения, преждевременного прекращения терапии [3]. Также больные с пограничными нарушениями психики при проведении химиотерапии относятся к группе риска по возникновению побочных реакций, особенно со стороны центральной нервной системы [17], у них более выражена туберкулезная интоксикация, заболевание приобретает торпидное течение, чаще встречаются аллергические реакции [22]. Недостаток информации, искаженные представления о характере заболевания и его последствиях, по клиническим наблюдениям, также негативно влияют на формирование приверженности к лечению [4, 16, 30].

Традиционные условия пребывания в стационаре, с однообразием и «тусклостью» жизненных событий, разлукой с близкими, дефицитом социальных связей развивают у большинства больных пассивность, зависимость, инфантильные формы поведения, а также снижают самооценку, усугубляют имеющееся психологическое неблагополучие. Для многих длительно находящихся в стационаре пациентов жизненное пространство, с которым они постоянно соприкасаются, и отношения в нем приобретают характер агрессивности, что также ослабляет их внутренние ресурсы преодоления проблем. Установлено, что хронизация процесса у мужчин и женщин в равной степени приводит к снижению качества жизни, поскольку происходит увеличение количества базовых потребностей личности, степень удовлетворения которых ниже

по сравнению со здоровыми людьми аналогичного возраста и социального статуса [25]. Таким образом, в современных условиях интенсивной антибактериальной терапии туберкулеза легких психологические проблемы пациентов, связанные с лечением, не стали менее актуальными. Основными целями психологического сопровождения медикаментозной терапии туберкулеза в условиях стационара должны являться стабилизация эмоционального состояния и увеличение психологических ресурсов пациентов.

Необходимость определения теоретических оснований и практического содержания психологической реабилитации больных туберкулезом легких обусловлена не только фактом стрессогенного влияния информации о наличии заболевания и непосредственной связью между психическим состоянием пациента, уровнем *complaints* и эффективностью проводимого лечения [4, 14, 26, 32, 34]. Современные исследования преморбидных личностных характеристик и доминирующих эмоций, способствовавших формированию состояния длительного психического напряжения у больных туберкулезом легких до манифестации туберкулеза легких, расширили представления о роли психологических факторов, участвующих в развитии данного инфекционного заболевания [21, 23, 24]. Включение в сферу внимания специалиста не только динамики актуального психоэмоционального состояния пациентов, но и патогенных особенностей их системы отношений позволяет расширить границы психологической помощи больным туберкулезом легких – от психологического сопровождения на этапах медикаментозной терапии к психотерапевтическому воздействию на психологические факторы заболевания, существенно увеличивая, таким образом, реабилитационный потенциал проводимой работы.

При обращении за помощью к специалисту-психологу пациенты, как правило, предъявляют жалобы на страх, тревогу, сниженный фон настроения, повышенную раздражительность, нарушения сна и аппетита, негативный опыт межличностного общения с другими пациентами, а также тревожащие их актуальные жизненные проблемы. Целесообразно выделить приоритетные задачи психологической реабилитации больных туберкулезом легких на первом этапе терапии – в фазе интенсивного лечения. Таковыми являются:

- преодоление моделей неконструктивного и дезадаптивного поведения пациентов на этапе адаптации к стационарным условиям, поддержание чувства контроля над происходящим;
- уменьшение стигматизации и аутостигматизации больных, профилактика нозогенных расстройств;

- коррекция неадекватных типов отношения к болезни;
- преодоление или предупреждение кризиса идентичности, связанного с заболеванием;
- формирование межличностных отношений пациентов и медперсонала на принципах взаимного доверия и партнерства;
- обучение адекватному отношению к различным реакциям организма на прием противотуберкулезных препаратов.

Системный характер задач по нормализации психологического статуса пациентов, повышению уровня функционирования личности предполагает использование различных видов реабилитационного воздействия. Результаты научно-исследовательской деятельности в Центральном НИИ туберкулеза РАМН свидетельствуют об эффективности как индивидуальных форм работы с пациентами [23], так и групповых. Так, одним из распространенных методов психотерапевтического воздействия является метод групповых дискуссий, применяемый в целях обучения, развития, установления взаимоотношений в группе и представляющий собой групповое обсуждение какой-либо проблемы [20]. В работе с больными туберкулезом легких использовалась тематическая направленность указанного методического приема в качестве одного из направлений реабилитационной работы, связанного с решением информационно-обучающих задач, касающихся понимания пациентом сложившейся в связи с болезнью ситуацией, вопросов взаимодействия в повседневной жизни, отношения к себе и взаимоотношений с другими. В ходе подобных тематических дискуссий, проводимых на ранних этапах госпитализации и на фоне интенсивной химиотерапии, происходило обучение пациентов адекватному отношению к актуальным вопросам, связанным с заболеванием и лечением. Усилия специалистов-психологов направлялись на оказание эмоциональной поддержки участникам группы, коррекцию их представлений о себе и болезни, укрепление мотивации к лечению, обучение навыкам конструктивного взаимодействия в стационаре.

Приводим основные темы групповых дискуссий:

1. «Режим в отделении» – объясняется важность соблюдения пациентами лечебно-охранительного режима, дисциплинированного приема лекарственных препаратов.
2. «Отношение к болезни» – обсуждаются вопросы оптимистичного отношения к процессу лечения. Внимание концентрируется на важности активного содействия успеху лечения, ответственного отношения к рекомендациям и назначениям врача.
3. «Лечение и психологическое состояние» – обосновывается связь психического и соматического в организме человека. Обсуждаются необходимость принятия актуальной жизненной ситуации

заболевания и роль психоэмоционального перенапряжения в формировании и течении болезни.

4. «Сохранение личностной активности» – объясняется важность сохранения жизненных интересов, социальных контактов как психологического ресурса выздоровления и возвращения к здоровой и полноценной жизни. Обсуждаются возможности сохранения профессиональной деятельности и компенсации вынужденных социальных ограничений в период интенсивного лечения.

Групповые дискуссии могли также носить импровизированный характер с выбором темы по индивидуальному запросу пациентов. После каждого тематического сообщения психолога проводилось обсуждение полученной информации с пациентами, обмен мнениями, оценками, личным опытом. Как показала практика, наиболее эффективной, эмоционально насыщенной и ресурсной для пациентов являлась полиориентированность группового сеанса, когда его тематическая ориентация спонтанно сменялась биографической и интеракционной, с привлечением элементов коммуникативного тренинга. Общее количество групповых дискуссий составляло в среднем 4-6 встреч (в зависимости от групповой динамики) с частотой 2 раза в неделю и длительностью 60-90 мин. Оптимальной являлась численность группы от 7 до 10 человек. Позиция психолога носила недирективный, информирующе-обучающий характер и предполагала создание обстановки эмпатии и сотрудничества, предъявление модели доброжелательного взаимодействия. Подобное эмоциональное принятие больного и отказ от критической оценки его суждений располагали к более открытому изложению пациентом своих представлений о болезни и лечении, тревогах и опасениях. Опыт психотерапии показывает, что эмоциональное сопереживание для больных туберкулезом легких более значимо по сравнению с внешней конструктивной поддержкой, лишенной выраженного сочувствия. Особенно важна возможность расслабления в ходе подобного общения для пациентов с мнительным отношением к своему состоянию [14]. Необходимо отметить важнейшую роль психологического механизма идентификации с психологом, который актуализируется в ходе психологической работы и состоит в неосознанном заимствовании больным сил, оптимизма, способности к преодолению трудностей у специалиста, способствующего мобилизации позитивных качеств и личностных ресурсов пациента в процессе выздоровления.

По мнению 80% участников групповых дискуссий, полученный ими опыт участия в подобной обучающей интерактивной работе способствовал снижению интенсивности переживаний психического и соматического неблагополучия, улучшению саморегуляции. У пациентов сложилось более четкое представление о значимости эмоционального состояния в процессах развития заболевания и выздоровления, что сопровождалось

ослаблением претенциозности, негативизма к окружающим и повышением уровня личностного функционирования, готовностью к принятию ответственности за обстоятельства своей жизни. Типичными ответами в самоотчетах пациентов являлись: «Приобретаю душевное спокойствие», «Могу смотреть на некоторые вещи по-другому», «Жизнь может быть полегче», «Пересмотрю свое отношение к себе и своей жизни», «Эмоциональное состояние улучшилось», «В моих силах преодолеть черты характера, мешающие мне выздороветь», «Состояние депрессии пропадает», «Все, включая здоровье, в моих руках».

Важно указать, что для полноценной реализации реабилитационно-профилактических мероприятий в условиях стационара необходимо использование не только профессиональных психологических методов, но и других реабилитационных техник, одной из которых является создание в отделении адекватной терапевтической среды [19]. Адекватная терапевтическая среда подразумевает создание взаимно комфортных межперсональных взаимоотношений между пациентами и медицинским персоналом, позволяющих свести к минимуму негативные изоляционно-ограничительные эффекты от пребывания в стационаре и способствующих не актуализации определенных патогенных элементов системы отношений больных туберкулезом легких, а оптимизации их психоэмоционального состояния [12]. Реабилитационная направленность терапевтической среды в первую очередь обеспечивается особым микроклиматом в отделении, основанном на знании психологических характеристик, свойственных фтизиатрическим пациентам [2, 11, 23], и ориентированном на доброжелательно-уважительный стиль взаимодействия с пациентом, его эмоциональную поддержку [6, 21, 35]. Необходимо заметить, что уважительное отношение медицинского персонала к пациентам, в том числе из «асоциальных» групп населения, включено в комплекс мероприятий, рекомендованных к внедрению региональными противотуберкулезными программами [1]. Авторы подчеркивают, что информирование о процессе лечения и возможных последствиях его прерывания, являясь важной частью работы с пациентом, должно проводиться «на равных», без излишнего давления, обвинения и морализаторства.

Особенное психологическое значение имеет создание конструктивной модели взаимоотношений в системе врач – пациент и, в первую очередь, на самых ранних этапах адаптации к стационару и лечению, когда пациент растерян, раним, стремится к конкретным и понятным ему рекомендациям, при этом отличается суженным объемом внимания, фрагментарностью восприятия. Информационная и эмоциональная поддержка, коммуникативная компетентность и участливо-терпеливое отношение со стороны врача-фтизиатра создают у больного чувство защищенности, повышают дове-

рие и уверенность в благополучной перспективе лечения, что может оказаться решающим фактором выздоровления [32]. Наличие доверия к врачу рассматривается в качестве одного из мотивирующих факторов в формировании приверженности к терапии [16]. Отсутствие необходимого эмоционального контакта, информации о своей болезни и лечебных процедурах приводит к кризису доверия между врачом и пациентом, вызывая у последнего состояния тревоги, подавленности, агрессивности, в ряде случаев способствуя формированию реакции отрицания болезни, алкоголизации.

В условиях длительного лечения в стационаре большое практическое значение имеет организация вынужденного досуга больных туберкулезом легких, т. н. терапия занятости. Учебная деятельность, рукоделие (вязание, бисероплетение и пр.), библиотерапия, просмотры развивающих и образовательных программ, видеофильмов и т. п. являются средствами отвлечения от мыслей, связанных с болезнью, оптимизации психологического состояния, преодоления синдрома госпитализма. Выбор занятия зависит от уровня интеллектуального развития пациента, его эмоционального и клинического состояния, возможностей учреждения и т. п. Важным фактором оздоровления пациентов может стать разнообразная трудовая деятельность, необходимость и целесообразность которой во фтизиатрическом учреждении давно отмечались специалистами [6].

Таким образом, большая психологическая травматичность туберкулеза легких может являться причиной развития и усугубления различных пограничных нервно-психических расстройств у пациентов, сокращать результативность лечения, вызывать преждевременное прекращение терапии. Основные практические задачи психологической реабилитации в фазе интенсивного лечения предусматривают оказание помощи пациенту в адаптации к условиям стационара, коррекцию неадекватных типов отношения к болезни, создание мотивации на активное сотрудничество со специалистами, обучение адекватному отношению к актуальным вопросам, связанным с заболеванием и лечением. Компетентное психологическое сопровождение медикаментозной терапии способствует снижению у больных интенсивности переживаний психического и соматического неблагополучия, улучшению способности к саморегуляции собственного состояния и межличностного взаимодействия в условиях стационара. Информационную и эмоциональную поддержку со стороны врача-фтизиатра, а также создание соответствующего микроклимата во фтизиатрическом лечебном учреждении необходимо рассматривать в качестве важнейших реабилитационных факторов в процессе выздоровления и восстановления социально-психологического статуса пациентов.

1. Байрлен В. П., Земляная Н. А., Соловьева А. В. Организация контролируемого лечения туберкулеза на амбулаторном этапе в городе и на селе // Психосоциальная помощь больным туберкулезом в Российской Федерации. Сб. статей. - М.: ЛексТорг, 2013. - С. 22-35.

2. Баранова Г. В., Золотова Н. В., Столбун Ю. В. Структура личностных черт у больных туберкулезом легких [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. - 2012. - № 3 (14). - URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 03.06.2013).

3. Брюханова Н. С. Психическая травматичность туберкулеза // Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза: материалы Российской научно-практ. конф. 16-18 ноября 2011 г. - Омск, 2011. - С. 70-74.

4. Валиев Р. Ш. Лечение больных туберкулезом легких с учетом особенностей их личности и отношения к болезни // Пробл. туб. - 1999. - № 2. - С. 27-31.

5. Виноградов М. В., Черкашина И. И., Перельман М. И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких // Пробл. туб. - 1991. - № 10. - С. 41-43.

6. Гройсман А. Л. Коллективная психотерапия. - Харьков, 1969. - 212 с.

7. Дегтярев А. А. Мультипрофессиональные команды при лечении больных туберкулезом // Психосоциальная помощь больным туберкулезом в РФ. Сборник статей. - М.: ЛексТорг, 2013. - С. 46-57.

8. Деларю В. В., Юдин С. А., Борзенко А. С. Оказание психологической/психотерапевтической помощи больным туберкулезом людям (по данным социологического исследования) [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. - 2013. - № 1 (18). - URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 27.09.2013).

9. Долгих Н. О. Состояние ситуационно-личностного реагирования у впервые выявленных больных туберкулезом и их специфическое лечение с использованием психотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2005. - 23 с.

10. Дробижев М. Ю. Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2000. - 25 с.

11. Золотова Н. В., Сиресина Н. Н., Стрельцов В. В. Структура базовых черт личности у больных туберкулезом легких // Ярослав. психол. вестник. - 2010. - № 26. - С. 174-176.

12. Золотова Н. В., Стрельцов В. В., Стрельцова В. П. Основные принципы реабилитационной работы с больными туберкулезом легких // Сб. материалов I Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы альтернативной и социальной педагогики, клинической психологии, психиатрии: традиции и перспективы междисциплинарного взаимодействия» 24-25 июня 2011 г. - Владимир, 2011. - С. 127-130.

13. Кабанов М. М. Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия. - СПб., 1998. - 256 с.

14. Кошелева Г. Я. Клинико-психологические характеристики больных туберкулезом легких и их динамика в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1990. - 24 с.

15. Ломаченков В. Д., Кошелева Г. Я. Психологические особенности мужчин и женщин, впервые заболевших туберкулезом

легких, и их социальная адаптация // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 9-11.

16. Любаева Е. В., Ениколопов С. Н. Роль индивидуальных психологических характеристик пациентов в формировании приверженности терапии туберкулеза и ВИЧ // Консульт. психология и психотерапия. – 2011. – № 2. – С. 111-127.

17. Панкратова Л. Э. Нервно-психическое состояние больных с впервые выявленным туберкулезом легких и его влияние на переносимость противотуберкулезных препаратов // Пробл. туб. – 1988. – № 3. – С. 74-77.

18. Прилипко Н. С., Разумов А. Н. Совершенствование организации этапности и преемственности лечения больных в учреждении здравоохранения // Вестн. восстан. медицины. – 2009. – № 5 (33). – С. 13-16.

19. Психодиагностика и психокоррекция / Под ред. А. А. Александрова. – СПб.: Питер, 2008. – 384 с.

20. Психотерапевтическая энциклопедия / Под ред. Б. Д. Карвасарского. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 752 с.

21. Сельцовский П. П., Стрельцов В. В., Золотова Н. В. Психологическое сопровождение терапии туберкулеза легких // Сб. науч. трудов к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 98-109.

22. Собчик Л. Н. и др. Метод стандартизированного многофакторного исследования личности в диагностике нервно-психических нарушений у больных туберкулезом. – М., 1990. – 28 с.

23. Стрельцов В. В., Баранова Г. В., Сиресина Н. Н. и др. Возможности оптимизации психологического состояния больных туберкулезом легких в процессе индивидуальной психологической коррекции // Туб. – 2012. – № 3. – С. 31-37.

24. Стрельцов В. В., Сиресина Н. Н., Золотова Н. В. и др. Изменение психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического и нейропсихологического сопровождения противотуберкулезной терапии // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 31-36.

25. Сухов В. М., Сухова Е. В. Некоторые особенности качества жизни больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2003. – № 4. – С. 29-30.

26. Сухова Е. В. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2004. – № 10. – С. 34-36.

27. Сухова Е. В. «Фтиза-школа» - система комплексного воздействия на больного туберкулезом // Пробл. туб. – 2004. – № 12. – С. 35-40.

28. Сухова Е. В., Сухов В. М., Корнев А. В. Особенности отношения к болезни больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 5. – С. 20-23.

29. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

30. Филиппсон О. Н. Влияние отношения больных туберкулезом к заболеванию на эффективность лечения // Пробл. туб. – 2000. – № 3. – С. 11-15.

31. Фау Е. А., Фау Г. А. Туберкулез как фактор «потрясения» // Сб. научных работ, посвященный 120-й годовщине открытия Робертом Кохом возбудителя туберкулеза. – СПб., 2002. – С. 66-69.

32. Худзик Л. Б., Толканица В. А., Панкратова Л. Э. Психологические и нравственные аспекты подготовки врача во фтизиопульмонологической клинике медицинского университета // Пробл. туб. – 1997. – № 2. – С. 58-59.

33. Черняев И. А. Введение // Психосоц. пом. больным туберкулезом в РФ. Сборник статей. – М.: ЛексТорг, 2013. – С. 16-21.

34. Janmeja A. K., Das S. K., Bhargava R., Chavan B. S. Psychotherapy improves compliance with tuberculosis treatment // Respiration. – 2005. – Vol. 72, № 4. – P. 375-380.

35. Sweetland A., Acha J., Guerra D. Enhancing adherence: the role of group psychotherapy in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in urban Peru. In: Cohen A., Kleinman A., Saraceno B. E., eds. The world mental health casebook: social and mental health programs in low-income countries. New York: Kluwer Academic, 2002:51-79.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стрельцов Владимир Владимирович

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
кандидат психологических наук, старший научный
сотрудник группы изучения психологических проблем
туберкулеза.

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

E-mail: vvst-64@mail.ru

Поступила 24.12.2013

КОПИНГ-СТРАТЕГИИ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И НАПРАВЛЕНИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ

Е. В. СУХОВА

THE COPYING STRATEGIES OF PATENTS WITH FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS AND THE AREAS OF PSYCHOSOCIAL CORRECTION

E. V. SUKHOVA

Самарский государственный экономический университет

Обследовано 253 больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с помощью клинических, рентгенологических, функциональных, лабораторных методов исследования, опросника Р. Лазаруса и специально разработанных анкет. Полученные данные позволили выявить деструктивные эмоции больных людей, их стратегии совладающего поведения и по результатам анализа копинг-стратегий предложить направления психосоциальной коррекции и способы мотивации к лечению.

Ключевые слова: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, эмоции больных, хронический туберкулез, копинг-стратегии, мотивация к лечению больных туберкулезом, направления психосоциальной коррекции.

Two hundred and fifty-three patients with chronic fibrocavernous pulmonary tuberculosis were examined using clinical, radiological, functional, and laboratory studies, a questionnaire developed by R. Lazarus, and specially elaborated questionnaires. The findings made it possible to identify destructive emotions in the patients, their copying behavior strategies and, according to the analysis of copying strategies, to propose the areas of psychosocial correction and the modes of treatment motivation.

Key words: fibrocavernous pulmonary tuberculosis; patient emotions; chronic tuberculosis; copying strategies; treatment motivation in patients with tuberculosis; areas of psychosocial correction.

Р. Лазарус описал стратегию совладания с тревогой и стрессом, которая подразумевает постоянно изменяющиеся когнитивные и поведенческие усилия с целью управления специфическими внешними или внутренними требованиями, оцениваемые индивидом как подвергающие испытанию или превышающие его ресурсы [19]. Задача совладания с негативными жизненными обстоятельствами состоит в том, чтобы или преодолеть трудности, или уменьшить их отрицательные последствия, или избежать их, или вытерпеть [3, 5, 6, 8]. Эмоциональное возбуждение, вызванное стрессором, служит пусковым механизмом активных действий в стрессовой ситуации для адаптации к ней [21]. Индивид осознанно и целенаправленно с учетом конкретной проблемы и своего самочувствия изменяет социальное поведение, применяя совокупность различных поведенческих стратегий [13, 14, 17, 18]. Они были названы копинг-стратегиями [20]. В последние годы проблеме преодоления сложных жизненных ситуаций и копинг-стратегии активно исследуют в отечественной психологии на материале самых разных видов деятельности и трудных ситуаций – учебной, профессиональной, детско-родительских отношений, социально-политических ситуаций, а также на разных этапах онтогенеза [1, 2, 4, 7, 9-12, 15, 16]. Однако в доступной литературе не отражены копинг-стратегии больных хроническим туберкулезом легких. Между тем знание особенностей совладающего поведения

больных туберкулезом может быть использовано для мотивации к лечению, направлений психосоциальной коррекции, социальной адаптации больных.

Цель исследования – изучение копинг-стратегий у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и на основе их анализа определение направлений психосоциальной коррекции.

Материалы и методы

Была обследована группа больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких из 253 человек [152 мужчины (возраст $45,7 \pm 3,8$ года) и 101 женщина (возраст $44,0 \pm 3,9$ года)], проходивших курс стационарного лечения в Самарской областной туберкулезной больнице. Средняя длительность заболевания туберкулезом составляла $7,5 \pm 1,8$ года. Пациенты были отобраны с помощью метода сплошной выборки. Клинические методы обследования были обычными для подтверждения диагноза туберкулеза легких.

Для изучения копинг-стратегий использовали стандартный опросник Р. Лазаруса и С. Фолкмана в адаптации Т. Л. Крюковой. Испытуемому предлагаются 50 утверждений, касающихся поведения в трудной жизненной ситуации. Испытуемый должен оценить, как часто данные варианты поведения проявляются у него. Номера вопросов соответствуют конкретным шкалам, отражающим копинг-стратегию. С помощью данного опросни-

ка можно выявить следующие копинг-стратегии: конфронтация – ожесточенное противостояние между человеком и сложившейся ситуацией, агрессивный ответ конкретным жизненным обстоятельствам; самоконтроль – подавление эмоций для перехода к разумным действиям; поиск социальной поддержки – стремление обратиться за помощью к близким, единомышленникам, избавиться от одиночества в трудную минуту; бегство-избегание – уход от проблем, ответственность переносится на других людей; планирование решения проблемы – выработка точного плана выхода из сложившейся ситуации; дистанцирование – решение проблемы на расстоянии; позитивная переоценка – стремление увидеть в любой ситуации положительные стороны; принятие ответственности – принятие ответственности как данность [2, 3, 5, 8-12].

Для выявления эмоций, развившихся в ответ на заболевание, разработали специальную анкету (рационализаторское предложение № 509 Самарского военно-медицинского института). Для выявления изменения поведения после заболевания предложили другую анкету (рационализаторское предложение № 216 Самарского государственного медицинского университета). Все больные были информированы о том, то анкетирование анонимное, фамилия нигде не фигурирует, анализируются обобщенные данные, они дали согласие на обследование.

Результаты

После изучения данных историй болезней значимые клинические характеристики были проанализированы и представлены в виде табл. 1.

Как видно из табл. 1, клинические характеристики соответствовали фиброзно-кавернозному туберкулезу легких.

Таблица 1

Значимые клинические характеристики больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Признак	Число больных	Процентное соотношение
Наличие бацилловыделения	253	100
Наличие инвалидности	198	78
Отсутствие инвалидности	55	22
Признаки хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза на RG	253	100
Признаки эмфиземы на RG	253	100
ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца	253	100
Клинические признаки декомпенсации ХЛС	28	11
Множественная лекарственная устойчивость	96	15

Основные жалобы больных: общая слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, постоянный кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты, потливость по ночам, нарушение ночного сна, снижение работоспособности.

Бронхиальная обструкция и снижение объемных показателей соответствовали второй степени нарушения вентиляции по смешанному типу.

Бронхоскопическая картина и данные гистологической верификации соответствовали диагнозу хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза легких.

У больных были также выражены лабораторные признаки воспалительного синдрома (СОЭ $23,7 \pm 1,7$ мм/ч, лейкоцитов в 1 мкл крови $9,7 \pm 1,1$ тыс., фибриноген $5,4 \pm 0,8$ г/л).

Анализ социальной ситуации показал следующее. 60,3% больных из сельской местности имели начальное или неполное среднее образование, 58,4% – среднее и 8,9% больных – высшее. 57,8% мужчин злоупотребляли алкоголем и 98,7% курили, стаж курения превышал 10 лет. 62,4% женщин курили, причем у 38,7% стаж курения превышал 10 лет. 62,3% мужчин отбывали срок в исправительно-трудовых учреждениях. Заболевание начиналось в местах лишения свободы у 40,3%. У 55% обследованных больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких не было средств к существованию.

Заболевание фиброзно-кавернозным туберкулезом легких привело к развитию целой гаммы разнонаправленных эмоций, которые были выявлены с помощью разработанной анкеты и представлены в табл. 2.

Из данных табл. 2 становится понятным, что для больных хроническим туберкулезом легких заболевание, требующее длительного лечения и повлекшее изменение поведения окружающих, является стрессором. В ответ на болезнь развились деструктивные эмоции – горе, гнев, возмущение, стыд, страх, вина. Достоверных различий между эмоциями у женщин и мужчин в ответ на заболевание не выявлено.

Выявленные эмоции показывают, насколько ситуация болезни значима для больных людей. Закономерно возникает вопрос – каким образом они справляются с этой стрессовой ситуацией, какие способы совладания (копинг-стратегии) используют? Для изучения копинг-стратегий было проведено их изучение с помощью опросника Р. Лазаруса. Результаты представлены в табл. 3. Согласно полученным данным, каждый человек использует одновременно несколько копинг-стратегий. Статистический анализ не выявил достоверных отличий в частоте использования представленных копинг-стратегий мужчинами и женщинами.

Для изучения изменения поведения у больных хроническим туберкулезом была также разработана специальная анкета, проведено анкетирование, результаты представлены в табл. 4. С

Эмоции больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Эмоции больных	Процент мужчин	Процент женщин
Стыд за свое заболевание, стыд перед расспросами и разговорами о нем, расспросов окружающих	16,8 ± 2,3	18,3 ± 3,1
Страх перед тем, что окружающие узнают диагноз и станут презирать и избегать	48,2 ± 2,6	20,6 ± 1,8
Вина перед близкими из-за болезни	27,0 ± 3,2	40,3 ± 2,4
Страх того, что окружающие могут увидеть их входящими в противотуберкулезный диспансер	72,4 ± 2,8	80,3 ± 3,1
Уверенность в том, что окружающие избегают и презирают больных туберкулезом	68,0 ± 2,6	80,2 ± 1,9
Недовольство из-за того, что заболевание туберкулезом привело к ограничению контактов	80,3 ± 3,2	80,7 ± 2,7
Гнев из-за изоляции от общества	48,6 ± 1,7	60,8 ± 3,2
Гнев из-за изоляции от друзей	38,8 ± 2,5	40,3 ± 2,6
Возмущение и гнев от отсутствия эмоциональной поддержки от членов семьи, близких и друзей	80,7 ± 2,9	60,4 ± 2,4
Горе из-за заболевания туберкулезом, так как больные туберкулезом являются изгоями общества	20,4 ± 2,6	27,8 ± 2,9
Чувство усталости от болезни, длительного лечения	48,4 ± 3,2	60,4 ± 2,6
Ощущение собственной физической слабости	52,4 ± 2,5	20,6 ± 1,8
Страх потерять работу	12,3 ± 2,6	10,7 ± 3,4
Страх перед неопределенностью будущего	20,6 ± 2,4	40,7 ± 1,7
Страх остаться в одиночестве из-за болезни	11,4 ± 3,2	36,3 ± 1,9
Страх перед невозможностью физически защитить себя	20,4 ± 1,2	10,5 ± 3,1
Страх умереть от туберкулеза	20,5 ± 3,1	30,7 ± 1,7
Усталость от разлуки с близкими	38,7 ± 2,1	52,4 ± 4,1
Усталость от больничного питания	44,2 ± 1,9	66,7 ± 2,3
Усталость от больничного окружения	52,7 ± 2,3	42,9 ± 3,1
Страх болезни и обсуждение ее симптомов с другими пациентами	46,2 ± 2,1	61,9 ± 1,8
Страх перед длительным лечением и обсуждение с более «опытным» пациентом лечения	38,7 ± 3,1	52,4 ± 2,4
Страх смерти и обсуждение с более «опытным» пациентом дополнительных методов лечения	25,3 ± 2,4	37,1 ± 3,2
Стремление получить информацию о своем заболевании и прогнозе	69,1 ± 2,4	85,7 ± 1,8
Жалость к себе	60,1 ± 3,8	80,7 ± 2,1
Желание добиться изменения в своем положении	24,4 ± 2,2	35,4 ± 1,9
Желание «отомстить» обществу за свое заболевание, считая, что это не инфекционное заболевание, а социальное страдание	15,3 ± 2,4	8,9 ± 2,3
Чувство уверенности в благополучном исходе заболевания	40,5 ± 3,5	57,8 ± 4,6
Сожаление о том, что нет более эффективных препаратов и методов лечения туберкулеза	92,7 ± 2,3	100,2 ± 1,9
Уверенность в компетентности лечащего врача	70,4 ± 3,1	79,2 ± 4,7
Уверенность в необходимости применения нетрадиционных методов лечения	84,5 ± 6,5	70,7 ± 3,7
Равнодушие ко всему, кроме своей болезни	40,0 ± 2,7	28,0 ± 3,4

Таблица 3

Копинг-стратегии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких по опроснику Р. Лазаруса

Копинг-стратегия	Процент мужчин, больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые ее используют	Процент женщин, больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которые ее используют
Поиск социальной поддержки	74	66
Планирование решения проблемы	22	18
Конфронтация	20	17
Принятие ответственности	14	18
Бегство-избегание	11	8
Самоконтроль	8	6
Дистанцирование	6	4
Позитивная переоценка	2	0

Таблица 4

Изменение поведения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Изменение поведения больных	Процент мужчин	Процент женщин	Достоверность различий (χ^2)
Обращение к религии	76,8 ± 3,4	64,7 ± 3,6	4,78*
Использование нетрадиционных методов лечения	75,6 ± 3,2	34,9 ± 1,9	4,23*
Следование советам других больных	54,1 ± 3,1	31,3 ± 2,5	14,45*
Правильность выполнения врачебных назначений	50,1 ± 4,9	66,2 ± 4,7	5,80*
Невыполнение врачебных назначений	34,2 ± 2,5	23,8 ± 4,1	3,15
Выполнение правил личной гигиены	28,4 ± 3,5	74,4 ± 2,3	4,93*

Примечание: * различие достоверно.

помощью данной анкеты удалось выявить определенные различия копинг-стратегий у мужчин и женщин. Для мужчин, страдающих фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, характерно обращение к религии, использование нетрадиционных методов лечения и следование советам других больных, для женщин – выполнение пра-

вил личной гигиены, врачебных назначений и обращение к религии.

Обсуждение результатов

Длительное, тяжелое, угрожающее жизни заболевание является стрессором, вызывает целый ряд негативных эмоций – страхи, стыд, гнев, тревогу. Эти эмоции настолько значимы для больных людей, что приводят к изменениям в поведении для того, чтобы справиться, совладать с ними. Страх снижает мотивацию к лечению и дисциплину больного. Различного рода страхи больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких возможно преодолеть с помощью приема рационализации страхов. Врачу важно учитывать, что различные страхи, сомнения и опасения больного в основном касаются лечения, прогноза, развития возможных осложнений, они одинаково терзают и мужчин, и женщин. Перед лечением необходимо проводить специальную разъяснительную работу, снимать страх, в том числе и перед возможными болевыми ощущениями при проведении некоторых процедур. По возможности предпочтительнее назначать не инъекции, а пероральные препараты. Если же без какой-то болезненной процедуры или обследования не обойтись, то следует подробно обосновать ее необходимость, информировать о методике проведения, безопасности для здоровья, возможности оказать немедленную помощь. Это снимет страх и тревогу. Необходимо предоставлять больному человеку достоверную научную информацию о заболевании, прогнозе, лечении на доступном ему уровне. Понимание процессов, происходящих в организме при заболевании и лечении, поможет преодолеть страхи. Если больной доверяет своему лечащему врачу, он готов обсудить свои страхи и тревоги, и это необходимо сделать. Рационализация страхов и тревог мотивирует на ответственное отношение к лечению со стороны больного.

Для адаптации к стрессовой ситуации больные люди осознанно прибегают к различным действиям, изменяют свое поведение, пытаются совладать с ситуацией хронической болезни.

Чаще всего они прибегают к копинг-стратегии «поиск социальной поддержки», что было выявлено с помощью опросника Р. Лазаруса. И при этом, как показали результаты изучения эмоций, 80% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом мужчин и женщин испытывают недовольство из-за того, что заболевание туберкулезом привело к ограничению контактов, 80% мужчин и 60% женщин испытывают возмущение и гнев от отсутствия эмоциональной поддержки от членов семьи, близких и друзей, гнев из-за изоляции от друзей испытывают 39% мужчин и 40% женщин. Эти деструктивные эмоции также можно использовать в качестве мотивации к лечению. Необходимо сде-

лать акцент на том, что туберкулез является инфекционным заболеванием, окружающие и близкие опасаются заражения и из-за этого разрывают контакты, оставляя больного наедине с болезнью. Но если больной человек точно выполняет все правила личной гигиены, принимает назначенное лечение для абациллирования и снижения опасности, то страх заражения у окружающих станет меньше, они начнут оказывать больному человеку поддержку, в которой он так нуждается. Результаты проведенного исследования показали, что больные туберкулезом люди испытывают стыд за свою болезнь, страх того, что о ней узнают, и пытаются скрывать факт заболевания туберкулезом и лечения от него, такие негативные чувства испытывают в равной степени мужчины и женщины. Психосоциальная коррекция заключается в том, чтобы научить больного не скрывать факт заболевания и лечения, а напротив, информировать их о ходе лечения, положительных сдвигах, факте абациллирования. Такое поведение способствует не только социальной адаптации, но и является мотивацией к планомерному лечению.

Следующей по частоте использования является копинг-стратегия «планирование решения проблемы». Реально к ней прибегают 22% мужчин и 18% женщин. Чтобы использовать эту стратегию, необходимо иметь необходимую информацию, рационально отслеживать и контролировать ситуацию.

«Стремление получить информацию о своем заболевании и прогнозе» показали 69% мужчин и 85% женщин. Высокий процент использующих данную копинг-стратегию свидетельствует о том, что больные люди не располагают необходимой им информацией. Данная стратегия конструктивна, и для того, чтобы ее смогли применить больше больных, их необходимо достоверно информировать о течении заболевания и прогнозе. Только достоверная информация поможет планированию будущего.

Копинг-стратегия «следование советам других больных» достоверно чаще встречается у мужчин ($\chi^2 = 14,45$). Советуются чаще с более опытным пациентом, который имеет больший опыт лечения и больший опыт ошибок, которые он и передает. К такой копинг-стратегии прибегают от недостатка достоверной научной информации, от невозможности обсудить с лечащим врачом возникающие проблемы. Следовательно, неформальное отношение к больному человеку, компетентные советы и рекомендации также являются мотивацией к планомерному, точному выполнению врачебных назначений.

Анкетирование по специальной анкете показало, что больные туберкулезом люди, помимо вышеописанных копинг-стратегий, прибегают также и к другим копинг-стратегиям, которые достоверно отличаются у мужчин и женщин. По нашему мнению, на выбор копинг-стратегии влияли социальный статус больного и его сознательность. Осо-

бенно показательно невыполнение правил личной гигиены как способ совладающего поведения, т. е. заражение окружающих. Копинг-стратегия «конфронтация» характерна для 20% мужчин и 17% женщин. У 15% мужчин и 9% женщин было выявлено желание «отомстить» обществу за свое заболевание, считая, что это не инфекционное заболевание, а социальное страдание, месть проявляется в невыполнении правил гигиены. На наш взгляд, только социальная поддержка поможет преодолению этой поведенческой агрессии.

К копинг-стратегии «принятие ответственности» прибегают 14% мужчин и 18% женщин. Это также конструктивная копинг-стратегия. Для того, чтобы она могла быть использована большим числом больных, следует использовать выявленный позитивный факт – «уверенность в компетентности лечащего врача», которую показали 70% мужчин и 79% женщин. Необходимо делать акцент на том, что врач и больной человек являются партнерами, больной также несет ответственность за исход болезни, он должен точно выполнять назначения и рекомендации врача.

Результаты показали, что у больных людей сохраняется надежда на излечение, на новое эффективное средство, новый метод. «Чувство уверенности в благополучном исходе заболевания» показали 41% мужчин и 58% женщин. Эту уверенность необходимо укреплять достоверным информированием, поддерживать позитивный настрой, отмечать любые положительные сдвиги в лечении и опираться на них в работе.

К использованию нетрадиционных методов лечения достоверно чаще прибегают мужчины ($\chi^2 = 4,23$). Эта копинг-стратегия может быть охарактеризована как «вера в чудо», что свидетельствует о высокой внушаемости больного. Ее целесообразно использовать в лечебном процессе. Психологическое воздействие заключается в авторитетном внушении. Врач должен уверенно и твердо повторять больному: «Данная процедура безопасна! Это лекарство вам поможет!».

«Сожаление о том, что нет более эффективных препаратов и методов лечения туберкулеза» выразили 93% мужчин и 100% женщин. Нереализованное желание получить более эффективное лечение негативно влияет на дисциплину больного в процессе лечения, приводит к использованию нетрадиционных методов лечения. Однако его все же можно использовать для повышения мотивации к лечению путем назначения новых процедур, показанных больному, например различных ингаляций или физиопроцедур с успокаивающим действием.

«Невыполнение врачебных назначений», как совладающее поведение, было выявлено у 34% мужчин и 24% женщин. Между тем результаты выявленных эмоций показали наличие различного рода страхов перед болезнью и ее последствиями. Следовательно, у больных данной категории страх

перед лечением сильнее страха перед болезнью. Можно также расценить их как внушаемых, с превалированием эмоций над разумным контролем поведения. С такими больными рекомендуется проводить работу путем косвенного внушения, в частности рассказывать о том, как у ряда больных, аккуратно выполняющих назначения врача, было достигнуто клиническое излечение.

Копинг-стратегия «обращение к религии» была выявлена у 77% мужчин и 65% женщин. Религия учит смирению, принятию ситуации, больные преодолевают социальную изоляцию, получают нравственную поддержку. Данная стратегия чаще встречается у мужчин ($\chi^2 = 4,78$). По числу пришедших к вере в Бога больных можно косвенно судить о числе людей, не получающих нужную моральную поддержку от близких и родных. Если родственные отношения сохраняются, целесообразно, чтобы врач поговорил с родными и близкими о важности для больного их тепла и внимания.

Выводы

1. Деструктивные эмоции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – различного рода страхи, тревоги, опасения – не имеют отличий по частоте встречаемости у мужчин и женщин.

2. Больные фиброзно-кавернозным туберкулезом наиболее часто возлагают надежды на копинг-стратегию «поиск социальной поддержки».

3. К вере в Бога, как копинг-стратегии совладания с заболеванием, туберкулезом приходят 77% мужчин и 65% женщин.

4. Отсутствие необходимой информации об инфекционной природе туберкулеза и концентрация на проблеме туберкулеза как социальном страдании приводят к несоблюдению больными правил личной гигиены и способствуют заражению окружающих.

5. В психологической коррекции нуждаются все больные хроническим туберкулезом легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абитов И. Р. Антиципационная состоятельность в структуре совладающего поведения: в норме и при психосоматических и невротических расстройствах: Дис. ... канд. психол. наук. – Казань, 2007.
2. Гордеева Т. О., Осин Е. Н., Рассказова Е. А. и др. Диагностика копинг-стратегий: адаптация опросника COPE // Психология стресса и совладающего поведения в современном российском обществе. Матер. II междунар. науч.-практ. конф., Кострома, 23-25 сентября 2010 г. / под ред. Т. Л. Крюковой и др. Кострома: Изд-во КГУ им. Н. А. Некрасова. – 2010. – Т. 2. – С. 195-197.
3. Гущина Т. В. Защитное и совладающее поведение в дисфункциональной семье в период кризиса: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Кострома, 2006.

4. Джидарьян И. А. Представления о счастье в российском менталитете. – СПб.: Алетейя, 2001. – С. 82-93.
5. Крюкова Т.Л. Методы изучения совладающего поведения: три копинг-шкалы. Кострома: Авантитул, 2007.
6. Муздыбаев К. Стратегия совладания с жизненными трудностями // Ж. социол. и социал. антропологии. – 1998. – Т. 1, вып. 2.
7. Нартова-Бочавер С. К. «Coping Behavior» в системе понятий психологии личности // Психологич. ж. – 1997. – Т. 18, № 5.
8. Никольская И. М., Грановская Р. М. Психологическая защита у детей. СПб.: Речь, 2001.
9. Подобина О. Б. Совладающее поведение женщины на этапе принятия роли матери: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Кострома, 2005.
10. Сапоровская М. В. Детско-родительские отношения и совладающее (копинг) поведение родителей как факторы школьной адаптации первоклассников: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Кострома, 2003.
11. Шагарова И. В. Личностные детерминанты и типы копинг-поведения в ситуации потери работы: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. – Ярославль, 2008.
12. Brown S. P., Westbrook R. A., Challagalla G. Good Cope, Bad Cope: Adaptive and maladaptive coping strategies following a critical negative work event // J. applied psychology. – 2005. – Vol. 90, № 4. – P. 982-798.
13. Carver C. S., Scheier M. F., Weintraub J. K. Assessing coping strategies: A theoretically based approach // J. Personality and Social Psychology. 1989. – Vol. 56. – P. 267-283.
14. Cheng C., Cheung M. W. L. Cognitive processes underlying coping flexibility: differentiation and integration // J. personality. – 2005. – Vol. 73, № 4. – P. 859-880.
15. Clark K. C., Bormann C., Cropanzano R., James K. Validation evidence for three coping measures // J. Personality Assessment. – 1995. – Vol. 65, № 3. – P. 434-455.
16. Compas B. E., Connor-Smith J., Saltzman S. et al. Coping with stress during childhood and adolescence: problems, progress, and potential in theory and research // Psychol. Bulletin. – 2001. – Vol. 127, № 1. – P. 87-127.
17. Compas B. An agenda for coping research and theory: basic and applied developmental issues // Int. J. Behavioral Development. – 1998. – Vol. 22, № 2. – P. 231-237.
18. Lazarus R. S., Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York, Springer. 1984.
19. Lazarus R. Emotions and interpersonal relationships: toward a person-centered conceptualization of emotions and coping // J. Personality. – 2006. – Vol. 74, № 1. – P. 9-43.
20. Lazarus R., Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer, 1984.
21. Losoya S., Eisenberg N., Fabes R. Developmental issues in the study of coping // Int. J. Behavioral Development. – 1998. – Vol. 22, № 2. – P. 287-313.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сухова Елена Викторовна

Самарский государственный экономический университет,
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры
«Экология и безопасность жизнедеятельности».
443090, г. Самара, ул. Советской Армии, д. 141.

Поступила 29.11.2013

АНОМАЛИИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ (по данным бронхоскопии)

М. Л. ШТЕЙНЕР

TRACHEAL AND BRONCHIAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SIGNIFICANT OBSTRUCTIVE SYNDROME: ACCORDING TO BRONCHOSCOPIC

M. L. SHTEINER

Самарский государственный медицинский университет

Проанализированы результаты эндобронхиальной картины у 4 000 пациентов с выраженным бронхообструктивным синдромом различной этиологии. При этом пороки развития бронхов встретились в 1,58% в виде добавочных бронхов левой и правой базальных пирамид, аксиллярных бронхов левого легкого, добавочных и смещенных трахеальных бронхов, единичного случая дистальной транспозиции правого верхнедолевого бронха. Самыми частыми анатомическими аномалиями бронхов, по данным фибробронхоскопии, являются добавочные бронхи и транспозиции бронхов левого легкого – 1,08%.

Ключевые слова: анатомические аномалии трахеобронхиального дерева, фибробронхоскопия.

The endobronchial pattern of significant bronchial obstructive syndrome of various etiologies was analyzed in 4,000 patients with this condition. At the same time, bronchial malformations were encountered as supplementary bronchi of the left and right basal pyramids, axillary left bronchi, supplementary and displaced tracheal bronchi, and a single case of distal transposition of the right proximal bronchus in 1.58% of cases. According to the bronchoscopic findings, supplementary bronchi and transpositions of the left bronchi are the most common anatomic bronchial abnormalities (1.08%).

Key words: anatomic abnormalities of the tracheobronchial tree; fibrobronchoscopy.

Пороки развития трахеи и бронхов возникают вследствие нарушения эмбрионального формирования бронхолегочных структур и проявляются изменениями формы, размеров, структуры и локализации. По статистическим данным, пороки развития трахеи, бронхов и легких встречаются у детей в 0,002% случаев [4, 5, 7].

Некоторые пороки развития имеют яркую клиническую картину, обусловленную грубыми анатомическими и функциональными нарушениями (Синдром Вильямса – Кемпбелла, бронхиолектатическая эмфизема, трахеопищеводные свищи, агенезия и аплазия легкого), и диагностируются уже в раннем возрасте [1, 6, 8, 9].

Но аномалии трахеи и бронхов, влекущие серьезные функциональные нарушения выявляются и у взрослых людей [3]. Однако существуют пороки развития бронхов, которые не имеют клинических проявлений и обнаруживаются случайно при фибробронхоскопии, выполняемой по другим причинам. К таким аномалиям относятся добавочные бронхи, которые могут представлять собой дивертикул трахеи или одного из крупных бронхов, дополнительные бронхи или перемещения бронхов – транспозиции. Наиболее известной разновидностью являются различные варианты трахеального бронха [2, 4, 10].

Цель исследования: установить частоту добавочных бронхов и транспозиций у пациентов с выраженным бронхообструктивным синдромом

с наличием обтурации бронхиальным секретом нижних дыхательных путей.

Материалы и методы

Изучены особенности эндобронхиальной картины у 4 000 пациентов с выраженным бронхообструктивным синдромом различной этиологии. На момент обследования у всех больных имелись неэффективность собственной экспекторации и быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Фибробронхоскопию (ФБС) выполняли в качестве лечебной процедуры для удаления бронхиального секрета. Диагнозы основного легочного заболевания представлены в таблице.

Все больные находились в пульмонологических отделениях Самарского городского пульмонологического центра.

С учетом тяжести состояния больных ФБС проводили при анестезиологическом обеспечении.

Результаты и обсуждение

Данные о выявленных врожденных аномалиях трахеобронхиального дерева при проведении ФБС у больных указанного контингента приведены в таблице.

Наиболее частая анатомическая аномалия – добавочные бронхи, причем лидировала локализация в левом легком, где обнаружено 43 (1,075%) по-

Частота добавочных бронхов и транспозиций бронхов у 4 000 обследуемых пациентов

Параметры	ХОБЛ	Бронхиальная астма	БОС неясной этиологии	Пневмония на фоне ХОБЛ	Пневмония	Итого
Общее число пациентов в группе	4 000 (100%) человек					
Число пациентов по нозологическим группам	1 969 (49,225%)	377 (9,425%)	102 (2,550%)	1 187 (29,68%)	365 (9,120%)	—
Добавочный трахеальный бронх	—	—	—	2 (0,050%)	—	2
Трахеальный бронх (проксимальная транспозиция правого верхнедолевого бронха)	5 (0,125%)	1 (0,025%)	1 (0,025%)	1 (0,025%)	5 (0,125%)	13
Дистальная транспозиция правого верхнедолевого бронха*	1 (0,025%)	—	—	—	—	1
Добавочный бронх правой базальной пирамиды	—	—	1 (0,025%)	1 (0,025%)	2 (0,050%)	4
Добавочный бронх левой базальной пирамиды	12 (0,300%)	5 (0,125%)	—	8 (0,200%)	8 (0,200%)	33
Добавочный аксиллярный бронх	3 (0,075%)	2 (0,050%)	1 (0,025%)	2 (0,050%)	2 (0,050%)	10
Всего аномалии бронхов	21	8	3	14	17	63

*Примечание: дистальная транспозиция правого верхнедолевого бронха – название, данное автором. У пациента с тяжелой ХОБЛ была обнаружена следующая картина: в обычном месте устье правого верхнедолевого бронха отсутствовало, а обнаружено оно дистальнее обычного месторасположения, на уровне устьев среднедолевого бронха и бронха S₆ нижней доли правого легкого. У пациента, по сути, отсутствовал правый промежуточный бронх. Правый верхнедолевой бронх и сегментарные бронхи верхней доли правого легкого имели обычную форму и взаимное расположение.

добных случая. В то же время в правом легком лишь в 4 (0,100%) случаях выявлены добавочные бронхи, и все они были представлены добавочным бронхом в области базальной пирамиды. Среди добавочных бронхов левого легкого чаще отмечена локализация в области левой базальной пирамиды (33 (0,825%) наблюдения), в остальных 10 (0,25%) случаях обнаружен добавочный аксиллярный бронх.

Редкой находкой служил добавочный трахеальный бронх у 2 (0,050%) пациентов с пневмонией на фоне ХОБЛ, в то время как трахеальный бронх (в варианте проксимальной транспозиции правого верхнедолевого бронха) отмечен у 12 (0,300%) больных.

Особенностей сочетания аномалий трахеобронхиального дерева с конкретными нозологическими формами не выявлено.

Заключение

Среди 4 000 пациентов с бронхообструктивным синдромом, которым была выполнена ФБС с лечебной целью для очищения бронхов от мокроты, добавочные бронхи и транспозиции бронхов встретились у 63 (1,58%) больных, из них у 43 (1,08%) больных они локализовались в левом легком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудовский Л. М., Платов И. И. О врожденных изолированных трахео- и бронхопищеводных коммуникациях (свищах) // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. – С. 103-106.
2. Коновалов В. К., Лукьяненко Н. Я., Колмогоров В. Г. и др. Случай диагностики аномалии развития трахеи и крупных бронхов при помощи мультиспиральной компьютерной томографии // Пробл. клин. медицины. – 2009. – Т. 1. – С. 120-122.

3. Ловачева О. В., Сивокосов И. В., Степанян И. Э., Зайцева А. С. Случай неклассифицированного порока развития бронхов // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 33-35.

4. Лукомский Г. И., Овчинников А. А. Эндоскопия в пульмонологии: В кн.: Руководство по клинической эндоскопии / Под ред. акад. Савельева В. С., Буянова В. М., Лукомского Г. И. – М.: Медицина, 1985. – С. 348-468.

5. Лукомский Г. И., Шулуток М. Л., Виннер М. Г., Сметнев А. С. Бронхология. – М.: Медицина, 1973.

6. Макаров А. В., Сокур С. П. Врожденные аномалии развития бронхолегочной системы (диагностика, хирургическое лечение) // Украин. пульмонол. ж. – 2003. – Т. 2. – С. 72-74.

7. Максимова Н. А., Чернеховская Н. Е., Спасская П. А. Лучевая и эндоскопическая диагностика редкого порока развития промежуточного бронха // Вестн. рентгенологии и радиологии. – 2004. – Т. 2. – С. 55-58.

8. Павлуни А. В. Агенезия и аплазия легкого (доли) // Грудн. и сердечн.-сосуд. хирургия. – 1998. – Т. 1. – С. 68-74.

9. Павлуни А. В. Врожденные бронхопищеводные свищи // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1998. – Т. 1. – С. 17-22.

10. Шпак О. И., Опанасенко Н. С., Басанец А. В. и др. Клиника, диагностика и лечение осложненного трахеального бронха // Украин. пульмонол. ж. – 2002. – Т. 1. – С. 54-57.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Штейнер Михаил Львович

Городская больница № 4, Самарский государственный медицинский университет, врач-эндоскопист, соискатель кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии. 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89. E-mail: ishte@mail.ru.

Поступила 25.08.2013

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ИНДУЦИБЕЛЬНЫЕ СУБЪЕДИНИЦЫ ИММУНОПРОТЕАСОМЫ, МАКРОФАГАМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ *M. BOVIS* BCG И *M. TUBERCULOSIS* H37RV*

¹С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, ¹Т. Г. СМЕРНОВА, ²А. В. ТИМОФЕЕВ, ¹Е. Е. ЛАРИОНОВА, ¹Л. Н. ЧЕРНУСОВА

EXPRESSION OF GENES ENCODING IMMUNOPROTEASOME SUBUNITS INDUCIBLE BY MACROPHAGES INFECTED WITH *M. bovis* BCG AND *M. Tuberculosis* H37RV

¹S. N. ANDREEVSKAYA, ¹T. G. SMIRNOVA, ²A. V. TIMOFEEV, ¹E. E. LARIONOVA, ¹L. N. CHERNOUSOVA

¹ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, г. Москва

С целью изучения влияния вакцинного штамма *M. bovis* BCG и вирулентного лабораторного штамма *M. tuberculosis* H37Rv на экспрессию индуцибельных субъединиц иммунопротеасомы макрофагами изучали экспрессию генов с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с кДНК, полученной с мРНК в результате реакции обратной транскрипции. Результаты инфицирования учитывали на 1-е, 2-е и 3-и сут. после заражения.

Выявлена разница в динамике экспрессии *lmp7*, заключающаяся в снижении количества транскриптов на 3-и сут. после инфицирования вирулентным штаммом *M. tuberculosis* по сравнению с вакцинным штаммом. Предположили, что ингибирование транскрипции этой субъединицы при заражении вирулентным штаммом *M. tuberculosis* может вести к блокированию сборки всей иммунопротеасомы и к снижению ее функциональной активности.

Показан стимулирующий эффект вакцинного штамма *M. bovis* BCG в отношении макрофага, способствующий презентации антигенов по пути МНС I (процессируются иммунопротеасомой) и ингибирующий эффект вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv.

Ключевые слова: иммунопротеасома, *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG, макрофаги.

To study the effect of *M. bovis* BCG vaccine strain and virulent laboratory *M. tuberculosis* H37Rv strain on the expression of macrophage-inducible immunoproteasome subunits, a real-time reverse-transcription polymerase chain reaction technique using cDNA obtained with mRNA was employed to investigate gene expression. The results of infection were taken into account on days 1, 2, and 3 of inoculation.

There was a difference in the time course of changes in *lmp7* expression, which consisted in reducing the number of transcripts on day 3 after infection with the virulent *M. tuberculosis* strain versus the vaccine one. It was assumed that the inhibited transcription of this subunit, when inoculated with the virulent *M. tuberculosis* strain, might lead to the blocked assembly of the whole immunoproteasome and to its reduced functional activity.

The investigation showed the stimulating effect of the *M. bovis* BCG vaccine strain against the macrophage that contributed to the presentation of major histocompatibility complex class I antigens (processed by the immunoproteasome) and the inhibitory effect of the virulent *M. tuberculosis* H37Rv strain.

Key words: immunoproteasome, *M. tuberculosis*, *M. bovis* BCG, macrophages.

Деградация подавляющего большинства (80-90%) внутриклеточных белков в эукариотических клетках осуществляется протеасомой. Протеасома состоит из двух основных субкомплексов: коровой 20S протеасомы, содержащей протеазные субъединицы, и активатора PA700 или 19S регуляторной частицы. Помимо конститутивной 20S протеасомы, у млекопитающих существует иммунопротеасома, сборка которой начинается после попадания в клетку чужеродных антигенов. Происходит индукция синтеза трех дополнительных протеасомных субъединиц $\beta 1i$ (LMP2), $\beta 2i$ (MECL1) и $\beta 5i$ (LMP7), которые во время сборки протеасомы встраиваются вместо конститутивных субъединиц $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$. Иммунопротеасома генерирует пептиды, которые в последующем используются в презентации антигена [2].

Широко представлены работы, описывающие формирование иммунопротеасомы при вирусных заболеваниях, таких как грипп [5, 7, 8], гепатит В [9] и ВИЧ [10]. Существуют также работы, описывающие возникновение иммунопротеасомы в ответ на инфицирование патогенными грибами [3] и простейшими [4, 11]. Однако крайне мало исследований посвящено изучению формирования иммунопротеасомы при бактериальных инфекциях.

Цель исследования – изучение количества транскриптов генов индуцибельных субъединиц иммунопротеасомы LMP2, LMP7 и MECL1 в перитонеальных макрофагах (МФ) мыши, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и *Mycobacterium bovis* BCG.

* Обзор подготовлен при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-2857.2013.7.

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием лабораторного вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv и вакцинного штамма *M. bovis* BCG. Для заражения использовали суспензию одиночных клеток *M. tuberculosis*, стандартизованную по фазе роста [1]. МФ выделяли из перитонеального экссудата мышей линии С57В1/6 [1]. Заражение осуществляли в соотношении 1МФ : 5 микобактерий.

Особенности синтеза иммунопротеасомы МФ в ответ на попадание в них микобактериальных штаммов (вакцинных или вирулентных) были оценены по количеству транскриптов генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы.

Для анализа экспрессии генов использовали метод ПЦР в режиме реального времени с кДНК, полученной с мРНК в результате реакции обратной транскрипции. Реакцию проводили с использованием специфичных праймеров, подбор которых осуществлен с применением специализированного программного обеспечения и верифицирован с помощью биоинформационных инструментов-web-сервисов (NCBI BLAST, In silico PCR) (табл. 1).

Для зондов к мРНК всех исследованных генов были использованы пары флюорофор – гаситель FAM и VHQ1 соответственно.

Состав смеси для проведения ПЦР в реальном времени: смесь правого и левого праймеров 10 мкМ – 1 мкл; флюоресцентно меченный зонд – 0,5 мкл; 25 mM MgCl – 2 мкл; 10-кратный реакционный буфер – 2,5 мкл; смесь дНТФ 10 мкМ – 0,5 мкл; кДНК – 5 мкл; Taq-полимераза – 0,5 мкл (активность – 1 единица); вода – 13 мкл. Условия проведения ПЦР в реальном времени: денатурация – 15 с 94°C, отжиг праймеров и элонгация – 1 мин 60°C, количество циклов – 55.

Определение количества транскриптов каждого гена осуществляли относительно транскриптов гена домашнего хозяйства – глицeroальдегид-3-фосфатдегидрогеназы – *GAPDH*, т. к. известно, что вне зависимости от функционального состояния клетки количество транскриптов данного гена находится на одном и том же уровне.

Подсчет относительного количества транскриптов для всех генов проводили по формуле:

$$\frac{N}{N(gapdh)} = 2^{(x(gapdh)-x)}$$

где: N – число копий мРНК, синтезированной с исследуемого гена;

$N(gapdh)$ – число копий мРНК, синтезированной с гена домашнего хозяйства *gapdh*;

x – значение порогового цикла при амплификации исследуемого гена;

$x(gapdh)$ – значение порогового цикла гена домашнего хозяйства *gapdh*.

Уровень экспрессии гена выражали в относительных единицах (ОЕ) по отношению к экспрессии гена домашнего хозяйства *GAPDH*.

Экспрессию генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы, изучали на 1-е, 2-е и 3-и сут после инфицирования.

Результаты

Результаты определения относительного количества транскриптов генов *Imp2*, *Imp7* и *mecl1* методом ПЦР в режиме реального времени представлены в табл. 2.

Показано, что в интактных МФ относительный уровень экспрессии генов *Imp-2*, *Imp-7* и *mecl-1* с учетом стандартного отклонения от среднего и не превышал 0,5 ОЕ. Относительное количество транскриптов всех исследованных генов в МФ, зараженных как вакцинным, так и вирулентным штаммом микобактерий, на протяжении всего срока эксперимента было достоверно выше, чем в интактных МФ на все сроки исследования.

Для анализа динамики изменения относительного количества транскриптов генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы, на каждый срок было вычислено отношение уровня экспрессии изучаемых генов зараженных МФ к уровню экспрессии тех же генов в интактных МФ. Результаты представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, при однократном заражении *M. bovis* BCG уровень экспрессии гена *Imp2* в 1-е сут после заражения в 12,39 раза превышал уровень экспрессии интактных МФ, на

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов для проведения ПЦР в реальном времени для анализа экспрессии генов *Imp2*, *Imp7*, *mecl1*

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	TaqMan зонд
<i>Imp2</i>	GGATGAACAAAGTGATCGAGATTAAC	GATAATACAACCCTGCACTCCTTGG	TCGGCTGCACAACCAGACATGGT
<i>Imp7</i>	GTTTCACCACAGATGCCATCAC	CCCAGGATGACTCGATGGTC	CCCACTAGAGCCATCTCGGTTTCATG
<i>mecl1</i>	CGAGCCTGTGCAGAGAGCT	CACAGTTTCTCAAGAAGTTCCA	CTGGAACCACACCTGTCTGACCC

Относительное количество транскриптов генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы на 1, 2 и 3-й дни после заражения

Параметры	Imp2						Imp7						mecl1					
	1-й день		2-й день		3-й день		1-й день		2-й день		3-й день		1-й день		2-й день		3-й день	
	Ср.	CO																
BCG	4,01	0,28	8,12	1,68	2,63	0,62	1,00	0,07	4,20	0,44	2,32	0,41	2,13	0,44	8,59	0,59	2,60	0,44
H37Rv	2,70	0,11	5,42	0,58	1,55	0,39	0,99	0,17	3,94	0,58	1,19	0,24	1,89	0,33	9,01	0,94	2,60	0,39
МФ	0,32	0,08	0,38	0,03	0,33	0,07	0,31	0,03	0,37	0,06	0,40	0,06	0,49	0,07	0,53	0,05	0,54	0,10

Примечание: Ср. – среднее значение из трех наблюдений, CO – стандартное отклонение, BCG – МФ, инфицированные *M. bovis* BCG, H37Rv – МФ, инфицированные *M. tuberculosis* H37Rv, МФ – интактные МФ.

2-е сут уровень экспрессии достоверно увеличился, достигая максимума, и превышал уровень экспрессии в интактных МФ в 21,38 раза. На 3-и сут был зафиксирован минимальный уровень экспрессии *Imp2*, в 8,03 раза превышающий экспрессию в интактных МФ. Значения экспрессии гена во все временные точки достоверно отличались друг от друга.

Сходная динамика изменения уровня экспрессии гена *Imp2* наблюдалась и при заражении *M. tuberculosis* H37Rv: количество относитель-

ного числа транскриптов в каждую временную точку достоверно отличалось друг от друга, максимум экспрессии был зафиксирован через 2 сут после заражения, а минимум – через 3 сут. Уровень экспрессии гена через сутки после заражения в 8,35 раза, на 2-е сут в 14,20 раза и на 3-и сут в 4,72 раза превышал экспрессию этого гена в интактных МФ.

Изучение динамики экспрессии гена *Imp7* показало, что после заражения *M. bovis* BCG наименьший уровень экспрессии гена наблюдался на 1-е сут

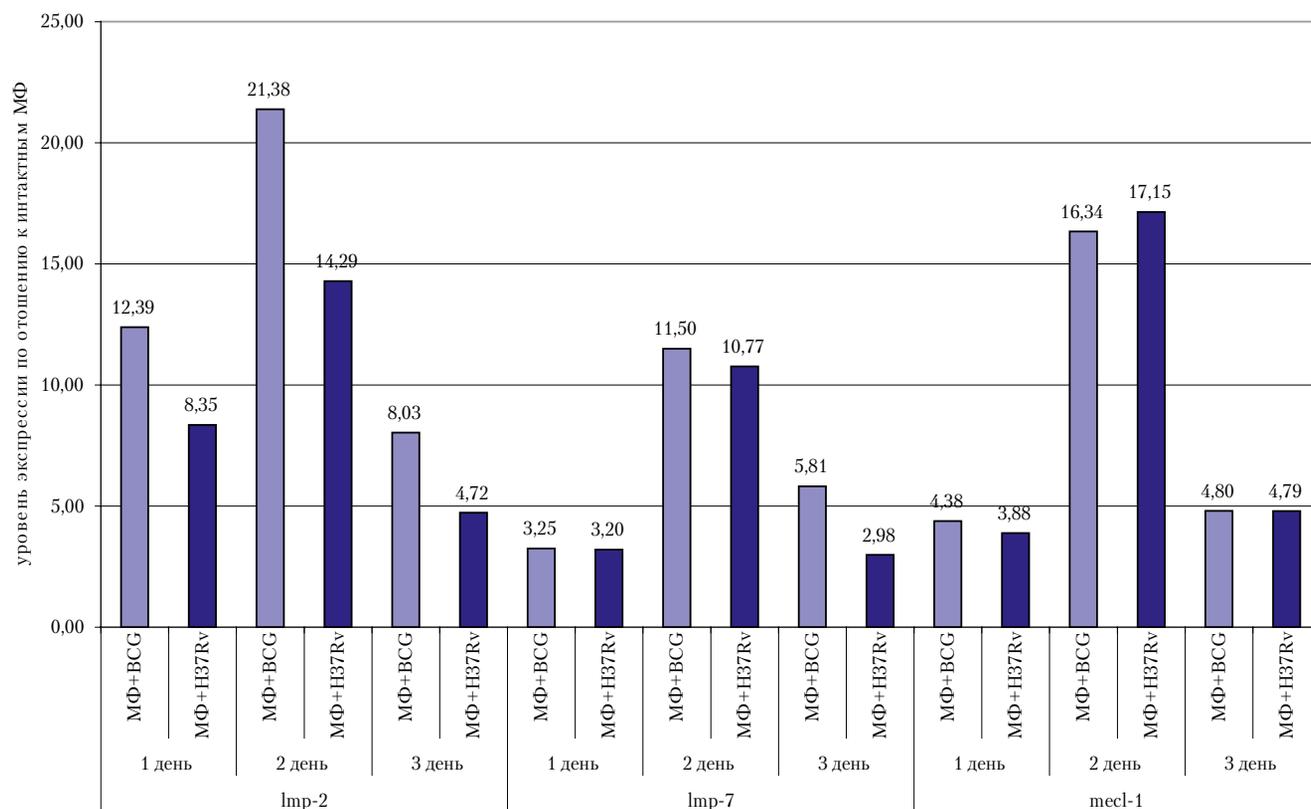


Рис. Уровень экспрессии генов, кодирующих индуцибельные субъединицы иммунопротеасомы, в МФ, инфицированных *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis* H37Rv, по отношению к уровню экспрессии в интактных МФ

эксперимента (в 3,25 раза выше, чем в интактных МФ), ко 2-м сут достигал наибольшего значения экспрессии – в 11,50 раза выше, чем в интактных, а к 3-му дню экспрессия достоверно снижалась по отношению ко 2-му дню, но была достоверно выше, чем в 1-й день и в 5,81 раза превышала экспрессию этого гена в интактных МФ.

При инфицировании Н37Rv наблюдали следующую динамику экспрессии *Imp7* – в 1-й день уровень экспрессии в 3,20 раза превышал уровень экспрессии этого гена в интактных МФ, ко 2-му дню экспрессия увеличивалась и превышала уровень экспрессии в интактных МФ в 10,77 раза. К 3-му дню происходило снижение экспрессии до уровня 1-го дня.

Уровень экспрессии *mecl1* в первый день после заражения *M. bovis* VCG в 4,38 раза превышал уровень экспрессии в интактных МФ, ко 2-му дню увеличивался до 16,34 раз и к 3-му дню снижался до уровня первого дня. Сходная динамика наблюдалась и при заражении *M. tuberculosis* Н37Rv – в 1-й день уровень экспрессии гена превышал экспрессию в интактных МФ на 3,88 раза, во 2-й – в 17,15 раза и в 3-й день – в 4,79 раза.

Таким образом, при однократном заражении МФ штаммами *M. bovis* VCG и *M. tuberculosis* Н37Rv было показано, что уровень экспрессии всех изученных генов в инфицированных МФ превышал экспрессию этих генов в интактных МФ как минимум в 3 раза. Для всех иммуносубъединиц максимум экспрессии регистрировался ко 2-му дню после заражения.

Уровень экспрессии в МФ *Imp2* на 1-е, 2-е и 3-и сут после заражения *M. bovis* VCG был достоверно выше, чем после инфицирования *M. tuberculosis* Н37Rv.

Уровень экспрессии *Imp7* после заражения *M. bovis* VCG и *M. tuberculosis* Н37Rv на 1-й и 2-й день после заражения не отличался, а через 3 сут после заражения *M. bovis* VCG был достоверно выше, чем после заражения *M. tuberculosis* Н37Rv.

Количество транскриптов *mecl1* не отличалось между МФ, инфицированными вакцинным или вирулентным штаммами, во все сроки исследования.

Заключение

Изучение уровня экспрессии субъединиц иммунопротеасомы перитонеальными МФ мыши при заражении вакцинным штаммом *M. bovis* VCG и вирулентным штаммом *M. tuberculosis* Н37Rv показало индукцию транскрипции генов иммуносубъединиц. Показана одинаковая динамика экспрессии индуцибельных субъединиц *Imp2* и *mecl1* вне зависимости от инфицирующего агента (повышение ко 2-му дню и снижение к 3-му дню), однако при инфицировании *M. bovis* VCG уро-

вень экспрессии *Imp2* был достоверно выше, чем при заражении *M. tuberculosis* Н37Rv.

Также была выявлена разница в динамике экспрессии субъединицы *Imp7*. На 3-и сут после заражения ее уровень при инфицировании *M. bovis* VCG был достоверно выше (превышение базового уровня в 6 раз), чем при заражении *M. tuberculosis* Н37Rv (превышение базового уровня в 3 раза).

Известно, что субъединица LMP7 поддерживает кинетику формирования иммунопротеасом, а также участвует в созревании протеазных субъединиц: она необходима для удаления N-концевого лидерного пептида, позволяя освободить активные сайты субъединиц LMP2 и MECL1 [12]. Поэтому ингибирование транскрипции этой субъединицы при заражении вирулентным штаммом МБТ может вести к блокированию сборки всей иммунопротеасомы и к снижению ее функциональной активности.

Показанное снижение количества транскриптов субъединицы LMP7 на 3-и сут. после инфицирования вирулентным штаммом *M. tuberculosis* Н37Rv согласуется с работой, описывающей снижение LMP7 на уровне мРНК при заражении дендритных клеток вирусом простого герпеса. Сделали вывод, который может быть справедливым и в отношении микобактерий, что снижение уровня LMP7-мРНК может играть биологически важную роль, так как благодаря этому вирус может избегать распознавания иммунной системой хозяина, вследствие чего переходит в латентное состояние [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г. и др. Изучение ex vivo роста в макрофагах штаммов *Mycobacterium tuberculosis* разных генотипических кластеров // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 43-48.
2. Сорокин А. В., Ким Е. Р., Овчинников Л. П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биол. химии. – 2009. – Т. 49. – С. 3-76.
3. Barton L. F., Cruz M., Rangwala R. et al. Regulation of immunoproteasome subunit expression in vivo following pathogenic fungal infection // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, № 6. – P. 3046-3052.
4. Chou B., Hisaeda H., Shen J. et al. Critical contribution of immunoproteasomes in the induction of protective immunity against *Trypanosoma cruzi* in mice vaccinated with a plasmid encoding a CTL epitope fused to green fluorescence protein // Microbes Infect. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 241-250.
5. de M. Jayarapu K., Elenich L., Monaco J. J. et al. Beta 2 subunit propeptides influence cooperative proteasome assembly // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278, № 8. – P. 6153-6159.
6. Eisemann J., Prechtel A. T., M hl-Z rbes P. et al. Herpes simplex virus type I infection of mature dendritic cells leads to reduced LMP7-mRNA-expression levels // Immunobiology. – 2009. – Vol. 214, № 9-10. – P. 861-867.

7. Mangano E. N., Hayley S. Inflammatory priming of the substantia nigra influences the impact of later paraquat exposure: Neuroimmune sensitization of neurodegeneration // *Neurobiol. Aging.* – 2009. – Vol. 30, № 9. – P. 1361-1378.

8. Pang K. C., Sanders M. T., Monaco J. J. et al. Immunoproteasome subunit deficiencies impact differentially on two immunodominant influenza virus-specific CD8⁺ T cell responses // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 11. – P. 7680-7688.

9. Robek M. D., Garcia M. L., Boyd B. S. et al. Role of immunoproteasome catalytic subunits in the immune response to hepatitis B virus // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, № 2. – P. 483-491.

10. Steers N. J., Peachman K. K., McClain S. R. et al. Human immunodeficiency virus type 1 Gag p24 alters the composition of immunoproteasomes and affects antigen presentation // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83, № 14. – P. 7049-7061.

11. Tu L., Moriya C., Imai T. et al. Critical role for the immunoproteasome subunit LMP7 in the resistance of mice to

Toxoplasma gondii infection // *Eur. J. Immunol.* – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 3385-3394.

12. Van den Eynde B. J., Morel S. Differential processing of class-I-restricted epitopes by the standard proteasome and the immunoproteasome // *Curr. Opin. Immunol.* – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 147-153.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Андреевская Софья Николаевна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел микробиологии.

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

Тел. 8 (499) 785-90-91.

E-mail andsofia@mail.ru

Поступила 9.12.2013

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ»

**29 – 30 мая 2014 г.
МОСКВА**

ГК "ИЗМАЙЛОВО" КОРПУС "АЛЬФА",
3-й ЭТАЖ, КОНГРЕСС-ЦЕНТР



Организаторы: РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА РАМН

НОВИНКА

Урсодезоксихолевая кислота, 300 мг

Холудексан

ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

300 мг

- **Комплексная защита печени:**

- Антихолестатическая
- Антифибротическая
- Гепатопротективная

- **Оптимальная дозировка**



на правах рекламы



Представительство World Medicine (Великобритания):
Московская область, г.Химки, ул. Спартаковская дом 5, стр.7, офис 8
Тел.: 8(495) 580-04-60
www.worldmedicine.co.uk

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ХОЛУДЕКСАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПРИЕМОМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹А. В. МОРДЫК, ¹О. Г. ИВАНОВА, ¹А. В. КОНДРЯ, ²С. В. СИТНИКОВА, ¹А.-Х. М. МОНГУШ

USE OF CHOLUDEXAN TO TREAT ANTITUBERCULOSIS DRUG-INDUCED LIVER INJURY

¹A. V. MORDYK, ¹O. G. IVANOVA, ¹A. V. KONDRYA, ²S. V. SITNIKOVA, ¹A.-KH. M. MONGUSH

¹Омская государственная медицинская академия

²Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск

Изучены эффективность и безопасность применения препарата холудексан для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, у 80 больных туберкулезом органов дыхания. У 20 больных, не имевших в анамнезе указания на перенесенный гепатит, нормализация показателей функциональных проб печени произошла к 10-му дню приема холудексана, в группе больных туберкулезом в сочетании с вирусными гепатитами В и С – к 15-му дню приема препарата, в группе больных туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом восстановление нарушенных функций печени произошло в сроки, превышающие контрольные. С учетом полученных результатов холудексан может быть рекомендован для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов. Больным туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом при медленном восстановлении показателей функциональных проб печени следует рекомендовать более длительный курс холудексана – до 30 дней и более.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, стандартные режимы химиотерапии, лекарственные поражения печени, холудексан.

The efficacy and safety of choludexan used to treat antituberculosis drug-induced liver injury were studied in 80 patients with respiratory organ tuberculosis. The indicators of liver functional test became normal in 20 patients with no history of hepatitis and in the group of patients with tuberculosis concurrent with hepatitis B and C virus infection by days 10 and 15 of choludexan administration, respectively; liver dysfunctions recovered in the group of patients with tuberculosis concurrent with chronic alcoholism at the time exceeding the reference one. In terms of the findings, choludexan may be recommended for the treatment of antituberculosis drug-induced liver injury. Longer choludexan cycles up to 30 days or more should be used in patients with tuberculosis concurrent with chronic alcoholism when the indicators of liver functional tests recover slowly.

Key words: respiratory organ tuberculosis, routine chemotherapy regimens, drug-induced liver injuries, choludexan.

В России острые медикаментозные поражения печени выявляют у 3-5% госпитализированных больных [2]. Лекарственный гепатит – одно из наиболее часто встречающихся осложнений противотуберкулезной терапии [3, 4]. В 5-13 случаях из 100 лекарственных поражения печени отличаются более тяжелым упорным течением, выраженными клинико-лабораторными проявлениями, слабым ответом на традиционную терапию [5]. Основным методом лечения данной патологии обычно является отмена гепатотоксического средства и назначение гепатопротекторов, подбор которых основан на учете основных патогенетических факторов и характера морфологических изменений в печени [1].

Цель – оценка эффективности холудексана для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Простое проспективное исследование проводили на базе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 г. Омска. В исследование были включены 80 человек в соответствии с критериями

включения/исключения. Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, лечение в стационаре, активный туберкулез органов дыхания, химиотерапия по стандартным режимам с использованием 4 препаратов и более, наличие информированного согласия на участие в исследовании, токсическое поражение печени, обусловленное приемом противотуберкулезных препаратов. Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 50 лет, отказ от стационарного лечения, отсутствие информированного согласия, участие в других клинических исследованиях.

Лечение больных в группах на всех этапах исследования осуществляли согласно стандартным режимам химиотерапии туберкулеза (на основании основных положений приказа МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.), на фоне патогенетической (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия, витамины) и симптоматической терапии.

Холудексан (3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-овая кислота) – гепатопротекторное средство (производитель «World Medicine Ltd», рег. № ЛП-000723) назначали по 600 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки перед сном в течение 20 дней.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы: 1-ю основную группу (1 ОГ) составили 20 больных, у которых в анамнезе не было указания на наличие вирусных гепатитов В или С; 2-ю основную группу (2 ОГ) – 20 больных, имевших указание на наличие вирусных гепатитов В или С; 3-ю основную группу (3 ОГ) – 20 пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом (диагноз подтвержден наркологом), имевших один или несколько эпизодов токсического гепатита, обусловленного употреблением суррогатов алкоголя; в 4-ю, группу сравнения (ГС), включены пациенты с лекарственным поражением печени, обусловленным приемом противотуберкулезных препаратов, которым для коррекции назначали адеметионин. Больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. В 1 ОГ средний возраст пациентов составил $32,0 \pm 1,4$ года, во 2 ОГ – $35,4 \pm 1,3$ года, в 3 ОГ – $34,2 \pm 1,5$ года, в ГС – $35,2 \pm 1,5$ года ($p = 0,319$). В 1 ОГ было 15 мужчин и 5 женщин, во 2 ОГ – 12 мужчин и 8 женщин, в 3 ОГ – 16 мужчин и 4 женщины, в ГС – 13 мужчин и 7 женщин ($\chi^2 = 2,381; p = 0,68$). Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 5 (25%) больных в 1 ОГ, 4 – во 2 ОГ, 6 – в 3 ОГ, 5 – в ГС ($\chi^2 = 0,53; p = 1,00$). Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное [общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, конъюгированный билирубин, АЛТ, АсАТ, ГГТ, тимоловая проба)], рентгенологическое обследование до начала курса холудексана, на 10-й, 15-й день приема и по его завершении (согласно клиническим рекомендациям, через 20 дней от начала курса холудексана), пациентов ГС обследовали по идентичной схеме. Бактериологическую диагностику выполняли с помощью методов люминесцентной микроскопии, микроскопии по Цилю – Нельсону, а также с использованием культурального метода. Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г.

Для анализа и оценки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок). Достоверность различий динамики показателей внутри групп определяли с помощью парного и непарного критериев Стьюдента, χ^2 , критериев Крускал – Уоллеса, Манна – Уитни, Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat для персональных компьютеров.

Результаты и обсуждение

Достоверных отличий по характеру изменений в легких, частоте выявления деструкции легочной ткани, бактериовыделения, множественной лекарствен-

ной устойчивости МБТ не выявлено (табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение согласно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г., распределение больных в группах сравнения соответственно получаемым режимам представлено в табл. 1, из которой видно, что различия в группах по характеру режима химиотерапии не достоверны, хотя у больных 3 ОГ чаще встречалась множественная лекарственная устойчивость МБТ и чаще назначали Па режим химиотерапии, что косвенно позволяет судить о меньшей эффективности основного курса лечения, связанной прежде всего с недостаточной мотивацией больного к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица 1

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения

Параметры	Группы сравнения				χ^2	p
	1 ОГ n (%)	2 ОГ n (%)	3 ОГ n (%)	ГС n (%)		
Клиническая форма туберкулеза легких:						
Инфильтративная	12 (60)	14 (70)	10 (54)	13 (65)	1,84	0,83
Диссеминированная	5 (25)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	0,63	1,00
Фиброзно-кавернозная	3 (15)	2 (10)	6 (30)	4 (20)	2,87	0,56
Распад легочной ткани	12 (60)	11 (55)	14 (70)	12 (60)	1,00	1,00
Бактериовыделение	16 (80)	15 (75)	12 (60)	16 (80)	1,56	0,92
Множественная лекарственная устойчивость МБТ	6 (30)	8 (40)	10 (50)	7 (35)	1,99	0,79

У большинства больных, включенных в исследование, лекарственный гепатит развился на 5-7-й нед. от начала основного курса химиотерапии, у 6 больных 3 ОГ симптомы гепатита выявлены на 4-й нед. от начала лечения. У 16 больных 1 ОГ, 17 – 2 ОГ, 14 – 3 ОГ, 17 – ГС наблюдали проявления гепатита с преобладанием синдрома цитолиза, у 4 пациентов 1 ОГ, 3 – 2 ОГ, 6 – 3 ОГ, 3 – ГС – гепатит с преобладанием синдрома холестаза. После выявления гепатита пациентам отменяли противотуберкулезные препараты, проводили однотипный курс дезинтоксикационной терапии и назначали гепатопротекторы: в группах 1 ОГ, 2 ОГ, 3 ОГ больные получали холудексан, в ГС – адеметионин. Динамика изменений показателей функциональных проб печени у больных в группах сравнения на фоне приема гепатопротекторов

представлена в табл. 2. Как видно из данных, представленных в табл. 2, у пациентов 1 ОГ восстановление показателей происходило в более ранние сроки и в более полном объеме – у 100% больных в группе к 10-му дню приема холудексана нормализовалось содержание аминотрансфераз, общего и конъюгированного билирубина, тогда как во 2 ОГ наблюдали более медленное обратное развитие показателей: к 10-му дню приема холудексана уровень АлАТ уменьшился в 2,8 раза от исходного, но по-прежнему превышал норму в 1,6 раза, а нормализация показателей произошла лишь к 15-му дню наблюдения, хотя различия и не были достоверны. Наихудшая динамика обратного развития величины показателей печеночных проб зарегистрирована в 3 ОГ: содержание АлАТ на 10-й день наблюдения уменьшилось лишь в 1,7 раза и так и не вернулось к норме через 20 дней от начала приема холудексана. У пациентов ГС динамика обратного развития показателей

функциональных проб печени была сходна с таковыми в 1 ОГ.

Безопасность клинического применения препарата холудексан обеспечивали с учетом анамнеза больного, а также мониторинга его состояния и результатов клинического и биохимического анализов крови в процессе исследования.

Каких-либо нежелательных (в том числе аллергических) побочных реакций, обусловленных приемом препарата холудексан, за период наблюдения (20 дней) не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают эффективность и безопасность применения препарата холудексан для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов. В группе больных туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом, у которых отмечена более медленная динамика восстановления показателей функциональных проб печени, вероятно, следует увеличить длительность курса холудексана до 30 дней и более.

Таблица 2

Динамика показателей функциональных проб печени на фоне приема препарата холудексан у пациентов в группах сравнения

Показатель	Группы сравнения			
	1 ОГ <i>M ± m</i>	2 ОГ <i>M ± m</i>	3 ОГ <i>M ± m</i>	ГС <i>M ± m</i>
АлАТ-1	120,3 ± 12,3*	136,5 ± 14,3*	146,7 ± 15,4*	126,4 ± 13,6*
АлАТ-2	28,0 ± 2,3*	48,7 ± 4,6*	84,3 ± 9,6*	36,5 ± 8,4*
АлАТ-3	20,4 ± 3,6	26,9 ± 3,8	48,5 ± 3,8	19,8 ± 2,6
АлАТ-4	18,2 ± 2,4*	20,3 ± 1,5*	35,8 ± 2,6*	17,6 ± 1,8*
Е/л				
АсАТ-1	58,3 ± 2,2*	53,5 ± 3,3*	76,7 ± 8,4*	56,4 ± 3,6*
АсАТ-2	26,4 ± 1,3	28,3 ± 1,4	43,3 ± 6,6	24,5 ± 1,2
АсАТ-3	17,4 ± 1,6	18,6 ± 1,6	23,5 ± 1,8	15,8 ± 1,8
АсАТ-4	14,2 ± 1,4*	16,3 ± 0,5*	20,8 ± 2,4*	13,6 ± 0,9*
Е/л				
ОБ-1	28,7 ± 3,2*	32,7 ± 4,2*	42,1 ± 3,6*	27,3 ± 2,8*
ОБ-2	16,0 ± 1,5	21,3 ± 1,5	28,4 ± 4,4	17,0 ± 1,3
ОБ-3	8,2 ± 2,3	10,6 ± 1,8	22,3 ± 3,2	7,8 ± 2,5
ОБ-4	7,2 ± 1,8*	8,6 ± 1,6*	14,3 ± 2,8*	6,8 ± 1,7*
мкмоль/л				
КБ-1	10,9 ± 1,5*	18,9 ± 1,8*	21,6 ± 2,3*	11,4 ± 1,2*
КБ-2	4,3 ± 0,8	8,7 ± 1,5	10,4 ± 1,8	4,5 ± 0,4
КБ-3	2,2 ± 0,3	4,5 ± 1,2	7,6 ± 2,5	2,0 ± 0,2
КБ-4	2,0 ± 0,4*	3,2 ± 0,2*	5,2 ± 2,3*	1,80 ± 0,13*
мкмоль/л				

Примечание: * – достоверные различия в величинах показателей, $p < 0,05$;

- 1 – величина показателя до начала курса лечения лекарственного гепатита,
- 2 – величина показателя на 10-й день приема гепатопротекторов,
- 3 – величина показателя на 15-й день приема гепатопротекторов,
- 4 – величина показателя на 20-й день приема гепатопротекторов,
- ОБ – общий билирубин,
- КБ – конъюгированный билирубин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить // Клинический переспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2007. – № 5. – С. 13-18.
2. Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф. Лекарственные поражения печени: учебно-методическое пособие. – М.: НМХЦ им. Н. И. Пирогова, 2010. – 64 с.
3. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
4. Мишин В. Ю., Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 248 с.
5. Мордык А. В., Березников А. В., Конев В. П. Лекарственные поражения печени с упорным течением и недостаточным ответом на терапию: результаты ведомственной экспертизы и клинических наблюдений // Пробл. туб. – 2010. – № 4. – С. 43-47.

ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна

Омская государственная медицинская академия
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент, заведующая
кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии.
644043, г. Омск,
ул. Ленина, д. 12.
Тел./факс: 8 (83812) 40-45-15, 8 (3812) 23-46-32.
E-mail: amordik@mail.ru

Поступила 15.07.2013

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОЖНОГО ТЕСТА «ДИАСКИНТЕСТ» У ДЕТЕЙ ПРИ МАССОВЫХ ОСМОТРАХ НА ТУБЕРКУЛЕЗ. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

¹Н. Н. МОИСЕЕВА, ²В. А. АКСЕНОВА, ¹В. С. ОДИНЕЦ

EFFICIENCY OF DIASKINTEST DURING MASS PROPHYLACTIC EXAMINATIONS IN CHILDREN: PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

¹N. N. MOISEEVA, ²V. A. AKSENOVA, ²V. S. ODINETS

¹Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, г. Ставрополь
²НИИ физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Эффективность массовых осмотров на туберкулез у детей и подростков определялась как доля лиц, у которых выявлено заболевание туберкулезом. При использовании кожного теста аллерген туберкулезный рекомбинантный (диаскинтест) эффективность диагностики составила 0,1%, при традиционной диагностике с помощью аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2 ТЕ ППД-Л) – 0,003%. При использовании комбинированной схемы (вначале массовая диагностика с помощью пробы Манту с 2 ТЕ, а затем дообследование выявленных групп риска с применением диаскинтеста) эффективность составила 0,006%.

Проведен фармакоэкономический анализ применения кожных тестов аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтест) и аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2 ТЕ ППД-Л) в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков с помощью метода «затраты/эффективность». Анализ «затраты/эффективность» показал преимущества применения диаскинтеста с фармакоэкономической точки зрения. Коэффициент «затраты/эффективность» модели диаскинтест составил 178 400 руб., комбинированной схемы – 2 573 166 руб., традиционной туберкулинодиагностики – 4 870 666 руб. На выявление одного больного туберкулезом при первичной диагностике с использованием диаскинтеста потребовались наименьшие затраты.

Ключевые слова: диаскинтест, дети.

The efficiency of mass screenings for tuberculosis in children and adolescents was determined as a proportion of persons who were found to have tuberculosis. The diagnostic effectiveness of the skin test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) was 0.1%; that of traditional diagnosis using purified tuberculosis allergen in standard dilution for intradermal use (2 TU PPD-L) was 0.003%. With the use of a combined regimen (firstly, mass diagnosis with Mantoux test with 2 TU, then additional examination of identified risk groups with the Diaskintest), the efficiency was 0.006%.

The authors made a cost-effectiveness analysis of the skin tests with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest) and purified tuberculosis allergen in standard dilution (2 TU PPD-L) used to diagnose tuberculosis infection in children and adolescents. Pharmacoeconomically, the analysis showed the advantages of the Diaskintest. The cost-effectiveness coefficient of a Diaskintest model was 178,400 rubles; that of the combined regimen and traditional tuberculin diagnosis was 2,573,166 and 4,870,666 rubles, respectively. The lowest cost were required to identify a patient with tuberculosis in the primary diagnosis with Diaskintest.

Key words: Diaskintest, children.

Разработанная в советское время и применяемая в течение многих десятилетий система противотуберкулезных мероприятий среди детей имеет, прежде всего, профилактическую направленность. Работа детских фтизиатров нацелена на своевременное выявление впервые инфицированных туберкулезом детей и подростков, диспансерное наблюдение детей и подростков с повышенным риском заболевания туберкулезом, предупреждение развития у них болезни. Основным методом массового обследования детей на туберкулез в нашей стране является туберкулинодиагностика с использованием пробы Манту с 2 ТЕ. Каждый год с помощью этого метода обследуют около 90% детей в возрасте от 0 до 14 лет. Около полумиллиона (в 2011 г. 1,2% всего детского населения РФ) детей ставят на учет в противотуберкулезные диспансе-

ры как группу риска по развитию туберкулеза. На первичную диагностику и дальнейшее диспансерное наблюдение детей из групп риска тратят значительные материальные ресурсы. При этом эффективность метода выявления туберкулеза с помощью пробы Манту с 2 ТЕ в среднем по РФ составляет 0,1 выявленного больного туберкулезом на 1 тыс. обследованных. С помощью туберкулинодиагностики с использованием пробы Манту с 2 ТЕ выявляют около половины (в 2011 г. 48,1%) от всех заболевших туберкулезом детей. О недостаточном качестве диагностической работы свидетельствует и значительная доля детей, у которых заболевание выявлено в фазе обратного развития. Последние три года в РФ число взятых на учет в третью А группу диспансерного учета (ДУ) составляет четверть от всех впервые выявленных больных. Низкая

эффективность пробы Манту с 2 ТЕ при профилактических осмотрах привела к поиску новых способов выявления туберкулеза у детей.

В НИИ молекулярной медицины Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова был создан новый препарат для диагностики туберкулезной инфекции аллерген туберкулезный рекомбинантный – диаскинтест, представляющий собой комплекс продуцируемых *Escherichia coli*, BL21 (DE3) pCFP-ESAT рекомбинантных белков CFP10-ESAT6, предназначенный для постановки внутрикожной пробы. С 2009 г. этот препарат стали применять в условиях противотуберкулезной службы в 37 регионах РФ (в том числе и в Ставропольском крае), а с 2011 г. – во всех регионах. Внедрение препарата проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ № 855 «Рекомендации о применении аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении». Накопленный в ходе работы опыт показал, что диаскинтест позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с высоким риском заболевания туберкулезом. Результаты использования аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) в условиях противотуберкулезной службы явились основанием для внедрения этого препарата как скринингового метода обследования детей и подростков на туберкулез.

Цель: определение эффективности массовых осмотров на туберкулез у детей и подростков при использовании диаскинтеста в сравнении с традиционной диагностикой с помощью пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л; проведение фармакоэкономического анализа применения аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) и аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2 ТЕ ППД-Л) в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков.

Материалы и методы

Первый этап исследования

В условиях общей лечебной педиатрической сети в г. Ставрополе в ноябре-декабре 2012 г. обследованы на туберкулезную инфекцию с использованием диаскинтеста 16 535 человек: 12 201 ребенок в возрасте с 8 до 14 лет и 4 334 подростка в возрасте с 15 до 17 лет (одномоментное сплошное исследование). Работу вели на основании приказа № 01-05/62 Министерства здравоохранения Ставропольского края «О применении аллергена туберкулезного рекомбинантного «диаскинтест» в общеобразовательных учреждениях Ставропольского края». Во всех случаях оформлено добровольное информированное согласие родителей на проведение пробы с диаскинтестом вместо пробы Манту. Техника постановки внутрикожной пробы с

диаскинтестом (в соответствии с инструкцией к препарату) была аналогична технике постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л: 0,1 мл препарата вводили внутрикожно в область внутренней поверхности средней трети предплечья. Результаты оценивали в соответствии с инструкцией к препарату следующим образом:

- отрицательная – полное отсутствие инфильтрата и гиперемии или уколочная реакция;
- сомнительная – гиперемия (любого размера без инфильтрата);
- положительная – инфильтрат (папула) любого размера.

В процессе обследования сопоставили результаты пробы с диаскинтестом и пробы Манту с 2 ТЕ у всех детей и подростков. Реагирующие на пробу с диаскинтестом дети и подростки обследованы в соответствии с методическими документами.

Второй этап исследования

1. Провели анализ эффективности различных схем иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Ставрополе по итогам работы в 2011 и 2012 г.

2. Выполнили анализ прямых затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции. Расчет затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции произведен в соответствии с прайс-листом ГБУЗ СК «ККПТД» по состоянию на 1 сентября 2013 г. (табл. 1). Структура затрат включала:

а) затраты на первичную диагностику туберкулезной инфекции: постановка пробы с диаскинтестом – 118 руб. 48 коп. и пробы Манту с 2 ТЕ – 85 руб. 74 коп.;

б) стоимость дополнительных обследований: прием фтизиатра первичный – 272 руб. 77 коп., прием фтизиатра повторный – 230 руб. 80 коп., обзорная рентгенограмма легких – 237 руб. 45 коп., СКТ-ангиография – 4 320 руб. 96 коп., общий анализ крови – 375 руб. 34 коп., общий анализ мочи – 199 руб. 04 коп., повторные пробы Манту и с диаскинтестом;

в) стоимость профилактического лечения (изониазид по 0,3 № 100 – 49 руб. 94 коп., пипразинамид 0,5 № 100 – 52 руб. 14 коп.).

Построены фармако-экономические модели для трех схем иммунодиагностики туберкулезной инфекции у школьников г. Ставрополя старше 8 лет – 36 541 человек.

В основе моделирования:

- результаты традиционной туберкулинодиагностики с применением аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении для внутрикожного применения (2 ТЕ ППД-Л) у этой группы детей в 2011 г. (рис. 1);

- результаты дообследования детей из 6-й группы ДУ в 2011 г. в соответствии с приказом № 855 (комбинированный вариант применения ППД-Л и «диаскинтест») (рис. 2);

Таблица 1

Цены на лечебно-диагностические и профилактические мероприятия, используемые в исследовании. В соответствии с прайс-листом ГБУЗ СК «ККПТД» по состоянию на 1.09.2013 г.

Наименование	Стоимость в рублях
Проба Манту с 2 ТЕ	85 руб. 74 коп.
Диаскинтест	118 руб. 48 коп.
Прием фтизиатра первичный	272 руб. 77 коп.
Прием фтизиатра повторный	230 руб. 80 коп.
Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки	237 руб. 45 коп.
Общий анализ крови	375 руб. 34 коп.
Общий анализ мочи	199 руб. 04 коп.
Компьютерная томография органов грудной клетки с усилением	4 320 руб. 96 коп.
Изониазид 0,3 № 100	49 руб. 94 коп.
Пиразинамид 0,5 № 100	52 руб. 14 коп.

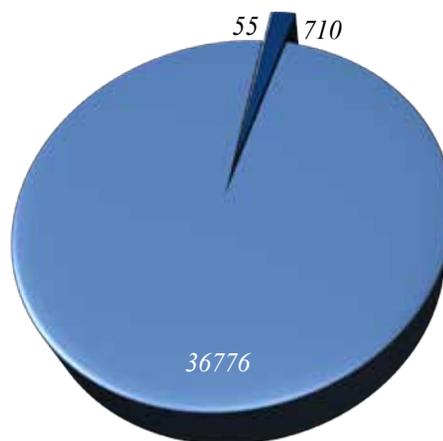
• результаты диагностики у школьников г. Ставрополя с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) в ноябре-декабре 2012 г. (рис. 3).

3. Для выявления наиболее предпочтительной с точки зрения фармакологического анализа схемы диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков был проведен анализ с помощью метода «затраты/эффективность». Метод позволяет определить, насколько затраты на диагностику соответствуют ее эффективности, и выбрать наиболее удачный вариант, при котором соотношение «затраты/эффективность» будет наименьшим.

Итоги скринингового обследования школьников г. Ставрополя с использованием диаскинтеста

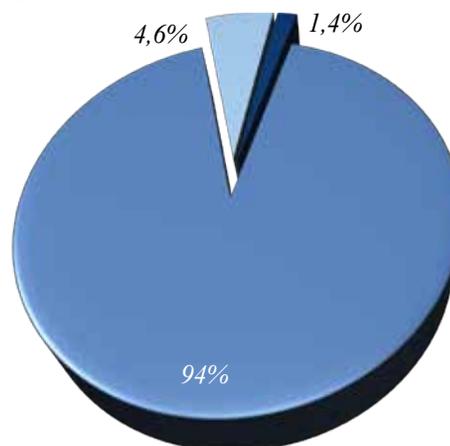
У детей положительные реакции на пробу Манту отмечены в 72% случаев, сомнительные – в 21%, отрицательные – в 7%. Средний размер папулы после постановки пробы Манту составлял $7,0 \pm 2,5$ мм. Положительные реакции на пробу с диаскинтестом отмечены у 0,7% детей, сомнительные – у 0,1%, отрицательные – у 99,2%. Средний размер папулы после выполнения пробы с диаскинтестом составил $6,5 \pm 1,8$ мм (табл. 2).

У подростков положительные реакции на пробу Манту отмечены в 79% случаев, сомнительные – в 17%, отрицательные – в 4%. Средний размер папулы при постановке пробы Манту составил $6,0 \pm 1,4$. Положительные реакции на пробу с диаскинтестом отмечены у 0,9% подростков, сомнительные – у 0,2%, отрицательные – у 98,9%. Средний размер папулы при постановке пробы с диаскинтестом составил $12,0 \pm 4,5$ мм (табл. 3).



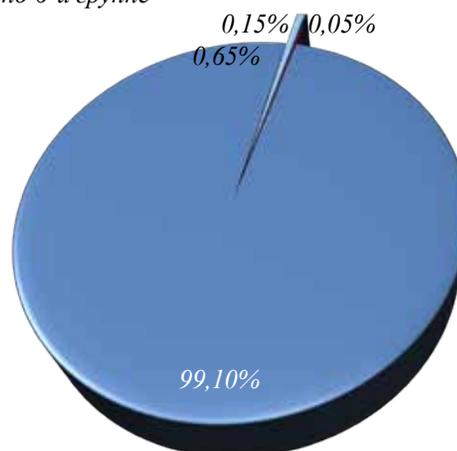
■ не подлежат
■ гиперергия
■ вираж

Рис. 1. Туберкулинодиагностика школьников, проба Манту с 2 ТЕ, всего 36 541 (подлежат наблюдению по 6-й группе)



■ отрицательная
■ положительная
■ сомнительная

Рис. 2. Результат пробы с диаскинтестом у взятых на ДУ по 6-й группе



■ отрицательные
■ положительные
■ сомнительные
■ гиперергические

Рис. 3. Результат скрининга школьников в г. Ставрополе (диаскинтест)

Таблица 2

**Результаты различных методов скрининга
детского населения**

Реакция	Проба Манту (n = 12 201) абс. /%	Проба с диаскинтестом (n = 12 201) абс. /%
Положительная	8 784/72	77/0,7
Сомнительная	2 562/21	16/0,1
Отрицательная	855/7	12 108/99,2
Средний размер папулы, мм	7,0 ± 2,5	6,5 ± 1,8

Всем детям и подросткам, реагирующим на диаскинтест, проведено комплексное обследование с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки. Патология выявлена в 19 случаях, что составило 0,1% от числа обследованных.

Шестеро взяты на учет по первой группе ДУ. У одной девочки-подростка выявлен инфильтративный туберкулез, у 2 детей – первичный туберкулезный комплекс в фазе инфильтрации, у 3 детей – туберкулез внутригрудных лимфоузлов.

В остальных 13 случаях (6 из них подростки) обнаружены кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах. Все посетили детский коллектив, динамика реакций на пробы Манту у педиатров опасений не вызывала, по результатам традиционной туберкулинодиагностики дети направлению к фтизиатру не подлежали.

**Анализ эффективности трех различных
моделей иммунодиагностики туберкулезной
инфекции у детей**

1. Первичная диагностика туберкулезной инфекции с помощью пробы Манту с 2 ТЕ. Работа проведена в соответствии с приказом № 109 (рис. 1). Дополнительному обследованию в условиях противотуберкулезного диспансера подлежат 2,1% больных. Заболевание туберкулезом выявлено у одного ребенка. Эффективность диагностики составила 0,003%.

2. Первичная диагностика туберкулезной инфекции осуществляется с помощью пробы Манту. На этапе дополнительного обследования групп риска используется аллерген туберкулезный рекомбинантный (диаскинтест). Комбинированная схема. Работа проведена в соответствии с приказом № 855 (рис. 2).

На этапе дополнительного обследования реакция на диаскинтест отмечена в 6% случаев (4,6% положительных проб, 1,4% сомнительных проб). Этим детям дополнительно проведена компьютерная томография органов грудной клет-

Таблица 3

**Результаты различных методов скрининга
подросткового населения**

Реакция	Проба Манту (n = 4 334) абс./%	Проба с диаскинтестом (n = 4 334) абс./%
Положительная	3 424/79	35/0,9
Сомнительная	734/17	10/0,2
отрицательная	176/4	4289/98,9
Средний размер папулы, мм	6,0 ± 1,4	12,0 ± 4,5

ки. Малая форма туберкулеза внутригрудных лимфоузлов обнаружена у одного ребенка. Всего туберкулез выявлен у 2 детей. Эффективность диагностики составила 0,006%.

3. Первичная диагностика туберкулезной инфекции осуществляется аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест) (рис. 3).

Дополнительному обследованию при использовании диаскинтеста для массовой диагностики подлежат лишь 0,9% детей. Это существенно меньше, чем при традиционной туберкулинодиагностике – 2,1% (рис. 4).

Дополнительное обследование проводят с применением компьютерной томографии. Заболевание туберкулезом выявлено у 19 человек. Из них у 13 человек заболевание обнаружено на фазе обратного развития. Эффективность диагностики составила 0,1%.

**Результаты анализа затрат при различных
схемах иммунодиагностики туберкулезной
инфекции у детей**

Первая модель (рис. 5) построена для традиционной туберкулинодиагностики и схеме наблюдения и лечения в соответствии с приказом № 109. Первичную диагностику туберкулезной инфекции проводят с помощью пробы Манту с 2 ТЕ. Общее число детей 36 541 × 85 руб. 74 коп. = 3 133 25 руб. Выявленная группа риска составила 2,1%, из них 710 человек – с виражом туберкулиновых проб и 55 человек – с гиперергической реакцией на туберкулин. В соответствии с приказом № 109 эти дети подлежат дополнительному обследованию и превентивному лечению противотуберкулезными препаратами. Детям с виражом туберкулиновых проб будет выполнена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, профилактическое лечение проведут одним противотуберкулезным препаратом в течение 3 мес. Детям с гиперергической реакцией на туберкулин будет выполнена компьютерная томография органов грудной клетки,

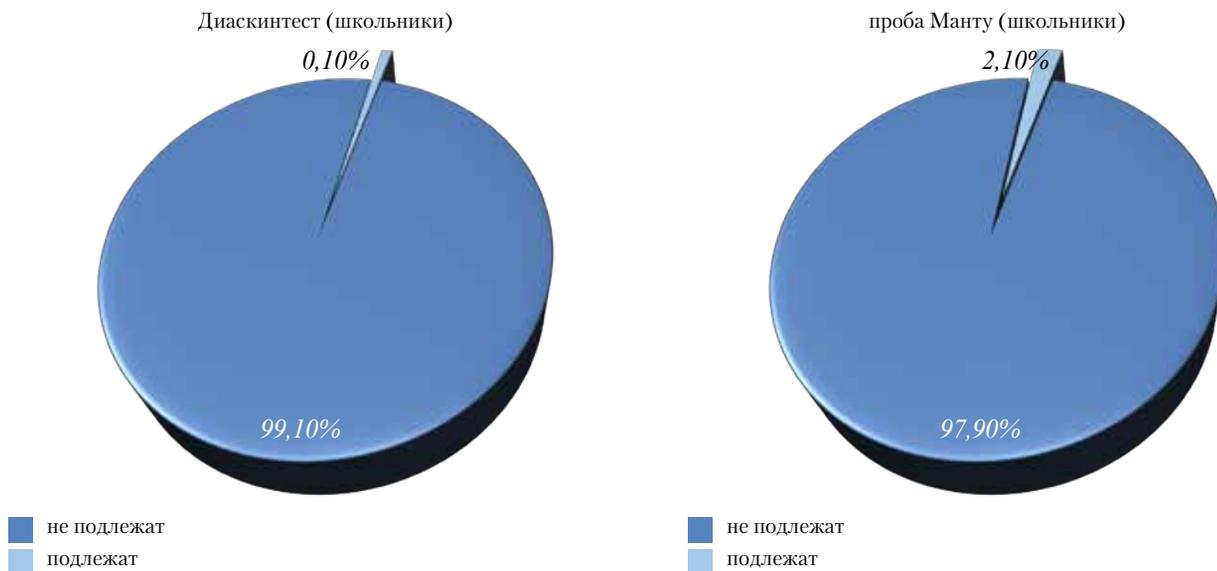


Рис. 4. Подлежат обследованию при различных методах скрининга

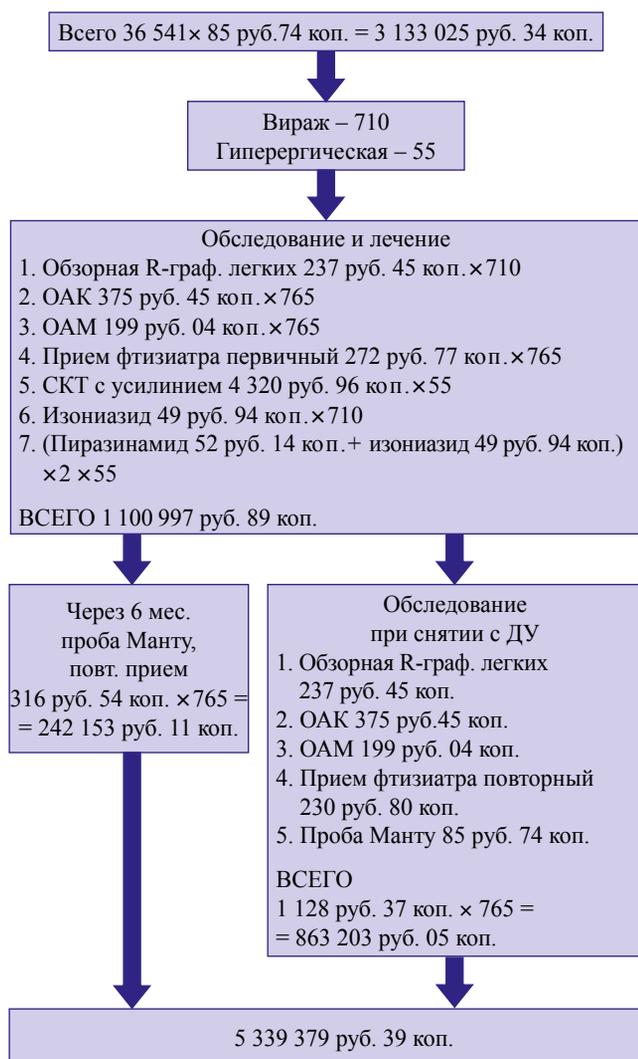


Рис. 5. Затраты (проба Манту)

профилактическое лечение они будут получать 6 мес. двумя противотуберкулезными препаратами. На дополнительное обследование и профилактическое лечение потратят 1 100 997 руб. Еще 242 153 руб. будет стоить контрольное обследование через 6 мес. Обследование при снятии с учета стоит 863 203 руб.

Итого суммарные затраты при первичной диагностике с использованием пробы Манту – 5 339 379 руб. Стоимость первичной диагностики туберкулезной инфекции на одного ребенка при традиционной туберкулинодиагностике – 146 руб. 12 коп.

Эффективность диагностики 0,003%. Коэффициент «затраты/эффективность» 4 870 666 руб.

2. Вторая модель (рис. 6). Смоделирована ситуация, когда для первичной диагностики туберкулезной инфекции применяется проба Манту с 2 ТЕ, а на этапе дополнительного обследования выявленных групп риска используется диаскинтест (работа по приказу № 855). На этапе первичной диагностики затрачено 3 133 025 руб. Выявлена группа риска, которая составляет 710 детей с виразом туберкулиновых проб и 55 детей с гиперергической реакцией на туберкулин. На этапе дополнительной диагностики потрачено 1 144 949 руб.

Реагируют на диаскинтест 5% из всех взятых на ДУ по 6-й группе. Дети, отреагировавшие на диаскинтест, получают превентивное лечение комбинацией противотуберкулезных препаратов в течение 6 мес. и обследуются с применением компьютерной томографии органов грудной клетки, на это затрачено еще 208 155 руб. По окончании курса лечения эта группа детей обследуется повторно, на это тратится еще 16 066 руб.

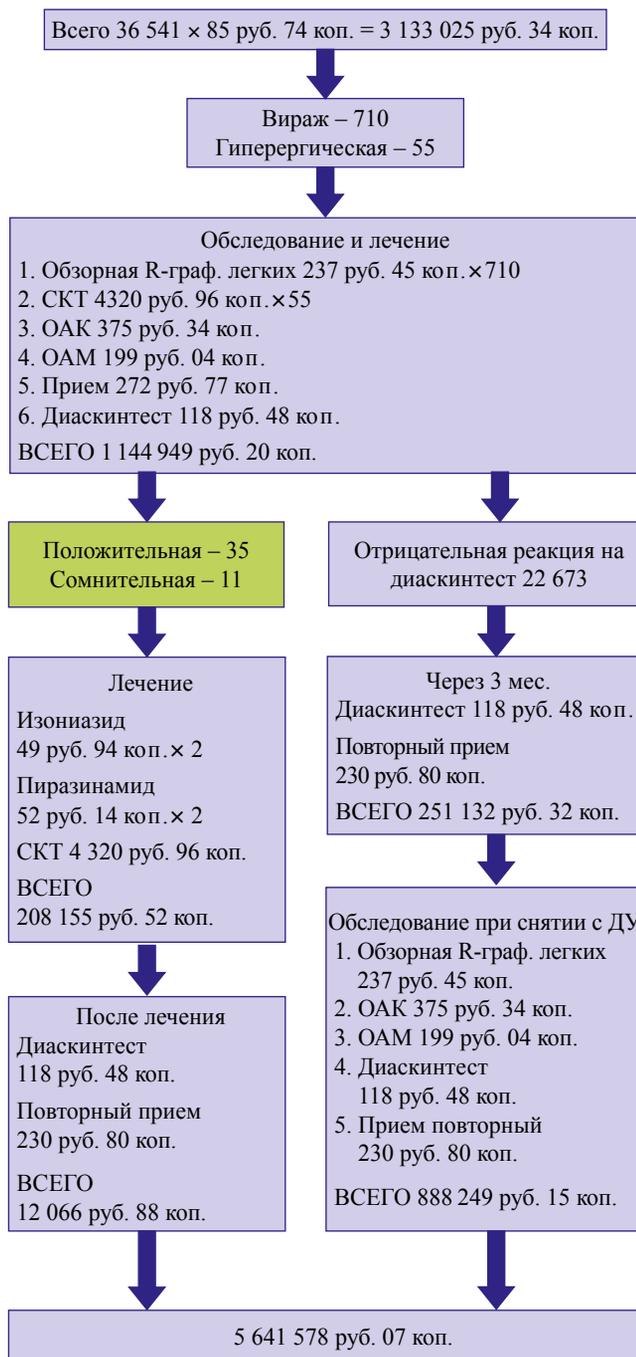


Рис. 6. Затраты (проба Манту и диаскинтест)

Группа детей с отрицательной реакцией на диаскинтест (719 человек) тоже обследуется повторно, обходится это в 251 132 руб.

По окончании срока наблюдения все дети обследуются, затраты составляют 888 249 руб. Итого при использовании комбинированной схемы диагностики туберкулезной инфекции затраты составили 5 641 578 руб. Стоимость первичной диагностики туберкулезной инфекции на одного ребенка при использовании комбинированной схемы – 154 руб. 39 коп. Эффективность диагностики составила 0,006%. Коэффициент «затраты/эффективность» 2 573 166 руб.

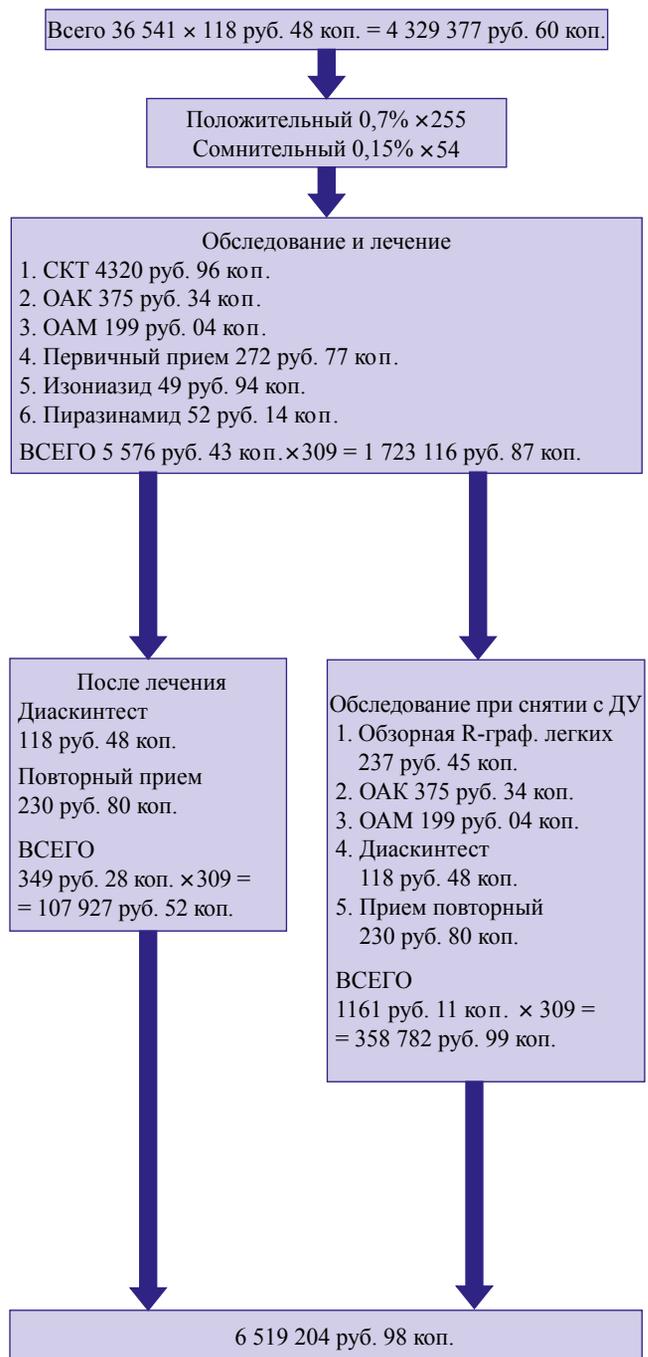


Рис. 7. Затраты (диаскинтест)

3. Третья модель (рис. 7). Смоделирована ситуация, когда для первичной диагностики туберкулезной инфекции применяют только диаскинтест. Сумма затрат на первичную диагностику туберкулезной инфекции в этом случае составила $36\,541 \times 118 \text{ руб. } 48 \text{ коп.} = 4\,329\,377 \text{ руб. } 60 \text{ коп.}$ Подлежали дальнейшему обследованию и профилактическому лечению 0,7% детей с положительными реакциями и 0,15% с сомнительными. В соответствии с существующими методическими рекомендациями в алгоритм обследования включена компьютерная томография органов грудной клетки, а в схеме лечения используют комбинацию противотуберкулезных препаратов, срок

лечения 6 мес. Сумма затрат на дополнительную диагностику и превентивное лечение составила 1 723 116 руб.

Контрольное обследование и осмотр после окончания лечения обошлись в 107 927 руб.

Обследование по окончании срока наблюдения стоило 358 782 руб.

Итого суммарные затраты при работе с диаскинтестом для первичной диагностики туберкулезной инфекции составили 6 519 204 руб. Стоимость первичной диагностики на одного ребенка – 178 руб. 40 коп. Эффективность диагностики определена как доля пациентов с туберкулезным процессом, составила 0,1%. Коэффициент «затраты/эффективность» 178 400 руб. (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа «затраты/эффективность»

Параметр	Проба Манту	Проба Манту + ДСТ	ДСТ
Сумма затрат	5 339 379 руб.	5 641 578 руб.	6 519 204 руб.
Затраты на одного ребенка	146,12 руб.	154,39 руб.	178,4 руб.
Эффективность диагностики	0,003%	0,006%	0,1%
Затраты/эффективность	4 870 666 руб.	2 573 166 руб.	178 400 руб.

Результаты анализа «затраты/эффективность»

Анализ «затраты/эффективность» позволяет определить, при какой схеме диагностики туберкулезной инфекции соотношение «затраты/эффективность» будет минимальным. Полученный коэффициент для аллерегена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтеста) оказался наименьшим. Это значит, что диагностика туберкулезной инфекции у детей с использованием диаскинтеста потребует наименьших затрат на выявление одного больного туберкулезом.

Обсуждение результатов

В ходе построения фармакоэкономических моделей на основании данных о диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Ставрополе в 2011 г., а также результатов применения диаскинтеста при массовом обследовании на туберкулез у школьников г. Ставрополя в 2012 г. определена эффективность диагностики с помощью пробы с диаскинтестом и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Смоделированы ситуации, когда для первичной диагностики используется: проба Манту с

2 ТЕ ППД-Л; диаскинтест; ППД-Л, а дополнительное обследование с помощью диаскинтеста.

Эффективность диагностики туберкулезной инфекции определялась как доля лиц с заболеванием туберкулезом, которая составила 0,1% – при использовании диаскинтеста, 0,003% – пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, 0,006% – комбинированной схемы.

Были рассчитаны прямые затраты на первичную диагностику туберкулезной инфекции (стоимость постановки пробы с диаскинтестом и пробы Манту с 2 ТЕ), прямые затраты на дополнительную диагностику туберкулезной инфекции (стоимость приема фтизиатра, рентгенограммы органов грудной клетки, СКТ-ангиографии, анализов крови и мочи, стоимость постановки повторных туберкулиновых проб), стоимость проведенного лечения (считали цену на противотуберкулезные препараты). В конечном итоге сумма прямых затрат на диагностику и лечение туберкулезной инфекции на одного больного для модели «диаскинтест» составила 178,4 руб., для комбинированной модели – 154,39 руб., для модели традиционной диагностики с помощью пробы Манту – 146,12 руб. Все цены рассчитаны в соответствии с прайс-листом ГБУЗ СК «ККПД».

На последнем этапе фармакоэкономического исследования провели анализ «затраты/эффективность», который показал преимущества применения диаскинтеста с фармакоэкономической точки зрения. Коэффициент «затраты/эффективность» для модели «диаскинтест» составил 178 400 руб., для комбинированной схемы – 2 573 166 руб., для традиционной туберкулинодиагностики – 4 870 666 руб. На выявление одного больного туберкулезом при первичной диагностике с использованием диаскинтеста потребовались наименьшие затраты.

Выводы

1. При использовании диаскинтеста как скринингового метода обследования на туберкулез уменьшается число детей, нуждающихся в дальнейшем обследовании, применение диаскинтеста для массовой диагностики позволит снизить нагрузку на детских фтизиатров и предотвратит ненужные посещения туберкулезного диспансера здоровыми детьми и их родителями.

2. Прямые затраты на первичную диагностику при использовании пробы Манту меньше, сумма затрат на дополнительную диагностику и наблюдение пациентов высока при очень низкой эффективности.

Сумма прямых затрат на дополнительную диагностику при использовании комбинированной схемы больше, чем при постановке только пробы

Манту, но и эффективность при этом тоже повышается.

Прямые затраты на первичную диагностику при использовании диаскинтеста больше, сумма затрат на дополнительную диагностику и наблюдение пациентов тоже немного больше, чем при комбинированной схеме, при существенно более высокой эффективности.

3. Переход на скрининг детей старше 8 лет и подростков при помощи пробы с диаскинтестом позволит значительно повысить КПД массовых осмотров на туберкулез и является экономически более выгодным в сравнении с традиционной туберкулинодиагностикой.

4. Высокая частота выявления туберкулеза на фазах обратного развития (кальцинаты) указывает на низкое качество диагностической работы при использовании пробы Манту для первичной диагностики туберкулеза у детей.

5. Результаты работы представляют практический интерес и могут быть использованы для решения организационных вопросов при использовании диаскинтеста как скрининг-метода в целом по Ставропольскому краю.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Аксенова Валентина Александровна
НИИ ФП ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова,
доктор медицинских наук, профессор,
главный внештатный детский
специалист-фтизиатр Минздрава России,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 631-11-12.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Поступила 07.11.2013

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.24-002.5+616.61-008.64

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ *M. TUBERCULOSIS* В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

О. Г. КОМИССАРОВА, Н. А. ЧЕРНЫХ, Ю. Е. КОССИЙ,
Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, Т. С. НАВОКОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

A CASE OF EFFECTIVE TREATMENT IN A PATIENT WITH MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

O. G. KOMISSAROVA, N. A. CHERNYKH, YU. E. KOSSIIY, R. YU. ABDULLAEV, T. S. NAVOKOVA, I. A. VASILYEVA

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Представлено наблюдение эффективного лечения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* с сопутствующей хронической почечной недостаточностью после трансплантации почки. Показаны подходы к лечению, оптимальные режимы химиотерапии и методы коррекции нежелательных явлений при лечении больных этой категории.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, хроническая почечная недостаточность, трансплантация почки, побочные реакции.

The paper describes a case of effective treatment in a patient with pulmonary tuberculosis and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* concurrent with chronic renal failure after kidney transplantation. It shows treatment approaches, optimal chemotherapy regimens, and correction methods for treatment-related adverse reactions in this category of patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, chronic renal failure, kidney transplantation, side effect.

Проблема лечения туберкулеза легких у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) после трансплантации почки приобретает в настоящее время все большее значение.

В течение последних десятилетий наиболее эффективным методом лечения больных с ХПН в терминальной стадии считается трансплантация почки [7,10]. Однако успех в послеоперационном периоде во многом зависит от проведения адекватной иммуносупрессивной терапии, побочным эффектом которой является снижение сопротивляемости организма, что приводит к росту риска инфекционных осложнений [14]. Особое место среди инфекций у больных ХПН после проведенной трансплантации почки занимает туберкулез [1, 5, 6].

В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ, несмотря на некоторую стабилизацию, остается напряженной. Причиной этого является рост числа больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя, среди которых наибольшую опасность представляют больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) [2-4].

Распространенность туберкулеза среди больных с ХПН после трансплантации почки превышает таковую в основной популяции в 14 раз

[13]. По данным Qunibi W. Y. et al., (1990) заболеваемость туберкулезом у реципиентов почечного трансплантата в 50 раз превышала таковую в основной популяции. При этом летальность у реципиентов с активным туберкулезом была очень высока. Диссеминированный туберкулез являлся значимым прогностическим фактором летальности [12].

На фоне иммуносупрессии туберкулез у реципиентов почечного трансплантата может развиваться как в результате экзогенной суперинфекции, так и эндогенной реактивации процесса [1, 8, 9, 12]. При этом специфический процесс может развиваться в различные сроки после трансплантации – от нескольких недель до многих лет [11].

Лечение туберкулеза у больных с ХПН после трансплантации почки – сложная задача [11, 15]. Для выбора оптимальной тактики лечения этих больных необходимо учитывать состояние функции почки, а также проводить детальное исследование состояния других органов и систем, соответственно рассчитывать дозы противотуберкулезных и иммуносупрессивных препаратов. Наиболее сложными для лечения представляются больные туберкулезом с МЛУ МБТ. Поэтому примеры успешного лечения больных туберкулезом легких

с МЛУ МБТ с ХПН после трансплантации почки представляют большой интерес для практикующих врачей-фтизиатров.

В связи с этим приводим клиническое наблюдение пациента Я., 1992 г. р. (20 лет), проживающего в Самарской области. Больной поступил в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН 31 января 2012 г. Из анамнеза известно, что пациент с детства страдал заболеванием почек (рефлюкс-нефропатия; хронический тубулоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз; хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение; терминальная ХПН). Проводили заместительную почечную терапию с помощью метода постоянного амбулаторного перитонеального диализа с 2005 г. по март 2010 г. В марте 2010 г. выполнили аллотрансплантацию родственной (материнской) почки слева. Функция трансплантата расценена как удовлетворительная. Пациент сразу после операции начал прием иммуносупрессоров (селсепт 500 мг × 2 раза в день). В декабре 2011 г. стало отмечаться ухудшение общего самочувствия больного, когда появились кашель с серозно-гнойной мокротой, слабость, потливость и повышение температуры тела до 39,5°C. В течение недели проводили лечение цефтриаксоном. Температура тела нормализовалась. С 28.12.2011 г. вновь отмечалось повышение температуры до 39,5°C. Больной был госпитализирован в клинику Самарского государственного университета, где находился с 29.12.2011 г. по 24.01.2012 г. При компьютерно-томографическом (КТ) обследовании от 31.12.2011 г. обнаружили инфильтративные изменения в легких и внутригрудных лимфоузлах. Начали лечение меропенемом 3,0 г/сут, которое в течение 3 дней не дало эффекта. Назначили таваник. На КТ органов грудной клетки от 6.01.2012 г. выявили крупную фокусную тень с деструкцией в нижней доле правого легкого. Дополнительно назначили линезолид 1 200 мг/сут. Заподозрили туберкулез легких. При исследовании мокроты обнаружили МБТ, и больного перевели в ГБУЗ «СОПТД», где начали лечение по 1-му режиму химиотерапии (изониазид 0,6 г/сут, рифампицин 0,6 г/сут, пиразинамид 1,5 г/сут, этамбутол 1,2 г/сут). В связи с плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов (гепатотоксические реакции) и ухудшением общего состояния больной заочно проконсультирован в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН и 31.01.2012 г., санавиацией доставлен в Москву.

При поступлении в клинику больной предъявлял жалобы на повышение температуры тела до 40,0°C, выраженную слабость, потливость, плохой аппетит, тошноту, рвоту, кашель с серозно-гнойной мокротой, одышку при незначительной физической нагрузке. При осмотре: состояние больного тяжелое, кожные покровы бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторно – укорочение легочного звука справа

ниже 4-го ребра от передней подмышечной линии до середины лопатки. Аускультативно – в левом легком дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, в правом легком дыхание жесткое, в нижних отделах выслушиваются крепитирующие и влажные средне- и мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс – 104 удара в минуту. АД – 140/90 мм рт. ст. Аппетит снижен. Живот мягкий, безболезненный. Диспепсии нет. Стул в норме. Печень увеличена, плотно-эластической консистенции, умеренно болезненная, выступает из-под реберной дуги на 2 см. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено. Отмечали выраженную эмоциональную лабильность больного.

При рентгенологическом и КТ-исследовании органов грудной клетки от 15.02.2012 г. обнаружили увеличение всех групп внутригрудных лимфатических узлов, более выраженное справа от 18 до 25 мм, со сдавлением и уменьшением просвета среднедолевого и промежуточного бронхов, явлениями гиповентиляции и ателектаза в S4 справа, где определялась неоднородная инфильтрация легочной ткани с участками деструкции и экзотически расширенными бронхами. Наблюдала инфильтрацию по ходу бронхосудистых пучков нижней доли справа, субплеврально в S10-полость распада диаметром 37 мм с массивной перикавитарной инфильтрацией. Множественные очаги отсева, расположенные субплеврально в нижней доле правого легкого, утолщение плевры рядом с ними (рис. 1 и 2).

В мокроте методом микроскопии обнаружено бактериовыделение: > 50 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 100 полях зрения. При молекулярно-генетическом исследовании с использованием тест-системы GeneXpert установлена устойчивость к рифампицину (R), а спустя 3 нед. с



Рис. 1. Обзорная рентгенография органов грудной клетки при поступлении

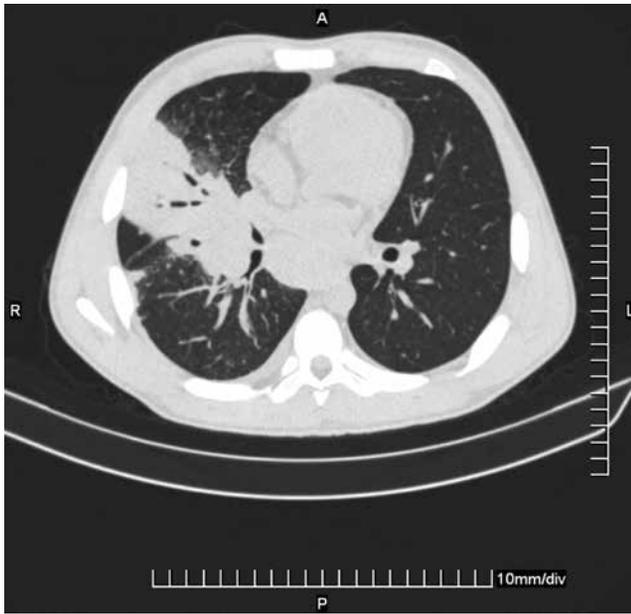


Рис. 2. КТ органов грудной клетки при поступлении

применением метода посева в жидких средах в автоматизированной системе Вастес 960 получен рост МБТ (+) и установлена устойчивость к изониазиду (Н), R и этамбутолу (Е). При посеве на плотные питательные среды получен через 2,5 мес. лечения рост МБТ (++) и выявлена устойчивость к Н, R, Е.

В клиническом анализе крови при поступлении: гемоглобин – 115 г/л, эритроциты – $4,23 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $9,2 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты – 9%, эозинофилы – 4%, лимфоциты – 25%, СОЭ (W) – 110 мм/ч. В общем анализе мочи: удельный вес – 1030, pH – 5,0, глюкоза – 5,5 ммоль/л, белок – 1,0 мг/дл, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты отсутствуют. В биохимическом анализе крови: билирубин – 29 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), АЛТ – 444 Е/л (норма до 42 Е/л), АСТ – 1 065 Е/л (норма до 37 Е/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 105 Е/л (норма 104 Е/л), гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) – 201 Е/л (норма 50 Е/л), общий белок (ОБ) – 60 г/л (норма 65-85 г/л), креатинин – 186 мкмоль/л (норма 53-115 мкмоль/л), мочевины – 8,4 ммоль/л (норма 1,3-8,3 ммоль/л), клиренс креатинина – 29,6 мл/мин (норма 90-150 мл/мин). Уровень глюкозы в крови натощак составил 4,5 ммоль/л. Выявили состояние гиперкоагуляции: АПТВ – 28 с, протромбиновый индекс – 133% (норма 92-115%), антитромбин III – 72% (норма 85-115%), фибриноген – 2,65/л (норма 2,55-3,75 г/л), фибринстабилизирующий фактор – 96% (норма 69-109%), растворимые комплексы фибрин-мономера – 190 мг/л (норма 33-40 мг/л).

При исследовании функции внешнего дыхания отмечено умеренное снижение вентиляционной функции легких по смешанному типу. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) незначительно снижена (79,6%). Обструкция мелких бронхов уме-

ренно выражена (МСВ75 – 48,9%, МСВ50 – 57,5%, МСВ25 – 32,5%). При электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) установлена синусовая аритмия, ЧСС – 102 в мин, нормальное положение ЭОС, умеренные изменения миокарда в нижней стенке левого желудочка. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) внутренних органов выявлены гепатомегалия (17,0 × 8,0 см), спленомегалия (14,8 × 7,8 см). Поджелудочная железа не увеличена. Единственная трансплантированная левая почка (13,0 × 5,7 см) опущена в малый таз, паренхима однородная; ЧЛС не расширена, конкременты отсутствуют. При УЗИ плевральной полости выявлено наличие свободной жидкости до 15-20 мл с фибрином справа в заднедиафрагмальном и боковом синусах.

При иммунологическом исследовании установлено, что специфическая реакция Т-клеток и их функциональная активность снижены. Количество Т-клеток было в пределах нормы, количество В-клеток снижено. Отмечалось снижение субпопуляционного индекса.

При фибробронхоскопии обнаружены множественные бронходулярные свищи правого верхнедолевого бронха, промежуточного и среднедолевого бронхов. При ангиофлюорографии установлено выраженное нарушение клубочковой фильтрации единственной левой почки (секреторной и экскреторной функций), дистопия левой почки.

Больной консультирован специалистами. При консультации нефролога поставлен диагноз – посттрансплантационная нефропатия, хроническое отторжение трансплантата. Кардиолог диагностировал симптоматическую (нефрогенную) артериальную гипертензию. Дерматолог установил медикаментозную токсикодермию.

На основании проведенного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования пациенту был установлен диагноз – туберкулез множественных локализаций: инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+); МЛУ (изониазид, рифампицин, этамбутол); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации с формированием бронходулярных свищей (верхнедолевого бронха, промежуточного и среднедолевого бронхов) и ателектаза средней доли правого легкого; аллотрансплантация родственной почки слева (16.03.2010 г.); посттрансплантационная нефропатия, хроническое отторжение трансплантата; состояние медикаментозной иммуносупрессии; симптоматическая (нефрогенная) артериальная гипертензия; соксический гепатит; нефрогенная анемия.

В стационаре начато лечение с дезинтоксикационной (0,9% раствор натрия хлорида – 400 мл) и гепатопротекторной терапии (эссенциале 5,0 в/в), гептрал 400 Ед в/в, далее гептрал 1 капс. × 1 раз в

день курсом 30 дней в год, гепа-мерц 20 г, разведенный в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, эссенциале 2 к. × 3 раза в день, метионин 1 т. × 3 раза в день. Ежедневно проводили контроль диуреза. На фоне проводимой инфузионной терапии с учетом массы тела и диуреза больного назначали мочегонные препараты – 1 раз в неделю фуросемид в дозе 20-40 мг в/м и ежедневно верошпирон по 150 мг в сутки под контролем гематокрита и калия в сыворотке крови. Проводили инфузию альбумина 20% 100 мл 2 раза в неделю под контролем показателей обмена белков (общего белка, альбумина и альбумин/глобулинового коэффициента). После улучшения функции почки и печени было развернуто комплексное лечение, включающее протионамид 0,75 г/сут, капреомицин 0,75 г/сут лимфотропно, авелокс 0,4 г/сут в/в капельно, ПАСК 12,0 г/сут перорально, теризидон 0,6 г/сут, антибиотики широкого спектра действия (тиенам в/в 500 мг × 2 раза в/в капельно), витаминотерапию (В1/В6 по 1,0 в/м через день). Проводили симптоматическую терапию (глутаминовая кислота 2 × 3 раза в день, глицин 2 к. × 3 раза в день, ранитидин 1 т. × 2 раза в день, линекс 1 к. × 3 раза в день, аспаркам 2 таб. × 3 раза в день в течение 2 мес., рибоксин 1 таб. × 3 раза в день в течение 2 мес., энап 5 мг × 2 раза в день, небилет 5 мг утром + 2,5 мг вечером (контроль АД), диован 10 мг в 12:00, арифон ретард 1,5 мг утром, предуктал МВ 1 таб. × 2 раза в день, гизарар 100 мг утром). Учитывая наличие анемии больному назначали эритропоэтин 400 МЕ 1 раз в 3 дня, фенюльс 1 капсула в день.

Лечение осложнялось плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов (тошнота, рвота, диарея, ухудшение функции почки, появление отеков на лице).

Через 2 мес. лечения при контрольном рентгенологическом и КТ-исследовании отмечалась отрицательная динамика (по сравнению с КТ от 15.02.2012 г.) в виде увеличения объема инфильтрата по ходу бронхососудистых пучков нижней доли справа, сохранялись множественные очаги отсева (рис. 3 и 4).

В мокроте методом микроскопии обнаружено бактериовыделение: КУМ 3 в 100 п/з, при посеве получен рост МБТ (+).

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 108 г/л, эритроциты – $3,72 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,3 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты – 3%, эозинофилы – 6%, лимфоциты – 30%, СОЭ (W) – 124 мм/ч. В биохимическом анализе крови: билирубин – 12 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), АЛТ – 28 Е/л (норма до 42 Е/л), АСТ – 73 Е/л (норма до 37 Е/л), ЩФ – 53 МЕ/л (норма 104 МЕ/л), ГГТП – 70 МЕ/л (норма 50 МЕ/л), ОБ – 63 г/л (норма 65-85 г/л), креатинин – 215 мкмоль/л (норма 53-115 мкмоль/л), мочевины – 10,1 ммоль/л (норма 1,3-8,3 ммоль/л), клиренс креатинина – 22,9 мл/мин (норма 90-150 мл/мин).

В связи с прогрессированием туберкулеза на фоне плохой переносимости специфического лечения после консультации с трансплантологами Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского иммуносупрессивная терапия была отменена.

Далее проводили коррекцию лечения больного. ПАСК был отменен. Режим химиотерапии включал протионамид 0,75 г/сут, капреомицин 0,5 г/сут в/м лимфотропно, авелокс 0,4 г/сут в/в, теризидон 0,9 г/сут, линезолид 0,6 г/сут в/в. Продолжали дезинтоксикационную, симптоматическую терапию, гепатопротекторную терапию.

С апреля 2012 г. возобновили цитостатическую терапию (селлсепт 1 000 мг/сут, с июня 2012 г. до-



Рис. 3. Рентгенологическое исследование органов грудной 06.03.2012 г.

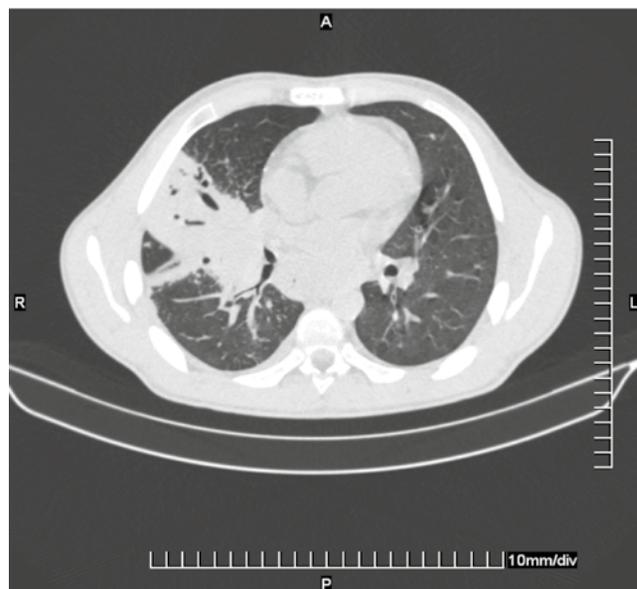


Рис. 4. КТ-исследование 06.03.2012 г.

бавили майфортик 720 мг/сут). В августе 2012 г. селлсепт отменен, вместо него назначен програф 2 мг/сут.

При контрольном КТ-исследовании органов грудной клетки 12.07.2012 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в средней доле справа с тенденцией к отграничению, полость распада в S10 справа уменьшилась в размерах, наблюдались частичное рассасывание очагов отсева, рассасывание плеврита справа.

В мокроте с помощью метода микроскопии КУМ не обнаружены, при посеве рост не получен.

26.10.2012 г. при фибробронхоскопии справа в просвете среднедолевого бронха выявлено разрастание грануляционной ткани, обтурирующее просвет сегментарного бронха, на шпоре верхнедолевого бронха справа – крупное разрастание грануляционной ткани. Произведена эндоскопическая вапоризация грануляционной ткани на шпоре верхнедолевого бронха справа и в среднедолевом бронхе справа высокоэнергетическим лазером.

При динамическом рентгенологическом исследовании от 07.11.2012 г. установлена дальнейшая положительная динамика: полость распада в S10 уменьшилась в объеме до 16 мм. Наблюдалось частичное рассасывание очагов отсева в нижних отделах легких. Отмечалось уменьшение инфильтрации в S4 с тенденцией к отграничению, уменьшение размеров полости распада (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при выписке

В мокроте методом микроскопии КУМ не обнаружены, результат посева отрицательный.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 108 г/л, эритроциты – $3,72 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $5,3 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты – 3%, эозинофилы – 6%, лимфоциты – 30%, СОЭ (W) – 36 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: билирубин – 12 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), АЛТ – 9Е/л (норма до 42 Е/л), АСТ – 23 Е/л (норма до 37 Е/л), ЩФ – 38 МЕ/л (норма 104 МЕ/л), ГГТП – 40 МЕ/л (норма 50 МЕ/л), ОБ – 63 г/л (норма 65-85 г/л), креатинин – 150,8 мкмоль/л (норма 53-115 мкмоль/л), мочевины – 4,32 ммоль/л (норма 1,3-8,3 ммоль/л), клиренс креатинина – 29,4 мл/мин (норма 90-150 мл/мин).

08.11.2012 г. (через 9 мес. комплексного лечения) больной выписан для продолжения лечения под наблюдением фтизиатра по месту жительства с диагнозом - туберкулез множественных локализаций: инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе частичного рассасывания инфильтрации, МБТ(-); МЛУ; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе рассасывания инфильтрации и уплотнения; состояние после лазерной вапоризации грануляций (бронхонодулярных свищей) шпоры верхнедолевого бронха справа и в среднедолевом бронхе справа; аллотрансплантация родственной почки слева (16.03.2010 г.); посттрансплантационная нефропатия, хроническое отторжение трансплантата; состояние медикаментозной иммуносупрессии; симптоматическая (нефрогенная) артериальная гипертензия; нефрогенная анемия.

На амбулаторном этапе лечения рекомендовано продолжать химиотерапию в течение 2 лет по схеме: теризидон 0,3 г \times 2 раза в день (или циклосерин 0,25 г \times 3 раза в день), протионамид 0,25 г \times 3 раза в день, авелокс 0,4 г \times 1 раз в день в таблетках, линезолид 0,6 г \times 1 раз в день в таблетках (не менее 9-10 мес.). Возможно включение в схему лечения капреомицина 0,5-0,75 г /сут в/м при улучшении функции почки и/или ПАСКа 4,0 г \times 3 раза в день. Необходимо продолжать витаминотерапию, гепатопротекторную терапию, иммуносупрессивную терапию и симптоматическую (кардиальную, мочегонную, гастропротекторную, нейропротекторную) терапию.

Таким образом, представленный клинический пример показывает, что лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ в сочетании с ХПН после трансплантации почки является трудной задачей. Существенной проблемой явилось состояние иммуносупрессии у больного, а также плохая переносимость противотуберкулезных препаратов, которые способствовали прогрессированию туберкулеза. Временная отмена иммуносупрессоров привела к ухудшению функционального состояния почки. Кроме того, наличие нефрогенной артериальной гипертензии и тяжелого токсического гепатита также создавали трудности в терапии данного больного. Однако успеха в лечении удалось достичь благодаря комплексному индивидуальному подходу с применением быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ и правильно подобранной химиотерапии. Использо-

ние различных методов патогенетической и симптоматической терапии позволило нивелировать токсическое поражение печени, улучшить функциональное состояние почки, а также общее состояние пациента. Совместная работа фтизиатров с трансплантологами привела к положительному клиническому результату у больного с тяжелой сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонова С. Г., Прокопенко Е. И. Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (обзор литературы) // Нефрол. и диализ. – 2004. – № 2. – С. 108-111.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Зимина В. Н. и др. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. – 2013. – № 5. – С. 31-38.
3. Ерохин В. В. Достижения и пути инновационного развития фтизиатрии // Вестн. РАМН. – 2012. – № 11. – С. 4-8.
4. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н. и др. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. – М.: У Никитских ворот, 2013. – 168 с.
5. Перлин Д. В., Даренков С. П., Старостенко Е. В. и др. Генерализованный туберкулез после трансплантации почки // Урология. – 1999. – № 5. – С. 26-28.
6. Apyadin S., Altiparmak M. R., Serdengecti K. et al. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation // Scand. J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 501-505.
7. Ge F., Dai Q., Gong W. Biomarkers for renal transplantation: where are we? // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. – 2013. – Vol. 6. – P. 187-191.
8. Graham J. C., Kearns A. M., Magee J. G. Tuberculosis transmitted through transplantation // Infect. – 2001. – Vol. 43. – p.251-254
9. John G. T., Shankar V., Abraham A. M. et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 1145-1148.
10. Kocman I. B., Katalinić L., Kastelan Z. et al. Kidney transplantation from deceased donors with high terminal serum creatinine // Acta Clin. Croat. – 2013. – Vol. 52, № 2. – P. 223-228.
11. Marques I. D., Azevedo L. S., Pierrotti L. C. et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade // Clin. Transplant. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. E169-176. doi: 10.1111/ctr.12077.
12. Qunibi W. Y., al-Sibai M. B., Taher S. et al. Mycobacterial infection after renal transplantation-report of 14 cases and review of the literature // Q. J. Med. – 1990. – Vol. 77, № 282. – P. 1039-1060.
13. Reis-Santos B., Gomes T., Horta B. L. et al. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis // J. Bras. Nefrol. – 2013. – Vol. 35, № 3. – P. 206-213.
14. Wyld M., Morton R. L., Hayen A. et al. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, № 9. – e1001307. doi:10.1371/journal.pmed. 1001307.
15. Yoon H. E., Jeon Y. J., Chung H. W. et al. Safety and efficacy of a quinolone-based regimen for treatment of tuberculosis in renal transplant recipients // Transplant. Proc. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 730-733.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Комиссарова Оксана Геннадьевна
ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отдела фтизиатрии.
г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел./факс: (499) 785-90-71.
E-mail: okriz@rambler.ru

Поступила 30.10.2013

АБДУЛЛА МУХАРРАМОВИЧ УБАЙДУЛЛАЕВ
(К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ABDULLA MUHARRAMOVICH UBAIDULLAEV
(ON THE OCCASION OF 80TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)



Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев является основоположником пульмонологической науки и организации медицинской помощи больным с заболеваниями легких в Узбекистане.

Родился 20 марта 1934 г. в г. Ташкенте. В 1958 г. окончил Ташкентский государственный медицинский институт. После окончания института в течение 55 лет работает в Ташкентском институте усовершенствования врачей, в котором прошел путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой пульмонологии с клинической аллергологией. Руководство кафедрой и педагогическую работу сочетал с административной деятельностью, 12 лет был деканом терапевтического факультета, затем – проректором по лечебной работе.

В 1986-2010 гг. являлся директором НИИ фтизиатрии и пульмонологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1974 г. в г. Москве – докторскую диссертацию «Клинико-биохимическое изучение атеросклероза при различных формах артериальной гипертонии». В 1979 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 1995 г. он избран членом-корреспондентом АН РУз, в 2000 г. – академиком АН РУз, с 2005 г. является почетным доктором Российской академии медицинских наук.

Неоценим вклад А. М. Убайдуллаева в изучение эпидемиологии неспецифических заболеваний легких в Узбекистане у различных групп населения (хлопкоробов, табаководов, овощеводов, животноводов и др.), в уточнение этиопатогенетических аспектов, в частности экологических, генетических, при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, в определение направлений экологической и гериатрической пульмонологии в Узбекистане.

Им установлено, что самая высокая заболеваемость болезнями органов дыхания выявляется среди хлопкоробов и табаководов, что связано с широким применением в 1950-1990 гг. высокотоксичных ядохимикатов – хлорорганических соединений, в связи с чем болезни органов дыхания для Республики Узбекистан можно считать краевой патологией.

Резкое сокращение применения ядохимикатов в сельском хозяйстве за последние 20 лет способствует улучшению экологии.

Как фтизиатр, А. М. Убайдуллаев руководил научными разработками по созданию современной группировки контингентов противотуберкулезных диспансеров, по всестороннему изучению очагов семейного туберкулеза, по разработке новых технологий лечения туберкулеза легких с сопутствующими заболеваниями, в частности с сахарным диабетом.

А. М. Убайдуллаев является автором более 700 работ (более 150 в дальнем зарубежье), в том числе 15 монографий и руководств, 10 изобретений, 40 методических документов и более 100 сертификатов, из которых более 40 международных.

В качестве главного редактора 17 лет руководит научным медицинским журналом «Вестник Ассоциации пульмологов Центральной Азии».

А. М. Убайдуллаев создал научную школу узбекских пульмологов, под его руководством защищены 25 докторских и 39 кандидатских диссертаций. Научные достижения А. М. Убайдуллаева и его учеников признаны за рубежом. Многие его ученики в настоящее время являются ведущими пульмологами и фтизиатрами в лечебных и научных учреждениях Узбекистана, Центральной Азии, России, других стран СНГ и США.

Абдулла Мухаррамович проводил активную работу по совершенствованию организации пульмонологической и фтизиатрической служб в Узбекистане. В 1978-2010 гг., являясь

главным пульмонологом Минздрава РУз, много сделал для подготовки кадров пульмонологов, для организации пульмонологических отделений и кабинетов, астма-школ в городах и областных центрах.

Под руководством А. М. Убайдуллаева разработан ряд программных документов по туберкулезу и пульмонологии – Закон РУз «О защите населения от туберкулеза», «Государственная программа по профилактике и снижению заболеваемости туберкулезом в Узбекистане», «Программа по выявлению и лечению туберкулеза на экспериментальных территориях», «Региональная программа Ассоциации пульмонологов Центральной Азии по профилактике и уменьшению распространенности болезней органов дыхания в регионе на 1997-2000 гг.», соглашение «Бронхиальная астма: стратегия диагностики, профилактики и лечения в регионе Центральной Азии», «Формулярная система по туберкулезу» и др.

А. М. Убайдуллаев активно занимается общественной деятельностью, успешно сотрудничает с Всемирной организацией здравоохранения, другими международными и зарубежными организациями, первым в Узбекистане получил международный сертификат по функциональным исследованиям дыхательной системы.

Абдулла Мухаррамович является активным членом Европейского респираторного общества (Париж), Международного союза борьбы с туберкулезом и другими заболеваниями легких (Париж), элект-президентом Евро-Азиатского респираторного общества (Астана). В 1994-2000 гг., 2008-2012 гг. являлся президентом Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. В 1987-2010 гг. был председателем Научного медицинского общества фтизиатров и пульмонологов Узбекистана, в 1993-2010 гг. – председателем специального совета по фтизиатрии и пульмонологии Высшей аттестационной комиссии РУз.

А. М. Убайдуллаев достойно представляет на международных конгрессах достижения Узбекистана в области пульмонологии и фтизиатрии. Он участвовал более чем в 40 международных форумах в Великобритании, Германии, Франции, Румынии, Австрии, Венгрии, Чехословакии, Голландии, Италии, Шотландии, Испании, Швейцарии, Швеции, США, Индии, Турции, а также в Москве,

Санкт-Петербурге, Ереване, Баку, Саратове, Казани, Новосибирске и других городах СНГ.

Был инициатором и организатором совместных с французскими и немецкими учеными симпозиумов в Ташкенте (1986) и Самарканде (1991).

А. М. Убайдуллаев участвовал в организации и проведении III (1988), IV (1996), V (2000 г.), VI (2005) и VII (2008) съездов фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент), Всесоюзного рабочего совещания «Повышение эффективности биохимических методов исследования в диагностическом процессе у больных туберкулезом легких» (Ташкент, 1988), Всесоюзного симпозиума «Иммунодефициты при туберкулезе, ХНЗЛ и других заболеваниях легких» (Ташкент, 1991), Всесоюзной научной конференции «Туберкулез человека и животных» (Самарканд, 1992), I Конгресса пульмонологов и аллергологов Центральной Азии (Ташкент, 1994), Межреспубликанского совещания «Организация и совершенствование пульмонологической службы в республиках Центральной Азии» (Ташкент, 1997), юбилейных конференций, посвященных 60-летию и 70-летию НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз (Ташкент, 1992, 2002), IV Конгресса Евро-Азиатского респираторного общества и V Международного конгресса пульмонологов Центральной Азии (Ташкент, 2008).

В 2004 г. А. М. Убайдуллаев признан лучшим специалистом Узбекистана, ему вручена награда «Лучший врач года». В 2007 г. награжден орденом «Буюк хизматлари учун» («За выдающиеся заслуги»).

И сегодня академик А. М. Убайдуллаев продолжает активно заниматься научными проектами совместно с зарубежными коллегами, направленными на разработку генетических аспектов хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и молекулярной аллергологии.

Он успешно готовит пульмонологов для учебных и лечебных учреждений страны, пропагандирует методы профилактики болезней органов дыхания, участвует в работе форумов по медицине и экологии.

От всей души желаем Абдулле Мухаррамовичу Убайдуллаеву здоровья и долгих лет жизни.

*Коллектив НИИ фтизиатрии
и пульмонологии МЗ РУз
и редколлегия журнала*

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

INFORMATION LETTER

Уважаемые коллеги!

В целях содействия формированию условий развития медицинского молодежного научного творчества и пропаганды медицинской науки и образования среди студентов-медиков и молодых специалистов Российское общество фтизиатров объявляет конкурс научно-исследовательских, прикладных и организационных проектов молодых ученых, практиков и студентов «Туберкулез-минус: молодежные инновации XXI в.». Организаторы конкурса – Министерство здравоохранения Российской Федерации, Всемирная организация здравоохранения, профессиональное врачебное издание «Медицинская газета». К участию в конкурсе приглашаются студенты медицинских вузов, молодые ученые в возрасте до 35 лет включительно – ординаторы, аспиранты, практические врачи всех специальностей, кандидаты и доктора медицинских наук.

Прием заявок осуществляется с 31 января по 15 апреля 2014 г. Финал конкурса состоится в рамках Всероссийской научно-практической конференции Российского общества фтизиатров с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения» 2-3 октября 2014 г. в Москве, где призеры представят свои работы. Отдельно будет награжден конкурсант, набравший наибольшее число голосов по итогам онлайн-голосования. Экспертным советом предусмотрены дополнительные формы поощрения.



С положением и формой заявки конкурса можно ознакомиться на официальном сайте «Медицинской газеты» www.mgzf.ru. По всем вопросам обращаться в редакцию «Медицинской газеты» (Москва) по тел.: +7 (495) 608-86-95, контактное лицо – Иванов Александр Георгиевич.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 2

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федераль-
ной службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых коммуни-
каций № 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,
А. В. Антипова

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, профессор **В. В. ЕРОХИН**

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

Зав. редакцией
Г. П. ПОСТНИКОВА
телефон: (499) 785 90 79

**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