ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

Том 95

3

2017

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

1-2 июня 2017 г.

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

«ТУБЕРКУЛЕЗ И СОЧЕТАННЫЕ ИНФЕКЦИИ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

Уважаемые коллеги!

Информируем Вас, что 1-2 июня 2017 г. состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы».

Место проведения:

г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, Холидей Инн Сокольники.

Цель конференции:

ускоренное внедрение новых методов организации противотуберкулезных мероприятий, базирующихся на современных методиках диагностики и лечения туберкулеза, пациенториентированного подхода к организации лечебно-диагностических мероприятий.

Основные вопросы конференции:

- Повышение эффективности противотуберкулезной помощи населению Российской Федерации.
- Туберкулез и сочетанные инфекции.
- Высокотехнологичные методы диагностики и лечения во фтизиатрии.
- Туберкулез у детей и подростков.
- Внелегочный туберкулез.
- Обеспечение эффективности и качества работы бактериологических лабораторий.
- Новые организационные технологии и оптимизация работы противотуберкулезных организаций.
- Роль среднего медицинского персонала в обеспечении качества оказания противотуберкулезной помощи.

В рамках конференции запланировано проведение заседания Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С более подробной информацией о конференции можно ознакомиться на официальном сайте Российского общества фтизиатров www.roftb.ru

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ТОМ 95
3
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА
д.м.н., профессор,
НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович
д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯННКИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна
д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер», Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет,
Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

САФАРЯН Марина Дмитриевна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович
д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С., Яблонский П. К.

Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *5*

Нечаева О. Б.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *13*

Зубарева С. В., Туркин Е. Н.

Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области. *20*

Кульчавеня Е. В., Алексеева Т. В., Шевченко С. Ю.

Внелегочный туберкулез в Сибири и на Дальнем Востоке. *24*

Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И.

Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан *28*

Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г.

Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. *32*

Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Стрельцов В. В., Баранова Г. В., Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В.

Личностные характеристики детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, при наличии и отсутствии контакта с источником инфекции . . *41*

Обзор

Пальчикова И. А., Чернявская Г. М., Калачева Т. П., Пурлик И. Л., Денисова О. А., Попонина Т. М.

Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания *48*

Клинические наблюдения

Макогонова М. Е., Малетин А. С., Десятик Е. А., Климко Н. Н., Мушкин А. Ю.

Инвазивный аспергиллез у подростка *55*

Марфина Г. Ю., Владимиров К. Б., Кудряшов Г. Г., Истомина Е. В., Аветисян А. О.

Случай эффективного комплексного лечения двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких *62*

NON-GOVERNMENTAL ORGANISATION RUSSIAN PHTHISIOLOGISTS' SOCIETY

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95
3
2017

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA
Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Sergey E. BORISOV
Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO
Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Higher School of Economics, Moscow, Russia

Leonid I. DVORETSKY
Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Olga V. LOVACHEVA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN
Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE
Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA
Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN
Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary, Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER
Professor, Harvard Medical School,
Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY
Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Gennady L. GUREVICH
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Marina D. SAFARYAN
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican Specialized Scientific
Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology,
Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
Yekaterinburg, Russia

NEW TERRA PUBLISHING HOUSE

CONTENTS

Original Articles

Galkin V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S., Yablonsky P. K.
Changes in the prevalence of drug resistant tuberculosis ***5***

Nechaeva O. B.
Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation... ***13***

Zubareva S. V., Turkin E. N.
Use of recombinant tuberculous allergen in screening for tuberculous infection in children and adolescents ***20***

Kulchavenya E. V., Alekseeva T. V., Shevchenko S. Yu.
Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East..... ***24***

Gireev T. G., Guseynov G. K., Khanaliev V. Yu., Pakhieva Kh. Yu., Tagirova P. I.
Analysis of tuberculosis incidence in the infectious foci in Dagestan Republic ***28***

Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G.
Specific features of system inflammatory response syndrome and nutritional status in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes ***32***

Zolotova N. V., Akhtyamova A. A., Streltsov V. V., Baranova G. V., Ovsyankina E. S., Yukhimenko N. V.
Personal features of children and adolescents ill with respiratory tuberculosis exposed and not exposed to the source of infection ***41***

Review

Palchikova I. A., Chernyavskaya G. M., Kalacheva T. P., Purlik I. L., Denisova O. A., Poponina T. M.
Clinical and morphological parrallels in the course of respiratory sarcoidosis ***48***

Clinical cases

Makogonova M. E., Maletin A. S., Desyatik E. A., Klimko N. N., Mushkin A. Yu.
Invasive aspergillosis in an adolescent ***55***

Marfina G. Yu., Vladimirov K. B., Kudryashov G. G., Istomina E. V., Avetisyan A. O.
Clinical case of effective holistic treatment of bilaterial fibrous cavernous pulmonary tuberculosis ***62***

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.5+614.2 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

В. Б. ГАЛКИН[1], С. А. СТЕРЛИКОВ[2], Г. С. БАЛАСАНЯНЦ[1], П. К. ЯБЛОНСКИЙ[1]

[1]ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

Наблюдающаяся в Российской Федерации тенденция снижения распространенности туберкулеза относится в основном к случаям заболевания без множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя. Число больных с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) в целом по РФ сохраняет тенденцию к росту. Многолетнее достоверное снижение показателя отмечается только в Центральном и Северо-Западном федеральных округах с относительно низким уровнем распространенности МЛУ МБТ. С 2017 г. в РФ ожидается доминирование больных с МЛУ МБТ в структуре состоящих на учете бактериовыделителей, что не может не оказать негативного влияния на эффективность лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций. Система диспансерного учета больных туберкулезом позволяет оценить годовое число источников МЛУ МБТ и проследить пути его увеличения и уменьшения. Взятие и снятие с учета источников МЛУ МБТ происходит менее интенсивно, чем аналогичное движение числа бактериовыделителей без МЛУ МБТ. Пополнение числа источников МЛУ МБТ происходит преимущественно за счет впервые выявленных случаев туберкулеза, однако отмечается существенный рост пополнения числа источников МЛУ МБТ за счет вторичной МЛУ МБТ. Рост отношения числа больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ, у которых прекратилось бактериовыделение, к умершим отражает успехи в совершенствовании стратегии лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, показатель распространенности

Для цитирования: Галкин В. Б., Стерликов С. А., Баласанянц Г. С., Яблонский П. К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5-12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

CHANGES IN THE PREVALENCE OF DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

V. B. GALKIN[1], S. A. STERLIKOV[2], G. S. BALASANYANTS[1], P. K. YABLONSKY[1]

[1]St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

[2]Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The tendency of tuberculosis prevalence reduction observed in the Russian Federation is mostly related to the cases without multiple drug resistance (MDR). In general the number of MDR TB cases still tends to be increasing in the Russian Federation. Confident long-term reduction is registered only in the Central and North-Western Districts with relatively low level of MDR TB prevalence. From 2017 MDR TB patients are expected to prevail in the structure of the sputum positive cases which surely provides negative impact on the treatment efficiency and epidemic trends. The system of dispensary follow-up allows evaluating the annual number of MDT TB cases and following the ways of its increase and reduction. Taking MDR TB sources on and off the register is less intensive compared to the same flows of non-MDR infectious cases. The number of MDR TB sources is increasing mostly due new tuberculosis cases however acquired MDR TB makes significant contribution to the growth of MDR TB sources number. The increase in the ratio of respiratory MDR TB patients with sputum conversion to those died reflects the success in the improvement of the treatment strategy of MDR TB patients.

Key words: tuberculosis, multiple drug resistance, prevalence rate

For citations: Galkin V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S., Yablonsky P. K. Changes in the prevalence of drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 5-12. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12

В XXI в. в России удалось не только остановить вспышку туберкулеза, но и добиться стабильно устойчивого снижения показателей заболеваемости и смертности от него. Однако при ежегодном снижении этих показателей в структуре туберкулеза произошли серьезные негативные изменения, одним из которых является увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). МЛУ-ТБ представляет собой общемировую проблему, создавая значительные социальные, медицинские и финансовые препятствия на пути элиминации туберкулеза. В связи с этим исключительную актуальность приобретает развитие системы контроля распространения МЛУ-ТБ [1, 2, 8-10].

В статистике возможно применение двух видов показателя распространенности: а) число пациентов, состоящих на учете в выбранный момент времени (например, на конец года), и б) число пациентов, хоть раз бывших на учете (или больными) в течение отчетного интервала времени (например, года). Первый показатель распространенности демонстрирует эпидемиологическую картину распространения заболевания среди населения на любой момент времени, а второй, включающий выбывших лиц, оторвавшихся от наблюдения или умерших в течение года, – общее число источников инфекции, появлявшихся за указанный интервал времени на территории.

Число зарегистрированных случаев МЛУ-ТБ на окончание отчетного года может быть оценено

как число случаев МЛУ-ТБ, состоящих на диспансерном учете на окончание отчетного года в медицинских организациях, подчиненных Минздраву России. Его можно получить из годовой отчетной формы федерального статистического наблюдения № 33. При этом не учитывается часть пациентов с МЛУ-ТБ, которые состоят на диспансерном наблюдении в других ведомствах (уголовно-исполнительная система, Министерство обороны, Федеральное медико-биологическое агентство, ОАО «Российские железные дороги»).

Отчетная форма № 33 позволяет изучить численность и пути изменения учетного числа пациентов (во фтизиатрической практике этот процесс называют «движением» контингентов), в том числе бактериовыделителей с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по таблице «Бактериовыделители, состоящие на учете». Впервые данные о числе больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с выделением МЛУ МБТ появились в форме № 33 в 1999 г. [3].

С 2005 г. информация о больных с выделением МЛУ МБТ значительно расширилась [4-6]. В таблице 2 400 (позднее – 2 500) указывается, как пополняется число бактериовыделителей за счет впервые выявленных, рецидивов, больных, ранее не выделявших МБТ, а также прибывших под наблюдение из других учреждений (ведомств). С другой стороны, там же показывается число бактериовыделителей, снятых с учета в связи со смертью от туберкулеза или других причин, прекращением бактериовыделения или выбытием из-под наблюдения в данном учреждении. Это позволяет рассчитать общее число и годовое движение наиболее эпидемически опасной части «резервуара» туберкулезной инфекции – бактериовыделителей, получившей у фтизиатров неофициальное наименование – «бациллярное ядро», в том числе с наличием МЛУ МБТ.

Цель исследования: изучение тенденций изменения распространенности МЛУ-ТБ с бактериовыделением в Российской Федерации.

Материалы и методы

Изучение показателей распространения МЛУ-ТБ с бактериовыделением проведено на основании анализа данных годовой отчетной формы федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее – форма № 33) по субъектам и федеральным округам Российской Федерации за 1999-2015 гг. Для анализа динамики использован темп прироста – отношение прироста величины показателя за определенный период времени к его исходному уровню, измеряемый в процентах.

Результаты

Распространенность туберкулеза в России, по данным отчетной формы № 33, в последние годы имеет явную тенденцию к снижению с 209,1 на 100 тыс. в 2005 г. до 137,3 в 2014 г., в том числе туберкулеза органов дыхания (ТОД) с бактериовыделением (МБТ+). После относительной стабилизации показателя общего числа бактериовыделителей в 2000-2005 гг. на уровне 85,4-87,6 на 100 тыс. проявилась стойкая тенденция к его снижению в последнее десятилетие до 53,8 на 100 тыс. в 2015 г. (рис. 1а).

В отличие от динамики снижения показателя распространенности туберкулеза с бактериовыделением, число больных ТОД с МЛУ МБТ продолжает расти (рис. 1а). В 1999 г., когда впервые в отчетной форме № 33 появились эти сведения, было зарегистрировано на конец года 12 645 больных ТОД с МЛУ МБТ (8,6 на 100 тыс.), в 2005 г. – 22 820 больных (16,0 на 100 тыс.), в 2008 г. их число увеличилось по сравнению с уровнем начала века более чем в 2 раза – до 26 448 больных (18,6 на 100 тыс.), а в 2012 г. составило 34 832 больных (24,3 на 100 тыс.). В 2013 г. было отмечено незначительное снижение числа больных до 34 778 человек, но в дальнейшем вновь зарегистрирован рост до 37 357 больных в 2015 г. (25,5 на 100 тыс.).

Если рассмотреть динамику распространения МЛУ-ТБ по федеральным округам РФ (рис. 1б), можно отметить, что только в Центральном (ЦФО) и Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) отмечается многолетнее достоверное снижение показателя. В Приволжском (ПФО) и Сибирском федеральном округе (СФО) в последние годы намечается тенденция к замедлению темпа прироста (+2-4% в 2015 г.). Однако в Южном (ЮФО) и большинстве восточных округов в 2015 г. продолжился годовой прирост распространенности МЛУ-ТБ: в ЮФО – на 5%, в Уральском (УФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) – на 8-9%, а в Крымском (КФО) и Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) – на 15-18%.

Самая низкая распространенность МЛУ-ТБ в 2015 г. зарегистрирована в ЦФО – 11,6 на 100 тыс., СЗФО – 17,5 на 100 тыс. Регионы с низким уровнем (менее 20 на 100 тыс.) показателя, отмеченные голубым и зеленым цветом, наблюдаются в основном в европейской части России (рис. 2). Сравнительно низкий уровень показателя в СКФО (14,9 на 100 тыс.) в значительной мере объясняется недостаточным количеством и неудовлетворительным качеством бактериологического обследования и тестирования на лекарственную устойчивость (ТЛЧ) МБТ в большинстве субъектов округа [7]. Выраженный рост показателя в последние годы происходит на фоне проводимых мероприятий по повышению эффективности работы бактериологической службы. Вероятно, этот фактор влияет и на рост показателя в ЮФО до 35,2 и в КФО до 34,0 на 100 тыс.

В ПФО и УФО в 2014 г. распространенность МЛУ-ТБ составила 25,1 и 32,1 на 100 тыс. В сибирских и дальневосточных областях РФ наблюдается

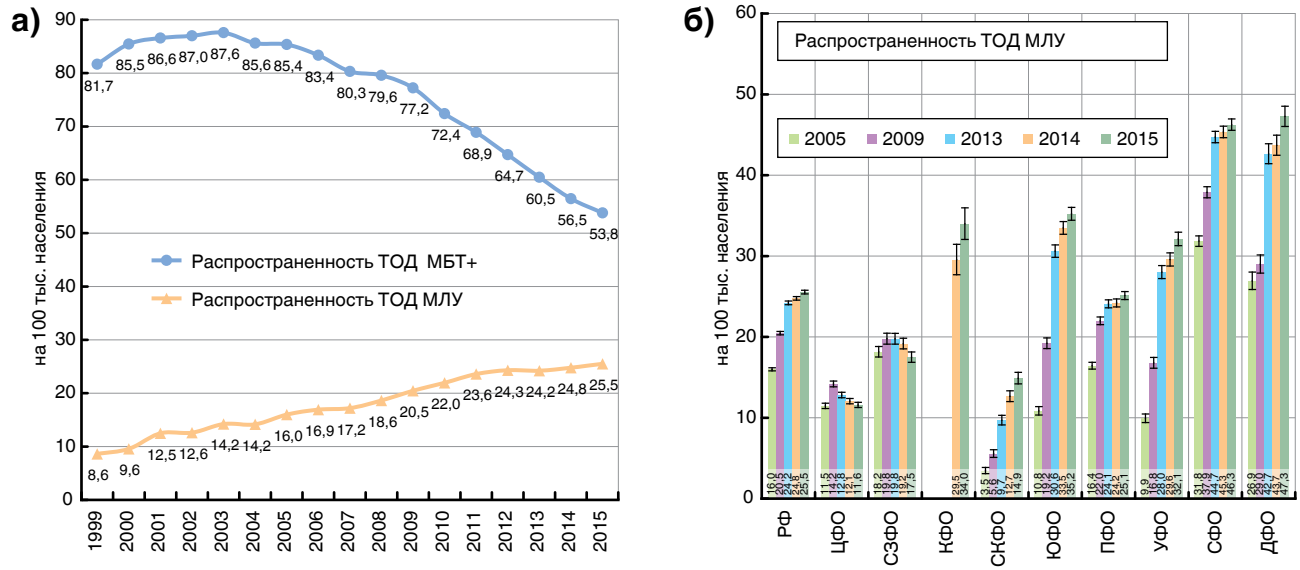

Рис. 1. *Динамика распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением, в том числе с МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации, б) в федеральных округах РФ (форма № 33, РФ, 1999-2015 гг., на 100 тыс. населения)*

Fig. 1. *Changes in prevalence of respiratory tuberculosis with bacillary excretion, including MDR TB: a) in the Russian Federation, b) in the Russian Federal Districts (Form no. 33, RF, 1999-2015, per 100,000 pop.)*

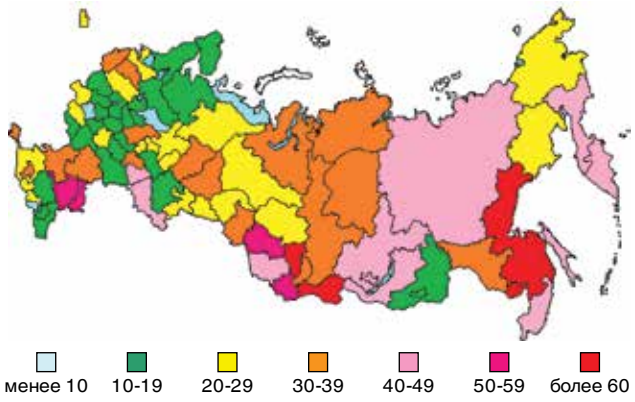

Рис. 2. *Распространенность МЛУ-ТБ в субъектах Российской Федерации (форма № 33, 2015 г., на 100 тыс. населения)*

Fig. 2. *Prevalence of MDR TB in the regions of the Russian Federation (Form no. 33, 2015, per 100,000 pop.)*

наибольший уровень распространения МЛУ-ТБ: в СФО – 46,3 и в ДФО – 47,3 на 100 тыс. В ряде регионов на юге Сибири и Дальнего Востока уровень показателя превышает 60 на 100 тыс (рис. 2).

Дифференцированный анализ динамики распространенности ТОД с бактериовыделением (ТОД МБТ+) с наличием и отсутствием МЛУ МБТ (рис. 3) подтверждает достоверно разнонаправленную динамику. С 2017 г. можно ожидать превалирование доли МЛУ-ТБ в структуре ТОД МБТ+, что усилит негативное влияние этого фактора на дальнейшие эпидемические тенденции распространения туберкулеза (рис. 3а). Косвенно эта динамика демонстрирует недостаточную эффективность существовавшей системы борьбы с туберкулезом в Российской Федерации. Однако можно обратить внимание, что в Архангельской и Томской областях прослеживаются многолетние тенденции регрессии распространения ТОД как при наличии, так и при отсутствии МЛУ МБТ (рис. 3б). Их пример показывает, что даже при высокой распространенности МЛУ-ТБ с ним можно бороться не менее эффективно, чем с туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя.

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации происходит постоянный рост доли случаев МЛУ-ТБ среди больных ТОД, состоящих на учете по бактериовыделению на конец года: с 18,7% в 2005 г. до 47,5% в 2014 г. (рис. 4а). Уточнение этого показателя с расчетом на число больных, обследованных с помощью ТЛЧ МБТ, показывает, что 50%-ный барьер уже был пройден в 2014 г. (рис. 4а).

Эта неблагоприятная тенденция наблюдается во всех федеральных округах Российской Федерации на протяжении всего десятилетия (рис. 4б). Наибольший темп прироста показателя наблюдается в СКФО и ЮФО на фоне повышения качества бактериологического обследования больных. В большинстве федеральных округов доля МЛУ-ТБ превысила 40%, причем как в округах с относительно низким уровнем распространенности МЛУ-ТБ (ЦФО – 42,3%, СЗФО – 50,9%), так и с высокой его распространенностью (СФО – 47,4%, ДФО – 40,6%).

Если в 2005 г. в 85% субъектов Российской Федерации доля МЛУ-ТБ среди больных ТОД МБТ+ на конец года составляла менее 30%, в том числе в 55,4% – менее 20% (рис. 5), то в 2010 г. число регионов с долей МЛУ-ТБ ниже 20% уменьшилось в 7,7 (7,2%) раза, а с долей выше 30% увеличилось в 5 раз (с 14,5 до 74,7%). В 2014 г. более 95% регионов имели данный показатель на уровне свыше 30%,

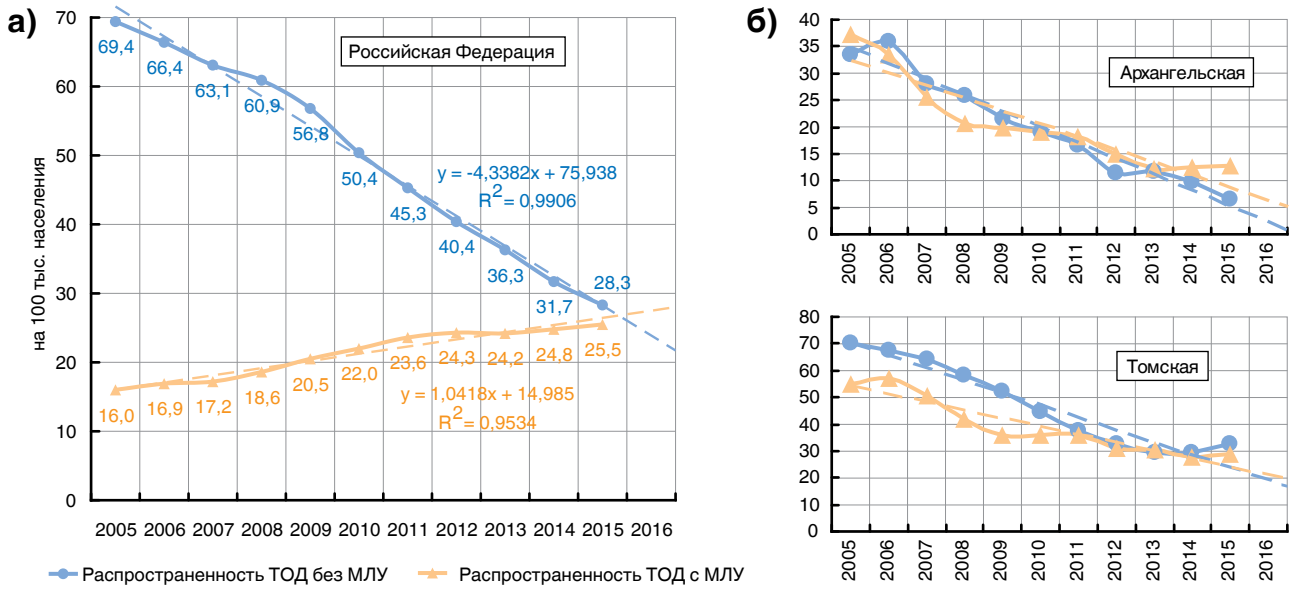

Рис. 3. *Распространенность ТОД МБТ+ при наличии и отсутствии МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации, б) в Архангельской и Томской областях в 2005-2015 гг. Пунктирная линия – линейная аппроксимация (форма № 33, РФ, на 100 тыс.)*

Fig. 3. *Prevalence of respiratory tuberculosis with bacillary excretion, MDR and non-MDR; a) in the Russian Federation, b) in Arkhangelsk and Tomsk Regions in 2005-2015. Dashed line – linear approximation (Form no. 33, RF, per 100,000 pop.)*

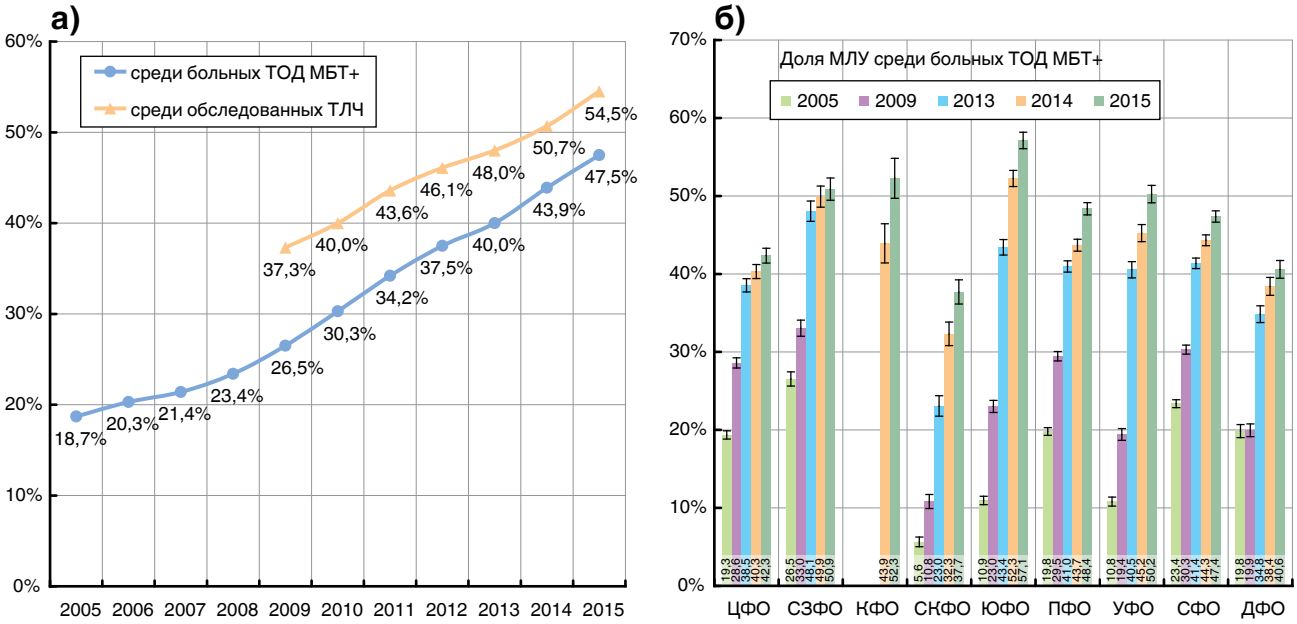

Рис. 4. *Доля больных МЛУ-ТОД с бактериовыделением среди обследованных с помощью ТЛЧ: а) динамика доли МЛУ в РФ, б) доля МЛУ в федеральных округах (форма № 33, РФ, 2005-2015 гг., %)*

Fig. 4. *MDR among infectious respiratory tuberculosis patients who had DST done (Form no. 33, RF, 2005-2015, %)*

в том числе 65% регионов – более 50%, а частота МЛУ МБТ менее 10% уже не встречается.

Можно отметить, что пока доля МЛУ-ТБ в структуре всех случаев ТОД, включая случаи ТОД без бактериовыделения, едва превысила 20%, но темп ее прироста в последние 10 лет составляет в среднем около 10% в год (в 2005 г. – 8,2%, в 2010 г. – 13,1%, в 2014 г. – 19,1%, в 2015 г. – 20,8%). Следует также учесть, что регистрация МЛУ МБТ сцеплена с учетом по бактериовыделению, так что реальная доля МЛУ-ТБ среди больных ТОД значительно выше.

В этих условиях важно знать пути пополнения этой группы больных и причины снятия их с учета по бактериовыделению. Отчетная форма № 33 позволяет проанализировать этот процесс, называемый в российской фтизиатрии «движение контингентов больных туберкулезом». Следует отметить, чем выше мобильность контингентов, тем большая

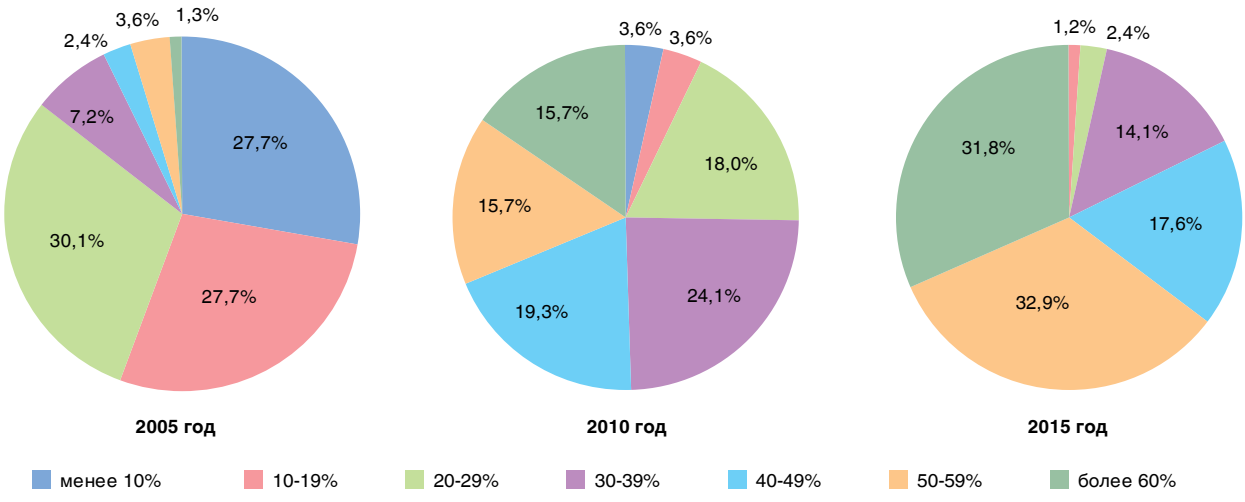

Рис. 5. *Доля субъектов РФ с различной частотой больных МЛУ-ТОД, состоящих на учете по бактериовыделению на конец года (форма № 33, РФ, 2005, 2010 и 2015 г., %)*

Fig. 5. *RF regions with different prevalence of MDR among respiratory tuberculosis patients registered as sputum positive cases by the end of the year (Form no. 33, RF, 2005, 2010 and 2015, %)*

часть больных окажется неучтенной представленным вариантом показателя распространенности. Форма № 33 предоставляет возможность расчета другого варианта показателя – числа больных, бывших на учете в течение отчетного интервала времени, в данном случае – года, а именно: общее число источников инфекции, появлявшееся за указанный интервал времени на территории, а главное – провести анализ причин их появления и исключения из эпидемического процесса.

Данные раздела 5 «Бактериовыделители, состоящие на учете», таблицы 2 500, по строке 3 из формы № 33 за 2015 г. по РФ показывают, что на начало

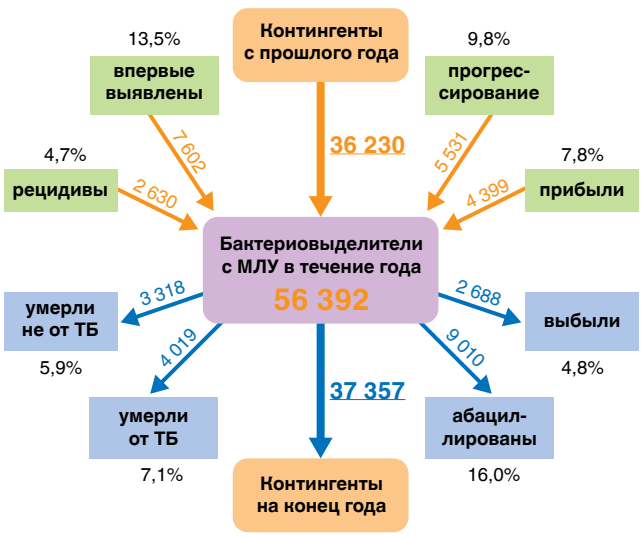

Рис. 6. *Число больных ТОД, состоявших на диспансерном учете с бактериовыделением и МЛУ МБТ в 2015 г. (по данным формы № 33, РФ)*

Fig. 6. *Number of respiratory tuberculosis patients registered as infectious cases and MDR in 2015 (data from Form no. 33, RF)*

2015 г. на учете состояло 36 230 больных ТОД МБТ+ с МЛУ, а на конец года – 37 357 больных (рис. 6). С учетом взятых и снятых с учета в течение года было 56 392 больных, что в 1,5 раза больше их числа на конец года и соответствует показателю 38,6 на 100 тыс. населения. Это число больных мы можем условно принять за количество источников МЛУ-ТБ в течение 2015 г. и рассчитать долю различных источников его пополнения и путей сокращения.

В течение года количество источников МЛУ-ТБ на 18,1% пополнялось за счет впервые выявленных больных (7 602 человека – 13,5%) и рецидивов (2 630 – 4,7%); 5 531 (9,8%) больной был взят на учет по МЛУ-ТБ в результате прогрессирования процесса с появлением при наблюдении бактериовыделения с МЛУ и/или нарастания спектра лекарственной устойчивости МБТ до МЛУ. Прибыло на учет из других учреждений больных МЛУ-ТБ – 7,8% (4 399).

Число источников МЛУ-ТБ в РФ в 2015 г. сократилось из-за летального исхода на 13,0%: умерло от туберкулеза 4 019 (7,1%) больных и от других причин – 3 318 (5,9%). На 16,0% (9 010 больных) количество источников МЛУ-ТБ уменьшилось в результате прекращения бактериовыделения («абациллированы»). Выбыли на учет в другие учреждения 2 688 (4,8%) больных.

Сравнение динамики числа бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ (рис. 7) обнаруживает, что движение числа источников МЛУ МБТ по сравнению с движением числа бактериовыделителей без МЛУ МБТ значительно менее динамично: почти две трети (64,2%) больных состояли на учете с предшествующего года (без МЛУ – 55,7%, $p < 0{,}001$). Число источников туберкулезной инфекции без МЛУ МБТ более чем в 2 раза чаще пополнялось за счет впервые выявленных больных (30,6% против 13,5%, $p < 0{,}001$) и сокращалось в

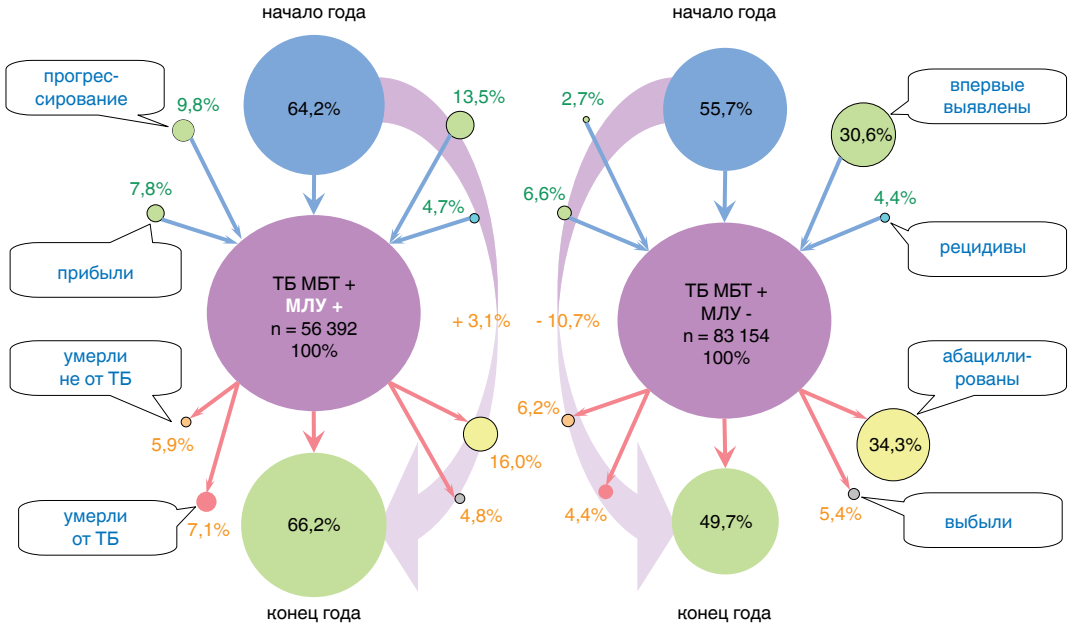

Рис. 7. *Доля бактериовыделителей с наличием и отсутствием МЛУ МБТ, различными путями взятых и снятых с учета в 2015 г. (форма № 33, РФ)*

Fig. 7. *Infectious cases, MDR and non-MDR taking on and off the register in various formats in 2015 (Form no. 33, RF)*

результате абациллирования (34,3% против 16,0%, $p < 0,001$). Следует отметить, что число источников МЛУ МБТ в 3,6 раза чаще пополнялось за счет прогрессирования туберкулеза с бактериовыделением (9,8% против 2,7%, $p < 0,001$), а смерть пациента от туберкулеза регистрировалась в 1,6 раза чаще (7,1% против 4,4%, $p < 0,001$). В результате движения контингентов за год число источников туберкулезной инфекции без МЛУ уменьшилось на 10,7% (с 46 340 до 41 369 больных), а число источников МЛУ МБТ увеличилось на 3,1% (с 36 230 до 37 357 больных).

Если проследить в течение 2005-2015 гг. изменение числа больных МЛУ-ТБ, которые различными путями были взяты и сняты с учета, то можно заметить некоторые закономерности (рис. 8).

Число впервые выявленных больных МЛУ-ТБ за 10 лет выросло на 82%, рецидивов – в 2,3 раза, а случаев прогрессирования с развитием МЛУ (диагностирования МЛУ в процессе наблюдения и лечения) – в 4,4 раза, хотя рост их числа в последние годы начал замедляться. Число прибывших практически стабилизировалось.

В путях снятия с учета превалируют две диаметрально противоположных причины: летальный исход и прекращение бактериовыделения. Число умерших от туберкулеза в последние годы уменьшается, однако одновременно растет число умерших от других причин, вероятно, в основном от ВИЧ-инфекции (B.20.0). Число умерших от туберкулеза за 10 лет выросло только на 6% (по сравнению с 2011 г. – снижение на 14%), а умерших от других

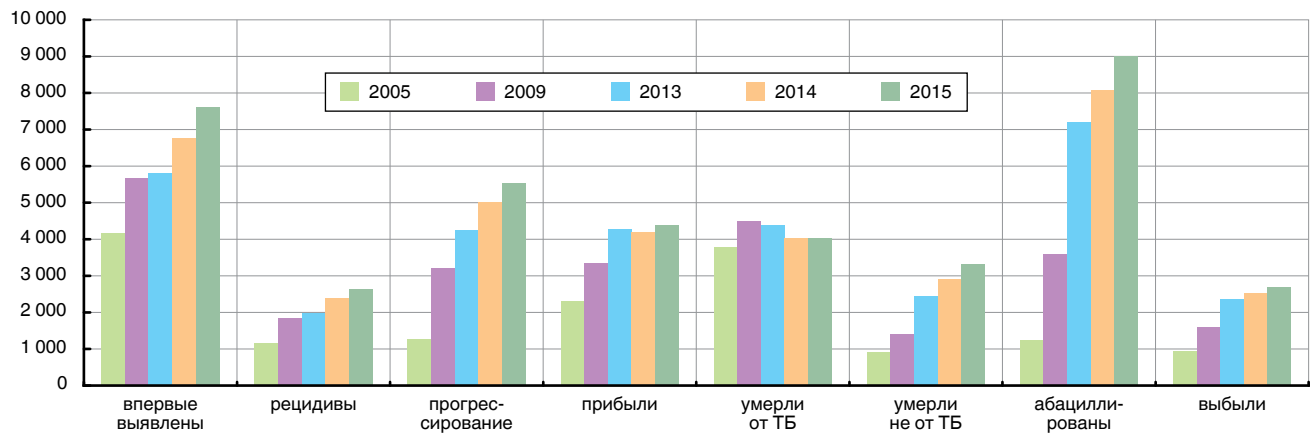

Рис. 8. *Число бактериовыделителей с МЛУ МБТ: пути взятия на учет и снятия с учета (форма № 33, РФ, 2005-2015 гг.)*

Fig. 8. *Number of infectious MDR TB cases; ways of taking on and off the register (Form no. 33, RF, 2005-2015)*

причин – в 3 раза. Общее число случаев летального исхода увеличилось на 47% (по сравнению с 2011 г. – на 5%). В то же время особенно заметен высокий темп прироста числа абациллированных – в 6,5 раза.

Наиболее наглядно успешность лечебных мероприятий демонстрирует соотношение числа абациллированных больных ТОД с МЛУ МБТ к умершим больным (рис. 9), величина которого постоянно растет – с 0,26 в 2005 г. до 1,23 в 2015 г. Нельзя не отметить, что только с 2012 г. число абациллированных больных ТОД с МЛУ МБТ стало превышать число умерших.

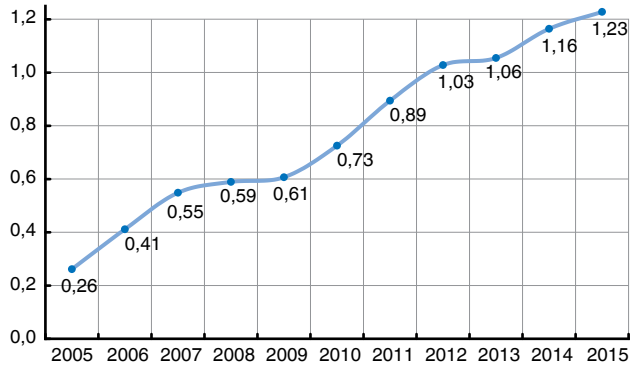

Рис. 9. *Соотношение числа больных ТОД с МЛУ МБТ абациллированных к умершим (форма № 33, 2005-2015 гг.)*

Fig. 9. *Ratio of MDR respiratory tuberculosis patients with sputum conversion versus those died (Form no. 33, 2005-2015)*

Заключение

Наблюдающаяся в Российской Федерации тенденция снижения распространенности туберкулеза в полной мере относится лишь к случаям заболевания без МЛУ МБТ. Число больных с МЛУ-ТБ в целом по РФ сохраняет тенденцию к росту, только в ЦФО и СЗФО с относительно низким уровнем распространенности МЛУ-ТБ отмечается многолетнее достоверное снижение показателя. Происходит качественное изменение структуры туберкулеза: неуклонно нарастает доля МЛУ-ТБ. С 2017 г. ожидается доминирование МЛУ-ТБ в структуре состоящих на учете бактериовыделителей, что не может не оказать значительного негативного влияния на эффективность лечения и направленность дальнейших эпидемических тенденций. Определенное влияние на рост показателей оказывает и повышение эффективности работы бактериологической службы.

Система диспансерного учета больных ТБ позволяет оценить число источников туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ в течение года, которое в 1,5 раза превышает расчетный показатель на конец года, а также проследить пути его пополнения и сокращения. Взятие и снятие с учета источников МЛУ МБТ происходит существенно менее интенсивно, чем при отсутствии МЛУ МБТ.

Пополнение числа источников МЛУ МБТ происходит преимущественно за счет впервые выявленных случаев туберкулеза. Однако отмечается рост (в 4,4 раза за 10 лет) случаев прогрессирования заболевания с развитием МЛУ-ТБ, к которым отнесены и случаи выявления МЛУ-ТБ в процессе наблюдения и лечения. Это может косвенно свидетельствовать о преимущественном росте в структуре новых случаев МЛУ-ТБ тех, которые сформировались вследствие неадекватного лечения.

Выраженная тенденция роста отношения числа больных ТОД с МЛУ МБТ, у которых прекратилось бактериовыделение, к умершим свидетельствует об успешности принятых мер по совершенствованию стратегии лечения больных с МЛУ МБТ. Однако для перелома негативных тенденций требуется приложение значительных сил по обеспечению и организации диагностики и лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в соответствии с современными стандартами, особенно в южных, сибирских и восточных регионах Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Борисов С. Е., Сон И. М. и др. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 196-223.
2. Казенный Б. Я., Казенный А. Б., Кирьянова Е. В. и др. Влияние эффективного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких и больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью на формирование резервуара туберкулезной инфекции в Орловской области // МедАльянс. – 2013. – № 3. – С. 53-61.
3. Постановление Госкомстата России от 29.06.1999 г. № 49 «Об утверждении годовых форм федерального государственного статистического наблюдения за заболеваемостью населения, профилактическими прививками и медицинской помощью женщинам и детям».

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Borisov S.E., Son I.M.et al. Tuberkulez s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozbuditelya. [Multiple drug resistant tuberculosis]. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013. 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, pp. 196-223.
2. Kazenny B.Ya., Kazenny A.B., Kirianova E.V. et al. Impact of effective treatment of new pulmonary tuberculosis patients and those with multiple drug resistance on the formation of the pool of tuberculous infection in Orel Region. *Med. Alyans,* 2013, no. 3. pp. 53-61. (In Russ.)
3. Decree no. 49 by the Russian Goskomstat as of 29.06.1999 On Approval of Annual Forms of the Federal State Statistic Surveillance Over Incidence in the Community, Vaccinations and Medical Care for Women and Children. (In Russ.)

4. Постановление Росстата от 11.11.2005 г. № 80 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России статистического наблюдения за заболеваемостью населения отдельными болезнями».
5. Приказ Росстата от 28.01.2009 г. № 12 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».
6. Приказ Росстата от 31.12.2010 г. № 483 «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения».
7. Стерликов С. А., Малахов В. Н. Результаты внешней оценки качества лабораторной диагностики туберкулеза [Электронный документ]. – http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/FSVOK_2013.pdf
8. Global tuberculosis control: WHO report 2015, WHO/HTM/TB/2015.22, 192 p.
9. Gupte A., Padmapriyadarsini C., Mave V. et al. Cohort for tuberculosis research by the Indo-US Medical Partnership (CTRIUMPH): protocol for a multicentric prospective observational study // DMJ Open. – 2016. – Vol. 6, № 2. – 010542
10. Pollett S., Banner P., O'Sullivan M. V., Ralph A. P. Epidemiology, diagnosis and management of extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence country: a four year retrospective study in an Australian Tertiary Infectious Diseases Unit // PloS One. – 2016, March 10, DOI: 10.1371

4. Decree no. 80 by Rosstat as of 11.11.2005 On Approval of Statistic Tools for Statistic Surveillance by the Russian Ministry of Health and Social Development over Incidence of Certain Diseases in the Community. (In Russ.)
5. Decree no. 12 by Rosstat as of 28.01.2009 On Approval of Statistic Tools for Statistic Surveillance by the Russian Ministry of Health and Social Development in Healthcare. (In Russ.)
6. Decree no. 483 by Rosstat as of 31.12.2010 On Approval of Statistic Tools for Statistic Surveillance by the Russian Ministry of Health and Social Development over Activities of Healthcare Units. (In Russ.)
7. Sterlikov S.A., Malakhov V.N. *Rezultaty vneshney otsenki kachestva laboratornoy diagnostiki tuberkuleza.* [Results of external quality control of tuberculosis laboratory diagnostics]. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/FSVOK_2013.pdf
8. Global tuberculosis control: WHO report 2015, WHO/HTM/TB/2015.22, 192 p.
9. Cohort for Tuberculosis Research by the Indo-US Medical Partnership (CTRIUMPH): protocol for a multicentric prospective observational study. A. Gupte, C. Padmapriyadarsini, V. Mave et al. *DMJ Open,* 2016, vol. 6, no. 2, 010542.
10. Pollett S., Banner P., O'Sullivan M.V., Ralph A.P. Epidemiology, Diagnosis and Management of Extra-Pulmonary Tuberculosis in a Low-Prevalence Country: A Four Year Retrospective Study in an Australian Tertiary Infectious Diseases Unit. *PLoS One,* 2016, March 10, DOI: 10.1371

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Галкин Владимир Борисович
кандидат медицинских наук,
руководитель лаборатории мониторинга туберкулеза.
Тел.: 8 (812) 579-24-23.
E-mail: vbgalkin@gmail.com

Баласанянц Гоар Сисаковна
доктор медицинских наук, профессор.

Яблонский Петр Казимирович
доктор медицинских наук, профессор, директор.

Стерликов Сергей Александрович
ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036

Vladimir B. Galkin
Candidate of Medical Sciences,
Head of Tuberculosis Monitoring Laboratory.
Phone: +7 (812) 579-24-23.
E-mail: vbgalkin@gmail.com

Goar S. Balasanyants
Doctor of Medical Sciences, Professor.

Petr K. Yablonsky
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Sergey A. Sterlikov
Central Research Institute
for Public Health Organization and Informatization,
Doctor of Medical Sciences.
11, Dobrolyubova St.,
Moscow, 127254

Поступила 27.06.2016

Submitted as of 27.06.2016

© О. Б. НЕЧАЕВА, 2016

УДК 616-002.5-06:616.98:578.828.6]-08:614.2 **DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19**

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ СРЕДИ ЛИЦ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О. Б. НЕЧАЕВА

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель: определить влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса при туберкулезе в России.

Материалы. Изучены данные форм федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Численность умерших представлена по данным Росстата.

Результаты. Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции начинает играть отрицательную решающую роль на развитие эпидемиологического процесса при туберкулезе. Показатель «распространенность туберкулеза» уменьшается не столько вследствие излечения туберкулеза, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции. В 2015 г. впервые смертность от ВИЧ-инфекции превысила показатель смертности от туберкулеза.

К 2020 г. ВИЧ-инфекцию будут иметь 25% и более впервые выявленных пациентов с туберкулезом; в структуре смертности от ВИЧ-инфекции причиной смерти будет туберкулез до 60% случаев; среди умерших пациентов с туберкулезом причиной смерти будет регистрироваться смерть от ВИЧ-инфекции в 1,5 раза чаще, чем смерть от туберкулеза.

Учитывая неблагоприятную ситуацию, необходимо менять разделы работы, прежде всего улучшить профилактику туберкулеза среди контингентов центров СПИДа, обеспечить квалифицированную диагностику и контролируемое лечение туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией на всех этапах диспансерного наблюдения. Кроме того, необходимо усовершенствовать нормативные правовые акты в сфере противодействия распространению туберкулеза среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации; организовать мониторинг состояния заболеваемости туберкулезом лиц с ВИЧ-инфекцией и летальности при таком сочетании.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболеваемость, распространенность, смертность

Для цитирования: Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19

TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION AMONG HIV POSITIVE PEOPLE IN THE RUSSIAN FEDERATION

O. B. NECHAEVA

Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

Goal: to investigate the impact of HIV infection on the development of tuberculosis epidemic in Russia.

Materials. The data from federal statistic surveillance forms no. 8 on active tuberculosis cases, no. 33 on tuberculosis cases and no. 61 on HIV positive cases have been investigated. The number of those died is presented as per the data of Rosstat.

Results. Progressing epidemic of HIV infection starts playing the unfavorable critical role in the development of tuberculosis epidemiological process. Tuberculosis prevalence goes down not only due to cure of tuberculosis, but mostly due to lethal outcomes in tuberculosis cases from various causes, first of all HIV infection. In 2015 the mortality rate due to HIV infection surpassed tuberculosis mortality.

By 2020 25% or more of new tuberculosis patients will be HIV positive; tuberculosis will the cause of death in up to 60% of lethal HIV cases; among died tuberculosis patients HIV will be the cause of death by 1.5 times more often compared to tuberculosis.

Taking into account this unfavorable situation it is necessary to change certain aspects related to HIV and TB care, first of all, prevention of tuberculosis is to be improved among the patients of AIDS centers; high quality diagnostics and directly observed treatment of tuberculosis are to be provided among HIV patients at all stages of dispensary follow-up. Additionally it is necessary to improve regulations aimed to prevent tuberculosis transmission in HIV patients in the Russian Federation, to monitor tuberculosis incidence in the HIV infected as well as mortality in case of TB/HIV co-infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, incidence, prevalence, mortality

For citations: Nechaeva O. B. Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 13-19. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19

Последние годы отмечается существенный рост распространения сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции [6]. Прогрессирование ВИЧ-инфекции нередко приводит к развитию туберкулеза среди лиц, ранее инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ).

Цель исследования: определить влияние ВИЧ-инфекции на развитие эпидемического процесса при туберкулезе в России.

Материалы и методы

Изучены данные форм федерального статистического наблюдения № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Для анализа использовали разные временные промежутки: для прогноза –

с 2005 г., так как при проведении прогноза менее 10 лет не берется; в 2005 г. зарегистрирован самый высокий показатель смертности от туберкулеза; с 2009 г., так как в форме ФСН № 33 только с 2009 г. появились данные о ВИЧ-инфекции у пациентов с туберкулезом; с 2007 г., так как форма ФСН № 61 в указанном году была изменена и дополнена и появилась возможность провести анализ по туберкулезу. Численность умерших представлена по данным Росстата. Показатели рассчитаны на среднегодовое население.

Результаты исследования

В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению. В 2015 г. по сравнению с 2008 г., когда отмечался пик показателя, заболеваемость туберкулезом снизилась на 32,2% (с 85,1 до 57,7 на 100 тыс. населения). При этом отмечалось замедление темпов снижения показателя (2013 г. – 7,5%; 2014 г. – 5,5%; 2015 г. – 3,0%). Кроме того, в 2015 г. отмечен рост показателя «заболеваемость туберкулезом» в Уральском федеральном округе (ФО) на 4,3% (с 75,1 до 78,3) и еще в 21 субъекте РФ. Среди всех федеральных округов именно в Уральском ФО наиболее сильно влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции.

Растет показатель заболеваемости туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения России: 2009 г. – 4,4; 2014 г. – 7,4; 2015 г. – 8,2 на 100 тыс. населения. Среди постоянных жителей, вставших на учет в 2015 г., 17,3% пациентов с туберкулезом были ВИЧ-позитивными (2009 г. – 6,5%; 2014 г. – 15,1%).

Заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией (постоянное население, 2015 г.) составила 2 043,1 на 100 тыс. (рис. 1), что в 43,5 раза больше, чем в среднем среди населения России (47,0 на 100 тыс.).

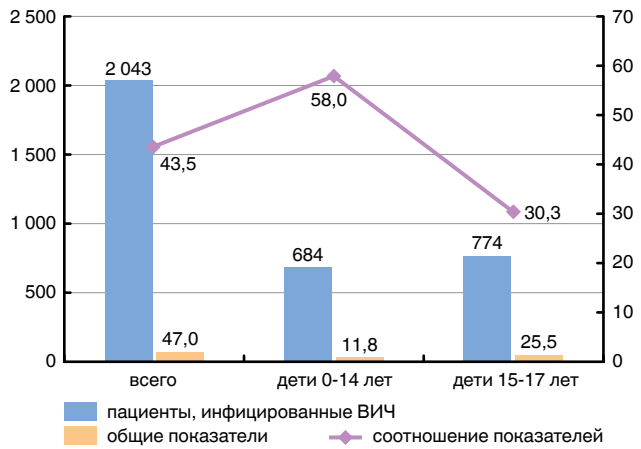

Рис. 1. *Заболеваемость туберкулезом постоянного населения Российской Федерации в 2015 г. (на 100 тыс. населения): всего и пациентов, инфицированных ВИЧ*

Fig. 1. *Tuberculosis incidence among regular population of the Russian Federation in 2015 (per 100,000 pop.): total and among those HIV infected*

В 2014 г. наступил перекрест показателей заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди всего населения страны (рис. 2). Впервые больных ВИЧ-инфекцией стало выявляться больше, чем пациентов с впервые зарегистрированным туберкулезом.

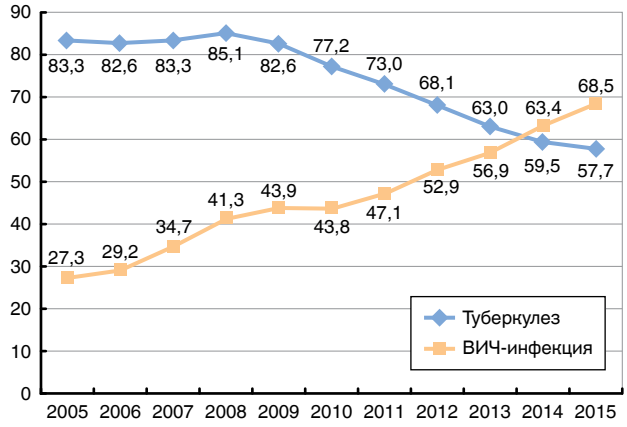

Рис. 2. *Заболеваемость туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. населения)*

Fig. 2. *Tuberculosis and HIV incidence (per 100,000 pop.)*

Показатель смертности от туберкулеза в 2015 г. по сравнению с 2005 г., когда отмечался пик показателя, снизился в 2,5 раза (с 22,6 до 9,2 на 100 тыс.). При этом в 2015 г. отмечался рост показателя смертности от туберкулеза в Дальневосточном ФО на 2,4% (с 16,7, до 17,1 на 100 тыс.), где ВИЧ-инфекция влияет на эпидемический процесс при туберкулезе в наименьшей степени, и еще в 12 субъектах России.

Впервые в 2015 г. смертность от ВИЧ-инфекции превысила показатель смертности от туберкулеза (рис. 3).

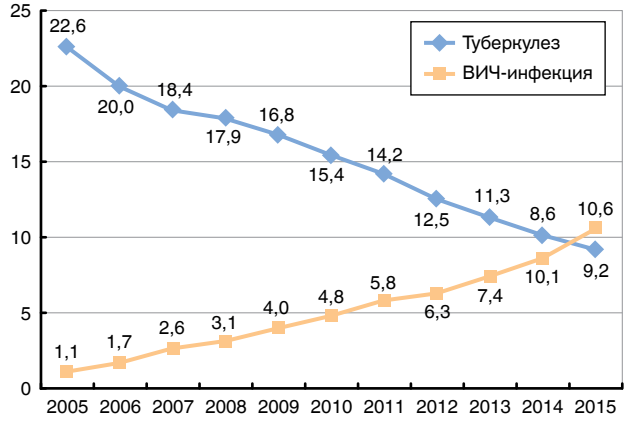

Рис. 3. *Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. населения)*

Fig. 3. *Tuberculosis and HIV mortality (per 100,000 pop.)*

Доля туберкулеза как причины смерти в структуре смертности населения РФ от инфекционных и паразитарных болезней сокращается: 2005 г. – 82,8%; 2014 г. – 45,0%; 2015 г. – 39,2% (рис. 4). Доля туберкулеза как причины смерти в структуре

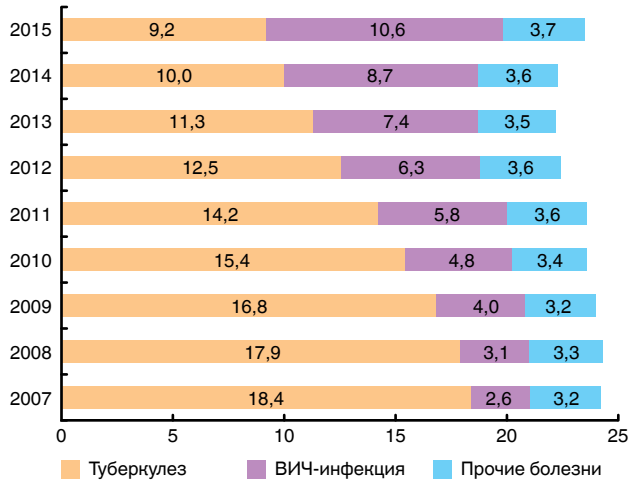

Рис. 4. *Смертность от некоторых инфекционных и паразитарных болезней в России (на 100 тыс. населения): с Крымским ФО с 2015 г.*

Fig. 4. *Mortality due to some infectious and parasitic diseases in Russia (per 100,000 pop.): including Crimea since 2015*

смертности населения России от всех причин также сокращается: 2005 г. – 1,40%; 2014 г. – 0,77%; 2015 г. – 0,71%.

Одновременно в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней растет доля умерших от ВИЧ-инфекции как причины смерти: 2005 г. – 3,9%; 2014 г. – 39,1%; 2015 г. – 45,2%. В структуре смертности населения России от всех причин доля ВИЧ-инфекции также увеличивается: 2005 г. – 0,07%; 2014 г. – 0,66%; 2015 г. – 0,81%.

ВИЧ-инфекция в молодом трудоспособном возрасте (18-44 года) выходит на одно из первых мест в структуре смертности населения России (рис. 5). От ВИЧ-инфекции (2015 г.) в возрасте 18-44 года умирает больше (6,9%), чем от заболеваний органов дыхания (4,0%) и нервной системы (1,9%), ишемической болезни сердца (5,4%), цереброваскулярных болезней (2,9%), туберкулеза (3,1%). Женщины от ВИЧ-инфекции в данном возрасте умирают чаще (8,4%), чем от заболеваний органов дыхания (4,3%), ишемической болезни сердца (3,7%), цереброваскулярных болезней (3,6%), болезней нервной системы (2,4%), туберкулеза (2,8%). Мужчины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (6,4%), чем от злокачественных новообразований (4,5%), ишемической болезни сердца (6,0%), цереброваскулярных болезней (2,7%), болезней органов дыхания (3,9%) и нервной системы (1,7%), туберкулеза (3,2%).

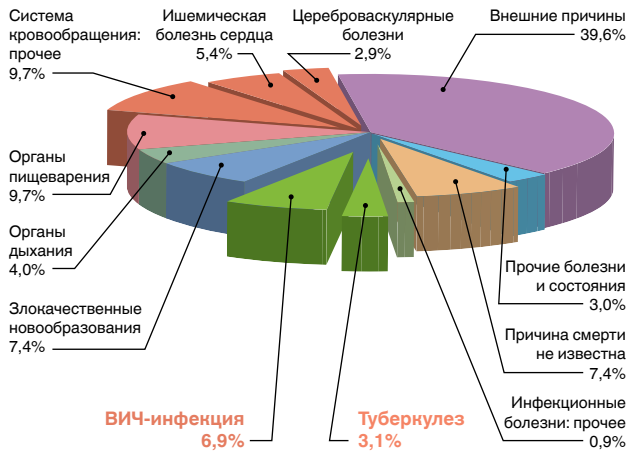

Рис. 5. *Структура смертности в России (2015 г.) населения молодого трудоспособного возраста (18-44 года)*

Fig. 5. *Mortality structure in Russia (2015) in the young employable population (18-44 years old)*

Наблюдается рост общей летальности состоявших на учете пациентов с туберкулезом: 2012 г. – 11,6%; 2013 г. – 12,0%; 2014 г. – 12,5%; 2015 г. – 12,9%. При этом в структуре летальности сокращается доля пациентов, причиной смерти которых был туберкулез: 2012 г. – 49,2%; 2013 г. – 46,4%; 2014 г. – 42,7%; 2015 г. – 39,1%.

Постоянные жители, состоявшие на учете по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, и умершие «от всех причин», были зарегистрированы как умершие от туберкулеза в 2015 г. только в 8,7% случаев (643 из 7 411 пациентов). В 24 субъектах России все случаи смерти больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией зарегистрированы как «ВИЧ-инфекция», даже если умер от туберкулеза.

В 2015 г. в смертность от ВИЧ-инфекции включали также пациентов с удовлетворительными показателями иммунитета на фоне ВИЧ-инфекции, когда число клеток CD4 было больше 350 и даже больше 500 в 1 мл крови, если у пациента был активный туберкулезный процесс. Отсюда такие быстрые темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции. Умерло лиц с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза в 2015 г. 9 167 человек, в том числе при поздних стадиях ВИЧ-инфекции – 7 394 человека, то есть на 1 773 меньше.

Снижение показателя смертности от туберкулеза в 2015 г. по сравнению с 2014 г. (умерло меньше на 1 332 человека) произошло более чем в половине случаев (709 человек) за счет увеличения регистрации смертности от ВИЧ-инфекции на поздних стадиях (стадии 4Б, 4В и 5, когда число клеток CD4 ниже 200 в 1 мл крови) пациентов, умерших фактически от туберкулеза. Каждый второй пациент, зарегистрированный как умерший от ВИЧ-инфекции, умер от прогрессирования туберкулеза (2014 г. – 53,3%; 2015 г. – 47,6%). Причем учтена только смерть при наличии поздних стадий ВИЧ-инфекции, так как нет данных о регистрации причины смерти «ВИЧ-инфекция» у пациентов, умерших от туберкулеза, когда выраженного снижения иммунитета по причине ВИЧ-инфекции еще не было.

В 8 субъектах России в 2015 г. пациенты с туберкулезом умерли от ВИЧ-инфекции на поздних стадиях в большем числе случаев, чем регистрировалась смерть от туберкулеза по Росстату.

В 2015 г. по сравнению с 2014 г. смертность от туберкулеза и от туберкулеза, зарегистрированного как смерть от ВИЧ-инфекции на поздних стадиях, снизилась на 2,7% (с 14,7 до 14,3 на 100 тыс. населения). При этом отмечается рост показателя в Сибирском ФО (+ 6,0%) и в 24 субъектах Российской Федерации.

Показатель «распространенность туберкулеза» уменьшается не столько вследствие излечения туберкулеза, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции. Соотношение клинически излеченных пациентов с туберкулезом и умерших от туберкулеза и других причин сокращается: 2012 г. – 3,0; 2013 г. – 2,89; 2014 г. – 2,83; 2015 г. – 2,76.

Распространенность сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции ежегодно растет: 2009 г. – 10,2; 2014 г. – 17,5; 2015 г. – 19,7 на 100 тыс. населения. Среди пациентов с туберкулезом, состоявших на учете в противотуберкулезных диспансерах на окончание 2015 г., 15,2% имели ВИЧ-инфекцию (2009 г. – 5,5%; 2014 г. – 12,7%).

Вследствие низкой летальности состоявших на учете пациентов с ВИЧ-инфекцией (2015 г. – 3,8%), которая существенно меньше летальности пациентов с туберкулезом (12,9%), показатель распространенности ВИЧ-инфекции растет быстрыми темпами и начиная с 2008 г. превышает показатель распространенности туберкулеза (рис. 6).

На конец 2015 г. показатель распространенности туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией больше, чем в среднем по России в 41 раз (соответственно 5 283,7 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией и 129,1 на 100 тыс. населения в среднем по России).

Учитывая, что число больных ВИЧ-инфекцией ежегодно увеличивается, а при поздних ее стадиях заболеваемость туберкулезом высока, можно ожидать, что ВИЧ-инфекция не позволит в перспективе

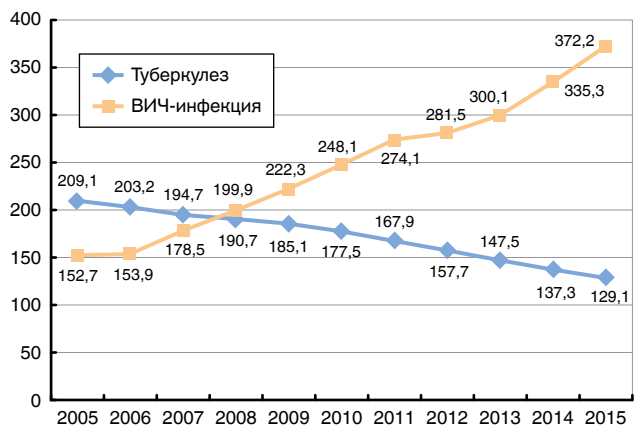

Рис. 6. *Распространенность туберкулеза и ВИЧ-инфекции на окончание года (на 100 тыс. населения)*

Fig. 6. *Prevalence of tuberculosis and HIV infection by the end of the year (per 100,000 pop.)*

существенно снизить показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза.

К 2020 г. ВИЧ-инфекция будет у 25% и более впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Смертность от туберкулеза, по данным Росстата, будет уменьшаться, а от ВИЧ-инфекции – расти. К 2020 г. в структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией причиной смерти до 60% будет туберкулез. А среди умерших пациентов с туберкулезом причиной смерти будет регистрироваться смерть от ВИЧ-инфекции в 1,5 раза чаще, чем смерть от туберкулеза.

Выросло соотношение «заболеваемость туберкулезом / смертность от туберкулеза по Росстату» – с 3,7 в 2005 г. до 6,3 в 2015 г., а среди постоянного населения – с 4,0 до 6,6.

Другая ситуация при учете регистрации смерти от туберкулеза и смерти от туберкулеза, зарегистрированного как смерть от ВИЧ-инфекции на поздних стадиях: соотношение «заболеваемость туберкулезом / смертность от туберкулеза по Росстату + смертность от ВИЧ-инфекции на поздних стадиях при наличии микобактериальной инфекции» выросло с 3,6 в 2005 г. до 4,4 в 2012 г., а затем данный показатель начал уменьшаться и к 2020 г. может снизиться до 2,8 (рис. 7).

Среди состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах на окончание 2015 г. пациентов с туберкулезом больше всего пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в следующих субъектах Российской Федерации: Волгоградская, Иркутская, Кемеровская, Ленинградская, Московская, Новосибирская, Оренбургская, Самарская, Свердловская, Тюменская и Челябинская области, Республика Башкортостан, Ханты-Мансийский автономный округ, Алтайский, Красноярский и Пермский края, Москва и Санкт-Петербург. В этих 18 субъектах России состоят на учете 21 142 пациента с сочетанной патологией – 73,4% от всех пациентов с коинфекцией, зарегистрированных в России (28 821 человек).

За последние годы изменились пути передачи ВИЧ-инфекции, на первый план выходит половой гетеросексуальный путь. Парентеральное введение наркотиков как причина заражения ВИЧ сокращается после преобладания этого пути передачи во второй половине девяностых годов прошлого века и начале двухтысячных годов.

Одной из черт патогенеза ВИЧ-инфекции является гибель $CD4^+$ Т-хелперов, концентрация которых медленно, но неуклонно снижается. У инфицированных ВИЧ $CD4^+$ лейкоциты снижаются тогда, когда вирус прогрессирует. Низкий уровень клеток $CD4^+$ значит, что у пациента снижен иммунитет. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) является терминальной стадией ВИЧ-инфекции и развивается у большинства пациентов при снижении числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов крови ниже 200 клеток/мл. СПИД – это комплекс

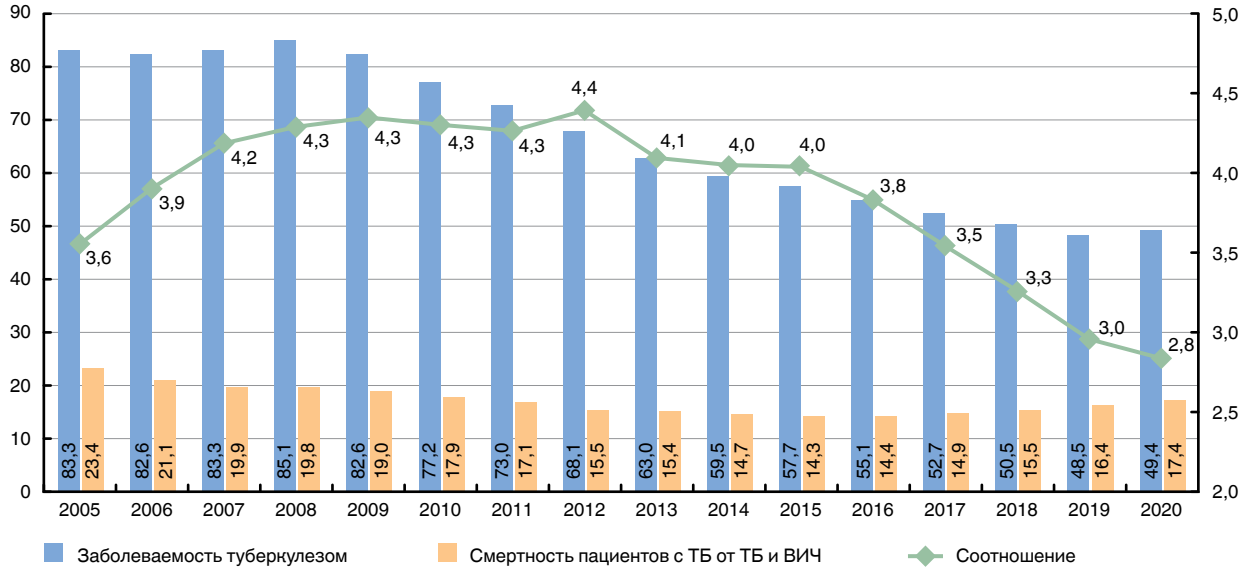

Рис. 7. *Прогноз показателей по туберкулезу в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)*

Fig. 7. *Forecast of tuberculosis rates in the Russian Federation (per 100,000 pop.)*

вторичных заболеваний (B20-B24), развивающихся у инфицированных ВИЧ в процессе существенного снижения иммунитета, проявляющихся конкретными болезнями, в том числе туберкулезом.

Учитывая вышесказанное и неблагоприятную ситуацию по ВИЧ-инфекции, необходимо менять все разделы работы, прежде всего улучшить профилактику туберкулеза среди контингентов центров СПИДа. Наибольшее внимание необходимо уделить совместной работе противотуберкулезных медицинских организаций и центров СПИДа в субъектах Уральского, Сибирского, Приволжского и Крымского ФО.

Практически все впервые выявленные пациенты с туберкулезом (2014 г. – 95,2%; 2015 г. – 95,4%) и большая часть пациентов (2014 г. – 84,1%; 2015 г. – 84,3%), которые наблюдались в противотуберкулезной службе с активным туберкулезом на окончание года, были обследованы на антитела к ВИЧ (рис. 8). При этом надо отметить – пациенты, имеющие туберкулез, не подлежат обязательному медицинскому освидетельствованию на наличие ВИЧ-инфекции. Медицинское освидетельствование пациентов при подозрении на туберкулез и с установленным диагнозом туберкулеза в медицинских организациях должно проводиться добровольно при наличии информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство освидетельствуемого лица или его законного представителя.

Несмотря на то что охват обследованиями на туберкулез среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в центрах СПИДа, растет (2007 г. – 54,6%; 2014 г. – 81,7%; 2015 г. – 81,3%), можно констатировать: не выполняются федеральные нормативные документы [3, 5], в соответствии с которыми пациенты с ВИЧ-инфекцией должны осматриваться на туберкулез 2 раза в год.

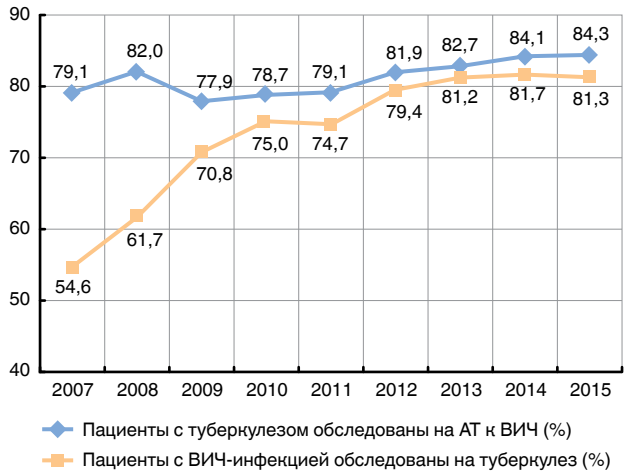

Рис. 8. *Обследование пациентов с ВИЧ-инфекцией на туберкулез и пациентов с туберкулезом на ВИЧ в России (проценты)*

Fig. 8. *Examination of HIV patients for tuberculosis and examination of tuberculosis patients for HIV infection in Russia (per cent)*

С помощью лучевого метода в 2015 г. осмотрено 80,9% ВИЧ-позитивных лиц (2014 г. – 80,6%), метода микроскопии мокроты – 11,9% (2014 г. – 12,3%), метода посева мокроты – 6,3% (2014 г. – 5,5%), метода ПЦР – 2,9% (2014 г. – 2,0%), морфологического метода – 0,8% (2014 г. – 1,0%).

В 2015 г. существенно выросла доля пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым проводилась химиопрофилактика туберкулеза (ХП): среди впервые вставших на учет – в 31,1% случаев (2014 г. – 7,7%); в контингентах пациентов, состоящих на учете, – в 14,3% случаев (2014 г. – 5,3%) (рис. 9).

Значение имеет качество проведения ХП. Стадия заболевания или ее классификация определяет стратегию проведения ХП лицам с ВИЧ-инфекцией [1]. ХП назначается пациентам со сниженным

Рис. 9. *Химиопрофилактика туберкулеза инфицированных ВИЧ в России (проценты) среди лиц с ВИЧ-инфекцией*

Fig. 9. *Preventive anti-tuberculosis chemotherapy in HIV patients in Russia (per cent)*

иммунитетом при регистрации клеток CD4 менее 350 в 1 мкл. Лучшие результаты по снижению риска развития туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией отмечаются при одновременном приеме противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

Эффективность противотуберкулезной ХП у пациентов с ВИЧ-инфекцией доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе в России. В Свердловской области [7] рассчитана экономическая эффективность ХП: 1 рубль, вложенный в полноценно проведенный курс ХП, экономит 220 руб., положенных для лечения туберкулеза у пациентов этой категории. Ни один пациент с ВИЧ-инфекцией, получивший полноценный курс ХП, туберкулезом в 2004-2010 гг. не заболел. Удалось к 2010 г. снизить у указанных контингентов вероятность заболевания туберкулезом в 5,8 раза и смертности от туберкулеза – в 10,6 раза.

Основным критерием эффективности ХП является отсутствие случаев развития активного туберкулеза у лиц, получивших ее, в течение двух последующих лет. О качестве проведения ХП в 2015 г. будем судить в 2016-2017 гг. по показателям заболеваемости туберкулезом контингентов центров СПИДа.

Другая важнейшая проблема профилактики туберкулеза – предотвращение заболеваемости туберкулезом среди детей с ВИЧ-инфекцией. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-позитивных детей в возрасте 0-14 лет (рис. 1) больше среднего показателя по России (постоянное население) в 58 раз (соответственно 683,9 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией и 11,8 на 100 тыс. детей в среднем по России); детей в возрасте 15-17 лет – больше в 30 раз (соответственно 773,5 на 100 тыс. пациентов с ВИЧ-инфекцией и 25,5 на 100 тыс. детей в среднем по России).

Из 9 532 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 0-17 лет (на окончание 2015 г.) родились от матерей с ВИЧ-инфекцией 8 794 (92,3%) ребенка.

Приказом по Свердловской области (2004 г.) было обеспечено проведение иммунизации детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией или сомнительным результатом иммуноблота на ВИЧ, против туберкулеза вакциной БЦЖ-М в роддоме после принятия комиссионного решения о вакцинации. Через три года после начала действия приказа был проведен эпидемиологический анализ сплошным методом результатов [2]. Получены данные об уменьшении инфицированности МБТ и заболеваемости туберкулезом у детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией.

Положительный опыт, полученный в Свердловской области, позволил убрать ВИЧ-инфекцию у матери из противопоказаний к проведению прививок БЦЖ-М новорожденному в роддоме [4].

На окончание 2015 г. в России от матерей с ВИЧ-инфекцией родилось 145 287 детей. От матерей с ВИЧ-инфекцией в 2013-2015 гг. родилось 0,8% детей от числа всех родившихся живыми в роддомах России. Наиболее часто ВИЧ-инфекцию имели родившие в 2015 г. женщины в Иркутской (2,4%), Новосибирской (2,3%), Самарской (2,1%) и Свердловской (2,5%) областях. Родили детей 43% женщин, инфицированных ВИЧ. ВИЧ-инфекция в последующем подтверждена у рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией детей: 2009 г. – в 6,7%; 2014 г. – в 6,2%; 2015 г. – в 6,1% случаев.

Тем не менее часть детей, родившихся от матерей с ВИЧ-инфекцией, вакциной БЦЖ в роддоме до сих пор не прививается. Национальный календарь профилактических прививок в полном объеме не выполняется, сокращается доля детей, привитых вакциной БЦЖ в роддомах России: 2005 г. – 89,1%; 2014 г. – 85,5%; 2015 г. – 84,6%.

Заключение

Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции требует направить усилия на решение следующих проблем:

- совместно со специалистами центров СПИДа разобраться с кодированием случаев смерти при наличии туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- усилить меры профилактики ВИЧ-инфекции среди детей и профилактики туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в центрах СПИДа;
- усовершенствовать нормативные правовые акты в сфере противодействия распространению ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди ВИЧ-позитивных лиц в Российской Федерации;
- организовать мониторинг состояния заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации, а также мероприятий, направленных на предотвращение распространения туберкулеза среди ВИЧ-позитивных лиц, на основании новых форм федераль-

ного статистического наблюдения и создания реестра/регистра пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией;

- обеспечить рациональное использование противотуберкулезных препаратов для проведения химиопрофилактики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ;

- обеспечить квалифицированную диагностику и контролируемое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на всех этапах диспансерного наблюдения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией. [Интернет]. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/him.pdf (Дата обращения 8 июля 2016 г.).
2. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Подымова А. С. и др. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». – М., 2011. – № 1 (17). / Режим доступа: http: // vestnik.mednet.ru/content/view/272/30/
3. О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»: постановление Правительства Российской Федерации от 25 декабря 2001 г. № 892 (ред. от 30.12.2005 г.). [Интернет]. URL: http://base.garant.ru/12125227/ (Дата обращения 18 октября 2013 г.).
4. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н. (зарегистрирован в Минюсте России 25.04.2014 г. № 32115) [Интернет]. 2014. URL: http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html (Дата обращения 19 мая 2015 г.).
5. Профилактика туберкулеза. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13: постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 г. № 60 (зарегистрированы в Минюсте РФ 06.05.2014 г. № 32182). [Интернет]. 2014. URL: http://www.kptd.ru/?op=con&mid=56&param=2,699,1,1 (Дата обращения 04 сентября 2014 г.).
6. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
7. Эйсмонт Н. В. Научное обоснование и разработка системы организации противотуберкулезной помощи больным с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2013. – С. 47.

REFERENCES

1. *Instruktsiya po khimioprofilaktike tuberkuleza u vzroslykh bolnykh VICH-infektsiey.* [Guidelines on preventive anti-tuberculosis chemotherapy in adult HIV patents]. Epub. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/him.pdf (Accessed as of July 8, 2016).
2. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Podymova A.S. et al. Efficiency of BCG vaccination in children born by HIV infected mothers. *Informatsionno-Analiticheskiy Vestnik Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya,* Moscow, 2011, no. 1 (17), Available at: http:vestnik.mednet.ru/content/view/272/30/ (In Russ.)
3. Decree no. 892 by the Russian Federation Government as of December 25, 2001 On Implementation of the Federal Law on Tuberculosis Transmission Prevention in the Russian Federation. (Ed. as of 30.12.2005). Epub. URL: http://base.garant.ru/12125227/ (Accessed as of October 18, 2005). (In Russ.)
4. On the Approval of National Calendar of Preventive Vaccinations and Calendar of Preventive Vaccinations as per Epidemic Indications. Edict no. 125n by the Russian Ministry of Health as of March 21, 2014. Registered by the Russian Ministry of Justice no. 32115 as of April 25, 2014). (Epub., in Russ), 2014, URL: http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html (Accessed as of May 19, 2015).
5. Tuberculosis prevention. Sanitary Epidemiological Rules no. 60 SP Edict no. 3.1.2.3114-13: by the RF Chief State Sanitary Doctor as of 10/22/2013 (Registered no. 32182 by Russian Ministry of Justice as of 06.05.2014). Epub. 2014, URL: http://www.kptd.ru/?op=con&mid=56&param=2,699,1,1 (Accessed as of September 04, 2014). (In Russ.)
6. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013. 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
7. Eysmont N.V. *Nauchnoe obosnovanie i razrabotka sistemy organizatsii protivotuberkuleznoy pomoshhi bolnym s VICH-infektsiey v Rossiyskoy Federatsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Scientific feasibility and development of the system for anti-tuberculosis care provision to HIV patients in the Russian Federation. Doct. Diss.]. Moscow, 2013, pp. 47.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нечаева Ольга Брониславовна
Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, руководитель.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел./факс: 8 (495) 618-16-51, 8 (495) 619-38-40.
E-mail: nechaeva_ob@mail.ru, nechaeva@mednet.ru

Поступила 20.09.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Olga B. Nechaeva
Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation, Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone/Fax: +7 (495) 618-16-51; +7 (495) 619-38-40.
E-mail: nechaeva_ob@mail.ru, nechaeva@mednet.ru

Submitted as of 20.09.2016

© С. В. ЗУБАРЕВА, Е. Н. ТУРКИН, 2016

УДК 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-20-23

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО ДЛЯ СКРИНИНГА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

С. В. ЗУБАРЕВА, Е. Н. ТУРКИН

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области», г. Калининград, Россия

Цель исследования: определить эффективность выявления туберкулезной инфекции у детей в возрастной группе 8-17 лет по результатам скрининга по кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР).

Материалы и методы. В течение 2015 г. в медицинских организациях Калининградской области обследовано 24 483 ребенка в возрасте 8-17 лет (25,4% от численности данной возрастной группы в КО) с использованием в качестве скрининга туберкулезной инфекции пробы с АТР. Остальные дети (69 366 человек) этой возрастной группы проходили скрининг по пробе Манту.

Результаты исследования: отрицательный результат пробы с АТР имели 23 565/24 483 (96,3%) человек, сомнительный – 382/24 483 (1,5%), положительный – 536/24 483 (2,2%). Наибольший процент сомнительных и положительных результатов пробы с АТР выявлен среди детей 12-17 лет.

Результаты скрининга по пробе Манту были следующими: отрицательные 9,5% (6 590/69 366) обследованных, сомнительные – 16,4% (11 376/69 366), положительные – 74,1% (51 400/69 366).

Внедрение скрининга по пробе с АТР у 24,7% детского населения в возрасте 8-14 лет не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом (0,016 и 0,015% от обследованных в 2015 и 2014 г.) в Калининградской области. Показатель выявляемости в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных). При этом частоты положительных результатов по пробе Манту и пробе с АТР имеют огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что снижает нагрузку по постскрининговому дообследованию (уменьшая число направляемых на дообследование) при скрининге по пробе с АТР.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, скрининг туберкулезной инфекции, кожные пробы

Для цитирования: Зубарева С. В., Туркин Е. Н. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 20-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-20-23

USE OF RECOMBINANT TUBERCULOUS ALLERGEN IN SCREENING FOR TUBERCULOUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

S. V. ZUBAREVA, E. N. TURKIN

Kaliningrad Regional TB Dispensary, Kaliningrad, Russia

Goal of the study: to define efficiency of tuberculous infection detection in children from 8 to 17 years old basing on the results of screening with recombinant tuberculous allergen skin test (RTA).

Materials and methods. During 2015 in medical units of Kaliningrad Regions 24,483 children in the age from 8 to 17 years old (24.4% of all children of this age in KR) were screened for tuberculous infection with recombinant tuberculous allergen. The remaining children (69,366) were screened with Mantoux test.

Screening results are the following: negative RTA result was in 23,565/24,483 (96.3%) persons, questionable – 382/24,483 (1.5%), positive – 536/24,483 (2.2%). The biggest number of questionable and positive results of RTA skin test was observed in children from 12 to 17 years old.

Results of screening with Mantoux are the following: negative 9.5% (6,590/69,366) of those examined, questionable – 16.4% (11,376/69,366), positive – 74.1% (51,400/69,366).

Introduction of screening with RTA in 24.7% of children in the age from 8 to 14 years old did not reduce the frequency of tuberculosis cases detection (0.016 and 0.015% out of those examined in 2015 and 2014) in Kalinigrad Region. In 2015 the detection rate was 3.5 fold higher in the districts where RTA screening had been introduced (0.35 and 0.10 per 1 000 examinations) And frequency of positive results as per Mantoux test and RTA tests differs to significant extend (72.7 and 2.2% respectively in children from 8 to 15 years old, and 78.4 and 2.1% in adolescents from 15 to 17 years old), thus reducing the post-screening examination load (reducing the number of those referred for additional examinations) when using RTA test for screening.

Key words: recombinant tuberculous allergen, screening for tuberculous infection, skin tests

For citations: Zubareva S. V., Turkin E. N. Use of recombinant tuberculous allergen in screening for tuberculous infection in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 20-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-20-23

Массовые обследования детского населения, проведенные с использованием кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) в разных регионах России, выявили его высокую чувствительность (более 90%) [3, 5, 6, 8].

Тест показал высокую эффективность при проведении скрининговых исследований. Так, в Москве частота выявления туберкулеза среди лиц с положительной реакцией на пробу с АТР составила 5,0%, среди туберкулинположительных детей была почти

в 40 раз меньше – 0,13% [6]. В Ставропольском крае у лиц с положительной реакцией на пробу с АТР активный туберкулез был выявлен в 11-14% случаев [4]. При скрининге в Пермской области среди лиц с положительной реакцией на АТР у 1,2% выявлен активный туберкулез, а 2,8% взяты на учет в ША группу диспансерного наблюдения, среди них большинство (72%) ранее наблюдались в диспансере в связи с изменением чувствительности на пробу Манту и у них не были выявлены локальные изменения [2]. В Нижегородской области среди лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, туберкулез выявлен у 1,4%, посттуберкулезные изменения – у 9,0%, в то время как по пробе Манту туберкулез выявлен всего у 0,006% от обследованных и 0,007% от имеющих положительную реакцию на пробу Манту [7].

Положительная реакция на пробу с АТР стала критерием отбора на компьютерную томографию (КТ), в результате чего стали выявляться столь малые проявления туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, которые на обычных рентгенограммах не визуализируются [1-3, 6].

Калининградская область (КО) – единственный субъект Российской Федерации, полностью отделенный от страны сотнями километров, сухопутными границами двух государств и международными морскими водами.

На протяжении многих лет в регионе складывалась напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу, что потребовало пересмотра методических подходов к выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза. Так, с 2011 г. для индивидуальной иммунодиагностики туберкулеза у детей и подростков в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» и туберкулезных кабинетах ЦРБ КО стали использовать кожную пробу с АТР в стандартном разведении. Дети с гиперергическими и с нормергическими пробами из эпидемических очагов туберкулеза или с наличием дополнительных факторов риска развития туберкулеза направлялись на КТ для исключения локальной формы туберкулеза. Это позволило своевременно диагностировать заболевание на ранних стадиях, особенно часто у детей раннего возраста из эпидемических очагов туберкулеза. Также были выявлены остаточные посттуберкулезные изменения у детей и подростков, у которых инфицирование микобактериями туберкулеза было уже установлено в предыдущие годы по результатам туберкулинодиагностики.

В этот период детская заболеваемость туберкулезом (0-14 лет) в КО по-прежнему оставалась высокой, превышая показатель по РФ в 1,6 раза (табл. 1).

В целях совершенствования раннего выявления туберкулеза у детей и подростков в КО в 2015 г. для скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 8-17 лет введена кожная проба с АТР (приказ Министерства здравоохранения КО от 16.04.2015 г. № 305).

Таблица 1. **Заболеваемость туберкулезом детей и подростков КО в 2011-2015 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)**

Table 1. **Tuberculosis incidence in children and adolescents in Kaliningrad Region in 2011-2015 (per 100,000 of the relevant population)**

Регион	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
	Возраст 0-14 лет				
РФ	16,6	16,4	14,5	13,4	12,5
КО	27,4	27,9	27,7	26,8	18,2
	Возраст 15-17 лет				
РФ	35,3	32,1	31,6	27,5	27,0
КО	10,2	25,4	19,2	3,9	27,9

Цель исследования: определить эффективность выявления туберкулезной инфекции у детей в возрастной группе 8-17 лет по результатам скрининга по пробе с АТР.

Материалы и методы

В течение 2015 г. в медицинских организациях КО обследовано 24 483 ребенка в возрасте 8-17 лет, где в качестве скрининга туберкулезной инфекции использовалась проба с АТР (25,4% от численности данной возрастной группы в КО). Среди них детей в возрасте 8-14 лет было 17 111 человек, 15-17 лет – 7 372, что составило 69,9 и 30,1% соответственно от числа обследованных с применением пробы с АТР. Постановку внутрикожной пробы с АТР и оценку результатов проводили в соответствии с инструкцией к препарату, медперсонал имел справку-допуск к постановке внутрикожных проб. Результаты в ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер» предоставлены медицинскими организациями по отчетной форме согласно приложению № 2 к приказу МЗ КО.

Результаты исследования

Результаты скрининга 24 483 детей и подростков в возрастной группе 8-17 лет были следующими: отрицательный результат пробы с АТР имели 23 565/24 483 (96,3%) человек, сомнительный – 382/24 483 (1,5%), положительный – 536/24 483 (2,2%). Наибольший процент сомнительных и положительных результатов пробы с АТР выявлен среди детей 12-17 лет (657/14 599) (4,6%), то есть в препубертатный и пубертатный периоды, что требует повышенного внимания к пациентам данной группы, имеющим возрастной фактор риска заболевания туберкулезом.

Все дети и подростки с положительным или сомнительным результатом пробы с АТР подлежали направлению к фтизиатру для дообследования, то есть 918/24 483 (3,7%) человек. Всем им была поставлена в противотуберкулезном диспансере проба Манту с 2 ТЕ для оценки динамики чувствительности к туберкулину, поскольку в предыдущие годы в

качестве скрининга использовалась эта проба. Было интересно узнать, изменилась ли чувствительность к туберкулину на момент выявления сомнительной или положительной пробы с АТР. Оказалось, что среди детей и подростков 8-17 лет, имевших в предыдущие годы положительную реакцию на пробу Манту, у 207/768 (27%) имела место монотонная нормергическая чувствительность к туберкулину, и эти дети не были бы направлены к фтизиатру, если бы скрининг продолжал осуществляться по пробе Манту.

В 2015 г. у большей части детско-подросткового населения КО 8-17 лет (69 366 человек) еще продолжала использоваться в качестве скрининга проба Манту (проба же с АТР и по ее результатам направление на КТ проводились при дообследовании у фтизиатра). Результаты скрининга у них были следующими: отрицательную реакцию на пробу Манту имели 9,5% (6 590/69 366) обследованных, сомнительную – 16,4% (11 376/69 366), положительную – 74,1% (51 400/69 366).

В табл. 2 и 3 приведены результаты скрининга в общей лечебной сети в 2014 и 2015 г. в возрастных группах 8-14 и 15-17 лет соответственно.

Из табл. 2 видно, что внедрение скрининга по пробе с АТР у 17 111/69 166 (24,7%) в 2015 г. не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом в возрастной группе 8-14 лет по сравнению с 2014 г. (0,016 и 0,015% соответственно), при этом имеется тенденция для некоторого роста этого показателя, если предположить, что в районах КО, где еще не введен скрининг с АТР, имеется такая же заболеваемость туберкулезом, как в районах, где его начали использовать в 2015 г. Показатель выявляемости туберкулеза в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных) по сравнению с районами скрининга по пробе Манту и в 2,3 раза выше, чем в 2014 г. (0,35 и 0,15 на 1 000 обследованных).

Из табл. 3 видно, что в возрастной группе 15-17 лет внедрение в 2015 г. скрининга по пробе с АТР у 7 372/24 683 (29,9%) сопровождалось увеличением частоты выявления больных туберкулезом (с 0 до 0,016% обследованных) по сравнению с 2014 г. Так, в 2014 г. по результатам скрининга по пробе Манту вообще не выявлено ни одного больного туберкулезом, так же как и в 2015 г., в районах, где продолжался скрининг по пробе Манту. Все больные туберкулезом в 2015 г. выявлены по пробе сАТР. Выявляемость туберкулеза в районах применения скрининга по пробе с АТР составила 0,54 на 1 000 обследованных.

Также сравнение в 2015 г. частоты положительных результатов скрининга по пробе Манту и пробе с АТР показало огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что снижает нагрузку по постскрининговому дообследованию (уменьшая число направляемых на дообследование).

Заключение

Постепенное внедрение скрининга по пробе с АТР в КО в 2015 г. у 24,7% населения возрастной группы 8-14 лет не уменьшило частоту выявления больных туберкулезом по сравнению с 2014 г., когда скрининг полностью осуществлялся по пробе Манту (0,016 и 0,015% от обследованных соответственно по годам), при этом имеется тенденция для некоторого роста этого показателя. Показатель же выявляемости в 2015 г. был в 3,5 раза выше в районах, где введен скрининг по пробе с АТР, по сравнению с районами со скрингом по пробе Манту (0,35 и 0,10 на 1 000 обследованных) и в 2,3 раза выше, чем при тотальном скрининге по пробе Манту в 2014 г. (0,15 на 1 000 обследованных).

При этом частота положительных результатов скрининга по пробе Манту и пробе с АТР имеет огромную разницу (72,7 и 2,2% соответственно у

***Таблица 2*. Результаты скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 8-14 лет в 2014-2015 гг.**

***Table 2*. Results of screening for tuberculous infection in the age from 8 to 14 years in 2014-2015**

Результаты	2014 г. Скрининг *n* = 66 905	2015 г. Скрининг *n* = 69 166	
	проба Манту	проба Манту	проба с АТР
	n = 66 905	*n* = 52 055	*n* = 17 111
Отрицательный	4 700 (7%)	5 124 (9,8%)	16 477 (96,3%)
Сомнительный	14 209 (21,2%)	9 075 (17,4%)	256 (1,5%)
Положительный	47 996 (71,7%)	37 856 (72,7%)	378 (2,2%)
Выявлено больных туберкулезом (человек)	10	5	6
Процент выявления туберкулеза среди обследованных	0,015	0,016	
Выявляемость на 1 000 обследованных	0,15	0,10	0,35

***Таблица 3*. Результаты скрининга туберкулезной инфекции в возрастной группе 15-17 лет 2014-2015 гг.**

***Table 2*. Results of screening for tuberculous infection in the age from 15 to 14 years in 2014-2015**

Результаты	2014 г. Скрининг *n* = 24 088	2015 г. Скрининг *n* = 24 683	
	проба Манту	проба Манту	проба с АТР
	n = 24 088	*n* = 17 311	*n* = 7 372
Отрицательный	1 409 (7%)	1 448 (8,4%)	7 088 (96,2%)
Сомнительный	4 634 (21,2%)	2 296 (13,3%)	126 (1,7%)
Положительный	18 045 (71,7%)	13 567 (78,4%)	158 (2,1%)
Выявлено больных туберкулезом (человек)	0	0	4
Процент выявления туберкулеза среди обследованных	0	0,016	
Выявляемость на 1 000 обследованных	0	0	0,54

детей 8-14 лет и 78,4 и 2,1% у подростков 15-17 лет), что значительно снизило нагрузку по постскрининговому дообследованию детского населения после внедрения скрининга с АТР.

При этом на дообследование к фтизиатру из-за положительной пробы с АТР попали 207 детей и подростков, имевшие в 2015 г. и в предыдущие годы положительную реакцию на пробу Манту, характеризовавшуюся как монотонная нормергическая чувствительность к туберкулину (27% от числа всех туберкулиноположительных лиц с положительной пробой на АТР). Эти дети не были бы направлены к фтизиатру и взяты на учет, если бы скрининг продолжал осуществляться по пробе Манту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
2. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
3. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
4. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
5. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М., Кононенко В. Г. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
6. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
7. Сотнева И. Б., Павлунин А. В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 173.
8. Яблонский П. К., Довгалюк И. Ф., Зубарева С. В. Диаскинтест в практической работе общей лечебной сети – миф или реальность // Практическая мед. – 2011. – № 1 (56). – С. 65-69.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4. pp. 30-35. (In Russ.)
2. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 5. pp. 40-41. (In Russ.)
3. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of recombinant tuberculous allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 6. pp. 56-57. (In Russ.)
4. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 7. pp. 92-93. (In Russ.)
5. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M., Kononenko V.G. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 5. pp. 153-154. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Pharmocologiya,* 2015, no. 1. pp. 99-103. (In Russ.)
7. Sotneva I.B., Pavlunin A.V. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 6. pp. 173.
8. Yablonsk P.K., Dovgalyuk I.F., Zubareva S.V. Diaskintest in the practice of general medical services – myth or reality. *Prakticheskaya Med.*, 2011, no. 1 (56), pp. 65-69. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер Калининградской области»,
г. Калининград, ул. Дубовая аллея, д. 5.
Тел.: 8 (4012) 93-54-33.

Светлана Васильевна Зубарева
главный внештатный детский специалист по фтизиатрии Министерства здравоохранения Калининградской области, заместитель главного врача.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

Евгений Николаевич Туркин
главный внештатный специалист по фтизиатрии, главный врач.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kaliningrad Regional TB Dispensary,
5, Dubovaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (4012) 93-54-33.

Svetlana V. Zubareva
Chief Visiting Pediatric Specialist in Tuberculosis Control of Kaliningrad Ministry of Health, Deputy Head Doctor.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

Evgeny N. Turkin
Chief Visiting Specialist in Tuberculosis Control, Head Doctor.
E-mail: detstvo-optd39.ru@yandex.ru

Поступила 22.11.2016

Submitted as of 22.11.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.6-002.5-036.22-571.15 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-24-27

ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ[1,2], Т. В. АЛЕКСЕЕВА[1,2], С. Ю. ШЕВЧЕНКО[1,2]

[1]ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

[2]ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Внелегочный туберкулез остается во многом загадочной проблемой, в немалой степени из-за расхождений в формулировках.

Материал и методы. Проанализированы заболеваемость внелегочным туберкулезом и ее структура в Сибирском (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) за последние 10 лет – с 2006 по 2015 г.

Результаты. В 2006 г. в СФО и ДФО изолированным внелегочным туберкулезом заболел 871 пациент; структура заболеваемости была следующая: туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 5,7%, костно-суставной туберкулез – 28,7%, мочеполовой туберкулез – 35,9%, туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) – 15,8%, туберкулез глаз – 5,2%, прочие формы – 8,7%. С 2008 г. туберкулез глаз исключили из отчетности, несмотря на то что его доля практически равнялась доли туберкулеза ЦНС. Десять лет спустя, в 2015 г., изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 699 человек (-172) со следующими пропорциями: туберкулез ЦНС – 10,6%, что в 2 раза больше; костно-суставной туберкулез – 39,8%, что почти в 1,5 раза больше; мочеполовой туберкулез – 24,5%, что в 1,5 раза меньше соответственно. Доля ТПЛУ осталась неизменной – 14,2%, доля прочих форм, куда вошли туберкулез слюнной и поджелудочной желез, желчного пузыря, кишечника, молочной железы, кожи и т. д., закономерно увеличилась до 11%.

Выводы. Проблема внелегочного туберкулеза как в России, так и во всем мире далека от разрешения. Заболеваемость внелегочным туберкулезом во многом зависит от наличия подготовленных специалистов и хорошей материально-технической базы диспансеров. Необходимо внести изменения в форму 8 статистической отчетности противотуберкулезных учреждений: во-первых, учитывать раздельно урологический и гинекологический туберкулез, во-вторых, учитывать раздельно все формы, указывая сочетание с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, урогенитальный туберкулез, эпидемическая ситуация, эпидемиологические показатели, заболеваемость

Для цитирования: Кульчавеня Е. В., Алексеева Т. В., Шевченко С. Ю. Внелегочный туберкулез в Сибири и на Дальнем Востоке // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 24-27. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-24-27

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN SIBERIA AND FAR EAST

E. V. KULCHAVENYA[1,2], T. V. ALEKSEEVA[1,2], S. YU. SHEVCHENKO[1,2]

[1]Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Extrapulmonary tuberculosis still remains a mysterious problem greatky due to significant degree of divergence in definitions.

Materials and methods. Extrapulmonary tuberculosis incidence and its structure have been analyzed for Siberian and Far Eastern Federal Districts for the last 10 years – from 2006 to 2015.

Results. In 2006 in Siberian and Far Eastern Federal Districts there were 871 patients suffering from isolated extrapulmonary tuberculosis, the structure of the forms was as follows: tuberculosis of central nervous system (CNS) – 5.7%; bone and joint tuberculosis – 28.7%; urogenital tuberculosis – 35.9%; tuberculosis of peripheral lymph nodes – 15.8%; ocular tuberculosis – 5.2%, other forms – 8.7%. Starting from 2008 ocular tuberculosis was excluded from reporting, despite the fact that the number of such patients was almost the same as the number of CNS tuberculosis cases. 10 years later in 2015 isolated forms of tuberculosis were diagnosed in 699 (-172) people, forms were the following: CNS tuberculosis – 10.6%, double increase; bone and joint tuberculosis – 39.8%, 1.5 fold increase; urogenital tuberculosis – 24.5%, 1.5 fold decrease respectively. Number of those suffering from tuberculosis of peripheral lymph nodes remained the same – 14.2%, other forms inclusive tuberculosis of salivary glands, pancreas, gall bladder, intestine, breast, skin etc. increased respectively up to 11%.

Conclusions. The problem of extrapulmonary tuberculosis in Russia as in the whole world still needs to be resolved. Extrapulmonary tuberculosis incidence greatly depends on the number of properly trained specialists and sufficient technical facilities of dispensaries. The following changes are to be made to Form 8: firstly, urological and genital tuberculosis cases are to be recorded separately; secondly, all forms are to be recorded separately according to HIV status.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, urogenital tuberculosis, epidemic situation, epidemiological rates, incidence

For citations: Kulchavenya E. V., Alekseeva T. V., Shevchenko S. Yu. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 24-27. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-24-27

Понятию «внелегочный туберкулез» разные авторы дают различные формулировки [2, 3, 4, 12]. На показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом существенно влияет также действующая система диспансерного учета, предусматривающая регистрацию туберкулеза по одной (ведущей) локализации, каковой, как правило, является туберкулез органов дыхания [8]. Структура внелегочного туберкулеза также изменчива и нестабильна. Так, по данным отчетов в Российской Федерации, в среднем основную долю на протяжении многих лет занимают больные костно-суставным и мочеполовым туберкулезом, составляющие 35,7 и 25,5% от всех случаев внелегочного туберкулеза соответственно [8].

Материалы и методы

С целью определить структуру и место внелегочного туберкулеза в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО) – на территориях с напряженной эпидемической ситуацией по туберкулезу – проанализировали форму 8 статистических отчетов противотуберкулезных диспансеров территорий, входящих в зону курации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России за последние 10 лет – с 2006 по 2015 г.

Результаты исследования

В СФО заболеваемость внелегочными формами туберкулеза в течение изучаемого периода была наибольшей, в то время как в ДФО, не считая всплесков в 2007 и 2015 г., этот показатель несущественно отличался от общероссийского; сравнительная характеристика представлена на рис. 1.

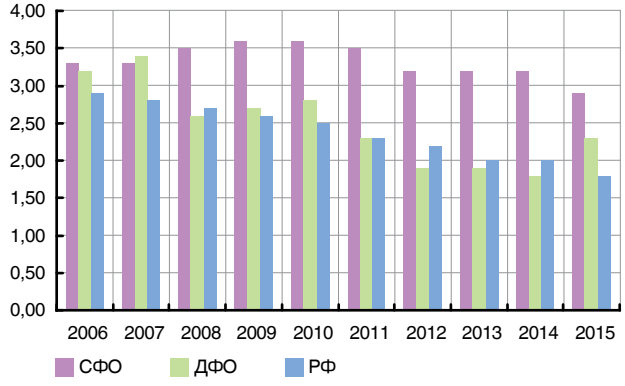

Рис. 1. *Заболеваемость внелегочным туберкулезом на 100 тыс. населения*

Fig. 1. *Extrapulmonary tuberculosis incidence per 100,000 pop.*

В структуре суммарной заболеваемости по СФО и ДФО обращает на себя внимание нестабильность показателя, что выражается в пилообразной кривой (рис. 2). В 2007 г. впервые заболеваемость двумя ведущими формами внелегочного туберкулеза (костно-суставным и мочеполовым) сравнялась. Затем на 2 года урогенитальный туберкулез вернул лидирующие позиции, что объясняется приемом на работу на ряде территорий подготовленных специалистов. Начиная с 2011 г. «ножницы» усугублялись, однако в 2015 г. вновь наметился рост заболеваемости туберкулезом мочеполовой системы.

В 2006 г. в СФО и ДФО изолированным внелегочным туберкулезом заболел 871 пациент; структура заболеваемости была следующая: туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) – 5,7%, костно-суставной туберкулез – 28,7%, мочеполовой туберкулез – 35,9%, туберкулез периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) – 15,8%, туберкулез глаз – 5,2%, прочие формы – 8,7%. С 2008 г. туберкулез глаз исключили из отчетности, несмотря на то что его доля практически равнялась доли туберкулеза ЦНС. Десять лет спустя, в 2015 г., изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у 699 человек (-172) со следующими пропорциями: туберкулез ЦНС – 10,6%, что в 2 раза больше; костно-суставной туберкулез – 39,8%, что почти в 1,5 раза больше; мочеполовой туберкулез – 24,5%, что в 1,5 раза меньше соответственно. Доля ТПЛУ осталась неизменной – 14,2%, доля прочих форм, куда вошли туберкулез слюнной и поджелудочной желез, желчного пузыря, кишечника, молочной железы, кожи и т. д., закономерно увеличилась до 11%.

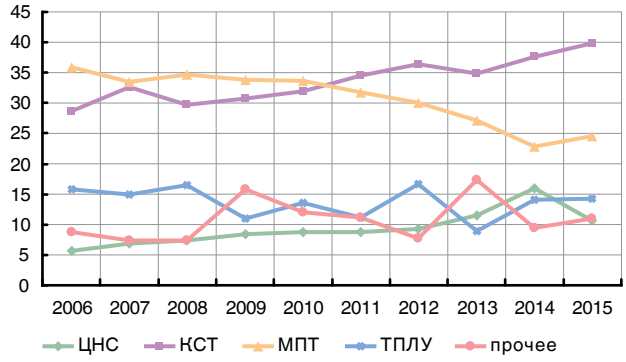

Рис. 2. *Структура заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в СФО и ДФО в динамике*

Fig. 2. *Changes in structure of extrapulmonary tuberculosis forms in Siberian and Far Eastern Federal Districts*

Примечание: ЦНС – туберкулез центральной нервной системы, КСТ – костно-суставной туберкулез, МПТ – мочеполовой туберкулез, ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

Также сопоставили по годам заболеваемость этими основными формами внелегочного туберкулеза раздельно в СФО и ДФО (рис. 3 и 4). Если в СФО пропорции кардинально не менялись, то в ДФО картина диаметрально противоположная, что свидетельствует о преимущественном выявлении больных по обращаемости или после интраоперационной диагностики.

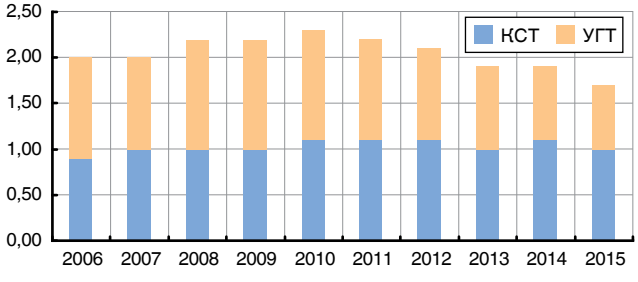

Рис. 3. *Заболеваемость по формам в СФО*

Fig. 3. *Incidence as per the forms in Siberian Federal District*

С нашей точки зрения, такое кардинальное изменение структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом в значительной степени обусловлено

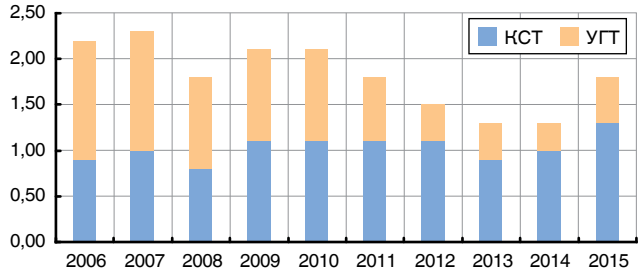

Рис. 4. *Заболеваемость по формам в ДФО*

Fig. 4. *Incidence as per the forms in Far Eastern Federal District*

растущей частотой ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция повышает риск заболевания туберкулезом в 20-37 раз. Среди умерших больных ВИЧ-инфекцией более четверти составляют больные туберкулезом. В 2014 г. в России среди всех впервые выявленных больных туберкулезом 15,5% были инфицированы ВИЧ. У этих больных выше риск развития множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, а также выше уровень смертности [11].

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ежегодно увеличивается. За период регистрации Росстатом (с 1999 г.) оно увеличилось в 21,9 раза; число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выросло в 45,5 раза. Очевидно, что по мере прогрессирования иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез будет регистрироваться все чаще, поскольку население Российской Федерации широко инфицировано микобактериями туберкулеза [9, 10].

К 2020 г. среди впервые зарегистрированных больных туберкулезом ВИЧ-инфекцию могут иметь до 30% больных в целом по России, а в отдельных субъектах РФ – до 40-50%. Заболеваемость туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией в 2012 г. была в 35 раз больше, а смертность – в 32 раза выше, чем аналогичные показатели среди иммунокомпетентного населения [6]. Считаем необходимым учитывать заболевших внелегочным туберкулезом раздельно в зависимости от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции.

Внелегочные формы туберкулеза диагностированы у 15,4% лиц с коинфекцией ВИЧ-и/туберкулез [7]. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в СФО в 2010 г. была в 1,9 раза выше, чем в целом по России (78,1 новых случая на 100 тыс. населения). Среди вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на долю туберкулеза приходится 30,1%, среди причин смерти – 39,9% [1].

На фоне ВИЧ-ассоциированой иммуносупрессии диагностика туберкулеза представляет значительные трудности. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции клинические проявления туберкулеза не отличаются от таковых у иммунокомпетентных лиц, и заболевание может быть выявлено активно при плановом флюорографическом обследовании. По мере прогрессирования иммунодефицита туберкулез приобретает склонность к поражению лимфоидной ткани, серозных оболочек и лимфогематогенной диссеминации. В этот период клиническая картина туберкулеза теряет типичность проявлений, процесс характеризуется злокачественностью и быстропрогрессирующим течением. Внелегочные локализации туберкулеза диагностируют у 34-72% больных с глубоким иммунодефицитом [5].

Показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом имеет ограниченную достоверность. Это связано с действующей системой диспансерного учета, предусматривающей регистрацию только по одной локализации туберкулеза, в первую очередь легочной, даже в случаях распространенных и генерализованных форм. В результате больной очаговым туберкулезом легких и поликавернозным нефротуберкулезом, осложненным микроцистисом, будет учитываться как больной туберкулезом легких, хотя внелегочная локализация, с нашей точки зрения, более серьезна и потенциально летальна.

Сокращается доля внелегочных форм туберкулеза среди всех случаев впервые выявленного туберкулеза (1992 г. – 10,2%, 2000 г. – 4,0%, 2010 г. – 3,3%). Заболеваемость урогенитальным туберкулезом среди женщин в 3 раза выше по сравнению с заболеваемостью среди мужчин, что объясняется отсутствием регистрации туберкулеза мочеполовых органов в местах лишения свободы, где преобладают мужчины [6].

Анализ официальных статистических форм отчетности не позволяет иметь полное представление о внелегочных локализациях при туберкулезе. Чтобы получить истинную картину, надо провести полицевое исследование хотя бы в одном субъекте Российской Федерации, где есть развитая внелегочная противотуберкулезная служба [6].

Регистрируемая заболеваемость внелегочным туберкулезом по России в целом уменьшилась с 2005 г. по 2012 г. с 3,0 до 2,2, распространенность – с 13,2 до 8,4 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости преобладают костно-суставная локализация, доля которой выросла с 25,7% в 2005 г. до 34,8% в 2012 г.; урогенитальный туберкулез, доля которого сократилась с 38,9 до 27,7%, и ТПЛУ (соответственно 16,7 – 17,2%). Заболеваемость туберкулезом костей и суставов сохраняется на одном уровне (0,8 на 100 тыс. населения). Сокращение заболеваемости внелегочным туберкулезом происходит за счет снижения регистрации урогенитального туберкулеза вдвое – с 1,2 на 100 тыс. населения в 2005 г. до 0,6 на 100 тыс. населения в 2012 г. [6].

Выводы

Проблема внелегочного туберкулеза в России далека от разрешения. Заболеваемость внелегочным туберкулезом во многом зависит от наличия подготовленных специалистов и хорошей материально-технической базы диспансеров. Необходимо внести изменения в форму 8 статистической отчетности

противотуберкулезных учреждений: учитывать раздельно урологический и гинекологический туберкулез, а также учитывать раздельно все локализации туберкулеза в зависимости от ВИЧ-инфицирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Довгополюк Е. С., Калачева Г. А., Мордык А. В. и др. Эпидемиология туберкулеза у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – Т. 72, № 6. – С. 47-49.
2. Жукова И. И., Кульчавеня Е. В., Холтобин Д. П. и др. Туберкулез мочеполовой системы сегодня // Урология. – 2013. – № 1. – С. 13-16.
3. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. и болезни легких. – 2005. – № 6.– С. 23-25.
4. Кульчавеня Е. В., Ковешникова Е. Ю., Жукова И. И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 41-45.
5. Михайловский А. М., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патолого-анатомического исследования) // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 65-70.
6. Нечаева О. Б., Скачков В. В. Эпидемическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 8. – С. 3-9.
7. Сафарян М. Д., Николаян Л. Т., Азизян Н. Г. Клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Республике Армения // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 22-24.
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
9. Фролова О. П., Щукина И. В., Фролов Е. Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией //Туб. и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32-36.
10. Фролова О. П., Щукина И. В., Фролов Е. Г. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-12.
11. Цыбикова Э. Б., Владимиров А. В. Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 37-43.
12. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of Urogenital Tuberculosis // Ther Adv. Urol. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 143-151. doi: 10.1177/1756287213476128.

REFERENCES

1. Dovgopolyuk E.S., Kalacheva G.A., Mordyk A.V. et al. Tuberculosis epidemics in the children exposed to HIV infection during the perinatal period in Siberian Federal District. *Sib. Med. Obozreniye,* 2011, vol. 72, no. 6, pp. 47-49. (In Russ.)
2. Zhukova I.I., Kulchavenya E.V., Kholtobin D.P. et al. *Tuberkulyoz mochepolovoy sistemy segodnya.* [Tuberculosis of genitourinary system nowadays]. *Urologiya*, 2013, no. 1. pp. 13-16. (In Russ.)
3. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2005, no. 6, pp. 23-25. (In Russ.)
4. Kulchavenya E.V., Koveshnikova E.Yu., Zhukova I.I. Clinical and epidemiological specific features of current tuberculous spondylitis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 1. pp. 41-45. (In Russ.)
5. Mikhaylovskiy A.M., Lepekha L.N., Erokhin V.V. Morphology of tuberculosis with concurrent HIV infection (as per autopsy data). *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 10. pp. 65-70. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B., Skachkov V.V. Epidemic situation on extrapulmonary tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 8. pp. 3-9. (In Russ.)
7. Safaryan M.D., Nikolayan L.T., Azizyan N.G. Symptoms, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients in Armenia Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 6. pp. 22-24. (In Russ.)
8. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013. 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
9. Frolova O.P., Schukina I.V., Frolov E.G. et al. Analysis of mortality due to tuberculosis with concurrent HIV infection.*Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 7. pp. 32-36. (In Russ.)
10. Frolova O.P., Schukina I.V., Frolov E.G. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 10. pp. 9-12. (In Russ.)
11. Tsybikova E.B., Vladimirov A.V. Analysis of tuberculosis and HIV mortality in the regions of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 12. pp. 37-43. (In Russ.)
12. Kulchavenya E. Best practice in the diagnosis and management of Urogenital Tuberculosis. Ther Adv. Urol., 2013, vol. 5, no. 3, pp. 143-151. doi: 10.1177/1756287213476128.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник.

Алексеева Татьяна Викторовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

Шевченко Сергей Юрьевич
врач-уролог.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.
E-mail: urotub@yandex.ru

Ekaterina V. Kulchavenya
Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher.

Tatyana V. Alekseeva
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.

Sergey Yu. Shevchenko
Urinologist.

Поступила 31.10.2016

Submitted as of 31.10.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-002.5(470.67)

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-28-31

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗА РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Т. Г. ГИРЕЕВ, Г. К. ГУСЕЙНОВ, В. Ю. ХАНАЛИЕВ, Х. Ю. ПАХИЕВА, П. И. ТАГИРОВА

ФБГУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала, Россия

Работа основана на исследовании 144 эпидемических очагов туберкулеза (ЭОТ) и обследовании 272 проживающих в них контактных лиц. Установлено, что за пределами ЭОТ остается значительная доля лиц, продолжающих контактировать с бактериовыделителем. За 5-летний период среднегодовая заболеваемость контактных лиц в ЭОТ составляла 1 176,5 на 100 тыс. населения, в 32,3 раза превышая показатель среди всего населения. Для повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий в ЭОТ целесообразно расширение их содержания как территориально, так и по срокам наблюдения.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемический очаг туберкулеза, контакт с больным туберкулезом

Для цитирования: Гиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И. Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 28-31. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-28-31

ANALYSIS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE IN THE INFECTIOUS FOCI IN DAGESTAN REPUBLIC

T. G. GIREEV, G. K. GUSEYNOV, V. YU. KHANALIEV, KH. YU. PAKHIEVA, P. I. TAGIROVA

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

This research is based on the investigation in 144 tuberculous foci and examination of 272 persons living in those foci and contacting with tuberculosis cases. It has been found out that outside tuberculous infectious foci a significant number of people is still exposed to tuberculous infection. During 5 years the average annual incidence in those exposed to tuberculous infection made 1176.5 per 100,000 pop., which is 32.2 fold higher than the rate for general population. In order to enhance efficiency of tuberculosis control activities in infectious tuberculous foci it is feasible to increase the territory coverage and duration of follow-up period.

Key words: tuberculosis, epidemic tuberculous foci, exposure to tuberculosis patient

For citations: Gireev T. G., Guseynov G. K., Khanaliev V. Yu., Pakhieva Kh. Yu., Tagirova P. I. Analysis of tuberculosis incidence in the infectious foci in Dagestan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 28-31. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-28-31

Под эпидемическим очагом туберкулеза (ЭОТ) понимают место пребывания источника микобактерий туберкулеза (МБТ) вместе с окружающими его людьми и обстановкой в тех пределах пространства и времени, в которых возможно возникновение новых случаев заражений и заболеваний [9]. Степень эпидемической опасности в ЭОТ разная, и наиболее высокий риск заражения представляют больные активным туберкулезом органов дыхания, у которых выделение возбудителя установлено бактериоскопией и/или посевом [9].

Постепенное улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в стране определяет целесообразность перехода от массовых однотипных противотуберкулезных мероприятий к адресным в группах риска [7], в первую очередь в ЭОТ, где заболеваемость детей и подростков в 25-35 раз [6, 8, 10], а взрослых в 2-23 раза [1, 7, 11-13] превышает таковую среди населения.

Цель исследования: изучить эффективность противотуберкулезной работы в ЭОТ и разработать мероприятия для ее повышения.

Материалы и методы

Объектом исследования служили имевшиеся на учете в 2001-2015 гг. 144 ЭОТ (гг. Махачкала, Каспийск, Дербент и Хасавюрт), все они были одиночными (один больной туберкулезом). В них было зарегистрировано всего 272 контакта.

При статистической обработке данных использовали критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Количественные показатели выражали в абсолютных цифрах, относительные величины – в процентах.

Результаты исследования

Из 144 больных туберкулезом из ЭОТ женщин было 44 (30,6%), мужчин – 100 (69,4%). Возраст – от 20 лет до 81 года. Из 272 контактных лиц в ЭОТ женщин было 157 (57,7%), мужчин – 115 (42,3%), их возраст – от 3 месяцев до 92 лет. Среди них детей и подростков до 17 лет было 55 (20,2%), взрослых – 217 (79,8%).

Клинический статус больных из ЭОТ характеризовался, кроме туберкулеза, сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет – 10/144 (6,9%), неспецифические заболевания легких – 12/144 (8,3%), хронические заболеваниями желудочно-кишечного тракта – 6/144 (4,2%), гепатит С – 4/144 (2,8%), ВИЧ-инфекция – 2/144 (1,4%), злоупотребление алкоголем – 9/144 (6,3%). Данные о лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза имелись у 94 больных: устойчивость к противотуберкулезным препаратам (ПТП) обнаружена у 35/94 (37,3%),

из них множественная (МЛУ) – у 26/94 (27,6%) и широкая (ШЛУ) – у 2/94 (2,1%).

В 144 ЭОТ официально взяты на диспансерный учет 272 контакта, т. е. в среднем 1,9 контакта на один очаг. Это примерно в 2 раза меньше, чем в среднем по Российской Федерации – 3-4 контакта на ЭОТ [2, 4, 7, 11]. В действительности же в Дагестане с учетом многодетности семей и интенсивных родственных связей количество контактов в ЭОТ должно быть значительно больше, чем в среднем по стране. Иного объяснения этому факту, кроме неполного охвата наблюдением всех лиц, близко контактирующих с больным, у нас нет. При тщательном расследовании контактов больных это предположение подтвердилось в полной мере. В качестве примера того, как официальные данные не соответствуют действительному положению, приводим эпидемиологическое расследование.

Эпидемиологическое расследование

Больной С. (67 лет) диагноз фиброзно-кавернозный туберкулез легких, МБТ+, живет в двухкомнатной квартире многоэтажного дома с женой 62 лет, которая и считалась единственным контактом этого ЭОТ. В семье проводили профилактические мероприятия в рамках ЭОТ 2-й группы эпидемической отягощенности.

Далее выяснилось, что больной регулярно посещал свою дочь 32 лет, которая жила с семьей на даче в домике без удобств, и нередко ночевал там. Вместе с дочерью жили ее муж 35 лет, злоупотребляющий алкоголем, и их дети – мальчик 12 лет и девочка 9 лет. Никаких профилактических мероприятий в отношении этих лиц не выполнялось, так как не было известно об их контакте с больным туберкулезом. В течение 3 лет все члены этой семьи, за исключением девочки, заболели туберкулезом: у дочери – инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ+, у ее мужа – милиарный туберкулез легких, у мальчика – первичный туберкулезный комплекс. Все они лечились в стационарах и амбулаторно, но нерегулярно, по месту их проживания зарегистрирован ЭОТ 1-й группы эпидемической отягощенности. Эта семья имела обширные контакты, о которых также стало известно только после выявления среди них заболевших. Так, через некоторое время заболела часто посещающая эту семью женщина из соседнего дачного дома (28 лет) в семье которой жили муж (30 лет) и мальчик (2 года). Больная лечилась с диагнозом: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ+ (с удовлетворительным исходом). Зарегистрирован ЭОТ 1-й группы эпидемической отягощенности. Проведено обследование контактных лиц, по результатам которого ребенок получил курс профилактического лечения.

В семью дочери больного С. часто приезжали и оставались гостить родственники из высокогорного аула. О последствиях этих контактов, нигде не зарегистрированных, ничего не известно. Эпидемиологическое расследование установило, что 4 впервые заболевших контактировали между собой и с известным ПТД больным туберкулезом с бактериовыделением.

Проблема неполного охвата всех лиц с риском заражения от больного с бактериовыделением не нова и обусловлена в какой-то мере тем, что действующие в настоящее время установки [9] оставляют много возможностей для исполнителей произвольного толкования структуры и содержания ЭОТ, в том числе и существенного сужения их, оставляя за их пределами значительную часть лиц с высоким риском заболевания туберкулезом. Картографические исследования ряда авторов [3], в том числе и наши, в г. Махачкале [5] наглядно показали эпидемическую и территориальную взаимосвязанность известных и вновь появляющихся ЭОТ.

Каналы передачи туберкулезной инфекции от больных к здоровым многообразны, и не все из них поддаются учету. Исходя из нынешней ситуации, при которой, согласно эпидемиологической модели, каждый больной туберкулезом с бактериовыделением заражает в течение года около 10 человек [14], задача противотуберкулезной службы – минимизировать этот показатель путем «перекрытия» доступных каналов. Одной из мер представляется расширение территориально-временных определений ЭОТ. То есть включение в состав ЭОТ не только семьи больного, но и лиц, проживающих с ним в общем дворе, в одном подъезде, маленьких населенных пунктах, контактирующих в рабочих и учебных коллективах и т. п. Путем подробного собеседования следует выяснить родственные и иные контакты и учитывать их при профилактических мероприятиях. Ввести в правило противотуберкулезных диспансеров картографическое отображение ЭОТ и усилить контроль за домами и кварталами с их скоплением, а также взять под наблюдение весь многоквартирный дом при наличии в нем 2 больных туберкулезом и более. Особое внимание нужно уделить улучшению санитарно-просветительной работы как среди больных и контактов, так и всего населения.

Исходя из того, что срок снятия с эпидемического учета очага туберкулеза один год после излечения или убытия больного, не исчерпывается риск заболевания туберкулезом лиц из контакта, возможно, в некоторых случаях следует продлить срок наблюдения и проведения профилактических мероприятий у этих лиц до 3 лет и более.

Из изученных 272 контактов в течение 5 лет (2011-2015 гг.) заболело туберкулезом 16 человек – 3 детей и 13 взрослых. Общая заболеваемость среди контактов в течение 5 лет, таким образом, составила 5 882,4 на 100 тыс., а в среднем за год – 1 176,5. Такая высокая заболеваемость контактов примерно соответствует максимальному показателю (в 2007 г.) по Российской Фе-

дерации [11]. Заболеваемость туберкулезом всего населения республики в среднем за эти же 5 лет составляла 36,4 на 100 тыс., что в 32,3 раза ниже, чем заболеваемость в ЭОТ.

При изучении ситуации за 5 лет по группам эпидемической отягощенности ЭОТ установлено: в 1-й группе из 105 контактов заболело 10 человек (среднегодовая заболеваемость – 1 904,8 на 100 тыс.), во 2-й группе – из 74 заболело 2 (с. г. заболеваемость – 540,5 на 100 тыс.), в 3-й группе – из 74 заболело 3 (с. г. заболеваемость – 810,8), в 4-й группе – из 15 заболел 1. Среди изучаемых ЭОТ не было очагов 5-й группы эпидемической отягощенности.

То, что наибольшая заболеваемость контактов наблюдалась в очагах 1-й группы отягощенности, вполне закономерно. Но то, что заболеваемость в 3-й группе выше, чем во 2-й, может быть объяснено только несовершенством тестирования мокроты на МБТ. Как известно, это зависит от многих причин: концентрации МБТ в мокроте, способе получения ее, технической оснащенности бактериологической лаборатории, квалификации лаборантов и др. Случай заболевания контакта в очаге 4-й группы отягощенности, где наблюдаются больные с условным бактериовыделением, успешно закончившие лечение, должен разбираться отдельно, так как этот случай заболевания мог быть связан с другим источником инфекции.

В Дагестане за последние 5 лет (табл.) частота выявления МБТ в мокроте больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом повысилась с 60,6% в 2011 г. до 92,3% в 2015 г., а у контингентов, находящихся на диспансерном учете, с 45,2 до 58,0% соответственно, что связано главным образом с улучшением оснащенности бактериологической лаборатории (установлено новое оборудование Bactec, Gene-Xpert, ПЦР и др.) и повышением квалификации лаборантов, обученных на базе микробиологической лаборатории ФГБНУ «ЦНИИТ».

Исходя из представленных данных, целесообразно на территориях с заболеваемостью менее 40 на 100 тыс. населения всех больных деструктивным туберкулезом легких из ЭОТ 3-й группы отягощенности, учитывая нахождение в них детей и подростков, наблюдать в ЭОТ 1-й группы отягощенности, что позволит осуществлять более тщательный контроль со стороны медицинского персонала противотуберкулезных учреждений.

***Таблица*. Динамика выявления МБТ в мокроте больных деструктивным туберкулезом легких в Дагестане в 2011-2015 гг.**

***Table*. Changes in the detection of tuberculous mycobacteria in the sputum of those suffering from destructive pulmonary tuberculosis in Dagestan in 2011-2015**

Годы	Характеристика больных	Деструкция	МБТ+	%
2011	Впервые выявленные	672	407	60,6
	Контингент ПТД	1 923	870	45,2
2012	Впервые выявленные	673	394	58,5
	Контингент ПТД	1 782	806	45,2
2013	Впервые выявленные	576	374	64,9
	Контингент ПТД	1 750	893	51,0
2014	Впервые выявленные	538	392	72,9
	Контингент ПТД	1 672	948	56,7
2015	Впервые выявленные	483	446	92,3
	Контингент ПТД	1 456	844	58,0

Заключение

В Дагестане работа с ЭОТ является одним из наиболее уязвимых звеньев противотуберкулезной службы. Заболеваемость среди контактов составляет 1 176,5 на 100 тыс., что в 32,3 раза превышает этот показатель у всего населения. Для повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий требуется существенное расширение контактов ЭОТ, что не противоречит приложению 12 к приказу № 109 МЗ РФ, возможно удлинение сроков наблюдения за контактами из снятых с учета ЭОТ. Целесообразно рассмотреть вопрос на территориях с заболеваемостью ниже 40 на 100 тыс. населения о переводе всех больных с деструктивным туберкулезом органов дыхания из ЭОТ 3-й группы отягощенности в ЭОТ 1-й группы отягощенности для усиления контроля со стороны противотуберкулезной службы, учитывая проживание в них детей и подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилдаев Т. Ш., Бекембаева Г. С., Кастыкпаева Л. З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 33-35.
2. Башкирев А. А., Малыхина Т. И., Амельченко А. А. Эпидемиологический мониторинг поселенческой локализации сельских очагов активного туберкулеза на основе картографирования населенных пунктов в Белгородской области // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 16-17.
3. Благодарный Я. А. Источники туберкулеза и меры профилактики. – Алма-Ата, 1981.

REFERENCES

1. Abildaev T.Sh., Bekembaeva G.S., Kastykpaeva L.Z. Main risk factors in foci of drug resistance tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 3. pp. 33-35. (In Russ.)
2. Bashkirev A.A., Malykhina T.I., Amelchenko A.A. Epidemiological monitoring of mapping the localizations of active tuberculosis in rural areas basing on the map of settlements in Belgorod Region. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 6. pp. 16-17. (In Russ.)
3. Blagodarny Ya.A. *Istochniki tuberkuleza i mery profilaktiki.* [Sources of tuberculous infection and prevention activities]. Alma-Ata, 1981.

4. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зимина В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 31-38.
5. Гусейнов Г. К. Фтизиатрия. Учебник для студентов медицинских вузов. – Махачкала: Лотос, 2014. – 279 с.
6. Михайлова С. В., Кривохиж В. Н. Влияние социальных факторов риска на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 89-90.
7. Мордык А. В., Пузырева Л. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – №1. – С. 9-13.
8. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова Ю. И. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. –№ 10. – С. 20-23.
9. Приказ № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 348 с.
10. Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф., Павлова М. В. Факторы высокого риска в развитии туберкулеза у детей из семейного очага инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 96-97.
11. Шовкун Л. А., Ильина О. В. Очаг туберкулезной инфекции: современное состояние вопроса, проблемы // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 16-18.
12. Erkens C. G. M., Kamforst M., Abubakar I. et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36, № 4. – P. 925-949.
13. Tornee S., Kaewkungwal J., Fungladda W. et al. The association between environmental factors and tuberculosis infection among household contacts // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2005. – Vol. 36, Suppl. 4. – P. 221-224.
14. Tufariello J. M., Chan J., Flynn J. L. Latent tuberculosis mechanisms of nost and bacillus that contribute to persistent infection // Inf. Dis. 2003. – Vol. 3, № 9. – P. 578-590.

4. Vasilyeva I.A., Samoylova G.A., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and prospectives. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2013, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
5. Guseynov G.K. *Ftiziatriya.* [Phthisiology]. Makhachkala, Lotos Publ., 2014, 279 p.
6. Mikhaylova S.V., Krivokhizh V.N. Impact of social risk factors on children exposed to tuberculosis in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 7. pp. 89-90. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Main factors defining the tuberculosis incidence in those exposed to tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 1, pp. 9-13. (In Russ.)
8. Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova Yu.I. et al. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
9. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 348 p. (In Russ.)
10. Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F., Pavlova M.V. Tuberculosis risk factors in children exposed to tuberculous infection in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 8. pp. 96-97. (In Russ.)
11. Shovkun L.A., Ilina O.V. Reservoir of tuberculosis infection: current state of the issue and relevant problems. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 8, pp. 16-18. (In Russ.)
12. Erkens C.G.M., Kamforst M., Abubakar I. et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur. Respir. J.,* 2010, vol. 36, no. 4, pp. 925-949.
13. Tornee S., Kaewkungwal J., Fungladda W. et al. The association between environmental factors and tuberculosis infection among household contacts. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2005, vol. 36, suppl. 4, pp. 221-224.
14. Tufariello J.M., Chan J., Flynn J.L. Latent tuberculosis mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Inf. Dis.,* 2003, vol. 3, no. 9, pp. 578-590.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1.

Гиреев Темирлан Гаджимагомедович
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: Tgireev61@ mail.ru

Гусейнов Гусейн Камалович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии.
E-mail: rptdrd@yandex.ru

Ханалиев Висанпаша Юсупович
доктор медицинских наук,
профессор кафедры фтизиатрии.
E-mail: rptdrd@yandex.ru

Пахиева Халун-Качар Юсуповна
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: rptdrd@jandex.ru

Тагирова Патимат Исаевна
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: rptdrd@jandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Dagestan State Medical Academy,
1, Lenina St., Makhachkala,
Dagestan Republic, 367000

Temirlan G. Gireev
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Phthisiology Department.
E-mail: Tgireev61@ mail.ru

Guseyn K. Guseynov
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
E-mail: rptdrd@yandex.ru

Visanpasha Yu. Khanaliev
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Phthisiology Department.
E-mail: rptdrd@yandex.ru

Khalun-Kachar Yu. Pakhieva
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department.
E-mail: rptdrd@jandex.ru

Patimat I. Tagirova
Assistant of Phthisiology Department.
E-mail: rptdrd@jandex.ru

Поступила 27.11.2016

Submitted as of 27.11.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-002.5+616.379-008.64 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ

Г. О. КАМИНСКАЯ[1], Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ[1], О. Г. КОМИССАРОВА[1,2]

[1]ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Обследованы 45 больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа (СД1), 69 – с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и 131 больной туберкулезом легких без СД (группа сравнения). Выраженность синдрома системного воспалительного ответа оценивали по показателям маркеров острой фазы воспаления – уровням в крови С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (SAA), α_1-антитрипсина (α_1-АТ), гаптоглобина и фибриногена. Нутритивный статус оценивали по показателям индекса массы тела (ИМТ) и по концентрациям в сыворотке крови общего белка (ОБ), альбумина (А) и транстиретина (ТТР). Установлено, что при свежих прогрессирующих процессах у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД мобилизация острофазных белков, обеспечивающих ранние реакции противоинфекционной защиты (СРБ, SAA), была выражена слабее, чем у пациентов без сопутствующего СД. Напротив, при торпидно протекающих процессах показатели СРБ и SAA у больных с сочетанной патологией были повышены более значительно, чем у пациентов без сопутствующего СД. Реакция со стороны острофазных белков при впервые выявленных процессах и инфильтративно-пневмоническом варианте их течения оказалась более острой у больных с сопутствующим СД1 и более умеренной и замедленной при СД2. Нутритивный статус у больных с сочетанной патологией резко отличался от такового в группе сравнения. При отсутствии сопутствующего СД утяжелению специфического процесса сопутствовали все признаки нутритивной недостаточности (снижение ИМТ, А и ТТР). ОБ оставался в пределах нормы. У больных с сопутствующим СД снижались ОБ и ТТР, но ИМТ и А оставались в пределах нормы при СД1 и повышались при СД2. Соотношение альбумины/глобулины (А/Г) снижалось в группе сравнения, но обнаруживало тенденцию к росту при наличии сопутствующего СД. Корреляционный анализ показал, что снижение ОБ у больных с сочетанной патологией происходило не за счет А, а за счет глобулинов. Сдвиги, принципиально отличающие больных с сопутствующим СД от пациентов без сопутствующего СД (рост ИМТ, А, А/Г) были в гораздо большей степени выражены при СД2, а проявления белково-энергетической недостаточности (снижение ОБ и ТТР) – при СД1.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, белки острой фазы воспаления, нутритивный статус

Для цитирования: Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 32-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40

SPECIFIC FEATURES OF SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AND NUTRITIONAL STATUS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT TYPE 1 AND 2 DIABETES

G. O. KAMINSKAYA[1], R. YU. ABDULLAEV[1], O. G. KOMISSAROVA[1,2]

[1]Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

45 pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 diabetes, 69 pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 2 diabetes and 131 pulmonary tuberculosis patients without diabetes (control group) were examined. The intensity of the system inflammatory response syndrome was evaluated by the markers of the acute inflammation phase – blood levels of C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), α_1-antitrypsin (α_1-AT), haptoglobin, and fibrinogen. Nutritional status was assessed by body mass index (BMI) and concentration of total protein (TP), albumin (A), and transthyretin (TTR). It was found out that in new progressing forms in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes the mobilisation of acute phase proteins responsible for early anti-infection protection (CRP, SAA) was less expressed compared to the patients without concurrent diabetes. On the contrary in torpent forms of the disease CRP and SAA were much higher in those with concurrent conditions compared to the patients without concurrent diabetes. The reaction of acute phase proteins in new cases and infiltrate and pneumonic forms of the disease was more severe in those with concurrent type 1 diabetes and more moderate and slow in case of type 2 diabetes. Nutritional status in the patients with concurrent conditions differed greatly from patients in the control group. With no concurrent diabetes all signs of nutritional deficiency (low BMI, A and TTR) promoted the severe course of the disease. TP remained within normal limits. Patients with concurrent diabetes demonstrated reduction TP and TTR, but BMI and A remained normal in case of type 1 diabetes and increased in type 2 diabetes. Ratio of albumins/globulins (A/G) went down in the control group but tended to increase in case of concurrent diabetes. According to correlation analysis the reduction of TP in the patients with concurrent condition was not due to A but globulins. Shifts fundamentally different for patients with concurrent diabetes and those without concurrent diabetes (increase of BMI, A, A/G) were much greater expressed in type 2 diabetes and manifestations of protein-energy deficiency (decrease of TP and TTR) were more intensive in type 1 diabetes.

Key words: tuberculosis, diabetes, acute phase proteins, nutritional status

For citations: Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G. Specific features of system inflammatory response syndrome and nutritional status in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 32-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-40

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом в нашей стране при нарастающей распространенности множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя придает приоритетный характер проблеме повышения эффективности лечения данного заболевания. Наряду со специфической химиотерапией, большое значение приобретает при этом использование средств, повышающих собственные защитные силы организма пациента, для чего необходимо четкое представление о возможных мишенях для их применения. В последние годы установлено, что активный туберкулез легких сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), в формировании которого принимают участие многие метаболические системы организма. Возникающие сдвиги исходно всегда носят защитный характер, но по мере утяжеления процесса могут стать избыточными, несбалансированными и приобрести собственную негативную роль [3, 6, 9, 13, 14, 19]. Другим важным фактором, отягчающим течение туберкулеза легких и снижающим эффективность его лечения, является наличие сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета (СД) [10, 11, 15, 27, 29, 31, 35]. Распространенность СД в мире и в нашей стране неуклонно нарастает [4, 16, 20, 24, 30, 33], и параллельно этому процессу растет число пациентов с сочетанием туберкулеза и СД.

СД представляет собой болезнь метаболизма, обусловленную отсутствием эндогенного инсулина (СД 1-го типа) или наличием инсулинорезистентности (СД 2-го типа), что в обоих случаях приводит к глубоким нарушениям углеводного, белкового и жирового обмена, к развитию микро- и макроангиопатий и, соответственно, многочисленным органным повреждениям. Особенности ССВО у больных туберкулезом, сочетанным с СД, до настоящего времени не изучали, хотя вопрос этот имеет значение для построения оптимальной лечебной тактики.

Цель исследования: изучение некоторых аспектов ССВО, включая нутритивный статус организма, у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД 1-го и 2-го типов (СД1 и СД2).

Материалы и методы

Обследовано 114 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД (45 – с СД1 и 69 – с СД2). Группу сравнения составил 131 больной туберкулезом легких без сопутствующего СД. По возрастно-половому составу больные с сочетанной патологией и из группы сравнения были сопоставимы, но по формам туберкулеза между ними выявлялись существенные различия: инфильтративный туберкулез оказался доминирующей формой в группе сравнения (44,4%), но вдвое реже выявлялся при СД1 (20%) и занимал промежуточное по частоте положение при СД2 (29%). Напротив, туберкулемы оказались одной из двух (наряду с фиброзно-кавернозным туберкулезом) доминирующих форм при обоих типах сопутствующего СД (33,3 и 31,9%) и составляли только 8,4% в группе сравнения. Частота казеозной пневмонии оказалась высокой при СД1 (11,1%), в 2,5 раза реже была при СД2 (4,4%) и составила лишь 1,5% в группе сравнения. Фиброзно-кавернозный туберкулез во всех группах выявлялся примерно с одинаковой частотой (в пределах 26,7-32,1%). Другие формы туберкулеза были единичными и существенно между группами не различались. По клиническим параметрам состояние пациентов с сопутствующим СД было несколько тяжелее: распад в легочной ткани имел место у них в подавляющем большинстве случаев (при СД1 и СД2 93,3 и 94,2% соответственно против 76,3% в группе сравнения), бактериовыделение – у 68,9 и 72,5% против 58,8%. Ввиду всех этих различий анализ результатов исследования проводили с учетом не только групповой принадлежности пациентов, но и их клинических особенностей.

Объектами специального исследования являлись лабораторные маркеры ССВО и показатели нутритивного статуса организма, т. е. его белково-энергетической обеспеченности, которая закономерно снижается при наличии выраженного воспаления вследствие сопутствующего стрессу гиперметаболизма [21, 28]. В качестве маркеров выраженности ССВО определяли концентрации в крови ряда сывороточных белков – реактантов острой фазы воспаления (РОФ). В группу исследованных РОФ были включены С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (SAA), α_1-антитрипсин (α_1-АТ), гаптоглобин (Hp) и фибриноген (Ф). Нутритивный статус оценивали по показателям индекса массы тела (ИМТ) и содержанию в крови общего белка (ОБ), альбумина (А) и транстиретина (ТТР). СРБ, α_1-АТ и Hp определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Konelab (Финляндия) с наборами ThermoFisher Scientific (Финляндия) для СРБ и Sentinel (Италия) для α_1-АТ и Hp. SAA определяли иммуноферментным методом на планшетном фотометре Multiskan (Финляндия) с наборами Invitrogen (США), Ф – клоттинговым методом на коагулографе Sysmex Ca-1500 (Япония) с наборами Siemens (Германия). ОБ и А измеряли автоматизированными колориметрическими методами с наборами Cormay (Польша), ТТР – иммунотурбидиметрическим методом с наборами Sentinel на биохимическом анализаторе Konelab. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ Excel.

Результаты исследования

Частота различных отклонений в показателях РОФ у больных сравниваемых групп представлена в табл. 1. Сдвиги в показателях отдельных белков оказались у них неоднозначными. Уровень SAA превышал верхнюю границу нормы практически у всех

Таблица 1. **Частота различных отклонений в показателях РОФ у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД разных типов и без сопутствующей патологии (в %)**

Table 1. **Frequency of various abnormalities in rates of acute phase proteins in pulmonary tuberculosis patients with different types of diabetes and without this concurrent condition (%)**

Показатели	Характер отклонений								
	Норма			Снижение			Повышение		
	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
СРБ	48,9	37,7	20,6 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	–	–	–	51,1	62,3	79,4 $p_{7-9} < 0,01$ $p_{8-9} < 0,02$
SAA	–	2,9	1,5	–	–	–	100,0	97,1	98,5
α_1-АТ	20,0	18,8	32,8 $p_{2-3} < 0,01$	6,7	–	4,6	73,3	81,2	62,6 $p_{8-9} < 0,01$
Hp	31,1	37,7	51,9 $p_{1-3} < 0,05$	–	–	–	68,9	62,3	48,1 $p_{7-9} < 0,02$
Ф	46,7	20,3 $p_{1-3} < 0,01$	29,8 $p_{1-3} < 0,05$	8,9	5,8	8,4	44,4	73,9 $p_{7-8} < 0,01$	61,8 $p_{7-9} < 0,05$

больных во всех группах. С другой стороны, повышение уровня СРБ у больных без сопутствующей патологии выявляли достоверно чаще, чем у пациентов с СД обоих типов. Наиболее выраженным отставание в росте СРБ было у пациентов с СД1 (почти в половине наблюдений). В отличие от СРБ, показатели α_1-АТ и Hp повышались у пациентов с сопутствующим СД достоверно чаще, чем в группе сравнения (табл. 1).

Поскольку у больных с сочетанной патологией и в группе сравнения отдельные формы туберкулеза встречались с разной частотой, проанализировали сдвиги индивидуальных маркеров ССВО в каждой из сравниваемых групп при принципиально различных по характеру течения процесса формах заболевания – инфильтративном туберкулезе и туберкулемах (табл. 2). Обнаружилось, что при инфильтративном туберкулезе легких, т. е. свежих

Таблица 2. **Показатели РОФ у больных с отдельными формами туберкулеза легких, сочетанного с СД разных типов и без сопутствующей патологии ($M \pm m$)**

Table 2. **Rates of acute phase proteins in the patients with certain forms of pulmonary tuberculosis with different types of diabetes and without this concurrent condition (%)**

Показатели и единицы измерения			Норма	Сравниваемые группы	
				инфильтративный ТБ	туберкулема
				а	б
1	СРБ, мг/л	ТБ + СД1	≤ 3	23,2 ± 5,5*	17,7 ± 4,9*
2		ТБ + СД2		17,8 ± 3,8	11,7 ± 4,5*
3		ТБ		44,1 ± 1,4* $p_{1,2-3} < 0,01$	6,0 ± 2,5* $p_{1-3} < 0,05$ $p_{a-б} < 0,01$
4	SAA, мг/л	ТБ + СД1	≤ 10	81,4 ± 11,3*	118,2 ± 14,9*
5		ТБ + СД2		83,1 ± 6,8*	112,3 ± 11,9* $p_{a-б} < 0,05$
6		ТБ		104,5 ± 6,8* $p_{4,5-6} < 0,05$	103,9 ± 9,5*
7	α_1-АТ, г/л	ТБ + СД1	1,55 ± 0,02	2,07 ± 0,12*	2,0 ± 0,1*
8		ТБ + СД2		2,17 ± 0,08*	1,95 ± 0,09*
9		ТБ		1,93 ± 0,07* $p_{8-9} < 0,05$	1,85 ± 0,1*
10	Hp, г/л	ТБ + СД1	0,77 ± 0,05	1,75 ± 0,15*	1,38 ± 0,26*
11		ТБ + СД2		1,68 ± 0,17*	1,25 ± 0,11* $p_{a-б} < 0,05$
12		ТБ		1,48 ± 0,20*	1,24 ± 0,11*
13	Ф, г/л	ТБ + СД1	3,15 ± 0,13	3,54 ± 0,16	3,29 ± 0,29
14		ТБ + СД2		3,95 ± 0,22*	3,31 ± 0,22
15		ТБ		4,1 ± 0,1* $p_{13-15} < 0,01$	3,1 ± 0,2 $p_{a-б} < 0,01$

Примечание: здесь, в табл. 3 и 5 * – различия с нормой достоверны.

процессах с более острым течением, значения СРБ и SAA у пациентов с СД обоих типов были достоверно ниже, чем у больных группы сравнения. Напротив, при туберкулемах – процессах с торпидным течением – в группе сравнения имело место минимальное (субклиническое) повышение СРБ, тогда как при наличии сопутствующего СД оно было достоверно более существенным. По всем другим белкам различия при туберкулемах не были достоверными, но средние значения всех исследованных РОФ наиболее высокими оказались у пациентов с СД1.

При наличии бактериовыделения (т. е. присутствии в организме массивной микобактериальной популяции) рост уровня СРБ и SAA в группе сравнения оказался достоверно более значительным, чем у пациентов с обоими типами сопутствующего СД (табл. 3).

Интерпретируя полученные результаты, учитывали функциональные аспекты участия отдельных РОФ в реализации ССВО. Рост СРБ принципиально происходит на старте развития ССВО, инициируется провоспалительными цитокинами (преимущественно ИЛ-6) и обеспечивает раннюю защиту организма, стимулируя и опосредуя фагоцитоз повреждающего агента [3, 12]. Роль SAA в ходе ССВО остается не вполне ясной, но, бесспорно, установлено, что он, как и СРБ, является очень ранним (и даже более чувствительным) маркером воспаления. Сам ранний срок его скачкообразного нарастания свидетельствует о том, что он является компонентом наиболее ранней защитной реакции. Принадлежность SAA к аполипопротеинам и избирательное его сродство к липопротеинам высокой плотности, из которых он вытесняет (или замещает) физиологический апо-А-1, заставляет предполагать его участие в изменениях физиологического транспорта полярных липидов, оказывающих влияние на формирование местной воспалительной реакции, проницаемость клеточных мембран и энергообеспечение [1, 17, 18, 32, 34].

Повышение уровня α_1-АТ и Нр относится к более поздним проявлениям ССВО, поскольку возникает в качестве метаболической компенсации уже возникших нарушений гомеостаза – повышения протеолитической активности [5], нарастания реакций свободнорадикального окисления и синтеза

Таблица 3. **Показатели РОФ у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД разных типов и без сопутствующей патологии при отсутствии и наличии бактериовыделения ($M \pm m$)**

Table 3. **Rates of acute phase proteins in pulmonary tuberculosis patients with concurrent diabetes of different types and without it, with positive and negative sputum tests ($M \pm m$)**

Показатели и единицы измерения			Норма	Сравниваемые группы	
				Больные с МБТ-	Больные с МБТ+
				а	б
1	СРБ, мг/л	ТБ + СД1	≤ 3	11,6 ± 3,3*	39,1 ± 5,2* $p_{а-б}$ < 0,01
2		ТБ + СД2		11,8 ± 5,5*	34,1 ± 4,7* $p_{а-б}$ < 0,01
3		ТБ		6,1 ± 1,3*	70,7 ± 5,0* $p_{а-б}$ < 0,01 $p_{1,2-3}$ < 0,01
4	SAA, мг/л	ТБ + СД1	≤ 10	117,4 ± 17,9*	128,7 ± 14,1*
5		ТБ + СД2		90,8 ± 16,9*	117,8 ± 13,4*
6		ТБ		132,0 ± 5,5* p_{4-5} < 0,05	160,7 ± 4,7* $p_{а-б}$ < 0,01 $p_{4,5-6}$ < 0,05
7	α_1-АТ, г/л	ТБ + СД1	1,55 ± 0,02	1,97 ± 0,12*	2,21 ± 0,11*
8		ТБ + СД2		1,99 ± 0,08*	2,55 ± 0,09* $p_{а-б}$ < 0,01 p_{7-8} < 0,05
9		ТБ		1,86 ± 0,04*	2,53 ± 0,08* $p_{а-б}$ < 0,01 p_{7-9} < 0,05
10	Нр, г/л	ТБ + СД1	0,77 ± 0,05	1,44 ± 0,29*	2,06 ± 0,22*
11		ТБ + СД2		1,28 ± 0,11*	2,01 ± 0,14* $p_{а-б}$ < 0,01
12		ТБ		1,07 ± 0,10*	2,08 ± 0,12* $p_{а-б}$ < 0,01
13	Ф, г/л	ТБ + СД1	3,15 ± 0,13	2,67 ± 0,3	4,73 ± 0,12* $p_{а-б}$ < 0,01
14		ТБ + СД2		2,96 ± 0,19	4,23 ± 0,14* $p_{а-б}$ < 0,01 p_{13-14} < 0,01
15		ТБ		3,84 ± 0,12* $p_{13-14,15}$ < 0,01	4,85 ± 0,11* $p_{а-б}$ < 0,01 p_{14-15} < 0,01

провоспалительных эйкозаноидов [23]. Рост Ф не относится к ранним реакциям ССВО и возникает как основополагающий компонент гиперкоагуляционного сдвига в плазменной системе гемостаза, сопутствующего развитию ССВО [7, 8].

Сравнительный анализ показал, что при наличии сопутствующего СД у больных со свежим инфильтратино-пневмоническим вариантом течения туберкулеза легких и при массивной микобактериальной агрессии рост ранних защитных компонентов ССВО возникал реже (СРБ) и был выражен слабее (СРБ, SAA), чем у пациентов без данной сопутствующей патологии. Эта недостаточность ранней защитной реакции, инициируемой провоспалительными цитокинами (т. е. состоянием иммунной системы), могла быть одним из факторов, формирующих менее благоприятное течение туберкулеза легких у больных с сопутствующим СД.

При торпидно протекающих процессах ситуация выглядела противоположной. В группе сравнения показатели СРБ варьировали преимущественно в субклиническом интервале, тогда как у больных с сопутствующим СД умеренно превышали его. По-видимому, факт этот отражал большую активность торпидно протекающего туберкулезного процесса у больных с сопутствующей патологией и лежал в основе почти стопроцентного развития распада в туберкулемах у этих больных. Принципиально более значительная активность специфического воспаления у больных с сопутствующим СД при торпидно протекающих процессах способна была создавать предпосылки для менее благоприятной динамики процесса в условиях химиотерапии.

Более частое повышение уровня α_1-АТ и Нр у больных с сочетанной патологией отражало более существенные сдвиги в метаболическом статусе организма, что также могло служить самостоятельным фактором, отягчающим течение туберкулезного процесса и тормозящим процессы заживления у пациентов с сопутствующим СД.

Результаты исследования нутритивного статуса у больных сравниваемых групп представлены в табл. 4. Общепринятый показатель нутритивного статуса (ИМТ) оказался сниженным у 28,2% больных группы сравнения, вдвое реже – при СД1 и лишь в единичных случаях при СД2. Напротив, повышение ИМТ было нехарактерно для больных без сопутствующего СД и пациентов с СД1, но имело место почти у половины пациентов с СД2.

Несмотря на значительную частоту снижения ИМТ у больных без сопутствующего СД, концентрация ОБ у них в подавляющем большинстве случаев находилась в пределах нормы, тогда как при наличии сопутствующего СД (особенно СД1) в значительном числе наблюдений она была снижена.

Уровень ТТР – главный маркер белково-энергетической обеспеченности организма и катаболической потери белка в условиях стрессового гиперметаболизма [2, 21, 22, 25, 26, 28] – был снижен у 21,4% больных без сопутствующей патологии и вдвое чаще при обоих вариантах сопутствующего СД. При этом со стороны А – главного компонента в пуле сывороточных белков – сдвиги у больных с сочетанной патологией носили парадоксальный характер: в то время как в группе сравнения у ¼ пациентов отмечалось его вполне объяснимое снижение, у пациентов с сопутствующим СД оно отсутствовало, а в 4,4% наблюдений при СД1 и в 2,5 раза чаще при СД2 отмечался рост уровня циркулирующего А за пределы верхней границы интервала нормы.

Цифровые характеристики перечисленных параметров соответствовали их качественному анализу (табл. 5). ИМТ в среднем не выходил за пределы нормы у больных группы сравнения и при СД1, но достоверно превышал ее у пациентов с СД2. ОБ укладывался в пределы нормы в группе срав-

Таблица 4. **Частота различных отклонений в показателях нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД разных типов и без сопутствующей патологии (в %)**

Table 4. **Frequency of various abnormalities in nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with different types of diabetes and without this concurrent condition (%)**

Показатели	Характер отклонений								
	норма			снижение			повышение		
	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ	ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ИМТ	84,5	50,7 $p_{1-2} < 0,01$	67,2 $p_{1-3} < 0,02$	13,3	4,4	28,2 $p_{4-6} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,01$	2,2	44,9 $p_{7-8} < 0,01$	4,6 $p_{8-9} < 0,01$
ОБ	75,6	82,6	93,9 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,02$	24,4	17,4	6,1 $p_{4-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,05$	–	–	–
ТТР	55,6	49,3	78,6 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	44,4	47,8	21,4 $p_{4-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,01$	–	2,9	–
А	93,4	88,4	74,8 $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,02$	2,2	–	25,2 $p_{4-6} < 0,01$	4,4	11,6	–

***Таблица 5*. Средние значения и диапазон показателей нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД и без сопутствующей патологии (M ± *m* и амплитуда)**

***Table 5*. Average values and spread of nutritional status rates in pulmonary tuberculosis patients with different types of diabetes and without this concurrent condition (%)**

Показатели и единицы измерения	Норма	Сравниваемые группы		
		ТБ + СД1	ТБ + СД2	ТБ
		1	2	3
ИМТ, кг/м²	21,7 ± 0,3	20,60 ± 0,37	26,20 ± 0,59* $p_{1-2} < 0,01$	20,0 ± 0,1 $p_{2-3} < 0,01$
Амплитуда	18,5-25,0	15,4-25,4	16,4-38,5	14,2-31,3
Общий белок, г/л	75,0 ± 1,0	68,8 ± 0,9*	71,3 ± 0,7* $p_{1-2} < 0,05$	74,0 ± 0,3 $p_{1,2-3} < 0,01$
Амплитуда	65-85	56-81	59-85	58-85
Преальбумин, мг/дл	33,40 ± 1,08	18,6 ± 1,0*	20,7 ± 1,1*	26,0 ± 0,7* $p_{1,2-3} < 0,01$
Амплитуда	18,5-52,8	8,1-35,4	3,1-46,4	6,4-51,9
А, г/л	41,0 ± 0,7	41,9 ± 0,6	43,4 ± 0,5*	37,6 ± 0,3* $p_{1,2-3} < 0,01$
Амплитуда	34-48	32-51	35-53	20,3-49,8
А/Г коэффициент	1,35 ± 0,03	1,61 ± 0,07*	1,65 ± 0,05*	1,02 ± 0,10* $p_{1,2-3} < 0,01$
Амплитуда	1,2-1,5	0,83-2,60	0,9-2,9	0,4-2,1

нения, но был достоверно снижен у больных с СД обоих типов, особенно значительно при СД1. Снижение ТТР имело место во всех группах, но достоверно более значительно при СД обоих типов. Показатель А был ожидаемо снижен в группе сравнения, укладывался в пределы нормы при СД1 и превышал ее при СД2. Соотношение альбумин/глобулины (А/Г) оказалось сниженным у пациентов группы сравнения (что, в принципе, характерно для ССВО), но превышало нормальные значения при наличии сопутствующего СД обоих типов.

При анализе по отдельным формам туберкулеза тенденции оказались аналогичными: при сопоставлении с пациентами группы сравнения у больных с сопутствующим СД при всех формах заболевания отмечались более выраженные признаки белково-энергетической недостаточности (снижение ОБ и ТТР, особенно значительные при СД1) и противоположные изменения со стороны ИМТ и А, которые обнаруживали тенденцию к парадоксальному росту, особенно выраженную при СД2. Классический маркер ССВО – индекс А/Г – у больных с сопутствующим СД обоих типов не только не снижался по мере утяжеления процесса, но, напротив, увеличивался.

При обоих типах СД ОБ обнаруживал прямую связь с концентрацией сывороточного А (r = 0,32 и 0,378), но более тесную обратную зависимость от индекса А/Г (r = -0,56 и -0,521). Эти связи свидетельствовали, что у больных с сопутствующим СД в снижении ОБ доминирующую роль играло не снижение А (как это происходит при туберкулезе без СД), а угнетение синтеза глобулинов – широкого спектра белков, синтезируемых клетками печени и ретикулоэндотелиальной системы и обладающих как транспортными, так и защитными функциями в процессах противоинфекционной и противовоспалительной защиты (иммуноглобилины, интерлейкины и др.). Поэтому рост показателя А/Г на фоне нормальных или сниженных значений ОБ, по-видимому, отражал недостаточность гуморальных защитных реакций, т. е. наличие еще одного фактора, влияющего на особенности течения туберкулезного процесса у больных с сопутствующим СД.

У больных с сочетанной патологией сопоставление выраженности ССВО с нутритивным статусом показало, что ИМТ обнаруживал умеренную обратную зависимость лишь с такими показателями ССВО, как лейкоцитоз (при СД1 и СД2 r = -0,358 и -0,228 соответственно) и СОЭ (при СД1 r = -0,413). Напротив, уровень ТТР, служащий наиболее достоверным маркером белкового баланса, с показателями ССВО обнаруживал четкую отрицательную взаимосвязь. При СД1 коэффициенты корреляции ТТР с СРБ, SAA, α_1-АТ и лейкоцитозом составили соответственно -0,488; -0,226; -0,294 и -0,235, при СД2 – с СРБ, SAA , α_1-АТ и Hp r = -0,465; -0,379; -0,404 и -0,266, т. е. по мере нарастания ССВО нарастала и белковая недостаточность. При наличии отчетливой белковой недостаточности (т. е. потере мышечных белков) парадоксальная тенденция к увеличению ИМТ у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД была обусловлена нарастанием избыточных жировых отложений, а ИМТ не мог служить объективным индикатором нутритивного статуса организма.

Заключение

При свежих прогрессирующих процессах у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД мобилизация острофазных белков, обеспечивающих ранние реакции противоинфекционной защиты (СРБ, SAA), выражена слабее, чем у пациентов без сопутствующего СД, что является очевидным следствием недостаточной стимуляции их синтеза провоспалительными цитокинами (ИЛ-6). Напротив,

при торпидно протекающих процессах показатели СРБ и SAA у больных с сочетанной патологией повышены более значительно, чем у пациентов без сопутствующего СД, отражая большую активность либо прогрессирующий характер специфических изменений. Все эти особенности могут служить предпосылками для менее благоприятного течения туберкулеза легких у больных с сочетанной патологией и недостаточной эффективности химиотерапии. Реакция со стороны РОФ при впервые выявленных процессах и инфильтративно-пневмоническом варианте их течения оказывается более острой у пациентов с сопутствующим СД1 и более умеренной и замедленной при СД2.

Нутритивный статус у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД резко отличался от такового у пациентов без СД, у которых утяжелению процесса закономерно сопутствовали проявления нутритивной недостаточности в виде снижения ИМТ, А, ТТР и А/Г при нормальных значениях ОБ. У больных с сопутствующим СД в аналогичных условиях ИМТ не снижался, оставаясь в пределах нормы при СД1 и превышая ее примерно у половины пациентов с СД2. ОБ у больных с сопутствующим СД, в отличие от группы сравнения, снижался ниже нормальных значений, а ТТР снижался более значительно, чем в группе сравнения. Синхронное снижение ОБ и ТТР свидетельствовало о более глубокой, чем в группе сравнения, белковой недостаточности. При этом А и индекс А/Г у пациентов с сопутствующим СД парадоксально нарастали, т. е. падение ОБ у больных с сочетанной патологией обусловливалось не снижением А, а падением уровня глобулинов, представляющих широкий спектр белков, обладающих многочисленными не только транспортными, но и защитными функциями. Сдвиги, принципиально отличающие больных с сопутствующим СД от пациентов без СД (рост ИМТ, А, А/Г), были в гораздо большей степени выражены при СД2, а проявления белково-энергетической недостаточности (снижение ОБ и ТТР) – при СД1. Нехарактерный для больных туберкулезом рост ИМТ и уровня А у больных с сочетанной патологией определялся влиянием именно СД, часто сопровождаемого развитием избыточных жировых отложений и высоким уровнем циркулирующих неэстерифицированных жирных кислот, единственным транспортером для которых является А. Не исключено также, что на повышение уровня А оказывала влияние продолжительная инсулинотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комисарова О. Г. Сывороточный амилоидный белок А – его роль и участие в патологии органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 3-8.
2. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Транстиретин (преальбумин), его роль в норме и патологии // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 2. – С. 3-7.
3. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка // Клин.-лаб. диагн. – 2004. – № 11. – С. 16-18.
4. Верткин А. А., Магомедова А., Ястребова О. В. и др. Качественный анализ эндокринологической помощи пациентам сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблемы гипогликемических состояний // Consilium medicum. – 2012. –Т. 14, № 12. – С. 31-35.
5. Каминская Г. О. Альфа-1-антитрипсин, его физиологическая роль и участие в различных видах патологии (обзор литературы) // Новости медицины и мед. техники. – М., ВНИИМИ. – 1978. – № 8.
6. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 11. – С. 40-48.
7. Каминская Г. О., Мартынова Е. В., Серебряная Б. А. и др. Участие системы гемостаза в формировании синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 52-58.
8. Каминская Г. О., Серебряная Б. А., Мартынова Е. В., Мишин В. Ю. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 42-46.
9. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. – М., 2013. – 168 с.
10. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета // Вестник РГМУ. – 2015. – № 3. – С. 33-37.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komisarova O.G. Serum amyloid A - its role and involvement in respiratory disorders. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2011, no. 2. pp. 3-8. (In Russ.)
2. Abdullaev R.Yu., Komisarova O.G. Transthyretin (prealbumin), its role in health and pathology. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 2. pp. 3-7. (In Russ.)
3. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Highly sensitive testing techniques for C-reactive protein. *Clin. Lab. Diagn.*, 2004, no. 11. pp. 16-18. (In Russ.)
4. Vertkin A.A., Magomedova A., Yastrebova O.V.et al. Quality analysis of endocrinologic care for those suffering from type 2 diabetes on the out-patient basis respective the problem of hypoglycemic states. *Consilium Medicum.* 2012, vol. 14, no. 12, pp. 31-35. (In Russ.)
5. Kaminskaya G.O. Alpha-1-antitrypsin, its physiological role and involvement in the development of various types of pathology (literature review). *Novosti Meditsiny i Med. Techniki,* Moscow, VNIIMI 1978, no. 8.
6. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Martynova E.V. et al. Syndrome of system inflammatory response in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2009, no. 11. pp. 40-48. (In Russ.)
7. Kaminskaya G.O., Martynova E.V., Serebryanaya B.A. et al. Involvement of homeostasis systems in the formation of system inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2011, no. 2, pp. 52-58. (In Russ.)
8. Kaminskaya G.O., Serebryanaya B.A., Martynova E.V., Mishin V.Yu. Intravascular blood coagulation as a typical symptom of active pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.,* 1997, no. 3. pp. 42-46. (In Russ.)
9. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepekha L.N., Erokhin V.V. *Lekarstvennoustoychivy tuberkulyoz lyogkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitelnogo otveta.* [Drug resistant pulmonary tuberculosis under various intensiveness of systematic inflammatory response]. Moscow, 2013, 168 p.
10. Komissarova O.G., Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O., Abdullaev R.Yu., Vasilyeva I.A. Treatment efficiency of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance with concurrent diabetes of different types. *Vestnik RGMU,* 2015, no. 3. pp. 33-37. (In Russ.)

11. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М., 2007.

12. Титов В. Н., Близнюков О. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клин.-лаб. диагн. – 2004. – № 4. – С. 3-9.

13. Тодорико Л. Д. Пути реализации системного воспалительного ответа при распространенных формах туберкулеза легких // XXIII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов. – Казань, 2013. – С. 302.

14. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник РАМН. – 2004. – Т. 74, № 3. – С. 219-225.

15. Черных Н. А. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2004.

16. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 5-9.

17. Artl A., Marsche G., Lestavel S. et al. Role of serum amyloid A during metabolism in acute-phase HDL by macrophages //Arterioscler. Thromb. Vase Biol. – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 763-772.

18. Badolato R., Wang J. M., Murphy W. J. et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polynuclear leukocytes // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 180. – P. 203-209.

19. Bone R. C. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome : what we do and do not know about cytokine regulation // Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 153-172.

20. Christopher D., Mitra S., Sarojini J. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience an Indian tertiary care teaching hospital // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1. – P. s136.

21. Devakonda A., George L., Raoof S. et al. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients // Clin. Biochem. – 2008. – Vol. 41, № 14-15. – P. 1126-1130.

22. Furman M. P., Charney P., Mueller C. M. Hepatic proteins and nutrition assessment // J. Am. Diet. Assoc. – 2004. – Vol. 104, № 8. – P. 1258-1264.

23. Grange J. M., Karjito T., Beck J. S. et al. Haptoglobin: an immunoregulatory role in tuberculosis? // Tubercle. – 1985. – Vol. 66, № 1. – P. 41-47.

24. Harries A. D. TB-diabetes collaborative activities – from evidence to action // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1.- P. s5.

25. Ingelbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional indications // Annu. Rev. Nutr. – 1994. – Vol. 11. – P. 495-533.

26. Ingenbleek Y., Young V. R. Significance of transthyretin in protein metabolism // Clin. Chem. Lab. Med. – 2002. – Vol. 40, № 12. – P. 1281-1291.

27. Koesoemadinata R., McAllister S., Livia R. et al. Tuberculosis infection among diabetes mellitus patients in Hasan Sadikin Hospital, Bandung, Indonesia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1. – P. s239-s240.

28. Myron Johnson A., Merlini G., Sheldon J., Ichikara K. Clinical indications for plasma protein assays : transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 419-426.

29. Niazi A. Kh., Kalra S. Diabetes and tuberculosis : a review of the role of optimal glycemic control // J. Diabetes and Metabolic Disprders. – 2012. – Vol. 11. – P. 28.

30. van der Oever J. A. M., Reterman H. G., Nurmohamed M. T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // Mediat. Inflammation. – 2010. – doi: 10.1155/2010/792393

31. Pan S.-C., Ku C.-C., Fang C. T., Lin H.-H. The impact of diabetes on the control of tuberculosis in high tuberculosis burden countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1. – P. s239.

32. Reinhoff H. Y., Huang J. H., Li X. X., Liano W. S. Molecular and cellular biology of serum amyloid A // Mol. Biol. Med. – 1990. – Vol. 7, № 3. – P. 287-298.

33. Ruslami R., Ugarte-Gil C., Walzl G. et al. TANDEM fields studies on TB and diabetes mellitus in Peru, South Africa, Romania and Indonesia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1. – P. s6.

34. Sufferidini A. F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response //J. Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 19, № 4. – P. 203-214.

35. Van Crevel R., Beiger M., Ottenhoff T. H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 11, suppl. 1. – P. s5.

11. Smurova T.F., Kovaleva S.I. *Tuberkulez i sakharny diabet.* [Tuberculosis and diabetes]. Moscow, 2007.

12. Titov V.N., Bliznyukov O.P. C-reactive protein: physical and chemical properties, detection techniques and diagnostic value. *Clin. Lab. Diagn.,* 2004, no. 4. pp. 3-9. (In Russ.)

13. Todoriko L.D. Manifestations of system inflammatory response in disseminated forms of pulmonary tuberculosis. *XVIII Natsionalny Kongress po boleznyam organov dykhaniya. Sbornik trudov.* [XVIII National Congress on Respiratory Diseases. Abst. Book]. Kazan, 2013, pp. 302.

14. Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Yurchenko L.N. System inflammation – myth or reality? *Vestnik RAMN,* 2004, vol. 74, no. 3, pp. 219-225. (In Russ.)

15. Chernykh N.A. *Effektivnost intensivnoy khimioterapii tuberkuleza legkikh u bolnykh sakharnym diabetom. Avtoref. diss. kand. med. nauk.* [Efficiency of intensive chemotherapy of pulmonary tuberculosis with concurrent diabetes. Cand. Diss.]. Moscow, 2004,

16. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Diabetes of type 2: is it easy to prevent it and can it be cured? *Consilium Medicum.* 2012, vol. 14, no. 12, pp. 5-9. (In Russ.)

17. Artl A., Marsche G., Lestavel S. et al. Role of serum amyloid A during metabolism in acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler.Thromb.Vase Biol.*, 2000, vol. 20, no. 3, pp. 763-772.

18. Badolato R., Wang J.M., Murphy W.J. et al. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion and tissue infiltration of monocytes and polynuclear leukocytes. *J. Exp. Med.*, 1994, vol. 180, pp. 203-209.

19. Bone R.C. Towards a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome : what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.*, 1996, vol. 24, no. 1, pp. 153-172.

20. Christopher D., Mitra S., Sarojini J. et al. Burden of diabetes among patients with tuberculosis: ten-year experience an Indian tertiary care teaching hospital. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s136.

21. Devakonda A., George L., Raoof S. et al. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clin. Biochem.*, 2008, vol. 41, no. 14-15, pp. 1126-1130.

22. Furman M.P., Charney P., Mueller C.M. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J. Am., Diet. Assoc.*, 2004, vol. 104, no. 8, pp. 1258-1264.

23. Grange J.M., Karjito T., Beck J.S. et al. Haptoglobin: an immunoregulatory role in tuberculosis? *Tubercle*, 1985, vol. 66, no. 1, pp. 41-47.

24. Harries A.D. TB-diabetes collaborative activities - from evidence to action. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s5.

25. Ingelbleek Y., Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional indications. *Annu. Rev. Nutr.*, 1994, vol. 11, pp. 495-533.

26. Ingenbleek Y., Young V.R. Significance of transthyretin in protein metabolism. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2002, vol. 40, no. 12, pp. 1281-1291.

27. Koesoemadinata R., McAllister S., Livia R. et al. Tuberculosis infection among diabetes mellitus patients in Hasan Sadikin Hospital, Bandung, Indonesia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s239-s240.

28. Myron Johnson A., Merlini G., Sheldon J., Ichikara K. Clinical indications for plasma protein assays : transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2007, vol. 45, no. 3, pp. 419-426.

29. Niazi A. Kh., Kalra S. Diabetes and tuberculosis : a review of the role of optimal glycemic control. *J. Diabetes and Metabolic Disorders,* 2012, vol. 11, pp. 28.

30. van der Oever J.A.M., Reterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus. *Mediat. Inflammation,* 2010, doi: 10.1155/2010/792393

31. Pan S.C., Ku C.C., Fang C.T., Lin H.H. The impact of diabetes on the control of tuberculosis in high tuberculosis burden countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s239.

32. Reinhoff H.Y., Huang J.H., Li X.X., Liano W.S. Molecular and cellular biology of serum amyloid A. *Mol. Biol. Med.*, 1990, vol. 7, no. 3, pp. 287-298.

33. Ruslami R., Ugarte-Gil C., Walzl G. et al. TANDEM fields studies on TB and diabetes mellitus in Peru, South Africa, Romania and Indonesia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s6.

34. Sufferidini A.F., Fantuzzi G., Badolato R. et al. New insight into the biology of acute phase response. *J. Clin. Immunol.*, 1999, vol. 19, no. 4, pp. 203-214.

35. Van Crevel R., Beiger M., Ottenhoff T.H. et al. Possible mechanisms underlying increased susceptibility of diabetes patients to TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.,* 2014, vol. 18, no. 11, suppl. 1, pp. s5.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Каминская Галина Ошеровна
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: g.kamin @ yandex.ru

Абдуллаев Ризван Юсифович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией биохимии,
ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии.
Тел./факс: 8 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна
доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
Тел./факс: 8 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Поступила 12.12.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.

Galina O. Kaminskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Pathologic Anatomy,
Cellular Biology and Biochemistry Department.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
E-mail: g.kamin @ yandex.ru

Rizvan Yu. Abdullaev
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Biochemical Laboratory,
Leading Researcher of Department for Pathoanatomy,
Cellular Biology and Biochemistry.
Phone/Fax: +7 (499) 748-30-23.
E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.
Phone/Fax: +7 (499) 785-90-60.
E-mail: okriz@rambler.ru

Submitted as of 12.12.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-24-002.5-06:616.89 **DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-41-47**

ЛИЧНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ КОНТАКТА С ИСТОЧНИКОМ ИНФЕКЦИИ

Н. В. ЗОЛОТОВА, А. А. АХТЯМОВА, В. В. СТРЕЛЬЦОВ, Г. В. БАРАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, Н. В. ЮХИМЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Проведено сравнительное изучение личностных особенностей 296 детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции и с неустановленным контактом. У детей из здорового окружения выявляли психическую напряженность, низкий самоконтроль, недостаточное развитие социальных навыков взаимодействия, что обусловливает нарушение межличностных отношений и проблемное личностное развитие. Для детей из семейных очагов характерна оценочно-морализаторская позиция по отношению к окружающим, формирование которой детерминировано патологическими стереотипами отношений в родительской семье. Подростки с неустановленным контактом отличались контрастным сочетанием преморбидных личностных установок, что имеет этиологическое значение в развитии пограничных невротических состояний. У подростков из семейно-родственных очагов был диагностирован более высокий уровень деструктивного реагирования в межличностных отношениях. Выявленные личностные характеристики рассматриваются в качестве психологических факторов, детерминирующих на преморбидном этапе гиперактивацию адаптационных систем и последующее развитие структурно-функциональных нарушений в различных системах организма, а также оказывающих влияние на течение туберкулезного процесса.

Ключевые слова: детский туберкулез, личностные характеристики, психологические стрессогенные факторы

Для цитирования: Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Стрельцов В. В., Баранова Г. В., Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В. Личностные характеристики детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, при наличии и отсутствии контакта с источником инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 41-47. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-41-47

PERSONAL FEATURES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS ILL WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS EXPOSED AND NOT EXPOSED TO THE SOURCE OF INFECTION

N. V. ZOLOTOVA, A. A. AKHTYAMOVA, V. V. STRELTSOV, G. V. BARANOVA, E. S. OVSYANKINA, N. V. YUKHIMENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Specific personal features of 296 children and adolescents exposed to tuberculosis and those with unidentified exposure were comparatively analyzed. Children with unidentified exposure demonstrated psychic tension, poor self-control, poorly developed social communication skills which determined disruptive interpersonal relations and uneasy personal growth. Children exposed to tuberculosis in their families were characterized by judging didactive position towards their neighbors which was formed by dysfunctional patterns of relations in their parental families. Adolescent with unidentified exposure manifested the contrast combination of pre-morbid personal attitudes which had certain etiologic contribution to the development of borderline neurotic states. The higher level of destructive reactions in the interpersonal communication was observed in the adolescents exposed to tuberculosis in their families. Identified personal features are considered to be psychological factors determining the hyperactivation of adaptive systems at the pre-morbid state and consequent development of structural functional disorders in various systems of the host, as well as providing impact on the course of tuberculosis.

Key words: tuberculosis in children, personal features, psychological stress-producing factors

For citations: Zolotova N. V., Akhtyamova A. A., Streltsov V. V., Baranova G. V., Ovsyankina E. S., Yukhimenko N. V. Personal features of children and adolescents ill with respiratory tuberculosis exposed and not exposed to the source of infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 41-47. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-41-47

В соответствии с существующими представлениями эпидемический фактор – контакт с больным туберкулезом – является определяющим в инфицировании микобактериями туберкулеза (МБТ) и последующем развитии туберкулеза органов дыхания (ТОД) у детей и подростков [1, 11]. Приводимые в многочисленных публикациях данные, свидетельствующие о более высокой заболеваемости детей различного возраста в условиях тесного бытового контакта с источником туберкулезной инфекции, весьма убедительны. Меньшее внимание уделяется оценке факторов риска инфицирования и заболевания туберкулезом у детей с неустановленным контактом. При этом нельзя не обратить внимания на данные литературы, согласно которым число детей с латентной туберкулезной инфекцией без установленного контакта составляет более 60% [9], среди детей с активными формами заболевания контакт с источником обнаруживался менее чем в половине случаев [13]. Высокую вероятность заболевания ТОД у детей из здорового окружения могут определять не только традиционно обозначаемые в качестве факторов риска социальные проблемы семьи, но также снижение неспецифической защиты организма [11], хотя и понимаемое в довольно узком контексте, как обусловленное наличием хронической соматической патологии [13].

Следует признать, что уязвимость организма к туберкулезной инфекции обусловлена не столько непосредственным контактом с бактериовыделите-

лем и наличием возбудителя заболевания в организме, сколько состоянием иммунной системы, дисрегуляция которой облегчает развитие туберкулезной инфекции, а также способствует ее более тяжелому течению [16]. С позиций теории общего адаптационного синдрома нарушения иммунного гомеостаза и снижение различных форм резистентности макроорганизма может определяться функциональным состоянием адаптационных (стресс-реализующих) систем [10, 12]. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-кортикоидной и симпатоадреналовой систем, обусловленная различными стрессорными воздействиями, сопровождается системными нарушениями в организме (в частности, альтерацией тканей внутренних органов и развитием соматической патологии, а также угнетением функциональной активности клеток системы иммунитета), трансформируясь таким образом из звена адаптации в звено патогенеза многих, в том числе инфекционных заболеваний [4, 5, 8, 10].

Хорошо известный механизм межклеточных взаимодействий, охватывающий нейроэндокринную и вегетативную системы с высшими структурами центральной нервной системы, лежащими в основе эмоциональных, когнитивных, поведенческих реакций, со всей очевидностью обусловливает необходимость изучения вопроса о патогенетическом влиянии совокупности психологических факторов на пролонгирование стадии тревоги и преморбидную активацию стресс-реализующих систем [4, 5]. Актуальность подобных исследований в детской фтизиатрии подчеркивается и рассмотрением определенных возрастных периодов в качестве самостоятельных факторов риска развития психосоматической дезадаптации, что связано с особенностями развития психики на этапах онтогенеза [2, 6, 7, 14].

Цель исследования: сравнительное изучение личностных особенностей детей с ТОД из очагов туберкулезной инфекции и с неустановленным контактом с больным туберкулезом.

Материалы и методы

Психологические характеристики с учетом эпидемических факторов заболевания изучены у 296 детей и подростков, больных ТОД. Распределение пациентов по возрастно-половому составу представлено в табл. 1, по клиническим формам заболевания – в табл. 2. Контакт с больным туберкулезом не был установлен у 45 (43,7%) детей и 96 (49,7%) подростков. В очагах туберкулезной инфекции значительно преобладал постоянный семейно-родственный контакт – у 42 (72,4%) детей и 68 (70,1%) подростков. Данные о бактериовыделении у источника инфекции были известны в 86 (55,5%) случаях, из них сведения о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции имелись в 74 (86%) случаях (табл. 3).

Таблица 1. **Распределение пациентов по возрастному и половому составу**

Table 1. **Breakdown of patients as per age and gender**

Группы больных	Число пациентов					
	по всей группе		дети 9-12 лет		подростки 13-17 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Девочки	183	61,8	62	60,2	121	62,7
Мальчики	113	38,2	41	39,8	72	37,3
Всего	296	100	103	100	193	100

Таблица 2. **Распределение пациентов по клиническим формам заболевания**

Table 2. **Breakdown of patients as per clinical forms of tuberculosis**

Клинические формы туберкулеза	Число пациентов					
	по всей группе		дети 9-12 лет		подростки 13-17 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	67	22,6	49	47,6	18	9,3
Первичный туберкулезный комплекс	4	1,4	4	3,9	-	-
Инфильтративный туберкулез	97	32,8	8	7,8	89	46,0
Очаговый туберкулез	82	27,7	35	34,0	47	24,4
Туберкулема	14	4,7	1	1,0	13	6,7
Диссеминированный туберкулез	14	4,7	2	1,9	12	6,2
Фиброзно-кавернозный туберкулез	8	2,7	–	–	8	4,2
Цирротический туберкулез	1	0,3	–	–	1	0,5
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	2	0,7	1	1,0	1	0,5
Казеозная пневмония	3	1,0	1	1,0	2	1,1

По данным тестов на лекарственную чувствительность МБТ, чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам была сохранена у 21 (28%) источника инфекции, устойчивость МБТ определялась в 53 (72%) случаях. В спектре лекарственной устойчивости преобладала множественная и широкая лекарственная устойчивость – по 62,3 и 24,5% случаев соответственно. По основным социальным характеристикам семьи в очагах туберкулезной инфекции и без установленного контакта достоверно не различались, при этом можно отметить достоверно более молодой возраст родителей в эпидемических очагах (табл. 4).

Сравнительное изучение психологических характеристик проводили между группами пациентов из постоянного семейно-родственного контакта и с неустановленным контактом с источником инфекции до начала специфической терапии. В анализе также использовали данные 127 здоровых, неинфицированных учащихся общеобразовательной школы г. Москвы: 40 детей (9-12 лет) и 87 подростков. В исследовании применяли адаптированные для

Таблица 3. **Характеристики очагов туберкулезной инфекции, в которых проживали дети и подростки, больные ТОД**

Table 3. **Characteristics of tuberculous infection foci where children and adolescent ill with respiratory tuberculosis lived**

Очаги туберкулезной инфекции	Число детей		Характеристика					
			наличие МБТ		устойчивость МБТ		очаг смерти	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Семейно-родственный постоянный	110	71,0	68	79,1	43	81,1	38	76,0
Семейный и родственный эпизодический	32	20,6	16	18,6	9	17,0	9	18,0
Квартирный	8	5,2	2	2,3	1	1,9	3	6,0
В классе	3	1,9	–	–	–	–	–	–
Случайный	2	1,3	–	–	–	–	–	–
Всего	155	100	86	100	53	100	50	100

Таблица 4. **Основные социальные характеристики семей, в которых проживали дети и подростки, больные ТОД**

Table 4. **Main social parameters of the families where children and adolescent ill with respiratory tuberculosis lived**

Характеристики	Очаг туберкулезной инфекции (%)	Без установленного контакта (%)
Полная семья	53,1	65,8
Неполная семья	34,6	28,9
Семья опекунов	12,3	5,3
Асоциальный образ жизни родителей	8,6	5,3
Низкий ежемесячный доход	11,0	7,5
Удовлетворительный ежемесячный доход	31,5	28,4
Средний ежемесячный доход	38,4	38,8
Высокий ежемесячный доход	19,2	25,4
Средний возраст матерей	36,9 ± 4,9***	40,3 ± 4,9***
Средний возраст отцов	40,5 ± 6,9*	43,6 ± 6,0*

Примечание: здесь и далее достоверность межгрупповых различий обозначена * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

соответствующего возраста личностный опросник Р. Кеттелла, опросник форм агрессии А. Басса и А. Дарки. В статистическом анализе использовали параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента для независимых выборок), а также точный критерий Фишера, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ психологических данных позволил установить некоторые достоверные различия в эмоционально-личностных характеристиках и особенностях социального поведения между детьми из семейных очагов и с неустановленным контактом с источником инфекции, а также их соматически здоровыми сверстниками.

Более чем у половины (52%) пациентов 9-12 лет без установленного контакта с источником инфекции диагностировали оценки у высокого полюса фактора Q_4 («Фрустрированность»). Полученные результаты свидетельствуют о выраженности у данных пациентов беспокойства, нетерпеливости, раздражительности, нереализованных побуждений и притязаний и в целом – психического напряжения, обусловленного высокой мотивацией достижений. Наличие подобных личностных особенностей у детей рассматривается специалистами в качестве предрасполагающих к развитию различных соматических нарушений [2, 5]. Неслучайно в группе соматически здоровых, неинфицированных детей высокие оценки по фактору Q_4 встречались достоверно реже – в 32% случаях ($p < 0,05$). Дети с ТОД с неустановленным контактом достоверно отличались от здоровых детей более низким самоконтролем собственных эмоций и поведения. Так, оценки у низкого полюса фактора Q_3 «Импульсивность» встречались среди 41% пациентов без контакта и только у 18% соматически здоровых детей ($p < 0,05$). Противоположные оценки по указанному фактору, свидетельствующие о достаточной социальной приспособленности и волевом контроле (полюс «Контроль желаний»), достоверно преобладали у соматически здоровых детей по сравнению с пациентами без контакта – по 49,0 и 20,7% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Дети с ТОД без установленного контакта имели более выраженную склонность к самоутверждению, независимости, доминированию по сравнению с детьми из семейно-родственного контакта и достоверно не отличались по указанным проявлениям от здоровых детей. Так, высокие оценки по фактору E («Настойчивость») встречались у пациентов без контакта и здоровых детей в 34,5 и 30,8% случаев соответственно, у пациентов из семейно-родственного контакта достоверно реже – в 14% случаев ($p < 0,05$). Однако, учитывая свойственные детям с неустановленным контактом особенности волевой регуляции поведения, можно заключить, что потребность в самоутверждении и лидерские тенденции у таких детей остаются в их преморбидном периоде нереализованными в связи с недостаточным развитием навыков социального взаимодействия в отличие от здоровых детей. Недостаточное развитие необходимых социальных навыков взаимодействия обусловливает конфликтные межличностные отношения со сверстниками, недостаток необходимого

для психологического развития ребенка чувства признания и принятия ближайшим окружением, т. е. проблемный опыт становления его личности.

Пациентов из очагов туберкулезной инфекции отличали психологические особенности, обозначаемые как нормативность поведения (высокий полюс фактора G: 57% случаев, среди детей без контакта – 27% случаев) ($p < 0,05$). Дети с подобной нормативностью поведения стремятся производить приятное впечатление на окружающих, склонны идеализировать себя и свои межличностные отношения. Отличаясь высокой ориентированностью в общепринятых моральных нормах, такие дети обладают заостренным чувством справедливости и испытывают трудности в установлении компромиссов. При этом носитель указанных качеств не столько сам исполнителен в отношении моральных норм, сколько с их позиций стремится оценивать поступки окружающих. Принципиально важно отметить, что приведенное клинико-психологическое содержание нормативности, свойственной детям из постоянного семейного контакта, максимально соответствует одной из основных мишеней психотерапевтической работы со взрослым контингентом, которую обозначаем как судейскую позицию [15].

Сопоставление характеристик детей из очагов с учетом лекарственной устойчивости МБТ позволило обнаружить некоторые яркие достоверные различия, несмотря на небольшую численность сравниваемых подгрупп. Так, у детей из очагов туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя достоверно чаще диагностировали проявления эмоциональной возбудимости, повышенной реактивности (высокий полюс фактора D), а также черты беспечности, самонадеянности, склонность к риску и импульсивному поведению (высокий полюс фактора F. В очагах туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя достоверно преобладали эмоционально уравновешенные дети (низкий полюс фактора D), проявляющие рассудительность и осторожность в поведении (низкий полюс фактора F) (табл. 5).

В ходе сравнительного анализа психологических особенностей подростков из очагов туберкулезной инфекции и без установленного контакта, а также их здоровых сверстников получены достоверные различия. Все подростки, больные ТОД, достоверно отличались от здоровых подростков более высокой эмоциональной сензитивностью, подверженностью влияниям среды, зависимостью от других (высокий полюс фактора I «Чувствительность») (табл. 6). Как известно, эмоциональная чувствительность является основным преморбидным радикалом формирования невротических состояний, способствует нарушению межличностных отношений и социально-психологической дезадаптации [14]. Среди форм деструктивного реагирования среди подростков с ТОД чаще диагностировали субъективно-недоверчивое отношение к окружающему (шкала «Подозрительность»), проявления аутоагрессии (шкала «Чувство вины») (табл. 7). Характерной для подростков с ТОД является также диссоциация поведенческих и вегетативных компонентов эмоциональных пере-

Таблица 5. **Распределение оценок по факторам личностного опросника Р. Кеттелла среди детей из очагов с различной чувствительностью МБТ**

Table 5. **Distribution of scores as per Cettell's Sixteen Personality Factor Questionnaire in children with various sensitivity of tuberculous mycobacteria**

Личностные характеристики	Число детей (%)	
	Очаг с ЛУ МБТ	Очаг с ЛЧ МБТ
Фактор D «Эмоциональная возбудимость»	60,0*	17,0*
Фактор D «Эмоциональная сдержанность»	27,0*	67,0*
Фактор F «Беспечность»	60,0**	–
Фактор F «Озабоченность»	67,0**	100,0**

Таблица 6. **Распределение оценок по факторам личностного опросника Р. Кеттелла среди больных ТОД и соматически здоровых подростков**

Table 6. **Distribution of scores as per Cettell's Sixteen Personality Factor Questionnaire in adolescents ill with respiratory tuberculosis and those healthy**

Личностные характеристики	Число подростков (%)		
	без контакта	из очага инфекции	соматически здоровые
Фактор I «Чувствительность»	67,4[а]	56,3[а]	36,0
Фактор G «Высокая нормативность»	56,0[а]	46,3	33,3
Фактор A «Сердечность»	68,5[б]	46,3[а]	75,0
Фактор A «Обособленность»	23,6[б]	36,3[а]	16,7
Фактор H «Социальная смелость»	58,4[б]	45,0[а]	61,1

Примечание: здесь и далее достоверность межгрупповых различий обозначена а – в сравнении с данными соматически здоровых подростков, б – в сравнении с данными пациентов из семейных очагов ($p < 0,05$).

Таблица 7. **Распределение оценок по формам агрессии опросника А. Басса – А. Дарки среди больных ТОД и соматически здоровых подростков**

Table 7. **Distribution of scores as per Buss – Durkee Hostility Inventory in adolescents ill with respiratory tuberculosis and those healthy**

Формы агрессии	Число подростков (%)		
	без контакта	из очага инфекции	соматически здоровые
Физическая агрессия	36,7[аб]	56,4	57,5
Вербальная агрессия	32,9[аб]	48,7[а]	63,2
Косвенная агрессия	30,4[а]	34,6[а]	54,0
Подозрительность	35,4[а]	37,2[а]	21,8
Обида	26,6[б]	43,6[а]	23,0
Чувство вины	64,6[а]	67,9[а]	51,7
Высокий индекс агрессивности	21,5[аб]	43,6	51,7
Высокий индекс враждебности	27,8[аб]	39,7[а]	17,2

живаний [11], так как в затруднительных или конфликтных ситуациях подростки ограничены в возможности проявления своих негативных эмоций как в косвенных формах (шкала «Косвенная агрессия»), так и через прямые словесные обращения к другим людям (шкала «Вербальная агрессия»).

Качественный анализ ответов на утверждения, составляющие опросник форм агрессии, позволил выявить различную чувствительность определенных утверждений среди соматически здоровых и больных ТОД подростков, что способствовало уточнению клинико-психологической характеристики последних. Так, пациенты достоверно чаще относили к себе следующие утверждения:

- Даже если я злюсь, я не прибегаю к «сильным» выражениям (56% случаев, здоровые сверстники – 41% случаев; $p < 0,05$).

- Я не умею поставить человека на место, даже если он этого заслуживает (35,0% случаев, здоровые сверстники – 16% случаев; $p < 0,01$).

- Я лучше соглашусь, чем стану спорить (35,0% случаев, здоровые сверстники – 24% случаев; $p < 0,05$).

- Я думаю, что многие люди не любят меня (39,3% случаев, здоровые сверстники – 19,5% случаев; $p < 0,01$).

- Иногда мне кажется, что надо мной смеются (44,5% случаев; здоровые сверстники – 33,3% случаев; $p < 0,05$).

- Меня угнетает, что я мало делаю для своих родителей (63,0% случаев, здоровые сверстники – 48,3% случаев; $p < 0,05$).

– Я делаю много такого, о чем впоследствии сожалею (57% случаев, здоровые сверстники – 44,8% случаев; $p < 0,05$).

Подростков с неустановленным контактом отличали от здоровых сверстников более высокая нормативность поведения и соответствующая оценочно-моралиаторская позиция по отношению к окружающим (высокий полюс фактора G) (табл. 6). Указанные личностные особенности сочетались с выраженными трудностями открытого проявления и вербализации своих отрицательных эмоций (шкалы «Вербальная агрессия», «Физическая агрессия», индекс агрессивности) (табл. 7). Учитывая особенную чувствительность подросткового возраста к различного рода нарушениям отношений, подобную ситуацию рассогласования между субъективным представлением о до́лжном и реальным поведением окружающих в условиях социально детерминированных взаимодействий необходимо рассматривать как качественно сложную форму интра- и интерпсихического конфликта для подростка. Указанный конфликт приобретает хронический стрессогенный характер, поскольку ближайшее окружение неизбежно провоцирует его актуализацию, и является субъективно безвыходным, так как ответная поведенческая реакция оказывается невозможной или ограниченной.

Подобное торможение внешних компонентов эмоциональных переживаний, как известно, сопровождается активацией нейроэндокринной оси и усиленным стресс-синдромом [10]. К проявлениям указанного синдрома специалисты, в частности, относят увеличение концентрации в крови глюкокортикоидов и перераспределение лимфоцитов – основной механизм, через который стрессовые воздействия (не только внешние, но и внутренние, обусловленные психическим напряжением) потенцируют развитие иммуносупрессии [8]. Подтверждением этипатогенетического значения нормативности поведения у подростков является и связь указанного качества с распространенностью туберкулезного процесса [3].

В семейных очагах достоверно реже встречались открытые, доброжелательные и готовые к сотрудничеству подростки (высокий полюс фактора A), а также непринужденные и уверенные в социальном взаимодействии (высокий полюс фактора H) (табл. 6). Более трети подростков в данной группе отличались замкнутостью, отсутствием интуиции в межличностных отношениях, проявлениями негативизма и эгоцентризма в поведении, более низким уровнем социальной приспособленности в целом (низкий полюс фактора A). В межличностных отношениях такие подростки склонны испытывать отрицательно окрашенные эмоции, которые обусловлены субъективной оценкой воспринимаемого как несправедливо причиненного им огорчения, оскорбления и т. п. окружающими (шкала «Обида»). Указанные особенности реагирования, наряду с достоверно более высокой подозрительностью, обусловливали более выраженную враждебность подростков из эпидемических семейных очагов по сравнению со здоровыми подростками, а также пациентами без установленного контакта (табл. 7). Очевидно, что личностно-обусловленные формы деструктивного реагирования на преморбидном этапе оказывают мощное стрессорное воздействие на адаптационные системы. На фоне заболевания подобные стереотипы поведения способствуют формированию в организме пациента патологической дистресс-реакции, что повышает вероятность развития распространенных процессов [3], а также прогрессирующих форм туберкулеза легких [4].

Непосредственное влияние на состояние психического и физического здоровья, а также качество социальной адаптации ребенка оказывает система эмоциональных взаимодействий родительской семьи. Воздействие неправильного воспитания оказывается наиболее патогенным именно в подростковом возрасте, когда формируются базовые потребности данного периода развития – потребности в автономии, уважении, самоопределении, достижении наряду с потребностью в поддержке и присоединении. В результате изучения особенностей восприятия подростками личностных характеристик своих родителей получены достоверные различия в особенностях воспитательного стиля матерей в семейных очагах с различной лекарственной чувствительностью МБТ. Количество случаев заболевания туберкулезом мате-

ри в очагах с наличием устойчивости и с сохраненной чувствительностью не различалось. Характеристиками воспитательного влияния матерей в очагах с наличием лекарственной устойчивости МБТ являлись:

- негативно-враждебный стиль общения (24% случаев, в очагах туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя в 100% случаев не диагностировался; $p < 0,01$).
- непоследовательные и резко изменчивые формы воспитательных проявлений (43% случаев; в очагах туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя в 100% случаев не диагностировались; $p < 0,01$).

В семейных очагах туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя детско-родительские отношения были более благополучными и в 91% случаев характеризовались наличием эмоциональной близости с матерью (в очаге с лекарственной устойчивостью – 41% случаев, $p < 0,01$).

Заключение

Исследование позволило уточнить особенности эмоциональной дезадаптации у больных ТОД детей и подростков с наличием и неустановленным контактом. У детей из здорового окружения выявляли психическую напряженность, низкий самоконтроль, недостаточное развитие социальных навыков взаимодействия. Недостаточное развитие необходимых социальных навыков взаимодействия сопровождается фрустрацией базовых психологических потребностей ребенка (в частности, потребности в признании и принятии ближайшим окружением), что обусловливает нарушение межличностных отношений и проблемный опыт личностного развития. Для детей из семейных очагов характерна оценочно-морализаторская позиция по отношению к окружающим, формирование которой детерминировано патологическими стереотипами отношений в родительской семье.

Нормативность поведения, выявляемая у подростков, обусловлена особенностями их собственной социализации и в большей степени характеризовала пациентов с неустановленным контактом. Также подростки с неустановленным контактом отличались контрастным сочетанием преморбидных личностных установок (сензитивность и гиперсоциализация, индивидуализм и сотрудничество), которое имеет этиологическое значение в развитии пограничных невротических состояний и эмоциональной дезадаптации в целом. У подростков из семейно-родственных очагов диагностирован более высокий уровень деструктивного реагирования в межличностных отношениях. В очагах с наличием лекарственной устойчивости установлены дисфункциональные стили воспитательных стратегий со стороны матери.

Выявленные в исследовании личностные характеристики детей и подростков рассматриваются в качестве психологических факторов, детерминирующих на преморбидном этапе гиперактивацию адаптационных систем и последующее развитие структурно-функциональных нарушений в различных системах организма, а также оказывающих влияние на течение туберкулезного процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 19-24.
2. Антропов Ю. Ф., Шевченко Ю. С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. – М., 2000. – 320 с.
3. Ахтямова А. А., Золотова Н. В., Стрельцов В. В. и др. Психологические особенности больных туберкулезом органов дыхания подростков с различными характеристиками заболевания // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 1. – С. 10-14.
4. Васильева Л. С., Филиппова Т. П. Дистресс в патогенезе прогрессирующих форм туберкулеза легких // Бюллетень Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд. РАМН. – 2006. – № 6. – С. 202-208.
5. Васильева Л. С., Филиппова Т. П. Клинические варианты течения туберкулеза легких как проявление адаптационных реакций организма в условиях различных эпидемиологических периодов // Сиб. мед. журнал. – 2006. – № 9. – С. 5-11.
6. Захаров А. И. Психотерапия неврозов у детей и подростков. – М., 1982. – 216 с.
7. Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Стрельцов В. В., Баранова Г. В. Туберкулез органов дыхания у детей и подростков: изучение патогенетически значимых психологических механизмов // Сиб. психол. журнал. – 2015. – № 57. – С. 129-140.
8. Киселева Н. М., Кузьменко Л. Г., Нкане Нкоза М. М. Стресс и лимфоциты // Педиатрия. – 2012. – № 1. – С. 137-143.
9. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Ананьев С. М. и др. Прогностические факторы развития туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 6. – С. 14-19.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M. Tuberculous infection focus and its effect on tuberculosis development in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 1. pp. 19-24. (In Russ.)
2. Antropov Yu.F., SHevchenko Yu.S. *Psikhosomaticheskie rasstrojstva i patologicheskie privychnye deystviya u detey i podrostkov.* [Psychosomatic disturbances and pathologic habitual activities in children and adolescents]. Moscow, 2000, 320 p.
3. Akhtyamova A.A., Zolotova N.V., Streltsov V.V. et al. Specific psychological features of adolescents suffering from respiratory tuberculosis with various parameters of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, no. 1. pp. 10-14. (In Russ.)
4. Vasilieva L.S., Filippova T.P. Distress in the pathogenesis of progressing forms of pulmonary tuberculosis. B*ull. Vost.-Sib. Nauch. Tsentra SO RAMN,* 2006, no. 6. pp. 202-208. (In Russ.)
5. Vasilieva L.S., Filippova T.P. Clinical variants of pulmonary tuberculosis as manifestations of adaptive reactions of the host during various epidemiological periods. *Sib. Med. Journal,* 2006, no. 9. pp. 5-11. (In Russ.)
6. Zakharov A.I. *Psykhoterapiya nevrozov u detei i podrostkov.* [Psychological therapy of neurosis in children and adolescents]. Moscow, 1982, 216 p.
7. Zolotova N.V., Akhtyamova A.A., Streltsov V.V., Baranova G.V. Respiratory tuberculosis in children and adolescents: investigation of pathogenetically important psychological patterns. *Sib. Psikhol. Journal,* 2015, no. 57, pp. 129-140. (In Russ.)
8. Kiseleva N.M., Kuzmenko L.G., Nkane Nkoza M.M. Stress and lymphocytes. *Pediatriya*, 2012, no. 1. pp. 137-143. (In Russ.)
9. Korneva N.V., Starshinova A.A., Ananiev S.M. et al. Prognostic factors for tuberculosis development in children with latent tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2016, no. 6. pp. 14-19. (In Russ.)

10. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 278 с.

11. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 20-23.

12. Панин Л. Е., Соколов В. П. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении. – Новосибирск, 1981. – 178 с.

13. Сиренко И. А., Подопригора Н. М., Марченко О. Ю., Шматько С. А. Значимость групп риска в детской фтизиатрии // Пробл. туб. – 2006. – № 9. – С. 31-33.

14. Спиваковская А. С. Профилактика детских неврозов (комплексная психологическая коррекция). – М., 1988. – 200 с.

15. Стрельцов В. В., Золотова Н. В., Баранова Г. В., Ахтямова А. А. Психологическая реабилитация на различных этапах химиотерапии // Консультативная психология и психотерапия. – 2015. – № 2. – С. 57-77.

16. Чугаев Ю. П., Тюлькова Т. Е., Козлова О. Ф., Козлова А. В. Особенности проявления туберкулезной инфекции у ревакцинированных детей и подростков // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 1. – С. 14-18.

10. Meerson F.Z. *Adaptatsiya, stress i profilaktika.* [Adaptation, stress and prevention]. Moscow, Nauka Publ., 1981, 278 p.

11. Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. et al. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2014, no. 10. pp. 20-23. (In Russ.)

12. Panin L.E., Sokolov V.P. *Psikhosomaticheskie vzaimootnosheniya pri khronicheskom emotsionalnom napryazhenii.* [Psychosomatic correlations in chronic emotional tension]. Novosibirsk, 1981, 178 p.

13. Sirenko I.A., Podoprigora N.M., Marchenko O.Yu., Shmatko S.A. Importance of risk groups for tuberculosis control in children. *Probl. Tub.,* 2006, no. 9, pp. 31-33. (In Russ.)

14. Spivakovskaya A.S. *Profilaktika detskikh nevrozov (kompleksnaya psikhologicheskaya korrektsiya).* [Prevention of neurosis in children (integral psychological management)]. Moscow, 1988, 200 p.

15. Streltsov V.V., Zolotova N.V., Baranova G.V., Akhtyamova A.A. Psychologic rehabilitation at various stages of chemotherapy. *Konsultativnaya Psikhologiya i Psikhoterapiya,* 2015, no. 2. pp. 57-77. (In Russ.)

16. Chugaev Yu.P., Tyulkova T.E., Kozlova O.F., Kozlova A.V. Specific manifestations of tuberculous infection in re-vaccinated children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 1. pp. 14-18. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза».
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-27.

Золотова Наталья Владимировна
кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Ахтямова Альмира Ахнафовна
кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Стрельцов Владимир Владимирович
кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Баранова Галина Викторовна
кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы по изучению психологических проблем туберкулеза детско-подросткового отдела.

Овсянкина Елена Сергеевна
доктор медицинский наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Юхименко Наталья Валентиновна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Поступила 30.11.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-27.

Natalya V. Zolotova
Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.
E-mail: Zolotova_n@mail.ru

Almira A. Akhtyamova
Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Vladimir V. Streltsov
Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Galina V. Baranova
Candidate of Physiological Sciences, Senior Researcher of the Group Studying Psychological Problems Related to Tuberculosis, Children and Adolescents Department.

Elena S. Ovsyankina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Natalya V. Yukhimenko
Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Children and Adolescents Department.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Submitted as of 30.11.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-002.182 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-48-54

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И. А. ПАЛЬЧИКОВА[2], Г. М. ЧЕРНЯВСКАЯ[1], Т. П. КАЛАЧЕВА[1], И. Л. ПУРЛИК[1], О. А. ДЕНИСОВА[1], Т. М. ПОПОНИНА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, Россия

[2]ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск, Россия

Саркоидоз представляет собой системное заболевание, характеризующееся развитием хронического иммунного воспаления и образованием гранулем. С целью изучения патоморфологических особенностей гранулемы важно знать клинико-морфологические и иммунологические варианты течения процесса.

В последнее время отмечена отрицательная тенденция в динамике патоморфоза саркоидоза. В этой связи важным является изучение вопросов прогнозирования развития данного заболевания, в том числе и особенностей течения гранулематозного воспалительного процесса при различных клинических вариантах с точки зрения не только диагностики, но и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с этой патологией.

Ключевые слова: саркоидоз, эпителиоидно-клеточная гранулема, патоморфология гранулемы, цитокины, морфологические варианты саркоидоза, предикторы прогноза при саркоидозе

Для цитирования: Пальчикова И. А., Чернявская Г. М., Калачева Т. П., Пурлик И. Л., Денисова О. А., Попонина Т. М. Клинико-морфологические параллели течения саркоидоза органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 48-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-48-54

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARRALLELS IN THE COURSE OF RESPIRATORY SARCOIDOSIS

I. A. PALCHIKOVA[2], G. M. CHERNYAVSKAYA[1], T. P. KALACHEVA[1], I. L. PURLIK[1], O. A. DENISOVA[1], T. M. POPONINA[1]

[1]Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

[2]Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

Sarcoidosis is a systemic disease characterized by the development of chronic immune inflammation and formation of granulomas. It is important to know clinical, morphological and immunologic variants of the course of this disease in order to investigate the pathomorphologic parameters of the granuloma.

Of late negative trends have been observed in the changes of sarcoidosis pathomorphology. Due to the above it is important to investigate predictors for the course of this disease, including specific parameters of granulematous inflammatory process in various clinical variants not only from the point of view of diagnostics but further management tactics for those suffering from this disease.

Key words: sarcoidosis, epithelioid cell granuloma, granuloma pathomorphology, cytokines, morphological variants of sarcoidosis, sarcoidosis prognostic predictors

For citations: Palchikova I. A., Chernyavskaya G. M., Kalacheva T. P., Purlik I. L., Denisova O. A., Poponina T. M. Clinical and morphological parrallels in the course of respiratory sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 48-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-48-54

Многочисленные работы по изучению саркоидоза свидетельствуют о росте заболеваемости и распространенности данной патологии во всем мире [12]. По данным нашего исследования, заболеваемость саркоидозом по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия в Томской области увеличилась более чем в 2 раза (с 1,5-2,0 до 4,6 на 100 тыс. населения в 2007-2011 гг., что больше общероссийских данных в 1,5 раза) [6].

Согласно современным данным литературы, саркоидоз представляет собой полисистемное заболевание, до настоящего времени неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием иммунного воспаления и формированием эпителиоидно-клеточных гранулем без некроза, в конечном итоге с исходом в разрешение или фиброз [17, 18]. Наиболее часто при этой патологии поражаются лимфатические узлы, легкие, печень, селезенка, реже – кожа, кости, орган зрения и другие органы. Современные представления о саркоидозе позволяют выделить несколько вариантов течения болезни: спонтанная регрессия, регрессия на фоне лечения, стабилизация состояния (спонтанная или индуцированная терапией), прогрессирование, волнообразное течение, рецидив [4, 5, 17, 18]. В последнее время отмечена отрицательная тенденция патоморфоза саркоидоза. Это проявляется ростом числа больных с диффузными, генерализованными, конгломеративными и инфильтративно-пневмоническими формами саркоидоза органов дыхания с более яркой клиникой и частыми осложнениями, а также зачастую неэффективностью гормональной терапии, частыми рецидивами и более редкой спонтанной регрессией патологического процесса. Следует отметить, что именно рецидивирующая и прогрессирующая формы заболевания требует пожизненного наблюдения, а также разработки научно обоснованных программ ранней диагностики саркоидоза, что за-

ставляет искать новые подходы к оценке прогноза заболевания, позволяющие определять дальнейшую врачебную тактику [8].

По данным отечественных и зарубежных исследований, критериями благоприятного течения заболевания являются: своевременное выявление процесса с умеренной распространенностью без пневмосклеротических изменений в легких; небольшое число внелегочных проявлений; умеренной степени выраженности исходные иммунологические отклонения в виде снижения Т-клеточного иммунитета; отсутствие тяжелой сопутствующей патологии; исходные функциональные показатели легких без выраженных изменений; острое течение с лихорадкой, лабораторными изменениями показателей крови, а также высоким лимфоцитозом в бронхоальвеолярном секрете и наличием узловатой эритемы [4, 12]. Проблема рецидивов саркоидоза является весьма актуальной, так как их частота составляет, по данным разных исследований, от 8 до 74% [21]. Вероятность развития рецидивов саркоидоза повышают следующие факторы: отсутствие спонтанной ремиссии после первичного выявления заболевания, факт применения глюкокортикостероидов (ГКС) в прошлом, наличие нервно-эмоционального напряжения, женский пол, возраст более 40 лет, серьезные сопутствующие фоновые заболевания, эозинофилия периферической крови, гипотиреоз, низкий уровень кортизола (< 200 нмоль/л), отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 65% от должных величин, распространенное поражение легких и пр. [13].

Важным является создание на основе критериев риска прогностической модели течения саркоидоза. Такие работы проводились и российскими исследователями. Так, на основании установленных факторов риска Н. А. Саликовой была предложена дифференциально-диагностическая балльная таблица по расчету риска развития рецидива у больных саркоидозом органов дыхания [12]. По результатам исследования к факторам риска отнесены: наличие остеопороза, женский пол, выраженность ожирения по индексу массы тела, возраст более 41 года, лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов; общий пропептид проколлагена I типа, паратгормон, латентное течение заболевания. А. А. Зайцев и др. к факторам, ассоциированным с рецидивирующим течением саркоидоза, отнесли: возраст более 35 лет, ФЖЕЛ < 85% от должной, наличие клинических проявлений саркоидоза (одышка, кашель, слабость); терапия системными ГКС в анамнезе [8].

В ходе наблюдения за пациентами с саркоидозом О. А. Денисовой были выделены 3 группы: с регрессом, со стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания. В 69,4% случаях заболевание регрессировало без использования гормональной терапии, у 24,2% пациентов наблюдалось прогрессирование. Прогрессирующее течение встречалось чаще в группе с наличием официальных профессиональных вредностей химической природы. По результатам исследования прогнозирующими предикторами клинического течения саркоидоза служили повышенные уровни цитокинов сыворотки крови TNF-α (α-фактор некроза опухоли), IL-8, IL-6. Исследование показало, что в группе прогресса заболевания отмечалось значительное повышение уровней TNF-α, IL-6 (TNF-α коррелировал с лихорадкой, кашлем, снижением массы тела). В группе регресса концентрация IL-8 была достоверно ниже, чем при прогрессирующих формах заболевания, в группе со стабилизацией процесса уровни цитокинов существенно не отличались. В группе контроля уровень всех исследуемых цитокинов был значительно ниже по сравнению с группой больных [7, 22, 24].

Изучение клинико-морфологических параллелей течения саркоидоза представляется для исследователей интересным с точки зрения прогнозирования течения саркоидоза.

Золотым стандартом нозологической диагностики саркоидоза является морфологическое исследование пораженного органа (биоптата бронхов, легкого и/или лимфатических узлов и т. д.). Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и международным соглашениям, необходимо наличие 3 критериев для установления диагноза саркоидоза:

1) соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу;

2) выявление эпителиоидных гранулем без некроза при исследовании биопсийного материала;

3) исключение других причин гранулематозных изменений [1, 13].

Отсутствие, как правило, одного из указанных критериев приводит к неправильному диагнозу [1]. Клиническая картина саркоидоза определяется количеством пораженных органов, выраженностью общевоспалительных симптомов и степенью структурно-функциональных изменений в пораженном органе. Воспалительный процесс протекает с различной степенью активности, который модулируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитами [21, 23, 24].

Однако из-за недостаточности описания в литературе детальных клинико-морфологических сопоставлений остается открытым вопрос, соответствуют ли такому многообразию клинических проявлений болезни какие-либо структурные особенности течения гранулематозного воспалительного процесса и соответствуют ли такой разнородной клинической картине саркоидоза какие-либо морфологические и иммунологические особенности гранулематозного воспаления.

Большинство работ, посвященных морфологии саркоидоза, описывают типичную картину. Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидно-клеточная гранулема. Одновременно с гранулемами развиваются васкулит и лимфо-

идно-макрофагальная инфильтрация пораженного органа, приводя к обструкции или окклюзии просвета сосуда с развитием в последующем ишемического некроза. Гранулематозное поражение вен преобладает. Саркоидная гранулема – это компактное скопление мононуклеарных фагоцитов-макрофагов и эпителиоидных клеток. Гранулема имеет ряд морфологических признаков, отличающих ее от гранулем при других заболеваниях. В частности, это правильная однотипная форма, четкие границы гранулемы, состоящие преимущественно из гистиоцитарных элементов, отсутствие экссудативного воспаления с перифокальной неспецифической реакцией, наличие перифокальной мононуклеарной зоны, состоящей из лимфобластов и лимфоцитов, отсутствие в центре гранулемы творожистого некроза, раннее развитие кольцевидного склероза [15]. Типовой комплекс используемых гистологических окрасок дает негативные результаты [2, 3]. В центре гранулемы могут быть видны зернистые массы, окрашенные эозином; эта зона напоминает фибриноидный некроз, но не является зоной казеозного некроза [16]. В центре отдельных гранулем можно видеть гигантские клетки типа Пирогова – Лангханса, встречаются и клетки инородных тел. В цитоплазме этих клеток нередко обнаруживают кристаллоидные включения, астероидные тельца и тельца Шауманна, которые, однако, не являются специфичными для саркоидоза. Большая часть лимфоцитов в ткани легких при саркоидозе представлена в основном Т-клетками. Среди Т-лимфоцитов преобладают хелперы. Для саркоидных гранулем характерно наличие вокруг них концентрически расположенных коллагеновых волокон. Импрегнация нитратом серебра по методу Фуга выявляет ретикулиновые волокна как вокруг гранулемы, так и внутри ее [19]. В 80% фибробластических элементов по периферии гранулем экспрессируют гладкомышечный актин (a-SMA), это подтверждает их миофибробластическую природу. В стадии фиброзных изменений клетки гранулемы замещаются фибробластическими элементами, ретикулиновые волокна превращаются в коллагеновые, преимущественно 1-го типа. Для саркоидоза характерен перигранулемный тип фиброзирования, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид, который обеспечивается периферически расположенными ά-SMA – положительными миофибробластами [2, 10]. Редко в гранулеме может возникать фокальный коагуляционный некроз (является одним из вариантов саркоидоза – некротизирующий саркоидный гранулематоз). При электронной микроскопии в эпителиоидных клетках обнаруживаются многочисленные эндоплазматические выросты с достаточно частыми разобщениями.

Саркоидная гранулема имеет стадийность развития. Выделяют раннюю, или макрофагальную, гранулему, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, гранулему со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии, эпителиоидно-лимфоцитарную гранулему, появление гигантских многоядерных клеток (сначала клеток «инородных тел», а в последующем клеток Пирогова – Лангханса), ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроз эпителиальных клеток, центральный фибриноидный, грануляционный, коагуляционный некроз, гранулему с парциальным фиброзом, иногда напоминающую амилоид, при окраске серебром выявляют ретикулиновые волокна, гиалинизирующую гранулему [4, 5, 14].

Отечественные авторы выделяют так называемые три стадии формирования гранулемы – пролиферативную (гиперпластическую), гранулематозную и фиброзно-гиалинозную. Считается, что гиперпластическая и гранулематозная стадии являются выражением нарастания напряженности клеточного иммунитета, а фиброзно-гиалинозные изменения – морфологическим признаком наступления фазы иммунологического истощения [5].

При саркоидозе легких формированию гранулем предшествует развитие альвеолита, нередко определяемого как «предгранулематозная» фаза [12]. По данным ряда авторов, сопутствующий гранулематозному поражению альвеолит наблюдают в 62% случаев [5]. Альвеолит при саркоидозе характеризуется низкой степенью активности воспаления и не ведет к развитию интерстициального фиброза [23, 24]. В отдельных случаях альвеолит может подвергаться обратному развитию, например при синдроме Лефгрена [10, 14]. Развитие фиброза при саркоидозе связано с длительностью и выраженностью повреждения альвеол. Следует отметить, что иногда саркоидоз органов дыхания сопровождается развитием выраженного фиброза, вплоть до образования «сотового легкого». При микроскопическом исследовании установлено, что в этих случаях выраженный фиброз в исходе гранулем был локализован в области бронхиолоальвеолярного перехода, являющейся нишей стволовых клеток легочного эпителия и стромы [10].

Саркоидные гранулемы разрешаются рассасыванием либо подвергаются гиалинизации. При последнем варианте часто развивается узелковый фиброз, иногда с сохраняющимися гранулемами. Поэтому для уточнения активности воспаления изучают цитограммы бронхоальвеолярного смыва, получаемого с помощью лаважа (результативность составляет 91,3%).

Макроскопически саркоидные гранулемы выявляют обычно билатерально, преимущественная локализация – в верхних двух третях легких. На более поздних стадиях наблюдают фиброз в верхних долях легкого, кальцификаты в этих зонах встречаются редко. Иногда можно наблюдать полости больших размеров, однако подплевральные соты встречаются во много раз реже, чем при других интерстициальных заболеваниях. Считается, что соты

формируются из бронхиолоэктазов и из растянутой фиброзом ткани легких. Эмфизема при саркоидозе обструктивная, наблюдается только при наличии в хрящевых и мембранозных бронхах гранулем, приводящих к их сужению [15, 17].

Гранулемы при саркоидозе называют иммунными, так как содержат большое число лимфоцитов [10]. Д. Н. Маянский называл саркоидные гранулемы «аварийными органами иммунитета», в них происходят иммунные реакции, направленные на элиминацию неустановленных пока антигенов [10, 14]. Иммунологическая характеристика клеток саркоидного инфильтрата указывает, что гранулема образуется в ответ на персистирующий (и, по всей видимости, мало деградирующий) антигенный стимул, который запускает локальный иммунный ответ, опосредованный Th1-клетками. Вследствие их хронической стимуляции макрофаги локально выделяют медиаторы воспаления, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует развитию саркоидной гранулемы. При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что Т-лимфоциты в гранулеме распределяются следующим образом: CD4-клетки, экспрессирующие маркеры активации HLA-DR, VLA-1 иCD25 (IL-2R), располагаются преимущественно во внутренних зонах гранулем, тогда как CD8-лимфоциты (супрессорно-цитотоксические), экспрессирующие меньшее число маркеров, – в наружных зонах. При активном течении саркоидоза соотношение CD4/CD8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так называемый «субпопуляционный индекс», может достигать 10 (при нормальном соотношении 2:2) [14]. Этот индекс принято считать специфическим показателем активности саркоидоза (при Th/Ts > 3,5 его чувствительность составляет 53%, специфичность – 94%). Гранулема при саркоидозе не является застывшим образованием – есть определенная динамика формирования, роста, «созревания» гранулемы, и на всех этих этапах жизненного цикла большую роль играют цитокины, способствующие межклеточному взаимодействию макрофагов, лимфоцитов и на более поздних стадиях – фибробластов [14, 24].

Для выявления особенностей гранулематозного воспалительного процесса при различных вариантах клинического течения и при гормональной терапии необходимы количественные методы оценки. Сообщения о подобных подходах к исследованию гранулематозного процесса в литературе единичны. Так, в работе Е. В. Гончарова на основе данных корреляционного анализа по совокупности клинических и морфометрических показателей материалов биоптатов легких и лимфоузлах выделила два типа тканевых реакций при саркоидозе – с минимальным фиброзом (высокая местная активность) и выраженным фиброзом (низкая местная активность). Клинически вариант с минимальным фиброзом характеризовался острым и подострым началом заболевания, более высокими лабораторными показателями активности (гиперфибриногенемия, повышение палочкоядерных нейтрофилов, гипергаммаглобулинемия) и более тяжелыми нарушениями функции внешнего дыхания (по рестриктивному типу). Вариант с выраженным фиброзом наблюдался у больных с бессимптомным началом и скудными проявлениями заболевания. Тип тканевой реакции с минимальным фиброзом характеризовался высокой объемной плотностью гранулематоза и низкой – фиброза, крупными гранулемами и высоким содержанием в них гигантских клеток. Тип тканевой реакции с выраженным фиброзом отличает распространенный фиброз, мелкие размеры гранулем и низкое содержание в них гигантских клеток. В паренхиме легких при обоих типах тканевых реакций распространенность альвеолита и фиброза была похожей, но при низкой активности в 2 раза больше выражен фиброз межальвеолярных перегородок. Автор отметила, что ГКС модулируют течение гранулематозного воспалительного процесса при саркоидозе, но не изменяют тип тканевой реакции. При низкой местной активности под влиянием ГКС увеличивается содержание гранулем с перигранулематозным фиброзом, снижаются клеточность гранулем и содержание в них лимфоцитов. При высокой местной активности достоверно увеличивается число гранулем с перигранулематозным фиброзом. Местное применение ГКС подавляет экссудативный компонент экспериментального гранулематозного воспаления, уменьшая распространенность и выраженность альвеолита, эмфиземы и гиперплазии лимфоидных фолликулов, а также снижение цитоза жидкости бронхоальвеолярного смыва и содержания в эндопульмональной цитограмме лимфоцитов и многоядерных макрофагов [15].

Подобные варианты течения саркоидоза на основании клинико-морфологических и иммунологических исследований в эксперименте на мышах выделила Л. П. Михайлова:

1) с выраженными клиническими проявлениями, преобладанием гранулематоза и преимущественно клеточными иммунологическими реакциями;

2) со скудной клинической симптоматикой, выраженным фиброзом и преобладанием гуморальных иммунологических реакций.

У больных саркоидозом 1-й группы, в отличие от больных 2-й группы, отмечалась более высокая продукция цитокинов, потенцирующих преимущественно клеточное звено иммунного ответа (ИЛ-2, ИНФ-γ), цитокинов, играющих ключевую роль в формировании гранулем (ИНФ-γ, ФНО-ά), что отражает преобладание клеточных иммунологических реакций, определяющих эффективную элиминацию возбудителя. При саркоидозе и в эксперименте при введении вакцины БЦЖ-М мышам выявлены иммуноморфологические особенности гранулематозного воспаления, которые определялись генетически обусловленным преобладанием клеточных или

гуморальных иммунологических реакций. У мышей линии C57B1/6 по сравнению с Balb/c гранулематозный воспалительный процесс более выраженный и распространенный. При преобладании гуморальных иммунологических реакций гранулематозный воспалительный процесс менее выражен и не сопровождался изменением цитокинового профиля [11, 13, 15].

Другие отечественные авторы в исследованиях по изучению ретроспективно клинико-патолого-анатомических и танатологических аспектов саркоидоза показали, что наиболее выраженные изменения при саркоидозе регистрируются в виде активного гранулематозного воспаления в бронхоассоциированной лимфоидной ткани. В биоптатах лимфоузлов и/или легких у всех больных постоянно выявлялись эпителиоидно-клеточные неказеифицированные штампованные гранулемы, как свежие, так и фиброзирующиеся. Нередко они образовывали конгломераты. В лимфатических узлах, а также в легких постоянно были видны рубцовые поля и рубчики, в части случаев содержащие дистрофические измененные эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, скопления угольных частиц. Авторы обратили внимание, что в биоптатах лимфоузлов корней легких удельная площадь, занимаемая сохранившейся лимфоидной тканью, не превышала 10-15%, вся остальная площадь лимфоузлов была занята рубцово-склеротическими полями, свежими и фиброзирующимися гранулемами. Наряду с хроническим воспалительным процессом бронхиальной стенки, выраженные изменения различного характера регистрировались в сосудах. Они характеризовались развитием гранулематозного эндо- или панваскулита. В свежих гранулемах легких и лимфоузлов преобладали клетки моноцитоидного ряда, экспрессирующие антигены CD68, около гранулем легких – лимфоциты с антигеном CD4, а в лимфатических узлах – лимфоциты, экспрессирующие антиген CD8. В старых гранулемах в легких чаще выявлялись клетки, экспрессирующие антигены CD8, в лимфатических узлах – CD68. Около фиброзирующихся гранулем в легких и лимфоузлах определялось большое количество клеток, экспрессирующих антиген CD68. Во всех случаях при окраске по Цилю – Нильсену не выявлено в очагах гранулематозного воспаления и вне их фуксинофильных кислотоустойчивых палочек и зерен. При системном характере процесса (результаты исследования аутопсийного материала) ведущее значение в танатогенезе при неблагоприятном течении заболевания имела место легочно-сердечная недостаточность в связи с прогрессированием специфических и неспецифических проявлений саркоидоза в бронхолегочной системе [9, 14].

Заключение

Таким образом, изучение патоморфологии саркоидоза органов дыхания с точки зрения не только диагностики, но и определения прогноза заболевания является актуальным для выделения клинико-морфологических фенотипов, определения тактики ведения больных и поиска новых подходов к лечению данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. П., Илькович М. М., Сперанская А. А. и др. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания // Практ. медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 58-62.
2. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Гончарова И. П. Саркоидоз: от гипотезы к практике / Под ред. А. А.Визеля – Казань: Фэн, Академия наук РТ, 2004. – 348 с.
3. Борисов С. Е., Соловьева И. П., Купавцева Е. А. и др. Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 11. – С. 42-55.
4. Визель А. А., Гурылева М. Э., Визель Е. А. и др. Значение фактора некроза опухолей в патогенезе и лечении саркоидоза // Клин. медицина. – 2003. – № 9. – С. 4-7.
5. Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз // Вестник соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-78.
6. Денисова О. А. Черногорюк Г. Э., Чернявская Г. М. и др. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – Т. 23, № 6. – С. 30-32.
7. Денисова О. А., Черногорюк Г. Э., Чернявская Г. М. и др. Предикторы прогрессирования при саркоидозе // Сб. трудов конгресса. XXV Нац. конгресс по болезням органов дыхания / Под ред. акад. А. Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2015. – С. 198-199.

REFERENCES

1. Baranova O.P., Ilkovich M.M., Speranskaya A.A. et al. Difficulties of respiratory sarcoidosis diagnostics. *Prakt. Meditsina,* 2011, no. 3 (51), pp. 58-62. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Solovieva I.P., Goncharova I.P. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike.* [Sacoidosis: from hypothesis to practice]. Ed. by A.A. Vizel, Kazan, Fen, Akademiya Nauk PT Publ., 2004, 348 p.
3. Borisov S.E., Solovieva I.P., Kupavtseva E.A. et al. Clinical and morphological diagnostics of chronic inflammatory pulmonary diseases. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh,* 2003, no. 11. pp. 42-55. (In Russ.)
4. Vizel A.A., Guryleva M.E., Vizel E.A. et al. The value of tumor necrosis factor in pathogenesis and treatment of sarcoidosis. *Klin. Meditsina,* 2003, no. 9. pp. 4-7. (In Russ.)
5. Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part II. Diagnostics, treatment, prognosis. *Vestn. Sovremennoy Klin. Meditsiny,* 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-78. (In Russ.)
6. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. Experience of medical care provision for sarcoidosis patients in Tomsk Region. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii,* 2012, vol. 23, no. 6, pp. 30-32. (In Russ.)
7. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. Predictors of sarcoidosis progressing. *Sb. trudov XXV natsion. kongr. po boleznyam organov dykhaniya.* [Coll. of articles of the XXVth National Congress on Respiratory Diseases]. Edited by A.G. Chuchalin, Moscow, Dizaynpress Publ., 2015, pp. 198-199. (In Russ.)

8. Зайцев А. А., Крюков Е. В., Антипушина Д. Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения // Практич. пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 28-30.
9. Коваленко В. Л., Еловских Е. В. Саркоидоз. Клинико-патологоанатомические, патогенетические и танатологические аспекты / Известия Челябинского научного центра. – 2001. – № 2. – С. 107-111.
10. Коган Е. А., Кичигина О. Н. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические проявления ремоделирования легочной ткани при саркоидозе легких // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 3. – С. 37-43.
11. Михайлова Л. П. Иммуноморфология гранулематозного воспаления при саркоидозе, экспериментальном туберкулезе и применении иммуномодуляторов: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – М., 2006.
12. Саликова Н. А. Критерии прогнозирования рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2011.
13. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. А. Г. Чучалина. – Казань, 2010. – 58 с.
14. Сесь Т. П. Иммунологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний легких (на примере саркоидоза) методы диагностики и лечения // Рос. ринология. – 2004. – № 1. – С. 25-30.
15. Терпигорев С. А., Новиков А. А., Эльзеин Б. А., Изменение спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких // Терапевт. архив. – 2013. – № 3. – С. 24.
16. Харченко В., Астраханцев Ф., Корнев Б. Методы достоверной нозологической диагностики внутригрудного саркоидоза // Врач. – 2005. – № 2. – С. 22-23.
17. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, патогенез, клиника // Вестник соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 4. – С. 62-68.
18. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Диагностика, лечение, прогноз // Вестник соврем. клин. медицины. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 73-78.
19. Шмелев Е. И. Саркоидоз / Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 2. – С. 3-10.
20. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 445-458.
21. Baughman R., Lower E., du Bois R. Sarcoidosis // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1111-1118.
22. Denisova O., Chernogoryuk G., Egorova K. TNF-α, IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course // Treatment Strategies. – Respiratory. – 2013. – Vol. 4. – P. 37-39.
23. Heinle R., Chang C. Autoimmunity reviews diagnostic criteria for sarcoidosis Robert Heinle // J. Homepage. – 2014. – Vol. 13. – P. 383-387.
24. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 565-574.

8. Zaytsev A.A., Kryukov E.V., Antipushina D.N. Sarcoidosis: criteria and tools for prognosis of relapsing course of the disease. *Praktich. Pulmonologiya,* 2015, no. 2. pp. 28-30. (In Russ.)
9. Kovalenko V.L., Elovskikh E.V. Sarcoidosis. Clinical, pathoanatomical, pathogenetic and thanatological aspects. *Izvestiya Chelyabinskogo Nauchnogo Tsentra,* 2001, no. 2. pp. 107-111. (In Russ.)
10. Kogan E.A., Kichigina O.N. Morphological, immunohistochemical and radiological manifestations of lung tissue remodeling in pulmonary sarcoidosis. *Arkhiv Patologii,* 2012, vol. 74, no. 3, pp. 37-43. (In Russ.)
11. Mikhaylova L.P. *Immunomorfologiya granulematoznogo vospaleniya pri sarkoidoze, eksperimentalnom tuberkuleze i primenenii immunomodulyatorov. Diss. dokt. med. nauk.* [Immunomorphology of granulomatous inflammation in sarcoidosis, experimental tuberculosis and use of immunomodulatory agents. Doct. Diss.]. Moscow, 2006.
12. Salikova N.A. *Kriterii prognozirovaniya retsidiviruyuschego techeniya sarkoidoza organov dykhaniya. Avtoref diss. kand. med. nauk.* [Prognostic criteria for relapsing respiratory sarcoidosis. Cand. Diss.]. Moscow, 2011.
13. Sarkaidoz: *Uchebno-metodicheskoye posobie dlya slushateley poslevuzovskogo i dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya.* [Sarcoidosis: Manual for postgraduate and additional professional education]. Edited by A.G. Chuchalin, Kazan, 2010, 58 p.
14. Ses T.P. Immunological aspects of pathogenesis of chronic inflammatory pulmonary diseases (using sarcoidosis as an example), diagnostics and treatment methods. *Ros. Rinologiya,* 2004, no. 1, pp. 25-30. (In Russ.)
15. Terpigorev S.A., Novikov A.A., Elzein B.A. Changes in blood cytokine profile in pulmonary sarcoidosis patients. *Terapevt. Arkhiv,* 2013, no. 3, pp. 24. (In Russ.)
16. Kharchenko V., Astrakhantsev F., Kornev B. Methods of confident nosologic diagnostics of chest sarcoidosis. *Vrach*, 2005, no. 2, pp. 22-23. (In Russ.)
17. Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part 1. Classification, pathogenesis, symptoms. *Vestnik Sovremen. Klin. Meditsiny,* 2014, vol. 7, no. 4, pp. 62-68. (In Russ.)
18. Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnostics and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part II. Diagnostics, treatment, prognosis. *Vestnik Sovrem. Klin. Meditsiny,* 2014, vol. 7, no. 5, pp. 73-78. (In Russ.)
19. Shmelev E.I. *Sarkaidoz.* [Sarcoidosis]. Atmosphera Publ., Pulmonologiya i Allergologiya, 2004, no. 2. pp. 3-10. (In Russ.)
20. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin. Chest Med.*, 2008, vol. 29, pp. 445-458.
21. Baughman R., Lower E., du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1111-1118.
22. Denisova O., Chernogoryuk G., Egorova K. TNF-α, IL-8, IL-6 levels in serum of sarcoidosis patients with different clinical course. *Treatment Strategies - Respiratory,* 2013, vol. 4, pp. 37-39.
23. Heinle R., Chang C. Autoimmunity reviews diagnostic criteria for sarcoidosis Robert Heinle. *J. Homepage,* 2014, vol. 13, pp. 383-387.
24. Nagai S., Handa T., Ito Y. et al. Outcome of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.*, 2008, vol. 29, pp. 565-574.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пальчикова Инна Александровна

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», врач-пульмонолог терапевтического стационара отдела платных услуг.
634063, г. Томск, ул. И. Черных, д. 96.
Тел.: 8 (3822) 63-00-26.
E-mail: pial83@mail.ru

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

FOR CORRESPONDENCE:

Inna A. Palchikova

Tomsk Regional Clinical Hospital,
Pulmonologist of Therapy In-Patient Fee-for-Service Medicine Department.
17, Chernykh St., Tomsk. 634063.
Phone: +7 (3822) 63-00-26.
E-mail: pial83@mail.ru

Siberian State Medical University,
Russian Ministry of Health,
2, Moskovsky Tr., Tomsk. 634050.

Чернявская Галина Михайловна
доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).
E-mail: chernyavskayag@gmail.com

Калачева Татьяна Петровна
доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии.
Тел.: 8 (3822) 53-10-78.
E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Пурлик Игорь Леонидович
доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии.
Тел.: 8 (3822) 90-95-15 (добавочный 3002).
E-mail: igor0812@rambler.ru

Денисова Ольга Александровна
ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, врач-ревматолог ревматологического отделения терапевтической клиники.
Тел.: 8 (3822) 90-91-01 (добавочный 1104).
E-mail: oadeni@yandex.ru

Попонина Татьяна Михайловна
доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии.
Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (добавочный 1568).
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru

Galina M. Chernyavskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor of Hospital Therapy Department with Training Course on Physical Rehabilitation and Sport Medicine.
Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext. 1568).
E-mail: chernyavskayag@gmail.com,

Tatiana P. Kalacheva
Assistant Professor of General Medical Practice and Polyclinic Therapy Department.
Phone: +7 (3822) 53-10-78.
E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru

Igor L. Purlik
Doctor of Medical Sciences, Professor of Anatomical Pathology Department.
Phone: +7 (3822) 90-95-15 (ext. 3002).
E-mail: igor0812@rambler.ru

Olga A. Denisova
Assistant at Hospital Therapy Department with Training Course on Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Rheumatologist of Rheumatology Department of Therapeutic Clinic.
Phone: +7 (3822) 90-91-01 (ext. 1104).
E-mail: oadeni@yandex.ru

Tatyana M. Poponina
Doctor of Medical Sciences, Professor of Cardiology Department.
Phone: +7 (3822) 90-11-01 (ext. 1568).
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru

Поступила 11.10.2016

Submitted as of 11.10.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.711-002.5-08 DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-55-61

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ У ПОДРОСТКА

М. Е. МАКОГОНОВА[1], А. С. МАЛЕТИН[1], Е. А. ДЕСЯТИК[2], Н. Н. КЛИМКО[2], А. Ю. МУШКИН[1,2]

[1]ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологиии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

[2]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Представлено клиническое наблюдение инвазивного аспергиллеза у подростка 15 лет, протекавшего с поражением позвоночника, ребер и обоих легких с первичным ранее не диагностированным иммунодефицитным состоянием. Диагностика заболевания потребовала дифференциации с генерализованным туберкулезом и проведения комплексного лучевого исследования, иммунологических тестов, а также операции с последующим морфологическим и бактериологическим исследованием операционного материала.

Ключевые слова: глубокий микоз, туберкулез, спондилит, первичный иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь

Для цитирования: Макогонова М. Е., Малетин А. С., Десятик2 Е. А., Климко Н. Н., Мушкин А. Ю. Инвазивный аспергиллез у подростка // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 55-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-55-61

INVASIVE ASPERGILLOSIS IN AN ADOLESCENT

M. E. MAKOGONOVA[1], A. S. MALETIN[1], E. A. DESYATIK[2], N. N. KLIMKO[2], A. YU. MUSHKIN[1,2]

[1]St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

[2]I. I. Mechnikov Northern-Western Medical University, St. Petersburg, Russia

The article presents the clinical case of invasive aspergillosis in a 15-year-old adolescent with lesions in the spine, ribs and both lungs, and primary immune deficiency which was not diagnosed earlier. In order to diagnose this disease it was necessary to differentiate it from the generalized form of tuberculosis and to perform integral X-ray examination and surgery with consequent morphological and bacteriological examination of the surgical samples.

Key words: deep fungal disease, tuberculosis, spondylitis, primary immunodeficiency, chronic granulomatous disease

For citations: Makogonova M. E., Maletin A. S., Desyatik E. A., Klimko N. N., Mushkin A. Yu. Invasive aspergillosis in an adolescent. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 55-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-55-61

Среди всех инфекционных поражений позвоночника наиболее сложными для этиологической верификации и, соответственно, таргетного лечения являются т. н. специфические спондилиты, протекающие, как правило, по типу гранулематозного воспаления. Этиологическая причина специфических спондилитов представлена достаточно ограниченным кругом микроорганизмов – микобактериями (прежде всего туберкулеза), бруцеллами, грибами и паразитами [11]. Считается, что грибковые поражения – криптококкоз, аспергиллез и бластомикоз – не только крайне редки, но и в основном поражают иммунокомпрометированных пациентов [7], в ряде случаев выступая в качестве «маркера» подобных состояний. Представленное наблюдение представляет интерес не только с точки зрения редкости и возраста пациента, но и ввиду распространенности процесса и наличия изменений, которые свидетельствовали о перенесенном туберкулезе, что усложнило процесс диагностики.

Клиническое наблюдение. Больной И. (15 лет) поступил в Клинику детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Минздрава России (СПбНИИФ) с жалобами на наличие объемного образования в межлопаточной области.

Больным считается на протяжении 6 мес. (с февраля 2016 г.), когда впервые пожаловался на достаточно сильные боли в области верхнегрудного отдела позвоночника (интенсивность – до 6 баллов 10-балльной визуально-аналоговой шкалы, ВАШ). Неоднократно в поликлинике с диагнозом остеохондроза проводили лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Госпитализация в один из детских хирургических стационаров Санкт-Петербурга была связана с появлением в области спины образования размером до 10 см в диаметре, сопровождавшегося незначительным отеком, легкой гиперемией с флюктуацией в центре; все это сопровождалось подъемом температуры до фебрильных цифр. Несмотря на начатую антибактериальную терапию (цефтриаксон, гентамицин), достаточно быстро в межлопаточной области сформировался свищ с обильным гнойным отделяемым, неспецифическая флора из которого, тем не менее, не выделена. При рентгенологическом обследовании обнаружена деструкция тела Th_3 позвонка, в связи с чем заподозрен туберкулезный процесс, что и послужило причиной перевода ребенка в СПбНИИФ.

Уточнение анамнеза жизни выявило следующие особенности:

- в семье зарегистрированы 3 случая смерти детей: родные старший и младший братья пробанда умерли в возрасте 8 лет (лимфосаркома) и 2 лет соответственно (сепсис, 2000); сводная сестра (по отцу) – в возрасте 4 лет (пневмония, сопровождавшаяся отеком легких, 2013);

- ребенок от 5-й беременности, 3-х родов. С рождения – дефицит массы тела, часто обращался в стационар по поводу болей в животе, снижения аппетита, периодических запоров, инфекций (табл.);

***Таблица*. Хронология диагностики различных заболеваний у подростка И. (15 лет) на протяжении жизни**

***Table*. Chronology of diagnostics of various diseases in adolescent I. (15 years old) during all his life**

Возраст (лет + мес.)	Клинические проявления
4-й день жизни	Перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, пирамидной недостаточности, гипертензионный синдром. Соп.: везикулепустулез кожи; двусторонняя бронхопневмония, ДНІ
0 + 10	Острый гастроэнтерит
3 + 2	Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия неясного генеза. Соп.: железодефицитная анемия I ст.
3 + 10	Аппендэктомия. Катаральный аппендицит
4 + 4	Инфекционный мононуклеоз, легкая форма. Соп.: дискинезия желчевыводящих путей, реактивный холецистит; катаральный эзофагит, поверхностный дуоденит с лимфостазом; стрептодермия; неврозоподобное состояние, нарушение сна
5 + 0	Конституционально-соматогенная задержка роста. Гипотрофия I ст. ДНТЗ I ст.
5 + 9	Первичный туберкулезный комплекс левого легкого в S_1-S_2 с отсевом в правое легкое, реакция на пробу Манту – 5 мм, положительна с 2-летнего возраста. Противотуберкулезные препараты не получал. Реактивная гепатоспленомегалия
5 + 10	Сальмонеллез. Соп.: первичный туберкулезный комплекс левого легкого в S_1-S_2 с отсевом в правое легкое (с реактивной гепатоспленомегалией)
8 + 0	Острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, средней степени тяжести
12 + 3	Основной диагноз: болезнь Крона тонкой кишки, активная форма III, 12.02.2013 г. операция: резекция 70 см измененного участка тощей кишки. Соп.: первичный туберкулезный комплекс S_{10} слева в форме кальцинации (без уточненной активности), реакция на пробу Манту – 6 мм. Получил курс (HRZ), количество полученных доз неизвестно. Анемия I, железодефицитная; хронический гастродуоденит (поверхностный), HP – неассоциированный, ремиссия; катаральный эзофагит; кандидоз ротовой полости; кандидоз кишечника

- привит по индивидуальному календарю; перенес ветряную оспу. Зарегистрирована аллергическая реакция на ципрофлоксацин;

- данных о контакте с больными туберкулезом нет, на момент госпитализации реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 3 мм, тест QuntiFeron – отрицательный;

- расцененная как болезнь Крона (БКр) клиническая картина проявилась в 12 лет задержкой физического развития, формированием белково-калорийной недостаточности, болевым синдромом и синдромом псевдообструкции, что привело к необходимости оперативного вмешательства. В последующем по поводу БКр получал азатиоприн, пентасу, салофальк; несмотря на терапию, отмечено поражение пищевода и сфинктера толстой кишки, свидетельствующее о сохраняющейся активности процесса. Последние 1,5 года при относительной стабильности состояния цитостатические препараты не получал (родители самостоятельно отменили);

- неоднократно в разных стационарах Санкт-Петербурга обследован иммунологически. Изменения в иммунограммах расценивались как тяжелый иммунодефицит с преимущественным поражением гранулоцитов, по-видимому, имеющий врожденный, более того – семейный характер, однако его идентификация не проведена, и вопрос об иммунокоррекции не был решен;

- известно, что в период стационарного лечения неоднократно получал антибактериальные (цефотаксим, метронидазол, амикацин, цефтриаксон, гентамицин) и антимикотические (флюконазол) препараты.

При поступлении в клинику – боли в верхнегрудном отделе позвоночника соответствуют 4 баллам по ВАШ. Подъемы температуры до 39,0°С ежедневно. Индекс массы тела (ИМТ) = 12,86. Осмотр межлопаточной области – функционирующий свищ-язва 3 см в диаметре с обильным отделяемым светло-коричневого цвета, без запаха (рис. 1).

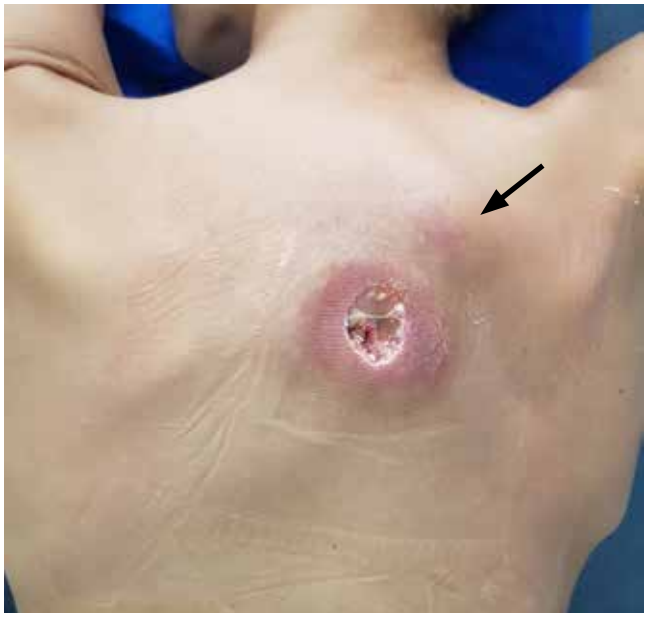

Рис. 1. *Свищ-язва в межлопаточной области. У внутреннего края правой лопатки – участок гиперемии над недренируемым абсцессом (указан стрелкой)*

Fig. 1. *Ulcerated fistula in interscapulum. By the internal edge of the right spatula – the hyperemia over the non-draining abscess (marked by arrow)*

Неврологически – ирритация переднебоковых отделов спинного мозга (тип D по Frankel), парестезия пальцев кисти, нарушение функции тазовых органов по гипотоническому типу (ASIA 100/109). Периферические лимфоузлы не увеличены, подвижные, безболезненные. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, органов брюшной полости – без патологии. В клиническом

анализе крови: гемоглобин – 85 г/л, эритроциты – 4,36 × 10^{12}/л, лейкоциты – 19,5 × 10^{9}/л, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 79%, лимфоциты – 11%, моноциты – 5%, СОЭ – 59 мм/ч.

По данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена деструкция C_7-Th_6 позвонков с превертебральным, эпидуральным абсцессами; деструктивные изменения I-IV ребер слева с перикостальными абсцессами и III-V ребер справа; абсцессы мышц спины. Признаки компрессионной миелопатии на уровне C_7-Th_5. Инфильтративно-очаговые изменения легких (рис. 2, 3), в том числе массивный обызвествленный очаг в левом легком.

С учетом стойкой температурной реакции и лабораторных данных заподозрен сепсис, что подтверждено данными прокальцитонинового теста (> 2 нг/мл).

При исследовании отделяемого из свища методом ПЦР ДНК *M. tuberculosis complex* не обнаружена; методом посева на неспецифическую флору выявлен рост плесневых грибов. Подросток консультирован в НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина (29.08.2016 г.), в посеве отделяе-

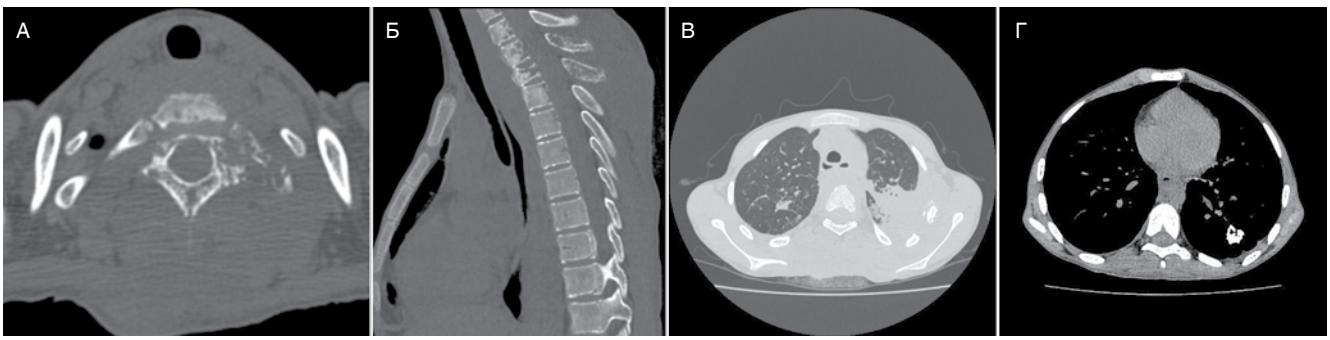

Рис. 2. *Компьютерная томография*
А – аксиальный срез КТ на уровне Th_1 в костном режиме. Деструкция позвонка (тело, дуга) и смежных отделов ребер; Б – сагиттальная КТ-реконструкция в костном режиме. Деструкция тел Th_1-Th_3 и остистых отростков, со вторичной компрессией тела Th_3; В – аксиальный срез КТ в легочном окне на уровне Th_3. Очагово-инфильтративные изменения в верхних долях обоих легких, выраженные в большем объеме слева. Г – зона обызвествления в левом легком

Fig. 2. *Computer tomography.*

А – CT axial plane on Th_1 level, bone window. Destructio of vertebra (vertebral body, vertebral arch) and adjacent costal parts, Б – sagittal CT reconstruction in bone window. Destroyed bodies of Th_1-Th_3 and spinous processes with secondary compression of Th_3 body; В – axial CT plane in lung window on Th_3 level. Focal infiltrate changes in the upper lobes of both lungs, more significant on the left. Г – calcification area in the left lung

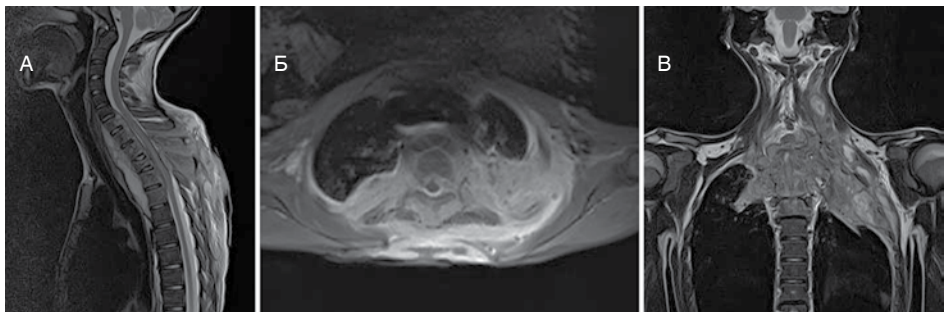

Рис. 3. *Магнитно-резонансная томография*
А – сагиттальная проекция Т2 ВИ. Изменение МР-сигнала от позвонков C_7-Th_6, превертебральный и эпидуральный абсцессы. Изменение МР-сигнала от спинного мозга на уровне компрессии. Инфильтративные изменения в мягких тканях спины с увеличением их объема; Б – аксиальная проекция Т1 ВИ после в/в контрастирования. Превертебральный, паракостальный и эпидуральный абсцессы, инфильтративные изменения в верхних долях обоих легких с усилением МР-сигнала на фоне контрастирования. Признаков усиления МР-сигнала от спинного мозга в области компрессионного воздействия не отмечается. Инфильтративные изменения в мягких тканях спины, свищевой процесс; В – корональная проекция Т2 ВИ. Деструктивные воспалительные изменения распространяются в межмышечные пространства мягких тканей шеи и на боковые отделы грудной клетки слева

Fig. 3. *Magnet Resonance Tomography*

А – sagittal plane of T2-weighted MR image. Changes of MR signal from C_7-Th_6 vertebrae, prevertebral and epidural abscesses. Changes of MR signal from the spinal cord on the decompression level. Infiltrative changes in the spine soft tissues with increase of their volume; Б – axial plane of T1-weighted MR image after intravenous contrasting. Prevertebral, costal and epidural abscesses, infiltrative changes in the upper lobes of both lungs with MR signal amplification supported by contrast enhancement. There are no signs of MR signal amplification from spinal cord in the compression area. Infiltrate changes in the spinal soft tissues, fistula; В – coronary plane of T2-weighted MR image. Destructive inflammatory changes are disseminated to intermuscular space of the neck soft tissues and thoracic lateral parts on the left

мого из свища – рост *Aspergillus fumigatus*. По совокупности данных диагноз расценен как инвазивный аспергиллез с поражением легких, C_7-Th_5 позвонков, 1-3 ребер, осложненный пре-, пара-, эпидуральным абсцессами, свищом межлопаточной области. Назначена антимикотическая терапия (вориконазол 400 мг/сут), усилена инфузионная дезинтоксикационная терапия с внутривенным введением антимикотических препаратов. Однако в день консультации 29.08.2016 г. у ребенка отмечено усугубление неврологической симптоматики: снижение силы и чувствительности в нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов (затруднение мочеиспускания), снижение показателей моторного и чувствительного компонентов шкалы ASIA до 94/88. В срочном порядке выполнено оперативное вмешательство: некрсеквестрфистулоэктомия, дренирование превертебрального абсцесса. При операции в подкожно-жировой клетчатке и мышцах спины обнаружены обширные скопления некротических масс и жидкого гноя, распространяющиеся по задней поверхности грудной клетки в левую аксиллярную область, на заднюю поверхность шеи, под правую лопатку, в длинные мышцы спины. Патологические ткани имеют инвазивный рост, без капсулы. Остистые отростки верхнегрудных позвонков и прилежащих ребер справа частично разрушены; полностью секвестрированы позвоночный конец 3-го ребра и поперечный отросток Th_3. После их удаления осуществлен доступ к передней поверхности позвоночника, где вскрыт превертебральный абсцесс, содержавший жидкий гной.

Посев ткани очага на неспецифическую флору от 01.09.2016 г. – рост *Aspergillus fumigatus*.

ПЦР-исследование от 02.09.2016 г.: ДНК *M. tuberculosis complex* не обнаружена.

Гистологическое заключение от 09.09.2016 г.: в материале из гнойного очага – фрагменты мягких тканей с хроническим гранулематозным воспалением, абсцедированием, наличием многочисленных эпителиоидно-клеточных гранулем с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса и инородных тел, ксантотомных клеток, обширными очагами некроза (рис. 4а). При окраске по ПАС и Грокотту (рис. 4б) в очагах воспаления и некроза определяются редкие сильно искривленные гифы септированного мицелия (3-4 мкм), ветвящиеся под острым углом, которые по особенностям микроморфологии сходны с аспергиллом.

На фоне проводимой после операции комплексной массивной инфузионной и антимикотической терапии состояние больного достаточно быстро стабилизировалось, нормализовалась температура. К 4-му дню после операции нормализовался прокальцитониновый тест. В грудопоясничном корсете ребенок вертикализирован, стал ходить, присаживаться. Неврологически – восстановление самостоятельного мочеиспускания при сохранении снижения мышечной силы и нарушений чувствительности в нижних конечностях (ASIA 86/90).

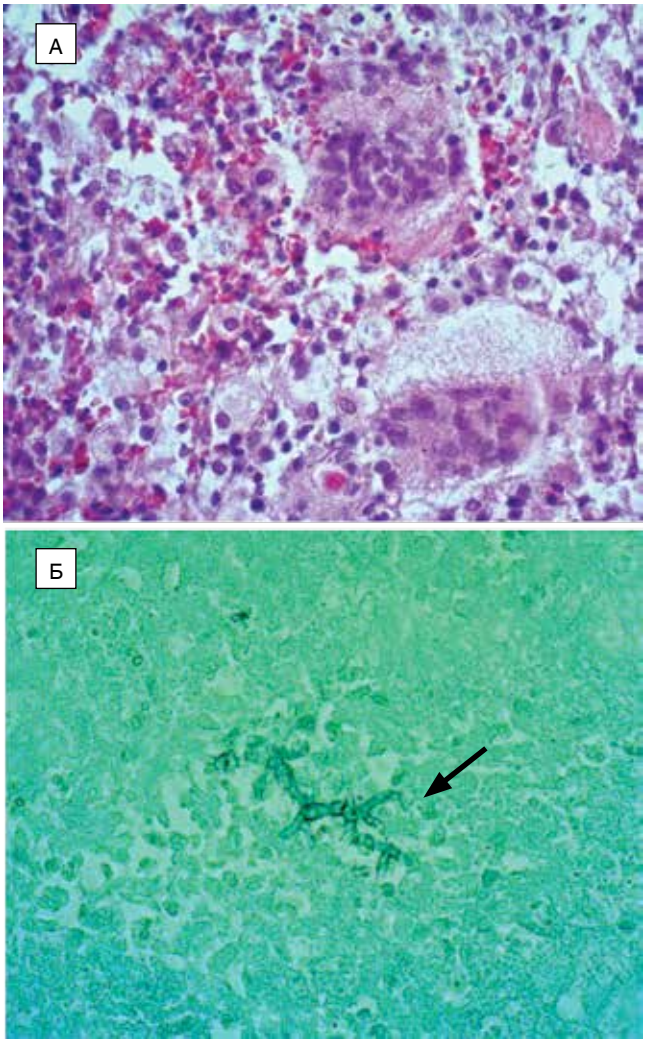

Рис. 4. *Микрофотографии препаратов из очага воспаления (А – окраска гемоксилин-эозином, ув. ×400, Б – окраска по Гомори – Грокотт, ув. ×200) А – гигантские многоядерные клетки типа Лангханса и инородных тел (обозначены толстыми прерывистыми стрелками) на фоне многочисленных нейтрофильных лейкоцитов и ксантомных клеток; Б – гифа гриба аспергилла (обозначена стрелкой) небольшой протяженности в зоне некроза*

Fig. 4. *Photomicrographies of the samples from inflammation focus (A – stained by hematoxylin-eosin (amp. × 400), B – stained by Grocott-Gomori (amp. ×200)*

A – Langhans-type giant polynuclear cells and foreign particles (marked by bold dashed arrows) against the background of numerous heterophilic leukocytes and foam cells; Б – not extended hypha of aspergillus fungi (marked by arrow) in necrotic area

В период нахождения в клинике неоднократно обсужден вопрос с клиническим иммунологом, высказано предположение о наличии хронической гранулематозной болезни, что подтверждено данными иммунологического исследования (низкие значения НСТ-теста).

При стабилизации состояния 15.09.2016 г. для продолжения лечения подросток переведен в ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммуно-

логии им. Дмитрия Рогачева (Москва), где получает необходимое лечение.

Известно, что аспергилла может присутствовать в организме в качестве сапрофита, но при определенных состояниях приводит к развитию крайне тяжелых поражений. Наиболее частый возбудитель аспергиллеза легких *Aspergillus fumigatus*, реже встречаются *A. flavus, A. terreus, A. niger* [13]. Инфицирование грибами происходит при вдыхании диспергированных в воздухе спор грибов, которые могут вызывать у людей 4 основных формы поражения легких: инвазивную, хроническую, некротизирующую, аллергическую. Проявления торакального аспергиллеза тесно связаны с состоянием иммунитета пациента и легочной паренхимы [2]. Некоторые авторы объединяют аллергический бронхолегочный аспергиллез и аспергиллему в т. н. «неинвазивный» вариант болезни в отличие от «инвазивного» аспергиллеза легких, при котором грибы прорастают в легочную ткань, вызывая «гранулематозную аспергиллезную бронхопневмонию», чаще развивающуюся у лиц с выраженной гранулоцитопенией, либо поражая кровеносные сосуды («ангиоинвазивный аспергиллез легких», АИАЛ) с последующими кровотечениями, некрозами и инфарктами паренхимы легких [1, 13].

На наш взгляд, представленное наблюдение интересно по нескольким аспектам:

- применительно к данной патологии термин «инвазивный» в наиболее яркой мере отражает именно характер роста микотической гранулемы, не формирующей отграничения и разрушающей все встречающиеся на своем пути ткани;

- внелегочный инвазивный аспергиллез встречается крайне редко и, за исключением относительно благоприятно протекающего инвазивного синусита, обычно связан с тяжелым иммунодефицитом или предшествующей операцией, нередко приводящими к неблагоприятному исходу [9]. В данном наблюдении проявления иммунодефицитного состояния имели место задолго до того, как он был установлен и, возможно, его своевременная констатация и, соответственно, коррекция позволила бы избежать развития тяжелого микотического состояния;

- инвазивный аспергиллез костей редко встречается у детей и подростков, может быть поэтому мысль о данной патологии у специалистов общей лечебной сети при возникновении настоящего заболевания не возникала;

- сложность и задержка диагностики микотического поражения позвонков сопровождаются значимым их разрушением, формированием деформации позвоночника и вовлечением (повреждением) спинного мозга с соответствующими неврологическими осложнениями [6]. В данном случае развитие неврологических расстройств наблюдалось уже в момент диагностики аспергиллеза, а их развитие было связано не столько с вторичным кифозированием, сколько со сдавлением спинного мозга эпидуральным абсцессом;

- МРТ-проявления аспергиллеза костей схожи с инфарктом кости, при этом поражения позвонков не редки при данной патологии в отличие от других костей – большеберцовых, ребер, грудины, костей таза, крупных суставов [12]. И хотя поражения костей считаются почти всегда вторичными по отношению к аспергиллезу легких [4], в нашем случае заболевание манифестировало именно поражением позвоночника и ребер;

- фиксирующиеся при лучевых методах проявления грибковых, в том числе аспергиллезных, спондилитов схожи с туберкулезными. Однако, ретроспективно оценивая лучевые данные, нельзя не отметить, что при многоуровневом поражении тел позвонков у пациента отсутствовали разрушения межпозвоночных дисков.

Заключая описание наблюдения и его анализ, не можем не упомянуть об использовании для верификации аспергиллеза не только бактериологических методов (полимеразной цепной реакции и посевов), но и биохимических маркеров, а именно 1,3-β-D-глюкана [8]. Кроме того, у пациентов со СПИДом известны случаи развития спондилита и эпидуральных абсцессов, вызванных не только *Aspergillus fumigatus,* но и *Aspergillus species* [3], а также вторичного специфического поражения спинного мозга по типу аспергиллем [10].

Лечение пациента в настоящее время продолжается, и даже в случае успешной терапии у него могут развиться новые или прогрессировать имеющиеся поражения скелета, что потребует соответствующего хирургического лечения.

Авторы выражают благодарность сотрудникам микологической клиники СЗГМУ им. И. И. Мечникова – заведующей научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) патоморфологии и цитологии Степановой Амалии Аркадьевне, заведующей НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, к.б.н. Богомоловой Татьяне Сергеевне, ст. н. с. НИЛ российской коллекции патогенных грибов к.м.н. Босак Илье Алексеевичу и заведующей НИЛ иммунологии и аллергологии к.м.н. Фроловой Екатерине Васильевне – за помощь в верификации заболевания;

клиническому иммунологу Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, к.м.н. Гусевой Марине Николаевна – за помощь в доказательстве диагноза первичного иммунодефицита;

руководителю отделения иммунологии ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачева, г. Москва, д.м.н., профессору Щербина Анне Юрьевне – за помощь в лечении пациента.

The authors express their particular gratitude for help in the verification of the disease to the workers of Mycological Clinic by North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov :

Amaliya A. Stepanova, Head of Research Pathoanatomy and Cytology Laboratory, Tatyana

S. Bogomolova, Candidate of Biological Sciences, Head of Research Laboratory of Mycological Monitoring and Fungi Biology, Ilya A. Bosak, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Research Laboratory of Russian Collection of Causal Fungi, and Yekatrina V. Frolova, Candidate of Medical Sciences, Head of Research Immunology and Allergology Laboratory,

Marina N. Guseva, Candidate of Medical Sciences, Clinical Immunologist of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University for her help in confirmation of primary immune deficiency;

Prof. Anna Yu. Scherbina, Doctor of Medical Sciences, Head of Immunology Department, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology for her help in the treatment of the patient.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самохвалова М. В. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике микотических поражений легких: Дис. ... канд. мед. наук: Санкт-Петербург, 2006. [Samohvalova M. V. The possibilities of computer tomography in the differential diagnosis of lung mycotic lesions. [dissertation] Saint-Petersburg; 2006. (In Russ).] http://www.dissercat.com/content/vozmozhnosti-kompyuternoi-tomografii-v-differentsialnoi-diagnostike-mikoticheskikh-porazheni
2. Gefter W. B., Weingrad T. R., Epstein D. M. et al. «Semi-invasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infection of the lung // Radiology. – 1981. – Vol. 140. – P. 313-321.
3. Go B. M., Ziring D. J., Kountz D. S. Spinal epidural abscess due to Aspergillus sp in a patient with acquired immunodeficiency syndrome // South Med. J. – 1993. – Vol. 86. – P. 957-960.
4. Hummel M., Schüler S., Weber U. et al. Aspergillosis with Aspergillus osteomyelitis and diskitis after heart transplantation: surgical and medical management // J. Heart Lung Transplant. – 1993. – Vol. 12, № 4. – P. 599-603.
5. Karakousis P. C., Magill S. S., Gupta A. Paraplegia caused by invasive spinal aspergillosis // Neurology. – 2007. – Vol. 68, № 2. – P. 158.
6. Karthik K., Shetty A. P., Rajasekaran S. Spontaneous cord transection due to invasive aspergillus spondylitis in an immunocompetent child // Eur. Spine J. – 2011. – Vol. 20, № 2. – P. 188-192. doi: 10.1007/s00586-010-1506-7. Epub 2010 Jul 2.
7. Kaufman D. M., Kaplan J. G., Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscess // Neurology. – 1980. – Vol. 30. – P. 844–850.
8. Lahmer T., Held J., Rasch S. et al. Usage of 1,3-β-D-glucan for early detection of invasive mycoses and outcome parameter in immunocompromised critically Ill patients // Mycopathologia. – 2016. – Vol. 12.
9. López-Cortés L. E., Garcia-Vidal C., Ayats J. et al. Invasive aspergillosis with extrapulmonary involvement: pathogenesis, clinical characteristics and prognosis // Rev. Iberoam. Micol. – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 139-143. doi: 10.1016/j.riam.2011.10.001. Epub 2011 Nov 20.
10. McCaslin A. F., Lall R. R., Wong A. P. et al. Thoracic spinal cord intramedullary aspergillus invasion and abscess // J. Clin. Neurosci. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 404-406. doi: 10.1016/j.jocn.2014.04.030. Epub 2014 Jul 23.
11. Rivas-Garcia A., Sarria-Estrada S., Torrents-Odin C. et al. Imaging findings of Pott's disease // Eur. Spine J. – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. S567-S578.
12. Winterstein A. R., Bohndorf K., Vollert K. et al. Invasive aspergillosis osteomyelitis in children – a case report and review of the literature // Skeletal Radiol. – 2010. – Vol. 39, № 8. – P. 827-831. doi: 10.100 7/s00256-010-0967-4. Epub 2010 May 30.
13. Zheng Jiang, Yunyan Wang, Yuquan Jiang et al. Vertebral osteomyelitis and epidural abscess due to Aspergillus nidulans resulting in spinal cord compression: Case report and literature review // J. Intern. Med. Research. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 502-510.

REFERENCES

1. Samohvalova M.V. *Vozmozhnosti kompyuternoy tomografii v differentsialnoy diagnostike mikoticheskikh porazheniy legkikh. Diss. dokt. med. nauk.* [The possibilities of computer tomography in the differential diagnosis of lung mycotic lesions. Doct. Diss.]. Saint-Petersburg, 2006. http://www.dissercat.com/content/vozmozhnosti-kompyuternoi-tomografii-v-differentsialnoi-diagnostike-mikoticheskikh-porazheni
2. Gefter W.B., Weingrad T.R., Epstein D.M. et al. «Semi-invasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infection of the lung. *Radiology*, 1981, vol. 140, pp. 313-321.
3. Go B.M., Ziring D.J., Kountz D.S. Spinal epidural abscess due to Aspergillus sp in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *South Med. J.,* 1993, vol. 86, pp. 957-960.
4. Hummel M., Schüler S., Weber U. et al. Aspergillosis with Aspergillus osteomyelitis and diskitis after heart transplantation: surgical and medical management. *J. Heart Lung Transplant.*, 1993, vol. 12, no. 4, pp. 599-603.
5. Karakousis P.C., Magill S.S., Gupta A. Paraplegia caused by invasive spinal aspergillosis. *Neurology*, 2007, vol. 68, no. 2, pp. 158.
6. Karthik K., Shetty A. P., Rajasekaran S. Spontaneous cord transection due to invasive aspergillus spondylitis in an immunocompetent child. *Eur. Spine J.*, 2011, vol. 20, no. 2, pp. 188-192. doi: 10.1007/s00586-010-1506-7. Epub 2010 Jul 2.
7. Kaufman D.M., Kaplan J.G., Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscess. *Neurology*, 1980, vol. 30, pp. 844-850.
8. Lahmer T., Held J., Rasch S. et al. Usage of 1,3-β-D-glucan for early detection of invasive mycoses and outcome parameter in immunocompromised critically Ill patients. *Mycopathologia*, 2016, vol. 12.
9. López-Cortés L.E., Garcia-Vidal C., Ayats J. et al. Invasive aspergillosis with extrapulmonary involvement: pathogenesis, clinical characteristics and prognosis. *Rev. Iberoam. Micol.*, 2012, vol. 29, no. 3, pp. 139-143. doi: 10.1016/j.riam.2011.10.001. Epub 2011 Nov 20.
10. McCaslin A.F., Lall R.R., Wong A.P. et al. Thoracic spinal cord intramedullary aspergillus invasion and abscess. *J. Clin. Neurosci.*, 2015, vol. 22, no. 2, pp. 404-406. doi: 10.1016/j.jocn.2014.04.030. Epub 2014 Jul 23.
11. Rivas-Garcia A., Sarria-Estrada S., Torrents-Odin C. et al. Imaging findings of Pott's disease. *Eur. Spine J.,* 2013, vol. 22, no. 4, pp. S567-S578.
12. Winterstein A.R., Bohndorf K., Vollert K. et al. Invasive aspergillosis osteomyelitis in children – a case report and review of the literature. *Skeletal Radiol.,* 2010, vol. 39, no. 8, pp. 827-831. doi: 10.100 7/s00256-010-0967-4. Epub 2010 May 30.
13. Zheng Jiang, Yunyan Wang, Yuquan Jiang et al. Vertebral osteomyelitis and epidural abscess due to Aspergillus nidulans resulting in spinal cord compression: Case report and literature review. *J. Intern. Med. Research,* 2013, vol. 41, no. 2, pp. 502-510.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32.

Макогонова Марина Евгеньевна
врач лучевой диагностики, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии.
E-mail: MakogonovaME@medem.ru; motia78@mail.ru

Малетин Алексей Сергеевич
врач-хирург клиники детской хирургии и ортопедии.
E-mail maletin_aleksei@mail.ru

Мушкин Александр Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, координатор направления «Внелегочный туберкулез», руководитель клиники детской хирургии и ортопедии.
E-mail: aymushkin@mail.ru

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

Десятик Екатерина Александровна
врач аллерголог-иммунолог микологической клиники.
Тел./факс: 8 (812) 303-50-00; местн. тел.: 4219- 4180.
E-mail: Ekaterina.desiyatik@szgmu.ru

Климко Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии.

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
32, Politehknicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064

Marina E. Makogonova
X-ray Doctor, Head of Magnetic Resonance Tomography Department.
E-mail: MakogonovaME@medem.ru; motia78@mail.ru

Aleksey S. Maletin
Surgeon of Children Surgery and Orthopaedics Clinic.
E-mail maletin_aleksei@mail.ru

Aleksandr Yu. Mushkin
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Senior Researcher,
Coordinator in Extrapulmonary Tuberculosis,
Head of Children Surgery and Orthopaedics Clinic.
E-mail: aymushkin@mail.ru

I.I. Mechnikov Northern-Western Medical University,
47, Piskarevsky Ave.,
St. Petersburg, 195067

Yekaterina A. Desyatik
Allergologist and Immunologist in Mycologic Clinic.
Phone/Fax: +7 (812) 303-50-00; Ext.: 4219- 4180.
E-mail: Ekaterina.desiyatik@szgmu.ru

Nikolay N. Klimko
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Clinical Mycology,
Allergology and Immunology Department.

Поступила 12.12.2016

Submitted as of 12.12.2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.24-002.5-078-053.2

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-3-62-68

СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДВУСТОРОННЕГО ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Г. Ю. МАРФИНА, К. Б. ВЛАДИМИРОВ, Г. Г. КУДРЯШОВ, Е. В. ИСТОМИНА, А. О. АВЕТИСЯН

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Представлен случай успешного лечения пациентки 42 лет, страдавшей двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с полным разрушением левого легкого, постоянным бактериовыделением, с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Лечение затруднялось плохой переносимостью применяемых противотуберкулезных препаратов.

Проведены многоэтапное хирургическое лечение с сочетанием резекционных и коллапсохирургических вмешательств, индивидуальный подбор противотуберкулезных препаратов и их дозировки в сочетании с патогенетической терапией.

Достигнуты устойчивая стабилизация туберкулезного процесса, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада.

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, хирургическое лечение, противотуберкулезная терапия, клиническое излечение

Для цитирования: Марфина Г. Ю., Владимиров К. Б., Кудряшов Г. Г., Истомина Е. В., Аветисян А. О. Случай эффективного комплексного лечения двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких// Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 62-68. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-62-68

CLINICAL CASE OF EFFECTIVE HOLISTIC TREATMENT OF BILATERIAL FIBROUS CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

G. YU. MARFINA, K. B. VLADIMIROV, G. G. KUDRYASHOV, E. V. ISTOMINA, A. O. AVETISYAN

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

The article describes the clinical case of successful treatment of a 42 year old female patient suffering from bilateral fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with fully destroyed left lung, persistent bacillary excretion and extensive drug resistance. The treatment was complicated by poor tolerance of the used anti-tuberculosis drugs.

Multiple surgeries were applied combined with resection and collapse interventions; anti-tuberculosis drugs and their doses were prescribed individually to this patients and supplemented by adjuvant therapy.

The course of the disease stabilized, sputum converted and cavities were healed.

Key words: tuberculosis, extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria, surgical treatment, anti-tuberculosis therapy, clinical cure

For citations: Marfina G. Yu., Vladimirov K. B., Kudryashov G. G., Istomina E. V., Avetisyan A. O. Clinical case of effective holistic treatment of bilaterial fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2017, Vol. 95, no. 3, P. 62-68. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-62-68

Лечение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ФКТЛ) является трудной задачей, несмотря на успехи современной фтизиатрии и хирургии [6, 17, 21]. В случае формирования ФКТЛ эффективность консервативного лечения не превышает 3-7%, особенно при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) [3, 16]. Весьма распространенным является мнение о том, что хирургическое лечение улучшает перспективы дальнейшего излечения, в основном у пациентов с односторонним поражением [6, 7].

Лечение пациентов с двусторонним ФКТЛ тем сложнее, чем больше распространенность поражения легких и шире спектр ЛУ МБТ [9, 10, 15, 20]. Применение стандартных режимов химиотерапии у пациентов с наличием ЛУ МБТ в случае рецидива заболевания позволяет добиться эффекта не более чем в 58,8% случаев [2, 3, 8]. Применение более агрессивных индивидуальных схем не повышает эффективность лечения, но вызывает усиление побочных эффектов и, как следствие, прекращение противотуберкулезного лечения [1]. Так, по данным литературы, в результате интенсивной химиотерапии в стационаре у пациентов развились те или иные побочные реакции в 60-80% случаев. При этом развитие у пациентов двух побочных реакций и более на препараты второго ряда достоверно являлось фактором, затрудняющим абациллирование [10, 12, 13, 19].

Плохая переносимость противотуберкулезной терапии вынуждает пациентов отказываться от приема препаратов, что ведет к дальнейшему прогрессированию заболевания, способствует расширению спектра ЛУ МБТ, а также осложняет применение хирургических методов лечения, делая излечение такого больного почти невозможным [4, 5, 14, 18, 22].

Следовательно, при подборе противотуберкулезной терапии требуется тщательный анализ сопутствующей патологии, анамнеза, а также использование всех возможностей применения противотуберкулезных препаратов, к которым МБТ чувствительны, включая применение высоких доз назначаемых препаратов [11].

Пациентка К. (42 года) проходила стационарное лечение в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 15.10.13 г. по 14.05.2014 г.

Поступила с диагнозом: двусторонний ФКТЛ в фазе инфильтрации и обсеменения; разрушенное левое легкое; МБТ(+); широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ (S, H, R, E, K, Pa, Ofl, Cap).

Из анамнеза: на момент обращения в институт больна туберкулезом 15 лет. Туберкулезный контакт не установлен. Туберкулез выявлен при обращении в противотуберкулезный диспансер в 1998 г. Социально благополучна, до болезни длительное время работала массажистом. Мотивация к излечению высокая.

Получала противотуберкулезную терапию по I режиму по поводу инфильтративного туберкулеза верхней доли левого легкого. Отмечалась положительная динамика с частичным рассасыванием и уплотнением очагов, формированием туберкулемы верхней доли левого легкого. В 2001 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме атипичной резекции S_{1-2} левого легкого. Послеоперационный период протекал без особенностей, продолжено лечение по I режиму с переводом в III группу диспансерного учета. В 2004 г. пациентка снята с учета.

Через год зарегистрирован рецидив заболевания в виде инфильтративного туберкулеза оперированного левого легкого с отсутствием бактериовыделения на момент обращения. Лечилась стационарно и амбулаторно по I режиму. Течение заболевания было волнообразным. Противотуберкулезную терапию переносила плохо, с развитием нежелательных побочных реакций 3-й и 4-й степени. В связи с этим лечение проводилось короткими курсами по 3-4 мес. с периодической отменой терапии на разных сроках. К 2008 г. была достигнута относительная стабилизация процесса, в связи с чем пациентка воздержалась от дальнейшего лечения и до 2012 г. его не проводила. В январе 2012 г. отмечалось значительное ухудшение состояния с резким снижением массы тела, появлением лихорадки и бактериовыделения, отрицательной рентгенологической динамикой с формированием двустороннего фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. Госпитализирована в феврале 2012 г. Лечилась стационарно в течение 9 мес. По данным исследования мокроты установлена множественная лекарственная устойчивость МБТ (S, R, K, E, Pt) (17.09.2012 г.). Назначено лечение по IV режиму с учетом массы тела (45 кг) в объеме H (0,45), Lfx (0,5), Z (1,25), Cs (0,75), E (1,2). В этот период дополнительно обследована, установлен диагноз: хронический обструктивный бронхит, смешанный тип, дыхательная недостаточность 2-3-й ст.; легочная гипертензия, кардиомиопатия смешанного генеза, сердечная недостаточность 1-й ст.; вегетососудистая дистония по гипотоническому типу, хронический гастрит в фазе ремиссии, хронический пиелонефрит в фазе ремиссии; хроническая почечная недостаточность 0-1-й ст. Далее лечилась амбулаторно. Химиотерапию по IV режиму проводили в течение 3 мес. В связи с плохой переносимостью терапии по окончании 3 мес. пациентка изменила объем и дозы рекомендуемого лечения и далее курсами в 1-2 мес. лечилась по схеме H (0,3); Z (1,0); Cs (0,25); Pas (6,0) в течение 9 мес., затем прекратила прием препаратов в связи с постоянным проявлением нежелательных побочных реакций. На этом фоне отмечалась дальнейшая отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, 08.07.2013 г. установлена ШЛУ МБТ (S_{10}, H_1, K_{30}, $E_{2,5}$, Ofx_2, Cm_{30}). К моменту поступления в клинику института в 2013 г. терапию не принимала уже 4 мес. из-за плохой переносимости.

При поступлении в клинику общее состояние пациентки тяжелое. Резко выражены симптомы интоксикации, повышение температуры тела до 39,0°C, дефицит массы тела (индекс массы тела 17,7). Индекс коморбидности Чарльсона составил 5 баллов. Имело место массивное бактериовыделение (103 КУМ в 100 п/зр) (08.07.2013 г.).

В стационаре проведено комплексное обследование с использованием лабораторных, рентгенологических, бактериологических, функциональных, эндоскопических и УЗ-исследований. С целью оценки качества жизни в процессе лечения использовали опросник 36-Item Short Form Survey.

В результате исследований получены следующие данные.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 137 г/л, эритроциты – $5,26 \times 10^{12}$/л, лейкоциты – $8,5 \times 10^{9}$/л, СОЭ – 25 мм/ч.

По данным лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций (R – устойчивость, S – чувствительность): стрептомицин 10 мкг/мл – R, изониазид 1,0 мкг/мл – R, изониазид 10,0 мкг/мл – S, рифампицин 40,0 мкг/мл – R, этамбутол 5 мкг/мл – R, этионамид 30 мкг/мл – R, канамицин – R, амикацин 30 мкг/мл – S, офлоксацин 2,0 мкг/мл – R, капреомицин 30 мкг/мл – S, пиразинамид 100 – R.

МБТ выявлены в мокроте методом бактериоскопии (3-5 КУМ в 300 п/зр) и методом посева (16.10.2016 г.).

По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки: левое легкое полностью разрушено, у нижнего полюса каверны, над диафрагмой небольшое количество жидкости. В S_{1-2} правого легкого видна полость каверны 2,8 × 2,3 см, вокруг очаги и тяжистый пневмосклероз.

Жизненная емкость легких весьма значительно снижена, по оценке функции внешнего дыхания – резкие нарушения проходимости дыхательных путей. Жизненная емкость легких 56%, объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) – 50%.

При проведении фибробронхоскопии выявлены рубцовые стенозы 2-й степени правого верхнедолевого и левого верхнедолевого бронхов, стеноз 1-й степени левого нижнедолевого бронха за счет перибронхиального фиброза.

По сцинтиграфии легких: капиллярный кровоток во всем левом легком отсутствует (0,3% суммарного). Диффузно-очаговое снижение кровотока в правом легком.

Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки выявила наличие разрушения левого легкого с наличием гемоторакса и уменьшением объема, в правом легком – в S_2 каверна 2,3 × 2,3 × 2,1 см, толщиной стенок 3-4 мм, с выраженным перикавитарным валом. В S_6 – тонкостенная каверна 1,4 × 1,3 × 2,3 см, очаги бронхогенного обсеменения – в средней доле S_6, S_8, инфильтраты без признаков распада – в S_3, S_6, полиморфные очаги разного калибра. Заключение: ФКТЛ обоих легких с отсевами; разрушенное левое легкое (рис. 1).

Эзофагогастродуоденоскопия выполнена 22.10.2013 г., которая выявила хронический атрофический гастрит.

По данным УЗИ органов брюшной полости (22.10.2013 г.): диффузные изменения печени и поджелудочной железы; дискинезия желчевыводящих путей; нарушение солевого обмена.

На основании полученных данных установлен диагноз: двусторонний ФКТЛ в фазе инфильтрации и тотального обсеменения правого легкого. Рецидив (2005 г.). Состояние после атипичной резекции C_{1-2} левого легкого, выполненной в 2001 г. Разрушенное левое легкое. МБТ(+), ШЛУ МБТ (SHREKPaOflCap).

Осложнение: дыхательная недостаточность 2-й стадии; вторичная кардиомиопатия (142.8), НК 1.

Сопутствующий диагноз: хронический обструктивный бронхит 3-й стадии, смешанная форма, ВСД по смешанному типу, хронический гастрит вне обострения, белково-энергетическая недостаточность умеренной степени.

Подбор консервативного лечения представлял значительные трудности в связи с плохой переносимостью противотуберкулезной терапии. Например, даже однократный прием 0,3 г изониазида в виде монотерапии вызывал диплопию, резко выраженную полинейропатию и судорожный синдром. Побочные эффекты, возникающие у больной в связи с приемом химиопрепаратов, представлены в табл. 1. Оценка нежелательных побочных реакций проводилась согласно принятой в международной практике пятибалльной шкале оценки (выраженность нежелательных реакций

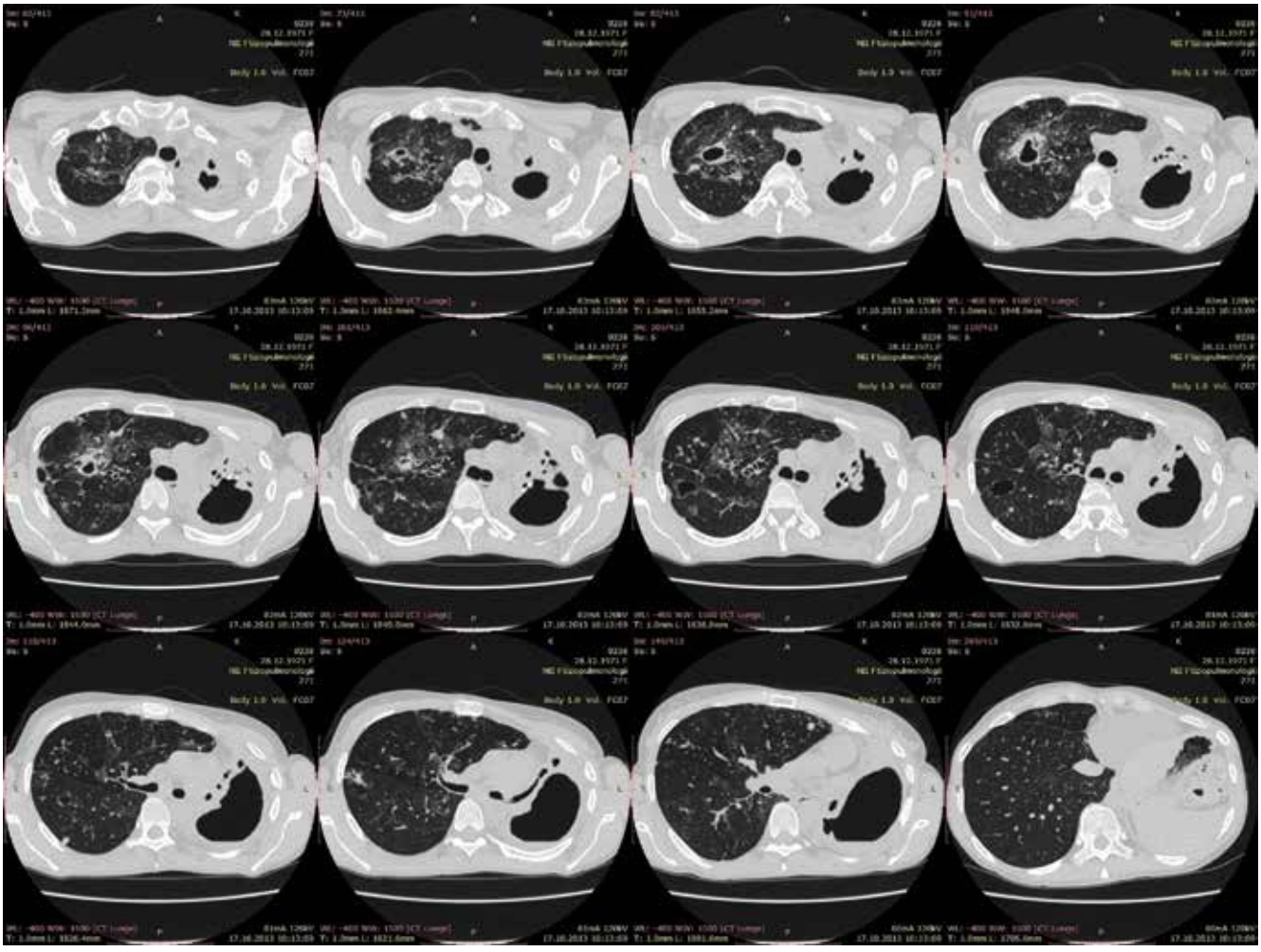

Рис. 1. *Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (17.10.2013 г.)*

Fig. 1. *Spiral computer tomography of the chest (17.10.2013)*

Cancer Therapy Evaluation program, version 4.0 от 14.06.2010 г.).

Период подбора противотуберкулезной терапии составил 1 мес. В этот период наблюдалось прогрессирование заболевания с выраженной отрицательной клинико-рентгенологической динамикой. Несмотря на закрытие полости распада в S_6 правого легкого, диагностированы увеличение размеров каверны верхней доли правого легкого, появление новых очагов отсева во всех его долях, инфильтрата в S_{10} (рис. 2). Отмечалось усиление симптомов интоксикации, к которым присоединились эпизоды легочного кровотечения I степени, остановленного консервативно (2 эпизода), также выявлено умеренное повышение печеночных трансаминаз (АЛТ – до 86 ед., АСТ – 105 ед.).

На основе индивидуального подбора противотуберкулезной терапии у больной проводили комплексное лечение с коррекцией имеющихся нарушений дыхательной, сердечно-сосудистой систем и функции печени.

После получения данных о лекарственной устойчивости, по результатам которой была сохранена чувствительность к изониазиду в высоких дозах, с учетом

Таблица 1. **Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у пациентки К.**

Table 1. **Unfavorable side effects to anti-tuberculosis drugs in patient K.**

Препараты чувствительного спектра	Описание нежелательных побочных реакций на препараты	Степень тяжести нежелательных побочных реакций	Назначение
H10	Тремор, диплопия, судороги, периферическая полинейропатия	3	На фоне приема витамина B_6
Z	Выраженная артралгия, крапивница	4	Отменен через 12 дней
Cs	Периферическая полинейропатия, тремор, диплопия, судороги, депрессия, помрачение сознания	4	Отменен через 2 дня
Pas	Тошнота, рвота, почечная недостаточность	3	Да
Cl	Тошнота	3	Да
Amox	Тошнота, рвота, дисбактериоз	4	Отменен через 2 дня
Imp	Тошнота	3	Да

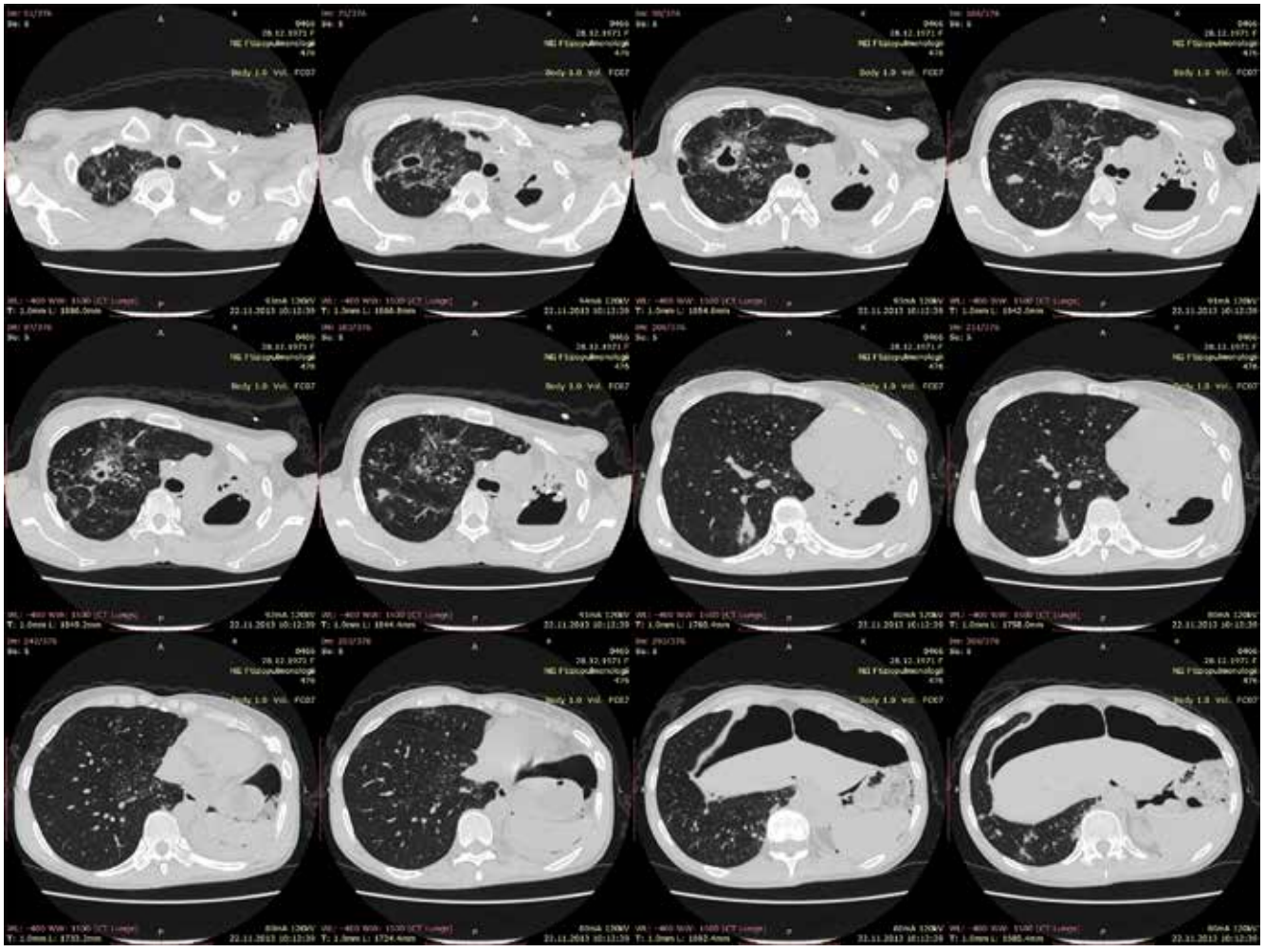

Рис. 2. *СКТ органов грудной клетки больной К. (22.11.2013 г.)*

Fig. 2. *SCT of chest of patient K. (22.11.2013)*

переносимости препаратов больной было назначено лечение по индивидуальному режиму в следующем объеме: меронем (3,0 г), изониазид (0,9 г/сут), левофлоксацин (0,5 г/сут), клацид (0,5 г/сут), парааминосалициловая кислота (ПАСК) (8,0 г/сут). Лечение изониазидом в высоких дозах сочеталось с низкодозовой кортикостероидной терапией (проводили по модифицированной методике, предложенной Ю. М. Репиным [7]), а также с ежедневной коррекцией дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений. Дальнейшее усиление терапии оказалось невозможным в связи с наличием ШЛУ МБТ, а также развитием нежелательных побочных эффектов 3-й и 4-й степени при приеме препаратов, к которым чувствительность МБТ была сохранена (табл. 1).

В результате проводимой терапии отмечена некоторая положительная динамика: температура тела нормализовалась, появился аппетит и увеличилась масса тела (с 42 до 47 кг), уменьшилась массивность бактериовыделения. Однако у б ольной продолжали повторяться эпизоды легочных кровотечений 1-й степени. Это происходило неоднократно с постепенным увеличением интенсивности кровотечения и сокращением длительности интервалов между ними (купировались консервативно). В связи с этим проведение предоперационного консервативного лечения было сокращено до 2,5 мес. Оперативное вмешательство в объеме левосторонней плевропневмонэктомии выполнено 28.01.2014 г. Во время операции отмечено наличие тотального мощного спаечного процесса с резким утолщением париетальной плевры до 3 см и уплотнением последней до хрящевидной консистенции с полным разрушением левого легкого, которое представляло собой единую полость фиброзной каверны с неровными стенками, размерами 12 × 15 × 8 см, с полным отсутствием легочной паренхимы.

Заживление первичным натяжением. Швы сняты на 11-е сут.

В раннем послеоперационном периоде отмечалось нарастание явлений легочно-сердечной недостаточности (до II-III ст.), которые удалось компенсировать к концу 1-го мес. после проведения операции. После этого больной начато проведение курса лечебного искусственного пневмоперитонеума (ПП) (еженедельно в течение 2 мес.). Выполнение эндоскопической клапанной бронхоблокации оказалось технически невозможным из-за конусовидного анатомического строения бронхов верхней доли правого легкого.

Для дальнейшей стабилизации туберкулезного процесса 01.04.2014 г. (через 4,5 мес. адекватной химиотерапии и через 2 мес. после левосторонней плевропневмонэктомии) выполнена коллапсохирургическая операция на противоположной стороне легкого в объеме правосторонней экстраплевральной задневерхней 4-реберной торакопластики мини-доступом. Заживление первичным натяжением. Швы сняты на 11-е сут.

Так же, как и после первой операции, в послеоперационном периоде у пациентки наблюдались явления нарастания легочно-сердечной недостаточности, потребовавшие усиления кардиотропного лечения и проведения оксигенотерапии в первые 2 нед. после операции с отменой на этот период наложения ПП. Кроме того, через 2 нед. после операции у больной также развилась токсическая нефропатия с явлениями острой почечной недостаточности как осложнение химиотерапии, что потребовало коррекции доз противотуберкулезных препаратов и проведения дополнительной патогенетической и симптоматической терапии.

Несмотря на сложности послеоперационного периода, у больной отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде стабилизации состояния, дальнейшего увеличения массы тела до 51 кг, исчезновения симптомов интоксикации, а также уменьшение выраженности симптомов сердечно-легочной недостаточности. Рентгенологически – уменьшение размеров каверны верхней доли правого легкого с частичным рассасыванием и уплотнением перикавитарной инфильтрации и очагов, закрытие каверны в S_6 и формирование туберкулем в нижней доле правого легкого. 14.05.2014 г., через 1,5 мес. после второй операции (правосторонняя экстраплевральная четырехреберная верхнезадняя торакомиопластика), больная переведена для дальнейшего лечения в туберкулезный санаторий. Состояние при выписке было удовлетворительное.

К январю 2015 г. (один год после плевропневмонэктомии и 10 мес. после правосторонней экстраплевральной торакомиопластики) у больной наблюдалось полное закрытие всех полостей распада единственного правого легкого. По данным обследования от декабря 2015 г.: рентгенологическая картина с дальнейшим рассасыванием инфильтративных изменений вокруг закрывшейся каверны верхней доли правого легкого.

К 01.04.2016 г. (28,5 мес. терапии, 26 мес. после плевропневмонэктомии и 2 года после торакопластики): состояние больной продолжает оставаться удовлетворительным. Имеется стойкое прекращение бактериовыделения (ни одного положительного посева и бактериоскопии в течение последних 22 мес.). Отмечено значительное улучшение показателей качества жизни по результатам опроса SF-36 [7] (табл. 2).

Больная получает противотуберкулезную терапию в следующем объеме: изониазид (0,9 г/сут), ле-

***Таблица 2*. Результаты показателей качества жизни по результатам опроса SF-36**

***Table 2*. Results of SF-36 health status survey evaluating life quality**

Годы	Физический компонент здоровья (%)	Психический компонент здоровья (%)
2013	32,34149 (%)	21,84659 (%)
2016	45,27464 (%)	52,58408 (%)

вофлоксацин (0,5 г/сут), кларитромицин (0,5 г/сут), ПАСК (8,0 г/сут).

Заключение

Данное клиническое наблюдение – пример выбора тактики хирургического лечения, что должно быть выполнено своевременно, до появления признаков декомпенсации.

Неблагоприятный коморбидный фон у больных двусторонним ФКТЛ с наличием ШЛУ может создавать значительные трудности в проведении как консервативного, так и хирургического лечения туберкулеза, требуя индивидуального подхода при назначении противотуберкулезной терапии и определении тактики и последовательности этапного хирургического лечения. Применение малоинвазивных технологий расширяет показания к хирургическому лечению и повышает вероятность благоприятного результата в случаях, ранее считавшихся неизлечимыми.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Васильева И. А. и др. Химиотерапия туберкулеза: проблемы и перспективы // Вестник Рос. акад. мед. наук. – 2012. – № 11. – С. 9-14.
3. Васильева И. А. и др. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 4. – С. 3-8.
4. Галкин В. Б. и др. Состояние противотуберкулезной помощи населению Северо-Западного федерального округа в 2007-2012 годах // Мед. альянс. – 2013. – № 3 – С. 5-24.
5. Кильдюшева Е. И. и др. Как улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя? // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 77-78.
6. Мотус И. Я. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких. Проблемы, результаты, перспективы // Вестник Уральской мед. академической науки. – 2009. – № 3 (26). – С. 103-106.
7. Мотус И. Я. и др. Хирургия туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 14-20.
8. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе у детей // Туб. и болезни легких. – 2009. – № 1. – С. 36-39.
9. Скорняков С. Н. и др. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2015. – № 3. – С. 15-20.
10. Старшинова А. А. и др. Эволюция фтизиатрии – это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // Практич. медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 127-132.
11. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 240 с.
12. Чернохаева И. В. и др. Мониторинг нежелательных реакций на фоне терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиоуреидоиминометилпиридиния (перхлозон) // Мед. альянс. – 2014. – № 2. – С. 59-65.
13. Щегерцов Д. Ю. и др. Влияние побочных эффектов противотуберкулезных препаратов на исходы лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, пролеченных по схемам программы DOTS-PLUS // Бюл. сибир. медицины. – 2011. – № 1. – С. 132-136.
14. Яблонский П. К. Российская фтизиатрия сегодня - выбор пути развития // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 5-24.
15. Chernokhaeva I. et al. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) [Эл.ресурс] // IJTRA. – 2015. – Vol. 3, Issue 03. – P. 59-62. – Available from: www.ijtra.com

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Ayzikov D.L. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie.* [Side effects of anti-tuberculosis drugs and their management techniques. Manual]. St. Petersburg, 2011, 88 p.
2. Vasilyeva I.A. et al. Tuberculosis chemotherapy: problems and perspectives. *Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk.*, 2012, no. 11. pp. 9-14. (In Russ.)
3. Vasilyeva I.A. et al. Postponed outcomes of using standard chemotherapy regimens in respiratory tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 4. pp. 3-8. (In Russ.)
4. Galkin V.B. et al. State of TB care provision for the population of Northern-Western Federal District in 2007-2012. *Med. Alyans,* 2013, no. 3, pp. 5-24. (In Russ.)
5. Kildyusheva E.I. et al. How to improve the treatment results of destructive pulmonary tuberculosis with drug resistant mycobacteria? *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 5. pp. 77-78. (In Russ.)
6. Motus I.Ya. et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Problems, outcomes, prospectives. *Vestn. Uralskoy Med. Akadimicheskoy Nauki,* 2009, no. 3 (26), pp. 103-106. (In Russ.)
7. Motus I.Ya. et al. Pulmonary tuberculosis surgery. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2012, no. 6. pp. 14-20. (In Russ.)
8. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimization of chemotherapy regimens in primary tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2009, no. 1. pp. 36-39. (In Russ.)
9. Skornyakov S.N. et al. Surgical treatment of destructive drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2015, no. 3. pp. 15-20. (In Russ.)
10. Starshinova A.A. et al. Evolution in TB control is the search for new methods and medications effective in tuberculosis treatment. *Praktich. Meditsina,* 2014, no. 7 (83), pp. 127-132. (In Russ.)
11. *Ftiziatriya. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii.* [Phthisiology. National clinical Recommendations]. Ed. by P.K. Yablonsky, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p.
12. Chernokhaeva I.V. et al. Monitoring of side effects during therapy of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance when using thioureideiminomethyliiridine perchlorate (perchlozon). *Med. Alyans,* 2014, no. 2. pp. 59-65. (In Russ.)
13. Schegertsov D.Yu. et al. Impact of side effects of anti-tuberculosis drugs on the treatment outcomes in those with multiple drug resistant pulmonary tuberculosis treated by DOTS-PLUS regimens. *Bull. Sibir. Meditsiny,* 2011, no. 1. pp. 132-136. (In Russ.)
14. Yablonsky P.K. Russian tuberculosis control - the choice of the way for further development. *Med. Alyans,* 2013, no. 3. pp. 5-24. (In Russ.)
15. Chernokhaeva I. et al. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) (Epub.). *IJTRA*, 2015, vol. 3, issue 03, pp. 59-62. Available from: www.ijtra.com

16. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. – 448 p.

17. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 241-245.

18. Kempker R. R. et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 157-166.

19. Marrone M. T. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 6-16.

20. Vashakidze S. et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 95, № 6. – P. 1892-1898.

21. Yablonskiy P. et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis // Complex Pleuropulmonary Infections: Eur. Respir. Monograph. – 2013. – Vol. 61, Ch. 3. – P. 20-36.

22. Yaldiz S. et al. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 143-147.

16. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization; 2014. 448 p.

17. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 241-245.

18. Kempker R.R. et al. Surgical treatment of drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 157-166.

19. Marrone M.T. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Disease,* 2013, vol. 17, no. 1, pp. 6-16.

20. Vashakidze S. et al. Favorable outcomes for multidrug and extensively drug resistant tuberculosis patients undergoing surgery. *Ann. Thorac. Surg.,* 2013, vol. 95, no. 6, pp. 1892-1898.

21. Yablonskiy P. et al. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Complex Pleuropulmonary Infections: *Eur. Respir. Monograph.,* 2013, vol. 61, ch. 3, pp. 20-36.

22. Yaldiz S. et al. Surgery offers high cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 143-147.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: 8 (812) 579-25-01.

Марфина Галина Юрьевна
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии.
E-mail: marfina_galya@mail.ru

Аветисян Армен Оникович
кандидат медицинских наук,
заведующий отделением торакальной хирургии.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Владимиров Кирилл Борисович
кандидат медицинских наук, врач торакальный хирург туберкулезно-легочного хирургического отделения ФКУЗ МЧС-78 ФСИН России.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Кудряшов Григорий Геннадьевич
врач-хирург отделения торакальной хирургии.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Истомина Евгения Викторона
врач-фтизиатр отделения торакальной хирургии.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Поступила 19.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 579-25-01.

Galina Yu. Marfina
Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Thoracic Surgery Department.
E-mail: marfina_galya@mail.ru

Armen O. Avetisyan
Candidate of Medical Sciences,
Head of Thoracic Surgery Department.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Kirill B. Vladimirov
Candidate of Medical Sciences, Thoracic Surgeon of Tuberculosis Pulmonary Surgical Department of the Hospital, Penal Colony no. 78.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Grigory G. Kudryashov
Surgeon of Thoracic Surgery Department.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Evgeniya V. Istomina
Phthisiologist of Thoracic Surgery Department.
E-mail: spbniif_all@mail.ru

Submitted as of 19.04.2016

ISSN 2075-1230
www.tibl-journal.com

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiary (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 95, № 3, 2017

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

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии.

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;
71461 – для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор
проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь
проф. О. В. Ловачева
Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор
проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией
Е. В. Шишло
E-mail: TBL2015@yandex.ru

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru.

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»
Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова
E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор
Е. Н. Курючина

Корректор
Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка
А. Д. Фуфаев

Служба рекламы
А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no. 3, 2017

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 – for individuals;
71461 – for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by OOO Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief
Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary
Prof. O. V. Lovacheva
Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor
Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor
E. V. Shishlo
E-mail: TBL2015@yandex.ru

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

OOO NEW TERRA
Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager
Yu. B. Berdnikova,
E-mail: Julia@fiot.ru

Editor
E. N. Kuryuchina

Corrector
E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design
A. D. Fufaev

Advertisement Service
A. A. Perunova
E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» *(1923-1931 гг.)*

«Борьба с туберкулёзом» *(1932-1935 гг.)*

«Проблемы туберкулёза» *(1936-2003 гг.)*

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» *(2003 г. – 06.2009 г.)*

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. *По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ. Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций*
2. *В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету) Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com*

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1
Тел.: (495) 223-71-01
e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции в любом возрасте

Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией

Generium
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская. д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

Реклама