

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

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 98

2
2020

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семенкина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2015 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. - N 1. - С.99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.Н., Качетков Я.А., Семенкина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 98
2
2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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, ФГАОУ 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, ФГАОУ 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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ 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, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 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

САФАРИЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Герацци, 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Распространенность и клинико-эпидемиологическое значение редких генотипов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области
Салина Т. Ю., Морозова Т. И. 5
- Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом
Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В. 10
- Медико-социальные характеристики умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области)
Копылова И. Ф., Нобелева Г. В., Примкулова М. В. 15
- Информированность врачей организаций первичной медико-санитарной помощи по стандартам обследования пациентов при подозрении на заболевание туберкулезом органов дыхания
Новоселов П. Н., Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Денисенко И. А., Дударова Т. П., Эберт И. В. 20
- Случаи смерти детей от туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018 г.
Павленок И. В., Ревякина О. В., Степанов Д. В., Краснов В. А. 25
- Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита в Ульяновской области
Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Анисимова С. В., Васильева Т. С., Дунаев В. С., Колчин Д. В. 30
- Клинические аспекты туберкулезного плеврита у больных раком различных локализаций
Стогова Н. А. 35

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Генерализованный туберкулез и многоплодная беременность
Соцкий П. О., Геворкян Л. Г., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д. 41
- Диагностика и лечение скрофулодермы
Гаджимурадов М. Н., Алиева М. Г., Гунашева А. А., Панирдинов А. Б., Хамидов Ф. Ш., Батиров К. З. 46

ОБЗОР

- Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза
Наюнова С. И., Стержанова Н. В., Никоненко Б. В. 52
- Самоуправление заболеванием и его роль в предупреждении обострений при хронической обструктивной болезни легких
Нуколь Л. В., Торкатюк Е. А. 57

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 98

2
2020

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious
Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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 Phthiology, 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 Phthiopulmonology 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 Phthiology, 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 Phthiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Ural Phthiopulmonology Research
Institute, Yekaterinburg, Russia

ORIGINAL ARTICLES

- The prevalence, clinical and epidemiological significance of rare genotypes of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients in Saratov Region
Salina T.Yu., Morozova T.I. 5
- Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis
Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. 10
- Medical and social characteristics of tuberculosis patients who died in in-patient units in 2017-2018 (based on data from Kemerovo Region)
Kopylova I. F., Kobeleva G. V., Primkulova M. V. 15
- Awareness of physicians from primary health services about standards of examination of patients with suspected respiratory tuberculosis
Novoselov P.N., Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Denisenko I.A., Dudarova T.P., Ebert I.V. 20
- Lethal cases of tuberculosis in children in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018
Pavlenok I.V., Revyakina O.V., Stepanov D.V., Krasnov V.A. 25
- Specific characteristics of epidemiology and clinical manifestations of tuberculosis spondylitis in Ulyanovsk Region
Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Anisimova S.V., Vasilieva T.S., Dunaev V.S., Kolchin D.V. 30
- Clinical aspects of tuberculosis pleurisy in patients with cancer of various localizations
Stogova N.A. 35

CLINICAL CASE

- Generalized tuberculosis and multifetal pregnancy
Sotskiy P.O., Gevorkyan L.G., Sotskaya O.L., Safaryan M.D. 41
- Diagnostics and treatment of scrofuloderma
Gadzhimuradov M.N., Alieva M.G., Gunasheva A.A., Pakirdinov A.B., Khamidov F.Sh., Batirov K.Z. 46

REVIEW

- Reproductive disorders in the experimental modeling of tuberculosis
Kayukova S.I., Sterzhanova N.V., Nikonenko B.V. 52
- Self-management of the disease and its role in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease
Kukol L.V., Torkatyuk E.A. 57



Распространенность и клинико-эпидемиологическое значение редких генотипов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

Цель: выявить роль и клинико-эпидемиологическое значение редких генотипов *M. tuberculosis* (МБТ) в эпидемиологии туберкулеза (ТБ) Саратовской области.

Материалы. Методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе с применением набора «Сполуго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) исследованы образцы мокроты 353 больных впервые выявленным ТБ легких, постоянных жителей 20 городов и районов Саратовской области.

Результаты. Популяция МБТ, циркулирующая среди обследованных больных ТБ, гетерогенна и представлена 13 генотипами (Beijing, Beijing-like, Haarlem, Ural, LAM, T, Manu, Microti, Rus 1, Cas, EAI, Canetti, AFRI). Редкие генотипы (EAI, Manu, Microti, Rus 1, Cas, AFRI, Canetti) обнаружены у 42/353 (11,9%) пациентов, из них генотип EAI выявлен у 8 (2,3%), Manu – у 14 (3,9%), Microti – у 13 (3,7%), Cas – у 2 (0,57%), Rus 1 – у 1 (0,28%), Canetti – у 3 (0,85%), AFRI – у 1 (0,28%). Случаи ТБ, вызванного МБТ генотипа Microti, отличались эндемичностью и характеризовались гомогенностью выявленных сполиготипов (SIT 539). Изоляты генотипа Manu зарегистрированы только у мужчин (100%), преимущественно проживающих в сельской местности (71,4%), и характеризовались большой гетерогенностью SIT (1195, 1485, 1460, 1482, 1088). ТБ, вызванный генотипом EAI, характеризовался меньшим количеством деструктивных форм и бактериовыделения и также большой гетерогенностью SIT (300, 1431, 1428, 924, 622, 192). МБТ генотипов Cas, Canetti, R представлены единичными случаями.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, редкие генотипы, сполиготипирование

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность и клинико-эпидемиологическое значение редких генотипов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 5-9. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-5-9>

The prevalence, clinical and epidemiological significance of rare genotypes of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients in Saratov Region

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian Ministry of Health, Saratov, Russia

The objective: to identify the role, clinical and epidemiological significance of rare genotypes of *M. tuberculosis* (MTB) in the epidemiology of tuberculosis in Saratov Region.

Materials. The spoligotyping and hybridization method by the Spoligo-biochip kit (BIOCHIP-IMB OOO, Moscow) was used to examine sputum samples of 353 patients with newly diagnosed pulmonary TB, who were permanent residents of 20 cities and districts of Saratov Region.

Results. MTB population circulating in the examined TB patients was heterogeneous and represented by 13 genotypes (Beijing, Beijing-like, Haarlem, Ural, LAM, T, Manu, Microti, Rus 1, Cas, EAI, Canetti, AFRI). Rare genotypes (EAI, Manu, Microti, Rus 1, Cas, AFRI, Canetti) were found in 42/353 (11.9%) patients, of which EAI genotype was found in 8 patients (2.3%), Manu in 14 (3.9%), Microti - 13 (3.7%), Cas - 2 (0.57%), Rus 1 - 1 (0.28%), Canetti - 3 (0.85%), and AFRI - in 1 (0.28%). Tuberculosis cases caused by the Microti genotype were endemic and characterized by homogeneity of the revealed spoligotypes (SIT 539). Isolates of the Manu genotype were registered only in men (100%), mainly living in rural areas (71.4%) and were characterized by a high heterogeneity of SIT (1195, 1485, 1460, 1482, 1088). Tuberculosis caused by the EAI genotype was characterized by a smaller number of destructive forms and forms with bacterial excretion, and high SIT heterogeneity (300, 1431, 1428, 924, 622, 192). There were single cases of the Cas, Canetti, and R genotypes.

Key words: tuberculosis mycobacteria, genotypes, spoligotyping

For citations: Salina T.Yu., Morozova T.I. The prevalence, clinical and epidemiological significance of rare genotypes of *M. tuberculosis* isolated from tuberculosis patients in Saratov Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 5-9. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-5-9>

В России и в мире проводятся многочисленные исследования по молекулярной эпидемиологии туберкулеза [3, 4, 6, 7, 10], которые являются очень актуальными, но данных по генетическому полиморфизму микобактерий и тем более по клинико-патогенетической характеристике отдельных их генотипических вариантов недостаточно. Этиологическими агентами, вызывающими туберкулез у людей и животных, являются микобактерии туберкулезного комплекса. Это близкородственная группа микобактерий, которая отличается иден-

тичностью нуклеотидного состава генома и последовательности 16S РНК и включает в свой состав как наиболее часто встречающиеся (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), так и редкие виды (*M. microti*, *M. pinnipedi*, *M. canetti*, *M. caprae* и др.) [3, 4, 6, 8, 9]. Важным условием успешного проведения мероприятий по ограничению и предупреждению распространения туберкулеза является изучение региональных молекулярно-генетических и клинико-эпидемиологических особенностей штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на данной территории.

Цель исследования: выявить роль и клинико-эпидемиологическое значение редких генотипов *M. tuberculosis* в эпидемиологии туберкулеза Саратовской области.

Материалы и методы

Методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе проведено исследование клинических изолятов *M. tuberculosis*, полученных из образцов мокроты 353 (294 (83,3%) мужчины, 59 (16,7%) женщин) больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких, постоянных жителей 20 городов и районов Саратовской области. Пациенты находились на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с 2014 по 2017 г. Возраст обследованных – от 22 до 75 лет.

Исследования проводили с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы ImaGeWare®, позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем сполиготипирования базы данных SpolDB4 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myco.html), встроенной в программное обеспечение ImaGeWare. Дополнительно проведено визуальное сравнение выявленных генотипов микобактерий туберкулеза (МБТ) с базой данных SITVITWEB (www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE). Представленная методика и набор реагентов разработаны сотрудниками Института молекулярной биологии им. В. И. Энгельгардта РАН (Москва) и позволяют определять принадлежность *M. tuberculosis* к основным генетическим семействам: Beijing, Haarlem, Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu и др.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий использовали χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности принят критерий 0,05.

Результаты исследования

Установлено, что среди всей группы пациентов, больных туберкулезом, Саратовской области циркулирует 13 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem, Ural, LAM, T, Manu, Microti, Rus 1, Cas, EAI, Canetti, AFRI). Редкие генотипы (EAI, Manu, Microti, Rus 1, Cas, AFRI, Canetti) выделены из мокроты 42/353 (11,9%) пациентов, из них генотип EAI выявлен у 8 (2,3%), Manu – у 14 (3,9%), Microti – у 13 (3,7%), Cas – у 2 (0,57%), Rus 1 – у 1 (0,28%), Canetti – у 3 (0,85%), AFRI – у 1 (0,28%) пациентов. Частота встречаемости редких генотипов в Саратовской области (11,9%) незначительно отличается от данных других исследователей, по результатам которых, редкие генотипы составляют не более 9% в общей популяции патогена [5]. Клиническая характеристика случаев туберкулеза, вызванного этими генотипами, представлена в табл. 1, молекулярно-генетическая характеристика всех выявленных редких генотипов приведена в табл. 2.

Из всех редких генотипов МБТ наибольший интерес вызывают МБТ Microti, так как, по данным литературы, этот подвид относится к зоонозным и вызывает заболевания у грызунов, мышей-полевков, а также у домашних и диких млекопитающихся (кошки, свиньи, хорьки, барсуки, собаки) [8], в редких случаях может быть причиной туберкулеза у людей [9]. Его штаммы впервые выделены в Англии [3], в дальнейшем зарегистрированы во Франции, Шотландии и других странах. В данном исследовании генотип Microti обнаружен у 13/353 (3,7%)

Таблица 1. Клиническая характеристика случаев туберкулеза, вызванных редкими генотипами *M. tuberculosis*, зарегистрированными в Саратовской области в 2014-2017 гг.

Table 1. Clinical characteristics of cases of tuberculosis caused by rare genotypes of *M. tuberculosis*, registered in Saratov Region in 2014-2017

Генотип	Число пациентов (n = 42)	Клиническая форма туберкулеза						Наличие полости распада		МБТ(+)	
		инфильтративная		диссеминированная		туберкулема					
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Microti	13	8	61,5	4	30,8	1	7,7	12	92,5	10	76,9
2. Manu	14	9	64,3	4	28,6	1	7,2	9	64,3	7	50
3. EAI	8	6	75	1	12,5	1	12,5	3	37,5	1	37,5
4. Canetti	3	3	-	-	-	-	-	2	-	2	-
5. Cas	2	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-
6. Rus 1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. AFRT	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		$p_{1-2} = 0,9152$ $p_{1-3} = 0,5458$		$p_{1-2} = 0,9238$ $p_{1-3} = 0,3610$		$p_{1-2} = 0,7137$ $p_{1-3} = 0,7137$		$p_{1-2} = 0,0813$ $p_{1-3} = 0,0063$		$p_{1-2} = 0,1519$ $p_{1-3} = 0,0516$	

Примечание: МБТ(+) – положительный результат бактериоскопии и/или посева мокроты на МБТ

Таблица 2. Молекулярно-генетическая характеристика редких генотипов *M. tuberculosis*, выделенных в Саратовской области в 2014-2017 гг.

Table 2. Molecular genetic characteristics of rare genotypes of *M. tuberculosis* isolated in Saratov Region in 2014-2017

Генотип	Число штаммов	SIT согласно базе данных SpolDB4 и SITVITWEB	Доля каждого SIT внутри генетической группы		Число штаммов, выявленных по годам	
			абс.	%		
Microti	13	539	13	100	2014	12
						1
Manu	14	1 485	4	28,6	2014	4
		1 195	2	14,3	2015	4
		1 460	3	21,4	2016	4
		1 482	3	21,4	2017	2
		1 088	2	14,3	-	-
EAI	8	300	1	12,5	2014	3
		1 431	1	12,5	2015	1
		1 428	1	12,5	2016	2
		924	2	25	2017	2
		192	2	25		
		622	1	12,5		
Canetti	3	592	3	100	2015	1
					2016	1
					2017	1
Cas	2	201	1	-	2015	1
			1	-	2017	1
Rus 1	1	254	1	-	2017	1
AFRT	1	530	1	-	2017	1

пациентов (из них 11 (84,6%) мужчин и 2 (15,4%) женщины в возрасте от 29 до 66 лет). Все пациенты были постоянными жителями правобережных районов Саратовской области (Саратов, Ртищево, Калининский и Балтайский районы). Практически в равном проценте случаев данный генотип встречался у городских – 6/13 (46,2%), сельских жителей – 7/13 (53,9%) человек, $p = 0,6869$.

У 12/13 (92,3%) пациентов диагностирован впервые выявленный туберкулез легких, и в 1 случае наблюдался рецидив. Клинические формы представлены диссеминированным туберкулезом легких – у 4/13 (30,8%), инфильтративным туберкулезом легких – у 8/13 (61,5%), туберкулемы диагностированы у 1/13 (7,7%) пациента. Преобладали деструктивные формы туберкулеза легких с наличием полостей распада – у 12/13 (92,3%) и бактериовыделения – у 10/13 (76,9%) больных. Лекарственная устойчивость МБТ зарегистрирована методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды и методом биологических микроципов у 6/10 (60%) пациентов, из них у 3/10 (30%) множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), у 1/10 – устойчивость к рифампицину и офлоксацину, у 2/10 (20%) – устойчивость к изониазиду и стрептомицину. У 3/13 (23,1%) туберкулез развился на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, хронический вирусный гепа-

тит В) с наличием осложнений в виде дыхательной недостаточности 2-3-й степени.

Обращает на себя внимание, что 12/13 (92,3%) случаев инфицирования генотипом Microti выявлены в Саратовской области в 2014 г. и 1/13 (7,7%) – в 2017 г. В клинических образцах мокроты всех этих пациентов зарегистрирован один и тот же сполитогип (SIT) – 539 согласно базе данных SITVITWEB. Это наводит на мысль об эндемичном характере заболевания.

Микобактерии генотипа Manu предположительно являются предком семейств Cas и EAI [10]. Микобактерии генотипа Manu выделены нами из образцов мокроты 14/353 (3,9%) мужчин, которые являлись постоянными жителями 9 городов и районов Саратовской области, из них городских жителей было достоверно больше, чем сельских (10/14 (71,4%) и 4/14 (28,6%) соответственно, $p = 0,0314$). У 9/14 (64,2%) больных диагностирован инфильтративный туберкулез легких, у 4/14 (28,6%) – диссеминированный, в 1/14 (7,2%) случае – туберкулема. Клиническое течение туберкулеза в исследуемой группе было несколько более благоприятным, полости распада в легочной ткани выявлены рентгенологически у 9/14 (64,3%) пациентов, бактериовыделение – у 7/14 (50%) больных. Лекарственная устойчивость обнаружена в 2/7 (28,6%) случаях методом посева, из них у 1 пациента – МЛУ и у 1 – полирезистентность. Выяв-

лена большая гетерогенность сполиготипов (SIT) (1485 – у 4 человек, 1195 – у 2 человек, 1460 – у 3 человек, 1482 – у 3 пациентов, 1088 – у 2 больных).

Третьими по частоте встречаемости из редких генотипов на территории Саратовской области были МБТ генотипа EAI (EAST African-Indian – восточно-африкано-индийское семейство), которое классифицируется по наличию по крайней мере одного сигнала в позициях 1-30 и одновременному отсутствию 29-32 и 34 сигнала в профиле гибридизации [1]. Это семейство впервые описано в Гвинее-Бисау и преимущественно распространено в Юго-Восточной Азии, Индии и Восточной Африке. Данный генотип выявлен нами у 8 (2,3%) пациентов, из них 7/8 (87,5%) мужчин и 1/8 (12,5%) женщина, жители городов 4 (50%), сел – 4 (50%), клинические формы представлены инфильтративным туберкулезом легких у 6/8 (75%), диссеминированным туберкулезом – у 1/8 (12,5%) и туберкулемой – у 1/8 (12,5%) пациента. Полости распада обнаружены только в 3/8 (37,5%) случаях, бактериовыделение также в 3/8 (37,5%) случаях. Выявлена гетерогенность сполиготипов (300, 1431, 1428, 924, 622, 192), что свидетельствует о древности и длительной циркуляции этого генотипа МБТ на изучаемой территории. Лекарственная устойчивость обнаружена только в 1 случае к рифампицину.

Микобактерии центральноазиатского семейства (CAS) обнаружены у 2 мужчин с инфильтративным туберкулезом легких, в одном случае с распадом и

бактериовыделением, со сполиготипом 201 и 485. Индия является основным регионом циркуляции данного семейства. Для генотипа CAS характерно отсутствие спейсеров 4-27 и 23-24. По данным литературы, предполагается, что данное семейство может быть предком генотипа Пекин, поскольку комбинации сполиготипов, MIRU и VNTR-профилей между ними очень похожи [4].

Микобактерии Canetti – редко встречающийся, малоизученный антропонозный вид [2, 6]. Данный генотип выделен от 3 пациентов мужского пола, 2 жителей сельских районов и 1 городского жителя. У всех 3 пациентов диагностирован инфильтративный туберкулез легких. Генотип Canetti у всех 3 пациентов представлен SIT 592.

Микобактерии генотипа Rus 1, AFRI зарегистрированы в Саратовской области по 1 случаю каждый.

Заключение

Молекулярно-генетическое типирование возбудителя туберкулеза позволило доказать, что популяция микобактерий, циркулирующая среди больных туберкулезом людей Саратовской области, гетерогенна и представлена 13 генотипами (Beijing, Beijing-like, Haarlem, Ural, LAM, T, Manu, Microti, Rus 1, Cas, EAI, Canetti, AFRI). Из них редкие генотипы (EAI, Manu, Microti, Rus 1, Cas, Canetti) определялись у 11,9% пациентов.

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. Василенко Н. В., Будрицкий А. М. Современные взгляды на генетические семейства *M. tuberculosis* // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 16-22.
2. Лиманская О. Ю. Видоспецифическая детекция микобактерий туберкулезного комплекса // Туб. и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 10. – С. 49-55.
3. Прозоров А. А., Даниленко В. Н. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 3. – С. 227-243.
4. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин» – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 120 с.
5. Шитиков Е. А. Геномная вариабельность возбудителей лекарственно-устойчивого туберкулеза, распространенных на территории Российской Федерации: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 2014. – 123 с.
6. Шульгина М. В., Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Васильева И. А. Патогенные и условно-патогенные микобактерии. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2018. – 104 с.
7. Maguga-Phasha N. T. C., Manyai N. S., Mashinya F., Makgatho M. E., Mbajioru E. F. Genetic diversity and distribution of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Limpopo, South Africa // BMC Infect Dis. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 764. doi: 10.1186/s12879-017-2881-z. PubMed PMID: 2 8. 9233106; PubMed Central PMCID: PMC5727936.

REFERENCES

1. Vasilenko N.V., Budritskiy A.M. Contemporary views on genetic families of *M. tuberculosis*. *Vestnik VGMU*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 16-22. (In Russ.)
2. Limanskaya O.Yu. Species-specific detection of mycobacterium tuberculosis complex. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 10, pp. 49-55. (In Russ.)
3. Prozorov A.A., Danilenko V.N. Mycobacteria of tuberculous complex: genomics, molecular epidemiology, ways of evolution. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*, 2011, vol. 131, no. 3, pp. 227-243. (In Russ.)
4. Savilov E.D., Sinkov V.V., Ogarkov O.B. *Epidemiologiya tuberkuleza na Evro-Aziatskom kontinente: otsenka globalnogo dvizheniya shtamov genotipa «Pekin» – Irkutsk*. [Epidemiology of tuberculosis in Euro-Asian Continent: evaluation of global movement of strains of Beijing genotype – Irkutsk]. RIO GBOU DPO IGMAPO Publ., 2013, 120 p.
5. Shitikov E.A. *Genomnaya variabelnost' vzbuditeley lekarstvenno-ustoychivogo tuberkuleza, rasprostranennykh na territorii Rossiyskoy Federatsii*. Diss. kand. biol. nauk. [Genomic complexity of drug resistant tuberculosis mycobacteria prevalent on the territory of the Russian Federation. Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 123 p.
6. Shulgina M.V., Narvskaya O.V., Mokrousov I.V., Vasilyeva I.A. *Patogennye i uslovno-patogennye mikobakterii*. [Pathogenic and opportunistic pathogenic mycobacteria]. Moscow, New Terra Publ., 2018, 104 p.
7. Maguga-Phasha N.T.C., Manyai N.S., Mashinya F., Makgatho M.E., Mbajioru E.F. Genetic diversity and distribution of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in Limpopo, South Africa. *BMC Infect Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 764. doi: 10.1186/s12879-017-2881-z. PubMed PMID: 2 8. 9233106; PubMed Central PMCID: PMC5727936.

8. Michelet L., de Cruz K., Zanella G., Aaziz R., Bulach T., Karoui C., Henault S., Jouncoeur G, Boschirolì M. L. Infection with *Mycobacterium microti* in Animals in France // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53, № 3. – P. 981-985.
9. Panteix G., Gutierrez M. C., Boschirolì M. L., Rouviere M., Plaidy A., Pressac D., Porcheret H., Chyderiotis G., Ponsada M., Van Oortegem K., Salloum S., Cabuzel S., Bañuls A. L., Van de Perre P., Godreuil S. Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – № 59. – P. 984-989.
10. Singh U. B., Suresh N., Bhanu N. V., Arora J., Pant H., Sinha S., Aggarwal R. C., Singh S., Pande J. N., Sola C., Rastogi N., Seth P. Predominant Tuberculosis Spoligotypes, Delhi, India // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 6. – P. 1138-1142.
8. Michelet L., de Cruz K., Zanella G., Aaziz R., Bulach T., Karoui C., Henault S., Jouncoeur G, Boschirolì M. L. Infection with *Mycobacterium microti* in Animals in France. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, no. 3, pp. 981-985.
9. Panteix G., Gutierrez M.C., Boschirolì M.L., Rouviere M., Plaidy A., Pressac D., Porcheret H., Chyderiotis G., Ponsada M., Van Oortegem K., Salloum S., Cabuzel S., Bañuls A.L., Van de Perre P., Godreuil S. Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium microti*: a study of six recent cases in France. *J. Med. Microbiol.*, 2010, no. 59, pp. 984-989.
10. Singh U.B., Suresh N., Bhanu N.V., Arora J., Pant H., Sinha S., Aggarwal R. C., Singh S., Pande J.N., Sola C., Rastogi N., Seth P. Predominant Tuberculosis Spoligotypes, Delhi, India. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, vol. 10, no. 6, pp. 1138-1142.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры фтизиатрии.
Тел.: + 7 (8452) 26-56-08.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
Тел./факс: + 7 (8452) 26-16-90.
E-mail: dispans@san.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112, B. Kazachya St.,
Saratov, 410012

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Professor of Phthisiology Department.
Phone: + 7 (8452) 26-56-08.
Email: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone/Fax: + 7 (8452) 26-16-90.
Email: dispans@san.ru

Поступила 12.04.2019

Submitted as of 12.04.2019



Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом

О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹, С. В. АЛЕШИНА¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, РФ

Цель исследования: изучение частоты и характера нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом (ТБ) легких при наличии и отсутствии сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Обследовано 396 больных ТБ легких: в группу ТБ + СД включено 203 больных, у которых был СД; группу ТБ составили 193 больных ТБ легких без СД.

Результаты. Сравнительный анализ частоты встречаемости у пациентов нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты показал, что в группе ТБ + СД таковые возникли у 146/203 (71,9%), в группе ТБ – у 62/193 (32,1%) больных ($p < 0,01$). В обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические реакции, но в группе ТБ + СД они были статистически достоверно чаще, чем в группе ТБ (55,2 и 27,4% соответственно; $p < 0,01$). Также статистически значимо чаще в группе ТБ + СД, чем в группе ТБ, были аллергические реакции (20,7 и 6,2% соответственно; $p < 0,01$) и нейротоксические реакции (13,3 и 5,1% соответственно; $p < 0,01$).

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, нежелательные, побочные реакции на противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 10-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>

Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis

O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, R. YU. ABDULLAEV¹, S. V. ALESHINA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The objective: to study the frequency and nature of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with and without concurrent diabetes mellitus.

Subjects and methods. 396 patients with pulmonary tuberculosis were examined: 203 patients who had diabetes were included in the TB + diabetes group; the TB group consisted of 193 patients with pulmonary tuberculosis without diabetes.

Results. The incidence of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs was analyzed and compared in both groups. Thus, in the TB+diabetes group adverse events developed in 146/203 (71.9%) patients and in 62/193 (32.1%) patients in the TB group ($p < 0.01$). Hepatotoxic reactions prevailed in both groups, but in the TB + diabetes group, they were statistically significantly more frequent versus the TB group (55.2 and 27.4%, respectively; $p < 0.01$). Also, allergic reactions (20.7 and 6.2%, respectively; $p < 0.01$) and neurotoxic events (13.3 and 5.1%, respectively; $p < 0.01$) were statistically significantly more frequent in the TB + diabetes group compared to the TB group.

Key words: tuberculosis, diabetes myelitis, adverse events caused by anti-tuberculosis drugs

For citations: Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V. Frequency and characteristics of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with diabetes myelitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 10-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>

Туберкулез (ТБ) легких у больных сахарным диабетом (СД) является одной из актуальных проблем современной фтизиатрии. СД, наряду с ВИЧ-инфекцией, вносит вклад в ухудшение эпидемической ситуации по ТБ [2, 5, 6], являясь фактором риска развития ТБ [4].

СД по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. Так, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2017 г. превысила 425 млн человек [1]. По данным федерального регистра СД, в РФ на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек (3,1% населения) [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире насчитывалось 790 тыс. больных ТБ, сочетанным с СД [6]. В РФ данные о заболеваемости ТБ больных СД отсутствуют.

Лечение ТБ легких у больных с СД является сложной задачей из-за осложнений СД [3]. При этом на фоне нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, возникают поражения различных органов и систем организма [1, 3]. Самыми опасными из них являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [1]. Наличие осложнений СД увеличивает риск развития неже-

лательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты (ПТП). От частоты и характера НР на ПТП зависит эффективность лечения таких пациентов. НР на ПТП могут ограничивать возможности проведения полноценного и непрерывного курса химиотерапии. Детального изучения НР на ПТП у больных с сопутствующим СД в литературе мы не встретили.

Цель исследования: изучение частоты и характера НР на ПТП у больных ТБ легких при наличии и отсутствии СД.

Материалы и методы

Обследовано 396 больных ТБ легких, которые были разделены на 2 группы. В группу ТБ + СД включено 203 больных ТБ легких и СД. Группу ТБ составили 193 больных ТБ легких без СД. Возрастно-половой состав в группах представлен в таблице. По характеру туберкулезного процесса пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы.

В обеих группах чаще наблюдались больные с инфильтративным ТБ легких (табл.). Односторонние и двухсторонние процессы в сравниваемых группах выявлялись примерно с одинаковой частотой. Частота распада легочной ткани и бактериовыделе-

ние на момент включения в исследование в обеих группах были сопоставимы (табл.). В обеих группах у всех больных была известна лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ), у части пациентов по анамнестическим данным (табл.).

В группе ТБ + СД у 96 пациентов ТБ сочетался с СД 1-го типа и у 107 – с СД 2-го типа. У 11 больных длительность СД была до 1 года, у 32 пациентов – от 1 до 5 лет, у 65 больных – от 6 до 10 лет и у 95 пациентов – более 10 лет.

В условиях стационара всем больным проведены клиничко-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследования, включавшие многосрезовую компьютерную томографию, микробиологические методы (анализ мокроты на МБТ методом люминесцентной микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические исследования на ДНК МБТ). Нарушение углеводного обмена определяли по содержанию глюкозы крови, по гликемическому и глюкозурическому профилям. Определяли также уровень гликированного гемоглобина. Все пациенты были консультированы узкими специалистами (эндокринологом, кардиологом, неврологом, офтальмологом, нефрологом).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно

Таблица. Клиническая характеристика больных групп сравнения

Table. Clinical characteristics of patients from compared groups

Показатель	группа ТБ + СД		группа ТБ	
	абс.	(%)	абс.	(%)
Всего	203		193	
Пол:				
мужчины	109	52,7	110	57,0
женщины	98	47,3	83	47,3
Характеристика туберкулеза:				
впервые выявленный	107	52,7	98	50,8
ранее леченный	73	36,0	74	38,3
рецидивы	23	11,3	21	10,9
Формы туберкулеза легких:				
очаговая	9	4,4	5	2,6
инфильтративная	78	38,4	82	42,4
туберкулема	49	24,1	24	12,4
диссеминированная	10	4,9	19	9,8
фиброзно-кавернозная	47	23,2	53	27,5
казеозная пневмония	8	3,9	5	2,6
цирротическая	2	1,0	5	2,6
Распространение туберкулеза:				
одностороннее	107	52,7	113	58,5
двухстороннее	96	47,3	80	41,5
Распад легочной ткани	162	79,8	142	73,5
Бактериовыделение	161	79,3	143	74,1
Спектр лекарственной устойчивости МБТ:				
ЛЧ сохранена	57	28,1	60	31,1
Полирезистентность	19	9,3	15	7,8
МЛУ	107	52,7	107	55,4
ШЛУ	20	9,9	11	5,7

Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «ЦНИИТ». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили с использованием t-критерия Стьюдента или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна – Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Статистическая значимость считалась достигнутой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ показал, что при лечении ТБ легких НР на ПТП чаще возникали у больных группы ТБ + СД – 146/203 (71,9%), чем у больных группы ТБ – 62/193 (32,1%) ($p < 0,01$). Анализ частоты и характера НР в группах представлен на рис. 1. В обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические реакции. При этом в группе ТБ + СД эти реакции встречались статистически значимо чаще, чем в группе ТБ (соответственно 55,2 и 27,4%; $p < 0,01$). Второе место в обеих группах по частоте

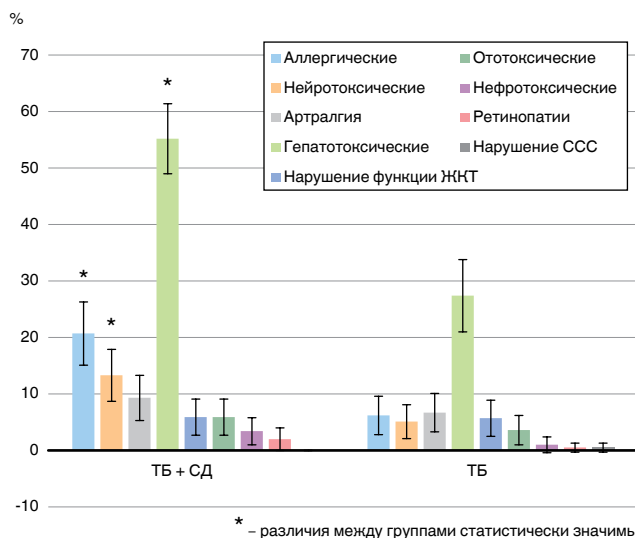


Рис. 1. Частота встречаемости различных нежелательных реакций на ПТП у больных исследуемых групп

Fig. 1. Frequency of different adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in patients from studied groups

занимали аллергические реакции, которые также чаще наблюдались в группе ТБ + СД (20,7 и 6,2% соответственно; $p < 0,01$). На третьем месте были нейротоксические реакции, которые также чаще наблюдались в группе ТБ + СД (13,3 и 5,1% соответственно; $p < 0,01$). В группе ТБ + СД наблюдались НР в виде артралгии (9,3%), нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (5,9%), ототоксической реакции (5,9%), нефротоксической реакции (3,4%) и ухудшения зрения (2,0%). В группе ТБ артралгия наблюдалась в 6,7%, нарушение функции ЖКТ – в 5,7%, ототоксические реакции – в 3,6%, нефротоксические реакции – в 1,0%, ухудшение зрения – в 0,5% и нарушение сердечно-сосудистой системы – в 0,5% случаев.

Анализ сроков появления НР на ПТП показал, что в обеих группах они наиболее часто возникали у больных через 1 мес. противотуберкулезной терапии (группа ТБ + СД – 39,7% и группа ТБ – 48,4%) (рис. 2). Через 2 мес. лечения частота возникновения НР снижалась (20,5 и 19,3% соответственно). В группе ТБ + СД через 3 мес. лечения НР наблюдались у 13,0% пациентов, через 4 мес. – у 12,3%, через 5 мес. – у 8,2% и через 6 мес. – у 6,2%. В группе ТБ НР в вышеуказанные сроки наблюдались у 11,3; 8,1; 6,4; 6,4% пациентов. Частота возникновения НР по срокам лечения между группами не имела статистически значимых различий.

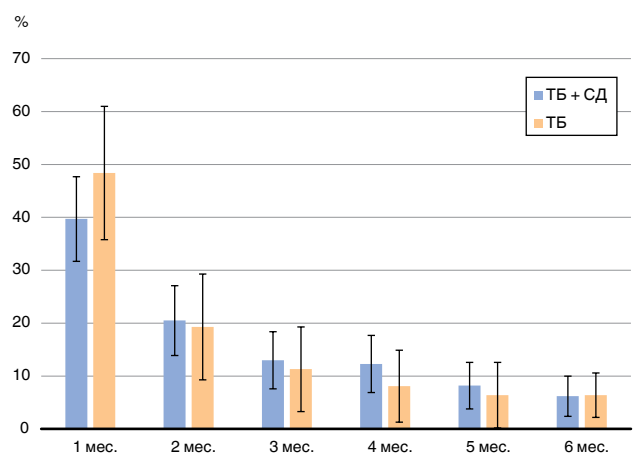


Рис. 2. Сроки возникновения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных обеих групп

Fig. 2. Time periods for occurrence of adverse events caused by anti-tuberculosis drugs in the patients from both groups

Исследована частота НР на определенные ПТП среди пациентов обеих групп, принимавших этот препарат в схеме лечения. В группе ТБ + СД чаще всего НР были на пиразинамид (у 65,0%), циклосерин (у 57,1%), аминогликозиды (у 56,4%), реже на протионамид (42,3%), изониазид (36,8%), капреомидин (23,8%), ПАСК (19,7%), этамбутол (15,4%), рифампицин (15,2%), левофлоксацин (10,8%), теризидон (7,7%) и моксифлоксацин (1,5%).

В группе ТБ чаще всего НР были на протионамид (55,0%) и пиразинамид (45,6%), изониазид (45,0%), рифампицин (43,4%), ПАСК (40,9%), реже – на циклосерин (27,2%), аминогликозиды (26,0%), капреомицин (20,6%), левофлоксацин (17,0%) и этамбутол (7,4%).

Сравнительный анализ показал, что в группе ТБ + СД и группе ТБ статистически значимо различалась частота НР на пиразинамид (65,0 и 45,6% соответственно; $p < 0,01$), циклосерин (57,1 и 27,2% соответственно; $p < 0,05$) и аминогликозиды (56,4 и 26,0% соответственно; $p < 0,02$).

Полная отмена лекарственного препарата и его замена другим в процессе лечения в группе ТБ + СД была проведена у 61 (41,7%) больного из 146 с наличием НР на ПТП. В группе ТБ таких больных было 17 из 62 (27,4%; $p < 0,02$).

В группе ТБ + СД наиболее часто приходилось отменять аминогликозиды (28,2%), протионамид (19,2%), этамбутол (15,3%) и капреомицин (13,4%). Реже отменяли циклосерин (11,3%), пиразинамид (8,9%), ПАСК (7,9%), левофлоксацин (5,4%), рифампицин (2,1%), изониазид (1,7%), моксифлоксацин (1,5%). Отмены теризидона в этой группе не было. В группе ТБ пациентам пришлось отменить протионамид (20,0%), левофлоксацин (9,7%), циклосерин (9,5%), ПАСК (9,1%), капреомицин (8,8%), аминогликозиды (8,6%), пиразинамид (4,6%).

Сравнительный анализ показал, что аминогликозиды статистически достоверно чаще отменяли у больных группы ТБ + СД по сравнению с группой ТБ ($28,2 \pm 7,2$ и $8,6 \pm 5,8$; $p < 0,05$). Инъекционные препараты (канамицин, амикацин и капреомицин) в группе ТБ + СД пришлось отменить у 18,8%, а в группе ТБ – у 8,7% пациентов. Отмена этамбутола наблюдалась только в группе ТБ + СД в связи с

ухудшением зрения, возможно, это связано с частым наличием у больных СД микроангиопатии (нефропатия и ретинопатия).

Заключение

Результаты исследований показали, что НР на ПТП в группе больных с сочетанием ТБ и СД наблюдаются чаще по сравнению с больными ТБ без СД. Наиболее частыми в обеих группах были гепатотоксические, аллергические и нейротоксические НР на ПТП. При этом установлено, что перечисленные НР статистически значимо чаще наблюдались в группе ТБ + СД, чем в группе ТБ. Значимые различия по частоте встречаемости остальных видов НР между группами отсутствовали.

Установлено, что НР на аминогликозиды, циклосерин и пиразинамид наблюдались статистически значимо чаще в группе ТБ + СД. Вероятно, это связано с наличием у пациентов осложнений СД (диабетической нефропатии, нейропатии и нарушений морфофункционального состояния печени).

Полная отмена препарата – виновника НР чаще наблюдалась в группе ТБ + СД, чаще всего это были аминогликозиды, протионамид и этамбутол.

В обеих группах НР на аминогликозиды, а также их полная отмена наблюдались в 2 раза чаще по сравнению с капреомицином. Полной отмены теризидона, в отличие от циклосерина, не наблюдалось в обеих группах.

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

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. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майорова А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 9-й выпуск // Сахарный диабет. – 2019. – № 22(S1). – 211с. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Коняева О. О., Михайловский А. М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач. – 2017. – Т. 28, № 2. – С. 24-28.
3. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В., Романов В. В. Осложнения сахарного диабета при его сочетании с туберкулезом легких // Врач. – 2019. – Т. 30, № 7. – С. 38-41. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-07-07>
4. Jeon C. Y., Murray M. B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. e152.
5. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J. A. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes: Part 2: Underlying biologic mechanisms // Chest. – 2017. – Vol. 152, № 1. – P. 174-180.
6. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakov M.V., Mayorova A.Yu. Algorithm of special medical care for diabetes patients - issue 9. *Sakharniy Diabet*, 2019, no. 22(S1), 211p. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Konyaeva O.O., Mikhaylovskiy A.M. Tuberculosis prevalence, symptoms and treatment efficacy in diabetes patients. *Vrach*, 2017, vol. 28, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
3. Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Aleshina S.V., Romanov V.V. Complications of diabetes with concurrent pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2019, vol. 30, no. 7, pp. 38-41. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-07-07>
4. Jeon C.Y., Murray M.B. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.*, 2008, vol. 5, no. 7, pp. e152.
5. Ronacher K., van Crevel R., Critchley J.A. et al. Defining a research agenda to address the converging epidemics of tuberculosis and diabetes: Part 2: Underlying biologic mechanisms. *Chest*, 2017, vol. 152, no. 1, pp. 174-180.
6. World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: +7 (499) 785-90-71.

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.
E-mail: stefany01@mail.ru

Алешина Светлана Васильевна

врач-фтизиатр 3-го терапевтического отделения.
E-mail: stefany01@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-71.

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research and Therapy.
Email: oksana.komissarova.72@mail.ru

Rizvan Yu. Abdullaev

Phthisiologist of the 3rd Therapy Department.
Email: stefany01@mail.ru

Svetlana V. Aleshina

Phthisiologist of the 3rd Therapy Department.
Email: stefany01@mail.ru

Поступила 10.09.2019

Submitted as of 10.09.2019



Медико-социальные характеристики умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области)

И. Ф. КОПЫЛОВА, Г. В. КОБЕЛЕВА, М. В. ПРИМКУЛОВА

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

Цель исследования: проанализировать медики-социальные характеристики умерших в стационарах Кемеровской области в 2017-2018 гг. больных туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Изучены клинко-рентгенологические и морфологические данные 372 больных, умерших в стационарных отделениях Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра в 2017-2018 гг.

Результаты. Ведущей причиной летальных исходов у больных туберкулезом в Кемеровской области явилась ВИЧ-инфекция – в 74,7% (278 больных). От туберкулеза умерли лишь 21,7%, от других заболеваний – 3,6%. Основной клинической формой туберкулеза у больных сочетанной инфекцией явился генерализованный процесс с поражением многих органов, наиболее часто внутригрудных лимфатических узлов, селезенки, печени, почек, плевры, центральной нервной системы. У умерших от туберкулеза ведущей клинической формой был фиброзно-кавернозный туберкулез, преимущественно осложненный казеозной пневмонией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, летальность

Для цитирования: Копылова И. Ф., Кобелева Г. В., Примкулова М. В. Медики-социальные характеристики умерших в 2017-2018 гг. в стационаре больных туберкулезом (по данным Кемеровской области) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 15-19. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-15-19>

Medical and social characteristics of tuberculosis patients who died in in-patient units in 2017-2018 (based on data from Kemerovo Region)

I. F. KOPYLOVA, G. V. KOBELEVA, M. V. PRIMKULOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

The objective of the study: to analyze the medical and social characteristics of tuberculosis cases died in hospitals of Kemerovo Region in 2017-2018 including those with HIV infection

Subjects and methods. Clinical, radiological and morphological data of 372 patients who died in in-patient units of Kemerovo Regional Clinical Phthiopulmonary Medical Center in 2017-2018 were studied.

Results. HIV infection was the major cause of death in tuberculosis patients in Kemerovo Region - in 74.7% (278 patients). Only 21.7% died of tuberculosis, and 3.6% - died of other diseases. The main clinical form of tuberculosis in patients with TB/HIV co-infection was a generalized form with lesions in multiple organs, of them, lesions of intrathoracic lymph nodes, spleen, liver, kidneys, pleura, and central nervous system were the most frequent. In patients who died of tuberculosis, the leading clinical form was fibrous cavernous tuberculosis, mainly complicated by caseous pneumonia.

Key words: tuberculosis, HIV infection, mortality

For citations: Kopylova I.F., Kobleleva G.V., Primkulova M.V. Medical and social characteristics of tuberculosis patients who died in in-patient units in 2017-2018 (based on data from Kemerovo Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 15-19. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-15-19>

Одним из важнейших факторов, препятствующих успешному осуществлению противотуберкулезных мероприятий, является сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией [1, 3, 5]. Кемеровская область характеризуется одной из наиболее неблагоприятных ситуаций в стране как по туберкулезу, так и по ВИЧ-инфекции [3]. Доля пациентов, больных ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных туберкулезом увеличилась с 2010 по 2018 г. с 10,1 до 38,7%. Общее число впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией несколько сократилось в области: с 5 571 в 2017 г. до 5 264 в 2018 г. Тем не менее отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую обстановку по туберкулезу продолжает расти. Это объясняется увеличением числа больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, на фоне которого и развивается

туберкулез [4]. Туберкулез при ВИЧ-инфекции характеризуется атипичными клинко-рентгенологическими и морфологическими проявлениями [2, 6].

Цель исследования: проанализировать медики-социальные характеристики умерших в стационарах Кемеровской области в 2017-2018 гг. больных туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Изучены результаты клинического и морфологического исследования всех 372 умерших в стационарных отделениях Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра в 2017-2018 гг., аутопсия проведена у 331 (89,0%) из них. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ-

ного обеспечения Microsoft Office Excel 2003 и Statistica 6.1. Проведен анализ таблиц сопряженности с применением метода χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня статистической значимости принимали $p = 0,05$, в случае его превышения – нулевая гипотеза.

Результаты исследования

Среди умерших I группу составили 278 пациентов с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ-и/ТБ) с выраженным иммунодефицитом. Во II группу отнесены 94 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В I группе мужчин было 258/278 (69,4%), во II – 58/94 (61%), $\chi^2 = 53,145$; $p < 0,001$, а лица обоих полов в возрасте 21-50 лет составили 200 (75,5%) против 50 (53,2%) человек соответственно, $\chi^2 = 11,206$; $p < 0,001$. Изучен социальный статус пациентов. Незанятые трудом в трудоспособном возрасте составили в I группе 78,0% (217 человек), во II – существенно меньше – 60,6% (57 человек), $\chi^2 = 10,985$; $p < 0,001$. Лиц без определенного места жительства было в I группе 12,2% (34 человека), во II группе – 18,0% (17 человек), $\chi^2 = 2,036$; $p = 0,154$. Пребывание в местах лишения свободы в анамнезе было чаще у пациентов I группы – 57,2% (159 человек), чем II – 31,9% (30 человек), $\chi^2 = 17,961$; $p < 0,001$. Алкогольная зависимость чаще встречалась во II группе – 72,3% (68 человек), чем в I – 40,6% (113 человек), $\chi^2 = 28,244$; $p < 0,001$. Наркотическая зависимость, наоборот, чаще имела место у больных I группы – в 91,7% (255 человек), против 17% (16 человек) – II, $\chi^2 = 198,211$; $p < 0,001$. Практически у всех пациентов I группы была вначале выявлена ВИЧ-инфекция, а потом туберкулез, промежуток между заболеваниями менее 3 лет был в 44% случаев, 3-5 лет – в 23,1%, 5-10 лет – в 23,5% и более 10 лет – в 9,6%. Большинство пациентов не получали антиретровирусную терапию – 78,8% (219 человек), 21,2% (58 человек) начали лечение поздно и принимали препараты с перерывами. У всех пациентов I группы ВИЧ-инфекция была в поздних стадиях: 4Б – в 28,8% (80 человек) при среднем уровне CD4 171 кл/мкл, 4В – в 65,4% (181 человек) при среднем уровне CD4 81 кл/мкл. У 5,8% больных не было сведений по стадии процесса. По категориям тубер-

кулезного процесса больные распределились следующим образом: в I группе впервые выявленные пациенты составили 59% (164 человека), больные с рецидивом – 10,1% (28 человек), с хроническим течением процесса – 30,9% (86 человек), во II группе – 55,3% (52 человека), 11,7% (11 человек) и 33% (31 человек) соответственно ($p = 0,533$; $p = 0,656$; $p = 0,713$ соответственно). Клинические формы туберкулеза представлены в табл. 1. Среди пациентов I группы преобладала диссеминированная форма – 82% (210 человек), протекавшая, как правило, в виде генерализованного процесса с поражением многих органов. У пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции эта форма встречалась в 4 раза реже ($\chi^2 = 97,492$; $p < 0,001$). Обратное соотношение наблюдалось при фиброзно-кавернозном туберкулезе, разница между II и I группами была статистически значимой $\chi^2 = 53,775$; $p < 0,001$. В единичных случаях к летальному исходу приводила казеозная пневмония в обеих группах. Как правило, клинически милиарный туберкулез не диагностировался и относился к диссеминированному туберкулезу легких.

Заболевание туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией преимущественно начиналось и протекало остро или подостро (в 96% у 266 человек). Рентгенологическая картина диссеминированного туберкулеза часто проявлялась атипично. В 20% (у 48 человек) при отсутствии видимых очаговых изменений наблюдался избыточный легочный рисунок преимущественно в средних и нижних легочных полях в медиальных и прикорневых зонах. В других случаях выявлялись очаговые тени, расположенные в основном в нижних и средних отделах легких при отсутствии деструкций. Атипичное течение диссеминированного туберкулеза при ВИЧ-инфекции явилось причиной несвоевременного выявления этого заболевания при обращении с жалобами в учреждения первичной медико-санитарной помощи в 11,5% (26 человек) случаев и такой же частоте пропусков патологии при флюорографии.

Из осложнений туберкулеза (табл. 2) в I группе значительно реже наблюдалась казеозная пневмония, чем во II ($\chi^2 = 74,048$; $p < 0,001$). Частота отека легких оказалась примерно одинаковой в группах ($\chi^2 = 0,481$; $p < 0,489$). Отек головного мозга с вклинением ствола мозга в эпидуральное отверстие часто имел место в I группе и редко – во II ($\chi^2 = 6,611$;

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у умерших, подвергнутых вскрытию
Table 1. Clinical forms of tuberculosis in lethal cases in whom the autopsy was performed

Клинические формы туберкулеза	ВИЧ-и/ТБ (I группа)		ТБ (II группа)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диссеминированная	210	82,0	17	22,7	227	68,6
Фиброзно-кавернозная	39	15,2	48	64,0	87	26,3
Казеозная пневмония	4	1,6	8	10,7	12	3,6
Милиарная	3	1,2	2	2,6	5	1,5
Итого	256	100,0	75	100,0	331	100,0

Таблица 2. Осложнения у пациентов I и II групп по данным аутопсий

Table 2. Complications in the patients of Groups I and II according to autopsy findings

Осложнения	ВИЧ-и/ТБ (n = 256)		ТБ (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
Казеозная пневмония	70	27,3	62	82,7
Отек легких	61	23,8	15	20,0
Отек головного мозга с вклиниением ствола мозга в эпидуральное отверстие	49	19,1	5	6,7
Легочное сердце декомпенсированное	10	3,9	7	9,3
Легочное кровоотечение	-	-	1	1,3
Амилоидоз внутренних органов	1	0,4	2	2,6

$p < 0,011$). Это осложнение явилось непосредственной причиной смерти у $\frac{1}{5}$ больных в I группе. В обеих группах наблюдалась низкая частота таких осложнений туберкулеза, как декомпенсированное легочное сердце, амилоидоз внутренних органов. Легочное кровоотечение встретилось лишь в 1 случае во II группе. Непосредственными причинами смерти больных обеих групп явились: казеозная пневмония, отек легких, а у больных I группы – отек головного мозга. Наиболее часто к прогрессированию туберкулеза с летальным исходом приводило уклонение больных от лечения туберкулеза – в 40,4% (112 человек) случаев в I группе и в 25% (23 человек) – во II ($\chi^2 = 7,604$; $p = 0,006$), позднее обращение за медицинской помощью в 25 и 35% (70 и 33) случаев соответственно ($\chi^2 = 1,621$; $p < 0,203$). До наступления летального исхода срок пребывания в стационаре пациентов I группы часто был коротким: до 1 мес. было 52% (144 человека), в том числе до 10 дней – 19,2% (53 человека). Частота бактериовыделения

с мокротой составила 74% (205 человек) в I группе и 85,7% (80 человек) во II, $\chi^2 = 5,064$; $p = 0,025$. Доля пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) в I группе составила 62,1% (127 человек), во II – 50% (40 человек), $\chi^2 = 3,388$; $p = 0,066$, в том числе широкую лекарственную устойчивость МБТ имели 15,4% (11 человек) в I группе и 22,2% (18 человек) во II. Статистически значимых различий не установлено. При туберкулезе центральной нервной системы у больных I группы ДНК МБТ выявлены в ликворе в 58,3% (20 человек) случаев.

Частота поражения туберкулезом различных органов по данным вскрытий представлена в табл. 3, туберкулез легких наблюдался у всех пациентов I и II групп. Из других органов наиболее часто вовлекались в туберкулезный процесс у пациентов в I группе селезенка, печень, внутригрудные лимфоузлы ($\chi^2 = 21,982$; $p < 0,001$; $\chi^2 = 22,510$; $p < 0,001$; $\chi^2 = 5,364$; $p = 0,021$ соответственно при сравнении

Таблица 3. Частота поражения туберкулезом разных органов в I и II группах (по данным аутопсии)

Table 3. Frequency of tuberculosis lesions in various organs in Groups I and II (according to autopsy findings)

Органы, пораженные туберкулезом	ВИЧ-и/ТБ (n = 256)		ТБ (n = 75)	
	абс.	%	абс.	%
Легкие	256	100,0	75	100,0
Внутригрудные лимфатические узлы	148	57,8	32	42,7
Селезенка	157	61,3	23	30,7
Печень	134	52,3	16	21,3
Почки	86	33,6	4	5,3
Плевра	68	26,6	4	5,3
ЦНС	49	19,1	3	4,0
Внутрибрюшные лимфатические узлы	25	9,8	1	1,3
Кишечник	15	5,8	-	-
Брюшина	10	3,9	-	-
Костно-суставная система	6	2,3	-	-
Поджелудочная железа	5	2,0	-	-
Перикард	4	1,6	-	-
Надпочечники	4	1,6	-	-
Миокард	2	0,8	-	-
Желудок	1	0,4	-	-
Ухо	1	0,4	-	-
Бронхи	-	-	1	1,3

со II группой), и несколько реже – почки, плевра, центральная нервная система (мозговые оболочки и вещество головного мозга). Еще реже определено при аутопсии поражение внутрибрюшных лимфоузлов, кишечника, брюшины. В единичных случаях по данным вскрытия установлен в I группе туберкулез костно-суставной системы, поджелудочной железы, желудка, перикарда, миокарда, надпочечников. Во II группе относительно часто вовлекались в туберкулезный процесс внутригрудные лимфоузлы и селезенка, другие органы – в единичных случаях.

Из 372 больных туберкулезом, умерших в стационарных отделениях Кемеровского областного клинического фтизиопульмонологического медицинского центра в 2017-2018 гг., у 278 (74,7%) было сочетание с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях с выраженным иммунодефицитом, что и стало причиной летального исхода. От туберкулеза умерло лишь 21,7% (82 человека), в 3,6% (12 человек) привели к летальному исходу другие заболевания: пневмония (7), сердечно-сосудистая патология (2 случая), новообразования (2) и сепсис (1). Комбинированные заболевания отмечены у 42 человек, в том числе при наличии ВИЧ-инфекции – у 18. Третьим заболеванием при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции чаще всего являлась пневмония – у 15 человек, в 2 случаях – цирроз печени и в 1 – саркома Капоши. Среди больных без ВИЧ-инфекции туберкулез комбинировался со следующими заболеваниями: циррозом печени (4), сердечно-сосудистой патологией (4), неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания (3), сахарным диабетом (1) и новообразованием лег-

кого (1). При сравнении клинических и патолого-анатомических диагнозов установлено, что наиболее часто наблюдались ошибки в диагностике пневмонии: гипердиагностика была в 8 случаях, а у 19 пневмония при жизни не диагностирована. У больных с сочетанной инфекцией трудно диагностировать пневмонию, а также дифференцировать туберкулез с пневмонией в связи с общими проявлениями: выраженный синдром интоксикации, острое начало заболевания, преимущественное поражение средне- и нижнемедиальных отделов легких, выраженные интерстициальные изменения.

Заключение

Преобладающей причиной летальных исходов у больных туберкулезом в Кемеровской области явилась ВИЧ-инфекция – в 74,7%. Туберкулез привел к летальному исходу в 21,7% случаев, смерть от нетуберкулезных заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции, наступила у 3,6% больных.

Умершие больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией характеризовались более молодым возрастом и менее благополучным социальным статусом по сравнению с ВИЧ-негативными больными туберкулезом. Туберкулез у ВИЧ-позитивных больных протекал остро или подостро преимущественно в виде генерализованного процесса с поражением многих органов. Казеозная пневмония, как в качестве основного заболевания, так и осложнения, существенно чаще наблюдалась у пациентов без ВИЧ-инфекции, чем при сочетанном заболевании (82,7 и 27,3% соответственно).

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., Белиловский Е. М., Борисов С. В., Стерликов М. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 9. – С. 8-18.
2. Зими́на В. Н., Кошечкин В. А., Кравченко А. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых: Руководство. – М., 2014. – 224 с.
3. Краснов В. А., Ревякина О. В., Алексеева Г. В., Павленок И. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2017 – 92 с.
4. Нечаева О. Б. Эпидемический процесс при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Прогноз развития // ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. – М., 2017. – С. 7-16.
5. Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Русакова Л. И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимоотношения // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 12. – С. 9-17.
6. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Кошкина О. Г., Зарбуев А. Н., Унтапова Л. С. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 2. – С. 5-10.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.V., Sterlikov M.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 9, pp. 8-18. (In Russ.)
2. Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. *Tuberkulez i VICH-infektsiya u vzroslykh: Rukovodstvo*. [Tuberculosis and HIV infection in adults. Guidelines]. Moscow, 2014, 224 p.
3. Krasnov V.A., Revyakina O.V., Alekseeva G.V., Pavlenok I.V. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh*. [Main indicators of tuberculosis control activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, IPTS NGMU Publ., 2017, 92 p.
4. Nechaeva O.B. *Epidemicheskiy protsess pri tuberkuleze v sochetanii s VICH-infektsiyey v Rossiyskoy Federatsii. Prognoz razvitiya*. [Epidemic process in case of tuberculosis and concurrent HIV infection. Prognosis of its development. TB/HIV in the Russian Federation]. Moscow, 2017, pp. 7-16.
5. Tsybikova E.B., Punga V.V., Rusakova L.I. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 12, pp. 9-17. (In Russ.)
6. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Koshkina O.G., Zarbuev A.N., Untapova L.S. Impact of HIV infection on intensity of tuberculosis epidemics on the territories of high risks for both infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 2, pp. 5-10. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.
Тел.: +7 (3842) 54-56-51.

Кобелева Галина Васильевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: kemphiza@mail.ru

Примкулова Марина Викторовна

ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: kemphiza@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova St.,
Kemerovo, 650056
Phone: +7 (3842) 54-56-51.

Galina V. Kobeleva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthysiology Department.
Email: kemphiza@mail.ru

Marina V. Primkulova

Assistant of Phthysiology Department.
Email: kemphiza@mail.ru

Поступила 27.05.2019

Submitted as of 27.05.2019



Информированность врачей организаций первичной медико-санитарной помощи по стандартам обследования пациентов при подозрении на заболевание туберкулезом органов дыхания

П. Н. НОВОСЕЛОВ¹, В. В. ТИНЬКОВА^{1,2}, М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР², И. А. ДЕНИСЕНКО¹, Т. П. ДУДАРОВА¹, И. В. ЭБЕРТ¹

¹ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, РФ

²ТБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

Цель исследования: оценить информированность врачей организаций первичной медико-санитарной помощи по вопросам выявления и диагностики туберкулеза в современных условиях.

Материалы и методы. Проведено одномоментное анонимное анкетирование 140 врачей, которые заполнили специально подготовленный опросник, состоящий из двух разделов (общего и квалификационного), включающих 13 вопросов.

Результаты исследования. Анкетирование показало неоднородность знаний врачей по современным принципам выявления и диагностики туберкулеза, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Изучение стандартов обследования на туберкулез органов дыхания должно быть включено в традиционные программы повышения квалификации и программы в рамках непрерывного медицинского образования врачей всех специальностей.

Ключевые слова: туберкулез, выявление, диагностика

Для цитирования: Новоселов П. Н., Тинькова В. В., Лехляйдер М. В., Денисенко И. А., Дударова Т. П., Эберт И. В. Информированность врачей организаций первичной медико-санитарной помощи по стандартам обследования пациентов при подозрении на заболевание туберкулезом органов дыхания // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 20-24. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-20-24>

Awareness of physicians from primary health services about standards of examination of patients with suspected respiratory tuberculosis

P. N. NOVOSELOV¹, V. V. TINKOVA^{1,2}, M. V. LEKHLAYDER², I. A. DENISENKO¹, T. P. DUDAROVA¹, I. V. EBERT¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

The objective of the study: to assess the awareness of tuberculosis detection and diagnosis among physicians from primary health services under the current situation.

Subjects and methods. A one-time anonymous survey of 140 physicians was carried out, they filled in a special questionnaire, consisting of two parts (general and qualification ones), including 13 questions.

Results. The questionnaire showed that the knowledge of physicians on the modern principles of detection and diagnosis of tuberculosis was heterogenous, especially related to patients with HIV infection. Training in the standards of examination for respiratory tuberculosis should be included in traditional professional development programs and programs of the continuing medical education for physicians of all specialties.

Key words: tuberculosis, detection, diagnostics

For citations: Novoselov P.N., Tinkova V.V., Lekhlyayder M.V., Denisenko I.A., Dudarova T.P., Ebert I.V. Awareness of physicians from primary health services about standards of examination of patients with suspected respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 20-24. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-20-24>

Регистрируемое снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза за последние годы [2, 8] обусловлено повышением эффективности работы не только врачей-фтизиатров, но и врачей других специальностей, которые в большинстве случаев первыми начинают оказание медицинской помощи фтизиатрическим пациентам.

От информированности врачей «первичного контакта» по вопросам диагностики туберкулеза зависит своевременность выявления, лечения и нередко благоприятный исход заболевания [1, 5]. Особенно это актуально для врачей терапевтического профиля, как на амбулаторном, так и на стационарном этапах. При этом в регионах с высоким распространением ВИЧ-инфекции выявление и диагностика

туберкулеза усложняются за счет частого сочетания этих заболеваний. Внедрение современных методов диагностики, появление новых групп риска, особенности течения туберкулеза при выраженном иммунодефиците сделали необходимыми разработку и внедрение в реальную клиническую практику новой нормативно-правовой базы, регламентирующей выявление туберкулеза [3, 7].

Основопологающим документом, отражающим взаимодействие фтизиатрической службы и учреждений первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в вопросах выявления и диагностики туберкулеза, является приказ Министерства РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диа-

гностики и лечения туберкулеза органов дыхания». В этом нормативном документе отражены группы лиц, подлежащих обследованию на туберкулез органов дыхания, законодательно закреплено использование молекулярно-генетических методов выявления ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) и мультисрезовой компьютерной томографии в процессе диагностики туберкулеза, приведены особенности диагностики туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [3].

Нормативная база данного приказа позволяет сформировать региональные алгоритмы диагностики туберкулеза в медицинских организациях различного уровня в зависимости от их материально-технической базы и кадрового потенциала. Знание и использование в практической деятельности данного нормативного документа врачами ПМСП – основа качества выявления и диагностики туберкулеза.

Обучение врачей различных специальностей современным принципам диагностики туберкулеза является мероприятием плана по снижению смертности от туберкулеза. Для реализации данного направления ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер» совместно с кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» разработали презентацию по современным вопросам диагностики туберкулеза. Демонстрация данной презентации проводилась на врачебных конференциях и медицинских советах, клинических разборах сложных случаев. По данным отчетов за период с 2015 по 2017 г., обучение прошли все участковые терапевты (1 481 человек) и 99,3% врачей других специальностей (2 743 человека).

Цель исследования: оценить информированность врачей организаций ПМСП по вопросам выявления и диагностики туберкулеза.

Материалы и методы

Проведено одномоментное анонимное анкетирование врачей, проходивших обучение по программам повышения квалификации по специальностям «Терапия» и «Общая врачебная практика (семейная медицина)» во ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России в 2018 г. Обучение на данной кафедре проходят не только врачи Челябинской области, но и других регионов России.

В анкетировании приняло участие 140 врачей поликлинического звена, которые заполнили специально подготовленный опросник, состоящий из двух разделов (общего и квалификационного), включающих 13 вопросов. Общий раздел состоял из следующих вопросов: специальность респондента; стаж работы по специальности; давность последнего ознакомления с вопросами выявления и диагностики туберкулеза, знание содержания приказа МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методи-

ческих рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

Квалификационный раздел включал открытые вопросы следующего характера: основные симптомы туберкулеза легких; методы раннего выявления туберкулеза легких; наиболее достоверные методы диагностики туберкулеза легких; алгоритм диагностики туберкулеза легких; группы риска по заболеванию туберкулезом; данные, необходимые для консультации пациента у фтизиатра; особенности туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом при $CD4 < 200$ клеток; обследование, которое необходимо провести для исключения туберкулеза лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии изменений на обзорной рентгенограмме грудной клетки. Разработанная анкета утверждена протоколом этического комитета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» МЗ РФ от 11.09.2018 г.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17. Межгрупповые сопоставления по качественным параметрам проведены с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для выявления взаимосвязей рассчитывали коэффициенты корреляции по Спирмену (r_s). Статистическую значимость считали доказанной при $p = 0,05$.

Результаты исследования

Из 140 врачей, участвовавших в анкетировании, 80 (57,1%) имели сертификат терапевта и 60 (42,9%) – врача общей практики. Врачебный стаж по специальности варьировал от 4 до 42 лет и составлял в среднем $21,57 \pm 0,88$ года.

Отвечая на вопрос о давности последнего ознакомления с вопросами выявления и диагностики туберкулеза, 80 (57,1%) врачей отметили период не более 5 лет, 20 (14,3%) – 9-14-летний период, 12 (8,6%) врачей – 20-30-летний период, 28 (20,0%) врачей оставили этот вопрос без ответа. При этом все врачи отметили, что данная тема освещалась на врачебных конференциях, медицинских советах и клинических разборах.

Анкетирование показало, что 60 (42,9%) респондентов уверенно ответили, что знакомы с содержанием приказа МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г., затруднились с ответом 80 (57,1%) респондентов.

Абсолютное большинство респондентов (132; 94,3%) отметили, что в своей практической деятельности у них были пациенты, которым было необходимо обследование на туберкулез.

Изучение вопроса о знании групп риска по заболеванию туберкулезом показало осведомленность врачей ПМСП об изменившейся нормативной базе организации периодических осмотров на туберкулез. Респонденты правильно выделяли медицинские группы риска по заболеванию туберкулезом. К медицинским группам риска 77,1% респондентов

отнесли пациентов с ВИЧ-инфекцией, 60% – лиц с иммунодефицитом (без уточнения причин этого состояния), 48,6% – лиц, употребляющих психоактивные вещества, 42,9% – больных сахарным диабетом, 42,9% респондентов – больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, мочеполовой системы. К сожалению, ни один из респондентов не отметил среди медицинских групп риска пациентов, снятых с учета в противотуберкулезных учреждениях по излечению. Недостаток внимания врачей терапевтического профиля к пациентам этой категории, возможно, негативно влияет на частоту рецидивов туберкулеза в ней. Изменение сроков диспансерного наблюдения в противотуберкулезных медицинских организациях определяет необходимость своевременного профилактического обследования и внимания врачей ПМСП к данной категории населения.

Среди социальных групп риска были названы лица без определенного места жительства – 54,3% респондентов; лица, находившиеся в заключении, – 45,7%; лица из контакта с больным туберкулезом – 31,4% респондентов. При этом ни одна группа риска не была указана всеми респондентами.

Врачу первичного звена важно знать комплекс симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез и своевременно отправить пациента на обследование. Традиционно среди основных симптомов туберкулеза врачи отметили кашель (94,3% респондентов) и повышение температуры тела (85,7%). Осведомленность по другим симптомам была ниже: снижение массы тела (40,0% респондентов), потливость (37,1%), кровохарканье (28,6%), наличие одышки (22,9%) и боль в области грудной клетки (11,4% респондентов).

Методами раннего выявления туберкулеза 97,1% респондентов указали лучевые методы, включающие скрининговое флюорографическое обследование и обзорную рентгенографию органов грудной клетки. Опрошенные часто затруднялись в пояснении терминов «раннее выявление туберкулеза» и «диагностика туберкулеза». Именно поэтому врачами в качестве раннего выявления туберкулеза у взрослых указаны методы иммунодиагностики: проба Манту с 2 ТЕ – 54,3% респондентов, проба с диаскинтестом – 40,0%, даже проба T-SPOT-TB – 2,9% врачей. Ошибочно к скрининговым методикам также причислены: ПЦР мокроты (14,3% респондентов), посев мокроты на МБТ (11,4%), выявление по контакту (5,7%), компьютерная томография (5,7%) и фибробронхоскопия (5,7%). Эти данные показывают, что требуется отработка алгоритма диагностики туберкулеза в каждом лечебном учреждении ПМСП, чтобы избежать необоснованного назначения дополнительных методов и удлинения сроков диагностики туберкулеза.

Важной парадигмой новых нормативных документов по туберкулезу является определение признаков, специфичных для туберкулезного процесса:

переход от рентгенологического критерия к критериям туберкулеза как инфекционного заболевания. В приказах МЗ РФ [3, 4] специфичными для туберкулеза органов дыхания являются обнаружение МБТ, их генетических маркеров, а также совокупности морфологических признаков туберкулезной гранулемы: казеозного некроза, эпителиоидных клеток, гигантских клеток Лангханса.

На обнаружение возбудителя различными методами в качестве критерия подтверждения туберкулеза указали 62,9% респондентов, в том числе: микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) указана 34,3% респондентов, посев мокроты на МБТ – 22,9% и ПЦР мокроты – 8,6%. Ошибочно относят лучевые признаки и результаты иммунодиагностики к критериям подтверждения туберкулезного процесса: флюорографию – 54,0% респондентов, компьютерную томографию – 25,7%, пробу Манту с 2 ТЕ – 11,4%, пробу с диаскинтестом – 11,4%. Ни один респондент не назвал морфологические признаки туберкулеза в качестве диагностических критериев.

Следует отметить, что в настоящее время действует ряд нормативных документов, каждый из которых по-своему трактует обязательный диагностический минимум обследования на туберкулез [3, 4, 6, 7]. При нашем анкетировании врачи ПМСП включили в алгоритм диагностики туберкулеза рентгенологическое (лучевое) обследование – 124 (88,6%), микроскопию мокроты на КУМ – 100 (71,4%), общий анализ крови – 92 (65,7%). Несколько из них добавили в алгоритм туберкулиновые пробы, компьютерную томографию, исследование мокроты методом ПЦР на ДНК МБТ; 22,9% опрошенных включили в алгоритм диагностики туберкулеза посев мокроты на МБТ, который в условиях учреждений ПМСП не проводится.

Различия в сформированных респондентами алгоритмах обследования объясняются, на наш взгляд, тем, что это были представители медицинских организаций разного уровня (от муниципального до областного), а также тем, что врачи описали реальную клиническую практику. Корреляционный анализ показал, что стандарт обследования лучше знают врачи, знакомые с содержанием приказа № 951 ($r_s = 0,204$; $p = 0,016$). Увеличение стажа работы позволяет указывать обязательный стандарт обследования на туберкулез в более полном объеме ($r_s = 0,243$; $p = 0,004$).

В ответе на вопрос о данных, необходимых для консультации пациента у фтизиатра, 128 (91,4%) респондентов отметили сведения о предыдущем флюорографическом обследовании, 92 (65,7%) – данные рентгенологического обследования, 92 (65,7%) – анализ мокроты на КУМ, 72 (51,4%) – общий анализ крови. Среди лучевых методов обследования с одинаковой частотой отмечены рентгенологическое обследование (65,7%) и компьютерная томография (65,7%), что свидетельствует о доступ-

ности данных методов для населения региона и изменении методических подходов к дообследованию после скрининговой флюорографии. Неоднозначным является факт низкой осведомленности врачей ПМСП о диагностической значимости кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Это объясняется тем, что в Челябинской области данное обследование проводится только во фтизиатрической службе при направлении пациента на консультацию к фтизиатру.

Анкетирование выявило недостаточный уровень знаний врачей ПМСП об особенностях течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях. Каждый пятый (22,9%) из опрошенных не смог назвать особенности течения туберкулеза у пациентов данной категории. Диссеминированные/распространенные формы туберкулеза, быстрое прогрессирование туберкулеза были указаны лишь 31,4% респондентов. Такие симптомы, как длительная лихорадка, высокая частота внелегочных локализаций туберкулеза, названы лишь 8,6 и 5,7% респондентов соответственно. Часть опрошенных врачей ошибочно считают, что для больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях характерны большие деструктивные процессы в легочной ткани (14,7%) и стертая симптоматика заболевания (20,0%). Лишь 28,6% респондентов правильно указали на необходимость проведения компьютерной томографии лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при отсутствии измене-

ний на обзорной рентгенограмме грудной клетки. Правильный ответ статистически значимо чаще давали врачи, продемонстрировавшие знание приказа МЗ РФ № 951 ($p = 0,01$; χ^2).

Заключение

Анкетирование показало, что особенно важным для обучения врачей ПМСП является раздел по отработке диагностических алгоритмов у больных с ВИЧ-инфекцией, так как доля таких пациентов ежегодно увеличивается в структуре больных туберкулезом Челябинской области.

Имеется потребность регулярного и систематического обучения врачей ПМСП по вопросам выявления и диагностики туберкулеза с разработкой региональных нормативных документов по алгоритмам диагностики. Раздел диагностики туберкулеза должен быть включен в традиционные программы повышения квалификации и программы в рамках непрерывного медицинского образования врачей всех специальностей. Обязательной составляющей таких программ должны стать контроль полученных знаний и решение практических задач.

Результаты данного исследования критически проанализированы фтизиатрической и терапевтической службой региона и послужили поводом для проведения практических конференций на территориях с разбором норм приказа МЗ № 951 на конкретных примерах.

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. Бубочкин Б. П., Коваленко В. Л., Новоселов П. Н. Анализ случаев запоздалой диагностики туберкулеза у населения Челябинской области // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 12-16.
2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания [Электронный ресурс]: приказ Минздрава РФ от 29.12.2014 г. № 951. – Режим доступа: <http://www.ramld.ru/userfiles/file/Pricazy/TUBER2.pdf>.
4. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом [Электронный ресурс]: приказ Минздрава РФ от 15.11.2012 г. № 932н. – Режим доступа: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-932n>.
5. Павлунин А. В., Шарафутдинова М. А., Борисова С. Б., Мишанов Р. Ф., Медоваров Е. В. Проблемы организации и выявления туберкулеза легких в общей лечебной сети // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 18-22.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2014. – 56 с.
7. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Электронный ресурс] / И. А. Васильева, Е. Е. Воронин, В. В. Покровский [и др.]; Российское общество фтизиатров. – М., 2016. – Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.

REFERENCES

1. Bubochkin B.P., Kovalenko V.L., Novoselov P.N. Analysis of late diagnostics of tuberculosis cases in the population of Chelyabinsk Region. *Probl. Tuberkuleza*, 2002, no. 3, pp. 12-16. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
3. On Approval of Guidelines for Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014. (In Russ.) Available: <http://www.ramld.ru/userfiles/file/Pricazy/TUBER2.pdf>.
4. On Approval of the Order on Medical Care Provision for Tuberculosis Patients. Edict no. 932n by the Russian Ministry of Health as of 15.11.2012. (In Russ.) Available: <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rossii-ot-15112012-n-932n>.
5. Pavlunin A.V., Sharafutdinova M.A., Borisova S.B., Mishanov R.F., Medovarov E.V. Organizational problems for detection of pulmonary tuberculosis in general medical services. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 11, pp. 18-22. (In Russ.)
6. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, Tver, ООО Izd-vo Triada Publ., 2014, 56 p.
7. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy*. [Federal clinical recommendations on prevention, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. I.A. Vasilyeva, E.E. Voronin, V.V. Pokrovskiy et al., Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., Moscow, 2016, Epub. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf.

8. ЦНИИОИЗ / Центр мониторинга по туберкулезу / Аналитические обзоры / Ситуация по туберкулезу в 2017 г. – Режим доступа: <http://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra.html>.
8. TSNIIOIZ. *Tsentr monitoringa po tuberkulezu. Analiticheskie obzory. Situatsiya po tuberkulezu v 2017 g.* [Federal Research Institute for Health Organization and Informatics. Tuberculosis Monitoring Center. Analytical Review. Tuberculosis situation in 2017]. Available: <http://old.mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza/produkcziya-czentra.html>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
Тел.: 8 (3512) 60-89-37.

Новоселов Павел Николаевич

заведующий кафедрой фтизиатрии.
E-mail: novoselovpavel@mail.ru

Тинькова Валентина Вячеславовна

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: tinkova_valentina@mail.ru

Денисенко Ирина Александровна

доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: irinadenisenko@list.ru

Дударова Татьяна Пименовна

доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: dudtp@mail.ru

Эберт Ирина Владимировна

ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: ira.ebert.87@mail.ru

Лехляйдер Марина Владимировна

ГБУЗ «Челябинский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
главный врач.
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.
Тел.: 8 (3512) 232-15-37.
E-mail: lehlyayder@chokptd74.ru

FOR CORRESPONDENCE:

South Ural State Medical University,
64, Vorovskogo St.,
Chelyabinsk, 454092
Phone: +7 (3512) 60-89-37.

Pavel N. Novoselov

Head of Phthisiology Department.
Email: novoselovpavel@mail.ru

Valentina V. Tinkova

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: tinkova_valentina@mail.ru

Irina A. Denisenko

Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: irinadenisenko@list.ru

Tatiana P. Dudarova

Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: dudtp@mail.ru

Irina V. Ebert

Assistant of Phthisiology Department.
Email: ira.ebert.87@mail.ru

Marina V. Lekhlyayder

Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary,
Head Physician.
38, Vorovskogo St.,
Chelyabinsk, 454020
Phone: +7 (3512) 232-15-37.
Email: lehlyayder@chokptd74.ru

Поступила 15.05.2019

Submitted as of 15.05.2019



Случаи смерти детей от туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018 г.

И. В. ПАВЛЕНОК¹, О. В. РЕВЯКИНА¹, Д. В. СТЕПАНОВ¹, В. А. КРАСНОВ^{1,2}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Цель исследования: проанализировать случаи смерти от туберкулеза детей и подростков в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО), определить причины, способствовавшие летальным исходам.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ актов разбора 9 случаев смерти от туберкулеза детей ($n = 8$) и подростка ($n = 1$) в 2018 г. в 8 субъектах СФО и ДФО.

Результаты. Все умершие проживали в семьях с низким социальным статусом. Выявлено ненадлежащее исполнение родительских обязанностей по содержанию ребенка. Все дети, кроме одного, привиты БЦЖ. Ни у кого не диагностировано ВИЧ-инфекции. Преобладали дети дошкольного возраста. В 63% случаев выявлен контакт с больным туберкулезом. Иммунодиагностика туберкулеза не проводилась или была нерегулярной у большинства (75% умерших). Все дети умерли до года наблюдения в противотуберкулезной медицинской организации. Туберкулез с поражением центральной нервной системы зарегистрирован у 87,5% умерших.

Заключение. Основными причинами, способствующими смерти детей от туберкулеза, были социальное неблагополучие семей и недостаточное внимание к ним со стороны специалистов социальной службы, дефекты работы врачей медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи по вопросам раннего выявления туберкулеза среди детского населения, дефекты работы фтизиатров в эпидемических очагах туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, детская смертность, иммунодиагностика туберкулеза, раннее выявление туберкулеза, профилактика туберкулеза

Для цитирования: Павленок И. В., Ревякина О. В., Степанов Д. В., Краснов В. А. Случаи смерти детей от туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в 2018 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 25-29. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-25-29>

Lethal cases of tuberculosis in children in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018

I. V. PAVLENOK¹, O. V. REVYAKINA¹, D. V. STEPANOV¹, V. A. KRASNOV^{1,2}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The objective of the study: to analyze lethal cases of tuberculosis in children and adolescents in Siberian and Far Eastern Federal Districts, to determine the causes that contributed to lethal outcomes.

Subjects and methods. Reports on 9 lethal outcomes of tuberculosis in children ($n = 8$) and adolescents ($n = 1$) in 2018 were retrospectively analyzed in 8 regions of Siberian and Far Eastern Federal Districts.

Results. All the deceased lived in socially disadvantaged families. It was found out that parents failed to fulfill their obligations in providing care for the child. All children, except one, were vaccinated with BCG. No one had been diagnosed with HIV infection. Children under 7 years old prevailed. In 63% of cases, exposure to tuberculosis was detected. Immunodiagnosis of tuberculosis was not carried out or was irregular in the majority of cases (75% of lethal cases). All children died within 1 year of follow-up by a TB unit. Tuberculosis with lesions of the central nervous system was registered in 87.5% of lethal cases.

Conclusion. The main causes contributing to the death of children due to tuberculosis were the socially disadvantaged families and the lack of attention from social service specialists, defects in the work of physicians from primary health services on the early detection of tuberculosis among children, and defects in the work of phthisiologists in the nidi of tuberculosis infections.

Key words: tuberculosis, pediatric mortality, tuberculosis immune diagnostics, early detection of tuberculosis, prevention of tuberculosis

For citations: Pavlenok I.V., Revyakina O.V., Stepanov D.V., Krasnov V.A. Lethal cases of tuberculosis in children in Siberian and Far Eastern Federal Districts in 2018. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 25-29. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-25-29>

В России дети умирают от туберкулеза в единичных случаях. Каждый такой случай считается чрезвычайным событием и подлежит тщательному анализу с принятием необходимых мер.

Правильная организация выявления и регистрации случаев заболевания, определяемая в большинстве случаев активностью профилактических осмотров, проводимых медицинскими организациями первичной медико-санитарной помощи, способствует сокращению выявления тяжелых клинических форм туберкулеза и предотвращает случаи смерти детей от этого заболевания.

Цель исследования: проанализировать случаи смерти от туберкулеза детей и подростков в Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО), определить причины, способствовавшие летальным исходам.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных федеральной и отраслевой статистической отчетности (ф. № 33, ф. № 8, ф. № 30) за 2014-2018 гг. из 21 субъекта СФО и ДФО [5, 6], анализ актов разбора

случаев смерти от туберкулеза детей и подростков в 2018 г. в 8 субъектах РФ: Иркутской, Кемеровской, Новосибирской, Амурской областях, Красноярском, Приморском краях, Республике Тыва и Еврейской автономной области.

Результаты исследования

Заболеемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе [3]. За последние 5 лет (2014-2018 гг.) показатель заболеваемости детей в СФО уменьшился на 38,2%, в ДФО – на 36,7% (РФ – 37,1%), подростков – на 26,9 и 39,7% соответственно, по РФ – на 33,8%). Несмотря на быстрые темпы снижения, показатели заболеваемости туберкулезом детей и подростков в субъектах Сибири и Дальнего Востока остаются высокими и превышают общероссийские показатели в 1,8-2,1 раза. Среди всех детей и подростков, больных туберкулезом в России, одна четвертая часть живет в СФО и ДФО, при этом доля детско-подросткового населения этих округов в структуре всего населения страны этой возрастной группы составляет только 13%.

Массовая иммунодиагностика позволяет обеспечить эффективность работы по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков и формировать группы риска, подлежащие наблюдению у врача-фтизиатра для предотвращения заболевания туберкулезом [1, 2]. В 2018 г. методом иммунодиагностики обследовано детей 0-14 лет в СФО 91,5%, в ДФО – 87,2%. Более 95% детей, зарегистрированных с активными формами туберкулеза, выявлены по результатам иммунодиагностики.

Одними из признаков неблагополучия по туберкулезу являются ежегодно регистрируемые случаи заболевания детей с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и случаи туберкулеза легких с бактериовыделением. В 2018 г. среди впервые заболевших туберкулезом детей увеличилась доля инфильтративной, диссеминированной форм туберкулеза легких, милиарного туберкулеза, туберкулеза ЦНС, то есть чаще стали встречаться более тяжелые клинические проявления заболевания. В возрастной структуре преобладали дети дошкольного возраста – 61,8% в СФО и 58,8% в ДФО.

Случаи смерти детей от туберкулеза регистрируются ежегодно как в СФО [4], так и ДФО. Так, в 2018 г. от туберкулеза в России умерло 12 детей от 0 до 17 лет, в том числе 9 (75%) проживали в Сибири и на Дальнем Востоке (1 подросток и 8 детей в возрасте от 0 до 14 лет). Среди 8 умерших детей 5 было из субъектов СФО и 3 – из ДФО. Зарегистрировано 2 случая посмертной диагностики туберкулеза (Кемеровская область и Красноярский край).

Все умершие от туберкулеза дети проживали в семьях с низким социальным статусом. Выявлены

ненадлежащее исполнение родительских обязанностей по содержанию ребенка, пренебрежение минимальными санитарно-гигиеническими нормами, несоблюдение медицинских рекомендаций относительно наблюдения и лечения ребенка. Все дети, кроме одного, были привиты БЦЖ. ВИЧ-инфекция ни у кого не диагностирована.

В возрастной структуре преобладали дети дошкольного возраста (87,5%), из них 3 (42,9%) ребенка в возрасте до 1 года.

Своевременный и полный охват флюорографическим обследованием всех лиц из окружения новорожденного позволяет выявить больных туберкулезом и провести профилактические мероприятия, предупреждающие развитие заболевания туберкулезом у детей раннего возраста. При этом среди 8 умерших детей у 3 (37,5%) лишь после их заболевания установлен контакт с больным туберкулезом, 2 (25%) – из очага туберкулезной инфекции, но не наблюдались по контакту, у 3 (37,5%) детей контакт с больным туберкулезом не установлен. У всех 8 детей иммунодиагностика не проводилась или проводилась нерегулярно. Умерли до года наблюдения в медицинских противотуберкулезных организациях 6 детей, минимальный срок наблюдения составил 10 дней, максимальный – 10 мес. Проводимые лечебные мероприятия оказались неэффективными по причине поздней диагностики, распространенности туберкулезного процесса, острого прогрессирования заболевания. Туберкулез с поражением ЦНС (менингоэнцефалит) зарегистрирован в 4 из 8 случаев смерти детей.

В 2018 г. в Российской Федерации зарегистрирован единственный случай смерти от туберкулеза среди подросткового населения.

Учитывая редкость смерти от туберкулеза среди детей, особенно с посмертной диагностикой туберкулеза, и подростков, приводим краткий разбор 3 случаев.

Подросток (Республика Тыва), умерший в возрасте 15 лет 6 месяцев, был инвалидом детства с 9 лет из-за органического поражения ЦНС (мышечная дистрофия Эрба (по клиническим данным), II стадия, медленный темп прогрессирования). Иммунодиагностика на туберкулез ему проводилась ежегодно, но после выявления гиперергической положительной пробы с диаскинтестом подросток не был направлен к фтизиатру для обследования и наблюдения, ему лишь выполнена флюорография органов грудной клетки, которая патологических изменений не выявила. Через 4 мес. появились жалобы на кашель с гнойной мокротой, слабость, снижение массы тела, проводилось плановое лечение у невролога, рентгенологическое обследование не назначалось (предыдущее проведено 3 мес. назад). Еще через 2 мес. с жалобами на боли в грудной клетке госпитализирован в детское соматическое отделение ЦКБ, где рентгенологически выявлены изменения в легких, расцененные как пневмония.

После антибактериальной и симптоматической терапии без эффекта подросток переведен в отделение Республиканского противотуберкулезного диспансера с диагнозом «инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения». Начато лечение противотуберкулезными препаратами по I режиму, но самочувствие ухудшалось, сохранялась высокая лихорадка. Через 12 дней наступила внезапная остановка сердечной и дыхательной деятельности. Проводимые реанимационные мероприятия эффекта не дали, констатирована смерть.

Диагноз основной: двусторонняя тотальная казеозная пневмония с множественными полостями распада, прогрессирование, МБТ(+). Туберкулез брыжеечных лимфоузлов.

Конкурирующее заболевание: мышечная дистрофия Эрба (по клиническим данным), II стадия, медленное прогрессирование.

Осложнения: хроническое легочное сердце. Отек легких. Дистрофия внутренних органов. Отек вещества головного мозга с начавшимся вклиниванием.

Комментарий. В общей сложности подросток с респираторными жалобами в течение 2 мес. наблюдался в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, где не было проведено адекватного обследования, срок нахождения в специализированном стационаре составил 12 дней. Кроме того, отмечалось быстрое развитие туберкулезного процесса – в течение 3 мес. у подростка сформировалась наиболее тяжелая форма туберкулеза легких – двусторонняя тотальная казеозная пневмония с множественными полостями распада и бактериовыделением.

В Кемеровской области умер ребенок в возрасте 6 месяцев из семьи, которая состояла на учете у фтизиатра с 2015 г. К моменту рождения ребенка очаг был снят с эпидемического учета в связи с клиническим излечением больного туберкулезом члена семьи. Окружение новорожденного не было обследовано на туберкулез.

Динамическое наблюдение педиатром ребенка проводилось нерегулярно (в 1,5 месяца, 3 и 4 месяца). В очередной раз к педиатру семья обратилась, когда ребенку было 5 месяцев с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, затрудненное носовое дыхание. После осмотра педиатр поставил диагноз «острый ринит». Через 2 нед. был повторный вызов педиатра на дом по поводу появления у ребенка папулезной мелкоочечной сыпи по всему телу, отека носогубного треугольника и орбитального цианоза. Состояние расценено как средней степени тяжести за счет кожных проявлений, диагноз «атопический дерматит». Предложена госпитализация, от которой мать ребенка отказалась. Назначено симптоматическое лечение и амбулаторное наблюдение. Через 2 нед. состояние расценено как тяжелое за счет кожного синдрома. Дано повторное направление на госпитализацию, но мать оставила ребенка дома, где через сутки он умер.

Патолого-анатомический диагноз: острый милиарный туберкулез. Полиорганный недостаток: кахексия, гидроперикард, хилоперитонеум, дистрофические изменения печени, почек, головного и спинного мозга. Кандидоз кожи, полости рта, влагалища. Хронический периспленит. Хронический оментит. Жировой гепатоз.

Комментарий. Педиатром не был собран туберкулезный анамнез, недооценена тяжесть состояния ребенка, не учтены степень интоксикационного синдрома, снижение массы тела (масса тела при рождении – 3 970 г, в 4 месяца – 6 200 г, в 6 месяцев – 4 470 г).

В Красноярском крае ребенок (возраст 4 года 6 месяцев) в течение 2 лет находился в психоневрологическом интернате, куда был переведен из краевого дома ребенка с диагнозом: умственная отсталость, глубокая форма, обусловленная неуточненными причинами. ДЦП, двойная гемиплегия. Симптоматическая эпилепсия. Частичная атрофия диска зрительного нерва. Эквиневарусная установка стоп. Приводящая контрактура тазобедренного сустава. Задержка физического развития. Ребенок БЦЖ не вакцинирован. Постоянный медицинский отвод от всех профилактических прививок. Иммунодиагностика не проводилась.

Из-за неврологической симптоматики ребенок не ел самостоятельно. Для планового оперативного лечения – очередная установка гастростомы (питание через зонд) – ребенок был направлен в хирургическое отделение краевой клинической больницы. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявлены изменения, которые расценены как застойные явления в малом круге кровообращения и явления хронического аспирационного синдрома. Проведена консультация фтизиатром, который не назначил дообследования на туберкулез. Также у ребенка выявлена инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации, в связи с чем он был выписан по основному месту пребывания (психоневрологический интернат) для проведения терапии по поводу выявленной патологии. Через 2 нед. состояние ребенка резко ухудшилось (появилась одышка, посинели кожные покровы, произошла остановка дыхания и сердечных сокращений), первичные реанимационные мероприятия не дали эффекта, констатирована смерть.

Патолого-анатомический диагноз. Основное заболевание: гематогенный, генерализованный туберкулез с поражением легких с распадом, печени, левой почки и головного мозга.

Комментарий. В данном случае не учтен высокий риск заболевания туберкулезом – проживание в психоневрологическом стационаре, наличие сложной неврологической патологии, отсутствие вакцинации БЦЖ и ежегодных иммунологических тестов на туберкулез. Также для прижизненной постановки правильного диагноза следовало учесть

похудение, наличие изменений легочной ткани на рентгенограмме органов грудной клетки и признаки инфекции мочевыводящих путей неустановленной этиологии.

Заключение

Среди причин, способствовавших смерти детей и подростка в СФО и ДФО в 2018 г., помимо социального неблагополучия семей и недостаточного внимания к ним со стороны специалистов социальной службы, также необходимо обозначить дефекты работы медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи, касающиеся раннего выявления туберкулеза среди детского населения, в том числе:

- несвоевременное и не в полном объеме флюорографическое обследование взрослого окружения новорожденного;
- нерегулярное проведение иммунодиагностики у неорганизованного детского населения и в группах риска;
- несвоевременное направление к фтизиатру детей по результатам иммунологических тестов для исключения локального процесса и проведения профилактических мероприятий;
- низкая настороженность специалистов первичной медико-санитарной помощи по заболеванию туберкулезом.

Со стороны специалистов противотуберкулезных медицинских организаций выявлены следующие дефекты работы фтизиатров и эпидемиологов в очагах туберкулезной инфекции:

- отсутствует или осуществляется неполноценная изоляция источника туберкулезной инфекции из эпидемического очага;

- выход в очаг осуществляется формально или не осуществляется вообще;
- не ведется должным образом внедиспансерная работа.

В связи с утверждением Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг. акцент в работе участковых фтизиатров сделан на выполнении плана посещений на амбулаторном приеме в диспансере, что привело к значительному ослаблению методического руководства со стороны специалистов противотуберкулезных организаций по вопросам планирования и проведения скрининга на туберкулез среди детей и подростков.

В число основных принципов охраны здоровья граждан в Российской Федерации входит приоритет охраны здоровья детей и профилактики в сфере охраны здоровья [7]. Необходимость обеспечения этих приоритетных направлений делает предупреждение новых случаев туберкулеза у детей и подростков за счет эффективной работы с группами риска основной задачей всего комплекса противотуберкулезных мероприятий. Основным резервуаром появления новых случаев туберкулеза являются лица с латентной туберкулезной инфекцией. Выявление таких лиц возможно лишь при обследовании здорового населения, что соответствует соблюдению принципа приоритетности профилактики. Обследование лиц на наличие латентной туберкулезной инфекции рекомендовано проводить в условиях медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи. Для достижения к 2030 г. целевых показателей по ликвидации туберкулеза важна организация регулярного скрининга на туберкулез.

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., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.ру. – 2012. – Т. 76, № 8. – С. 27-29.
2. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®. Метод. рекомендации. – М., Первый МГМУ им. И. М. Сеченова. – 2011. – 12 с.
3. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
4. Лукашова Е. Н., Копылова И. Ф., Плохих Д. А. Анализ случаев летальных исходов у детей в Кемеровской области // Мать и дитя в Кузбассе. – 2016. – № 4. – С. 58-60.
5. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П., Павленок И. В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сборник статистических показателей. – Новосибирск: Сибмедицздат НГМУ, 2016. – 92 с.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Doktor.ru*, 2012, vol. 76, no. 8, pp. 27-29. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®. Metod. rekomendatsii* [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen - Diaskintest®. Guidelines]. Moscow, Pervy MGPU Im. I. M. Sechenova Publ., 2011, 12 p.
3. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
4. Lukashova E.N., Kopylova I.F., Plokhikh D.A. Analysis of lethal outcomes in children in Kemerovo Region. *Mat i Ditya v Kuzbasse*, 2016, no. 4, pp. 58-60. (In Russ.)
5. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh. Sbornik statisticheskikh pokazateley*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Collection of statistic rates]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2016, 92 p.

6. Ревякина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. М. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сборник статистических показателей – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2018. – 96 с.
7. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011. – http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
6. Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.M. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh. Sbornik statisticheskikh pokazateley*. [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Collection of statistic rates]. Novosibirsk, Sibmedizdat NGMU Publ., 2018, 96 p.
7. Federal Law no. 323-FZ as of 21.11.2011 On Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.) Available: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Павленок Ирина Викторовна

врач-фтизиопедиатр, главный внештатный
фтизиопедиатр Сибирского федерального округа.
Тел./факс: +7 (383) 203-83-67.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Ревякина Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук,
заведующая научно-организационным сектором.
Тел./факс: +7 (383) 203-83-67.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Степанов Дмитрий Викторович

кандидат экономических наук, заместитель директора.
Тел./факс: +7 (383) 203-79-92.
E-mail: info@nsk-niit.ru

Краснов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел./факс: +7(383) 203-78-25.
E-mail: info@nsk-niit.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Irina V. Pavlenok

Pediatric Phthisiologist,
Chief Pediatric TB Expert of the Siberian Federal District.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67.
Email: info@nsk-niit.ru

Olga V. Revyakina

Candidate of Medical Sciences,
Head of Scientific Organizational Sector.
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-67.
Email: info@nsk-niit.ru

Dmitry V. Stepanov

Candidate of Economic Sciences, Deputy Director.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-92.
Email: info@nsk-niit.ru

Vladimir A. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone/Fax: +7(383) 203-78-25.
Email: info@nsk-niit.ru

Поступила 21.07.2019

Submitted as of 21.07.2019



Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита в Ульяновской области

Л. Н. САВОНЕНКОВА, В. И. РУЗОВ, С. В. АНИСИМОВА, Т. С. ВАСИЛЬЕВА, В. С. ДУНАЕВ, Д. В. КОЛЧИН

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, РФ

Цель исследования: изучить особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита (ТС) в Ульяновской области.

Материалы и методы: годовые отчеты областного противотуберкулезного диспансера и медицинские карты всех 160 больных ТС, выявленных с 2009 по 2018 г. Использовали лучевые, лабораторные, бактериологические, иммунологические, молекулярно-генетические, морфологические методы диагностики. Достоверность оценивали с помощью программы Statistica 8.0: в частоте событий – по χ^2 , в средних величинах – по тесту расхождений.

Результаты. Выявили рост заболеваемости ТС и его доли в структуре впервые выявленных внелегочных форм; особенности клиники ТС – тяжелое течение с деструкцией тел позвонков, натечными абсцессами, неврологическими нарушениями при умеренной интоксикации; основной патогенетический механизм – активация очагов первичного периода туберкулезной инфекции в телах позвонков, чему способствовали ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит, алкогольная и наркотическая зависимость.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, эпидемиология, патогенез, клиника

Для цитирования: Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Анисимова С. В., Васильева Т. С., Дунаев В. С., Колчин Д. В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений туберкулезного спондилита в Ульяновской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 30-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-30-34>

Specific characteristics of epidemiology and clinical manifestations of tuberculosis spondylitis in Ulyanovsk Region

L. N. SAVONENKOVA, V. I. RUZOV, S. V. ANISIMOVA, T. S. VASILYEVA, V. S. DUNAEV, D. V. KOLCHIN

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The objective: to study specific characteristics of epidemiology and clinical manifestations of tuberculosis spondylitis in Ulyanovsk Region.

Subjects and methods: Annual reports of the regional TB dispensary and medical records of all 160 tuberculosis spondylitis patients detected 2009 to 2018 were reviewed. Radiation, laboratory, bacteriological, immunological, molecular genetic, and morphological diagnostic methods were used. Reliability was assessed using the software of Statistica 8.0: in the frequency of events according to χ^2 , and in the median values according to the discrepancy test.

Results. It was found out that the incidence of tuberculosis spondylitis and its share in the structure of newly detected extrapulmonary forms had increased; tuberculosis spondylitis had specific symptoms such as the severe course with destruction of the vertebral bodies, leaky abscesses, neurological disorders with moderate intoxication; the main pathogenetic mechanism was the activation of foci of the primary period of tuberculosis infection in vertebral bodies, which was facilitated by HIV infection, chronic viral hepatitis, alcohol, and drug addiction.

Key words: tuberculous spondylitis, epidemiology, pathogenesis, symptoms

For citations: Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Anisimova S.V., Vasilyeva T.S., Dunaev V.S., Kolchin D.V. Specific characteristics of epidemiology and clinical manifestations of tuberculosis spondylitis in Ulyanovsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 30-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-30-34>

Эпидемическая ситуация по туберкулезу осложняется ростом эпидемии ВИЧ-инфекции [4, 7, 8], приводящей к увеличению случаев сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза, в том числе его внелегочных локализаций [5, 9, 10]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией более 55% случаев внелегочных локализаций туберкулеза принадлежит туберкулезному спондилиту (ТС) [3, 11, 12]. Диагностика ТС остается сложной задачей, что обусловлено и недостаточно изученными данными по встречаемости, патогенезу и клинической картине заболевания.

Цель исследования: изучить особенности эпидемиологии и клинических проявлений ТС в Ульяновской области.

Материалы и методы

Объекты исследования: годовые отчеты ГКУЗ «Областной клинический противотубер-

кулезный диспансер» г. Ульяновска и пациенты, которым был установлен диагноз ТС за период с 2009 по 2018 г. Использовали лучевые (обзорная рентгенограмма позвоночника и легких; компьютерная томограмма позвоночника), лабораторные исследования биологического материала (бактериоскопия на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) с окраской по Цилю – Нильсену; посев на микобактерии туберкулеза (МБТ), в том числе в системе Bactec, молекулярно-генетические методы определения ДНК МБТ), иммунологические исследования (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, анализ на маркеры вирусных гепатитов В и С и ВИЧ). Диагноз ТС подтвержден: обнаружением возбудителя заболевания в содержимом свищей ($n = 19$) и мокроте при сочетании ТС с деструктивным туберкулезом легких ($n = 28$); при морфологическом и микробиологическом исследовании операционного ($n = 65$) и аутопсийного

($n = 32$) материала; комплексом анамнестических, клинических, лучевых, иммунологических исследований с положительной динамикой на противотуберкулезную терапию ($n = 16$). Достоверность различий качественных показателей оценивали с помощью программы Statistica 8.0 для Windows по показателю χ^2 , различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Заболеваемость туберкулезом в целом за последние 10 лет в Ульяновской области снизилась до 39,1 на 100 тыс. населения (рис. 1).

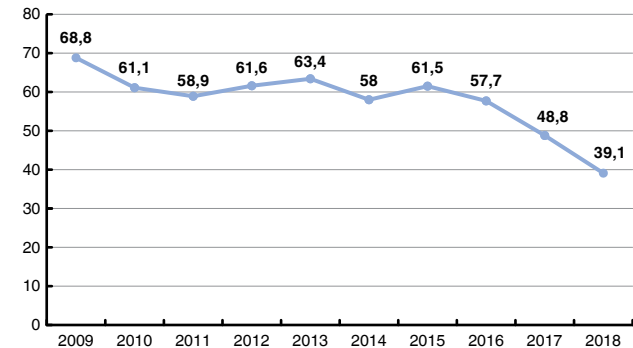


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом в целом на 100 тыс. населения Ульяновской области за 2009-2018 гг.
Fig. 1. Changes in tuberculosis incidence per 100,000 population of Ulyanovsk Region in 2009-2018

Заболеваемость внелегочным туберкулезом (ВЛТ) варьировала в этот период в пределах 3,9-2,7 на 100 тыс. населения (рис. 2). Сравнительный анализ динамики заболеваемости туберкулезом в целом и заболеваемости ВЛТ в частности выявил общую для них тенденцию: после периода снижения показателя в 2011 г. (на 14,6% общей заболеваемости туберкулезом и на 29,7% – заболеваемости ВЛТ) к 2013 г. отмечалось его повышение (на 7,1% – общей и 39,4% – ВЛТ). С 2014 г. заболеваемость ежегодно снижалась достаточно равномерно (рис. 1, 2). Поскольку заболеваемость ТС не учитывается в официальной отчетной форме, в таблице представлены численность населения и число выявленных случаев ТС в регионе по годам. В первую половину срока наблюдения показатель заболеваемости ТС подвергался незначительным

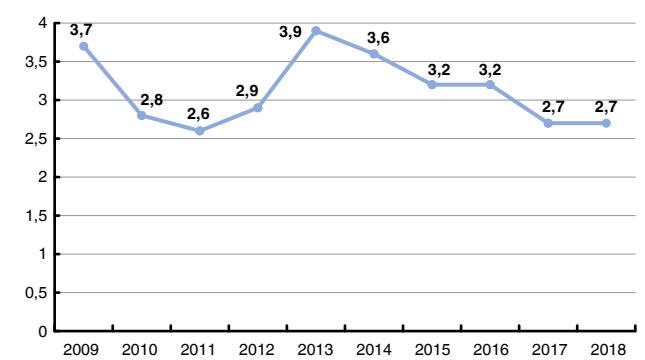


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВЛТ на 100 тыс. населения Ульяновской области за 2009-2018 гг.
Fig. 2. Changes in extrapulmonary tuberculosis incidence per 100,000 population of Ulyanovsk Region in 2009-2018

(в пределах 10-18%) колебаниям, а к 2015 г. повысился почти вдвое (рис. 3).

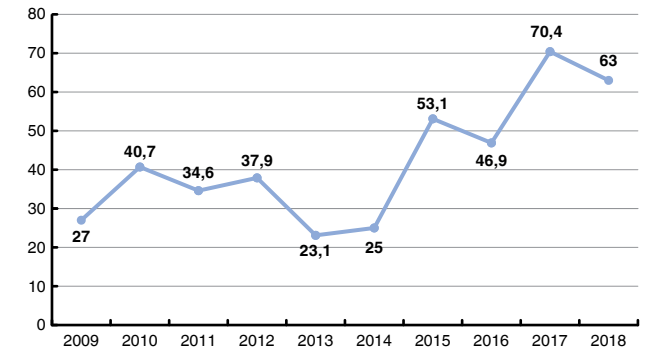


Рис. 3. Динамика заболеваемости ВЛТ на 100 тыс. населения Ульяновской области за 2009-2018 гг.
Fig. 3. Changes in extrapulmonary tuberculosis incidence per 100,000 population of Ulyanovsk Region in 2009-2018

В отличие от заболеваемости туберкулезом в целом (рис. 1) и всеми внелегочными локализациями (рис. 2), заболеваемость ТС населения Ульяновской области за период наблюдения росла и достигла уровня 1,7 на 100 тыс. населения (табл.). К 2018 г., в сравнении с 2009 г., в регионе повысилась и доля заболеваемости ТС в структуре заболеваемости ВЛТ в 2,3 раза (рис. 3). Таким образом, за последние 10 лет эпидемическая ситуация в регионе характеризуется снижением показателя заболеваемости туберкулезом как в

Таблица. Численность населения и число выявленных случаев ТС ($n = 160$) в Ульяновской области с 2009 по 2018 г.
Table. Population and number of cases of tuberculosis spondylitis ($n = 160$) of Ulyanovsk Region in 2009-2018

Показатели	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Население, человек	1 305 000	1 298 600	1 289 900	1 285 571	1 274 487	1 267 561	1 262 549	1 257 621	1 252 887	1 246 411
Число (абс.) выявленных случаев ТС	13	14	12	14	11	11	21	19	24	21
Заболеваемость ТС на 100 тыс. населения	1,0	1,1	0,9	1,1	0,9	0,9	1,7	1,5	1,9	1,7

целом, так и внелегочными формами в частности, но повышением заболеваемости ТС и его доли в структуре заболеваемости ВЛТ.

За исследуемый период под наблюдением находилось 160 пациентов с ТС. Анализ клинических наблюдений не выявил гендерных различий у больных с впервые выявленным ТС ($\chi^2 = 2,52$; $p = 0,11$), что не противоречит данным литературы [7]. Возраст этих больных варьировал от 21 года до 69 лет, средний возраст $52,3 \pm 0,3$ (95%-ный ДИ 49,1-56,3) года. Возрастная структура больных представлена на рис. 4.

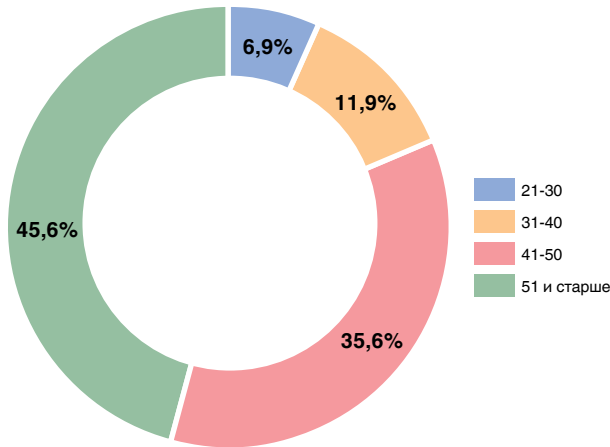


Рис. 4. Возрастная структура больных ТС, выявленных с 2009 по 2019 г. в Ульяновской области

Fig. 4. Age structure of tuberculosis spondylitis cases detected in Ulyanovsk Region in 2009-2018

Как видно из рис. 4, наиболее часто заболевали лица в возрасте 51 года и старше. Молодой (21-40 лет) возраст имели лишь 30 (18,8%) больных ТС. Эти данные совпадают с результатами одних авторов [1], но отличаются от других [6], по данным которых, среди больных ТС преобладают лица молодого возраста.

Установлено, что у 58/160 (36,2%) пациентов ТС был при генерализованном туберкулезе: у 40 больных сочетался лишь с туберкулезом органов дыхания [инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, МБТ+ ($n = 14$); казеозная пневмония, МБТ+ ($n = 6$); фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ+ ($n = 8$); очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ ($n = 7$); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации ($n = 5$)], у 10 человек был туберкулез легких и туберкулез паренхиматозных органов брюшной полости (печени, селезенки, забрюшинного пространства, почек), у 8 больных органы дыхания не были поражены, но имелся туберкулез почек, печени и селезенки.

У 102/160 (63,8%) больных ТС протекал изолированно. С учетом концепции патогенеза изолированных форм ВЛТ [2] развивался в результате активации эндогенных очагов в телах позвонков,

оставшихся от первичного периода туберкулезной инфекции.

Активация первичных очагов эндогенной инфекции в позвонках имела место также у 18 (11,3) больных ТС при генерализованном течении туберкулеза, характеризующимся гематогенным распространением возбудителя заболевания в почки, печень и селезенку ($n = 8$), а также в легкие, печень, селезенку, почки ($n = 10$). Об этом свидетельствовали подтвержденные на секции деструктивные изменения в телах позвонков и милиарный характер специфических поражений во вторично вовлеченных органах.

По данным нашего исследования, у 40 больных с генерализованным течением туберкулеза специфический процесс в позвоночнике (ТС) развивался вторично – из очагов, локализовавшихся в легких (гематогенно, $n = 35$) и внутригрудных лимфатических узлах (лимфогематогенно, $n = 5$). Из анамнеза выяснено, что 33 пациента из 40 на момент выявления ТС уже наблюдались и неоднократно лечились по поводу деструктивного туберкулеза легких с бактериовыделением ($n = 28$) и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов ($n = 5$), а 7 человек, у которых процесс в легких при обнаружении ТС расценивался как очаговый туберкулез в фазе инфильтрации, полутора-двумя годами ранее получали лечение в связи с деструктивным туберкулезом легких. Клинические признаки, свидетельствующие о вовлечении в специфический процесс позвоночника, у всех 40 больных появились спустя несколько месяцев после установления диагноза туберкулеза органов дыхания.

Из 160 больных ТС имелись сопутствующие заболевания: в виде ВИЧ-инфекции – у 52 (32,5), преимущественно IVБ и IVВ стадии ($n = 48$); хронического вирусного гепатита С и/или В – у 58 (36,3%); алкоголизма и наркомании – у 52 (32,5%); сахарного диабета – у 9 (5,6%); язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки – 7 (4,4%).

У 37/52 пациентов с ВИЧ-инфекцией ТС был проявлением генерализованного туберкулеза ($\chi^2 = 4,38$; $p = 0,04$), большинство из которых умерли ($n = 32$). Механизмами формирования ТС у пациентов с ВИЧ-инфекцией и генерализованным туберкулезом с одинаковой частотой являлись: гематогенная и лимфогематогенная генерализация инфекции в тела позвонков при деструктивном туберкулезе легких и казеозном внутригрудном лимфадените ($n = 19$) и реактивация очагов первичной туберкулезной инфекции в телах позвонков ($n = 18$).

Таким образом, ТС развивается преимущественно у лиц старше 40 лет, независимо от пола пациента. В патогенезе его развития преобладает реактивация очагов первичного периода эндогенной инфекции в телах позвонков 120 (75%). Гематогенная генерализацией инфекции в тела позвонков из очагов, локализующихся в легких, имела место в 35 (21,9%) наблюдениях, лимфогематогенное распространение инфекции из внутригрудных лимфатических

узлов – в 5 (3,1) случаях. В Ульяновской области ТС сочетался с ВИЧ-инфекцией в 32,5% случаев, хроническим вирусным гепатитом – в 36,3%, алкоголизмом и наркоманией – в 32,5%.

Особенности клинической картины ТС проявлялись постепенно нарастающими и усиливающимися при физической нагрузке болями в области пораженных позвонков – 152/160 (95,3%) с иррадиацией в конечности, грудную клетку или область живота в 115 (72,1%) случаях; ограничениями подвижности в позвоночнике – в 152 (95,3%); изменениями осанки – в 104 (65,1%); лихорадкой – в 149 (93,0%), в том числе в 59 (36,9%) наблюдениях – фебрильной, сопровождающейся ночной потливостью; снижением аппетита, вялостью и слабостью.

Клинические симптомы интоксикации коррелировали с лабораторными показателями: повышение СОЭ в 100% случаев от 22 до 59 ($39,5 \pm 3,4$; 95%-ный ДИ 35,6-48,2) мм/ч; гипоглобинемия – у 119 (74,4%) пациентов от 92 до 119 ($113,70 \pm 0,79$; 95%-ный ДИ 112,1-115,3) г/л; эритропения – у 98 (61,6%) от 2,6 до 3,6 ($3,29 \pm 0,39$; 95%-ный ДИ 3,22-3,75) $\times 10^{12}$ /л; незначительный лейкоцитоз – у 61 (38,4% случаев) от 9,1 до 13,2 ($10,3 \pm 0,17$; 95%-ный ДИ 9,93-10,6) $\times 10^9$ /л; лейкопения – у 24 (15,0%) от 2,1 до 3,9 ($3,30 \pm 0,16$; 95%-ный ДИ 2,96-3,64) $\times 10^9$ /л.

Преобладала торакальная – у 69/160 (43,1%) и люмбальная – у 84/160 (52,5%) локализации ТС, реже – шейная ($n = 5$) и крестцовая ($n = 2$). Внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была положительной у 73/160 (45,6%) пациентов, гиперергических реакций не было.

Осложнения ТС наблюдались у большинства больных – 149/160 (93,1%): натечный абсцесс – 116 (72,5%) случаев, из них с наружными свищами – 25 (15,6%); параличи и парезы конечностей – 32 (20,0%) и 37 (23,1%). У 59 (36,9%) пациентов было по два осложнения. Реже выявляли нарушения функции тазовых органов – 13 (8,1%), компрессионные переломы тел позвонков – 4 (2,5%), эпидурит и миелит – 6 (3,8%).

Выводы

1. В Ульяновской области за последние 10 лет отмечен рост заболеваемости ТС в 1,7 раза, а его доли в структуре впервые выявленных внелегочных форм – в 2,3 раза на фоне снижения общей заболеваемости туберкулезом.

2. Основным патогенетическим механизмом формирования ТС в регионе является активация в телах позвонков эндогенных очагов первичного периода туберкулезной инфекции, а ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит, алкоголизм и наркомания являютсяотягчающими факторами. К особенностям клинических проявлений ТС относятся: постепенное начало, преимущественная локализация в грудном и поясничном отделах; тяжелое и осложненное течение, обусловленное деструкцией тел позвонков, натечными абсцессами, неврологическими нарушениями при умеренно выраженных субъективных признаках и лабораторных маркерах интоксикации и воспаления.

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. Анисимова Т. П., Аджаблаева Д. Н., Кадыров И. К., Ходжаева С. А., Ким А. А. Анализ случаев осложненного течения туберкулезного спондилита // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – № 1. – С. 46-47.
2. Беллендир Э. Н. Современное представление о патогенезе внелегочного туберкулеза. Научные труды Всероссийской научно-практической конференции / под ред. Ю. Н. Левашева. – СПб., 2006. – С. 225-226.
3. Борисов В. Ю., Щадько А. А., Гуренко Е. Г., Тарасенко В. Д. Туберкулез позвоночника у ВИЧ-инфицированных // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 58-59.
4. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 2. Смертность от туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 7. – С. 8-16.
5. Зырянова Т. В., Амитина Т. Р., Поддубная Л. В., Федорова М. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – сочетанная патология в специализированном противотуберкулезном стационаре // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 66-67.
6. Кожомкулов Д. К., Кожомкулов М. Д., Байназаров Э. А., Ботобеков О. Р. Факторы задержки диагностики туберкулезного спондилита // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 8. – С. 62-64.
7. Ладная Н. Н., Покровский В. В., Дементьева Л. А. и др. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы междунар. науч.-практ. конф. СПб., 2016. – С. 4-9.

REFERENCES

1. Anisimova T.P., Adzhablaeva D.N., Kadyrov I.K., Khodzhaeva S.A., Kim A.A. Analysis of cases with the complicated course of tuberculosis spondylitis. *Akademicheskij Journal Zapadnoy Sibiri*, 2013, no. 1, pp. 46-47. (In Russ.)
2. Bellendir E.N. *Current understanding of extrapulmonary tuberculosis pathogenesis. Nauchnye trudy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. [The abst. book of All-Russian Scientific Practical Conference]. Yu.N. Levashev, eds., St. Petersburg, 2006, pp. 225-226. (In Russ.)
3. Borisov V.Yu., Schadko A.A., Gurenko E.G., Tarasenko V.D. Spinal tuberculosis in the HIV infected. *Universitetskaya Klinika*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 58-59. (In Russ.)
4. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. P. 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 7, pp. 8-16. (In Russ.)
5. Zyryanova T.V., Amitina T.R., Poddubnaya L.V., Fedorova M.V. Tuberculosis and HIV-infection - concurrent conditions in specialized TB hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 66-67. (In Russ.)
6. Kozhomkulov D.K., Kozhomkulov M.D., Bajnazarov E.A., Botobekov O.R. Factors providing impact on late diagnostics of tuberculosis spondylitis. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2017, no. 8, pp. 62-64. (In Russ.)
7. Ladnaya N.N., Pokrovskiy V.V., Dementieva L.A. et al. *Development of HIV infection epidemics in the Russian Federation in 2015. Aktualnye voprosy VICH-infektsii: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Topical issues of HIV infection: materials of international scientific practical conference]. St. Petersburg, 2016, pp. 4-9. (In Russ.)

8. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24.
9. Пантелеев А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26-31.
10. Поддубная Л. В., Зырянова Т. В., Игонина О. В., Кашникова Н. М., Пасаженикова И. К. Туберкулез у лиц с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 4. – С. 67-76.
11. Яблонский П. К., Вишневецкий Б. И., Соловьева Н. С., Маничева О. А., Догондзе М. З., Мельникова Н. Н., Журавлев В. Ю. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 133-140.
12. Dos Santos R. P., Deutschendorf C., Scheid K. et al. In-hospital mortality of disseminated tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus // Clin. Dev. Immunol. 2011 [электрон. Ресурс: 2011. pii: 120278. Epub 2010 Aug 4].
8. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.)
9. Panteleev A.M. Clinical understanding of pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)
10. Poddubnaya L.V., Zyryanova T.V., Igonina O.V., Kashnikova N.M., Pasazhennikova I.K. Tuberculosis in those with progressing HIV infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2018, no. 4, pp. 67-76. (In Russ.)
11. Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovieva N.S., Manicheva O.A., Dogonadze M.Z., Melnikova N.N., Zhuravlev V.Yu. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis in various localizations of the disease. *Infektsiya I Immunitet*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 133-140. (In Russ.)
12. Dos Santos R.P., Deutschendorf C., Scheid K. et al. In-Hospital Mortality of Disseminated Tuberculosis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011 [Epub.: 2011. pii: 120278. Epub 2010 Aug 4].

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42.
Тел.: +7 (8422) 41-20-88, +7 (8422) 41-15-92.
E-mail: cagkaf@mail.ru

Савоненкова Людмила Николаевна

профессор кафедры факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

Рузов Виктор Иванович

заведующий кафедрой факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

Анисимова Светлана Викторовна

клинический ординатор кафедры факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

Васильева Татьяна Сергеевна

клинический ординатор кафедры факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

Дунаев Вадим Сергеевич

клинический ординатор кафедры факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

Колчин Дмитрий Владимирович

аспирант кафедры факультетской терапии
(с курсом фтизиатрии).

FOR CORRESPONDENCE:

Ulyanovsk State University,
42, Lva Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017
Phone: +7 (8422) 41-20-88, +7 (8422) 41-15-92.
Email: cagkaf@mail.ru

Lyudmila N. Savonenkova

Professor of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Viktor I. Ruzov

Head of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Svetlana V. Anisimova

Resident of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Tatiana S. Vasilieva

Resident of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Vadim S. Dunaev

Resident of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Dmitry V. Kolchin

Post Graduate Student of Faculty Therapy Department
(with the Training Course in Phthisiology)

Поступила 29.08.2019

Submitted as of 29.08.2019



Клинические аспекты туберкулезного плеврита у больных раком различных локализаций

Н. А. СТОГОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

Цель исследования: определить особенности клинического течения и результаты лечения туберкулезного экссудативного плеврита (ТЭП) у больных, имеющих рак различных локализаций (РРЛ).

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 26 больных в возрасте 42-83 лет (18 мужчин, 8 женщин) с ТЭП в сочетании с РРЛ, находившихся на лечении в 1985-2016 гг. Проведено сравнение с группой из 120 больных ТЭП, не имеющих рака.

Полученные результаты. С 1985 по 2016 г. среди 2 723 больных с ТЭП было 26 (0,95%), у которых имелся РРЛ. У 10/26 (38,46%) пациентов РРЛ диагностирован за 1-13 лет до появления ТЭП, все они получили комбинированную противоопухолевую терапию. Иными факторами риска заболевания туберкулезом у пациентов с ТЭП и РРЛ были: контакт с больным туберкулезом (15%), наличие остаточных изменений после перенесенного ранее туберкулеза (38,5%), пожилой и старческий возраст (61,5%), наличие сопутствующих заболеваний (77%). Эффективность лечения ТЭП у них хуже, чем у пациентов без РРЛ: реже наступало излечение с минимальными плевральными наложениями ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2), чаще наблюдалась затяжная плевральная экссудация ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2), чаще серозный экссудат трансформировался в гнойный ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2).

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, рак, патогенез, эффективность лечения

Для цитирования: Стогова Н. А. Клинические аспекты туберкулезного плеврита у больных раком различных локализаций // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 35-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-35-40>

Clinical aspects of tuberculosis pleurisy in patients with cancer of various localizations

N. A. STOGOVA

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

The objective of the study is to determine characteristics of the clinical course and treatment results of tuberculosis exudative pleurisy in patients with cancer of various localizations.

Subjects and methods. Case histories of 26 patients aged 42-83 years (18 men, 8 women) with tuberculosis exudative pleurisy and concurrent cancer of various localization treated in 1985-2016 were analyzed. Those patients were compared to the group of 120 patients with tuberculosis exudative pleurisy but no concurrent cancer.

Results: From 1985 to 2016, 26 (0.95%) of the 2,723 tuberculosis exudative pleurisy patients suffered from concurrent cancer of various localizations. 10/26 (38.46%) cancer patients were diagnosed 1-13 years before tuberculosis exudative pleurisy developed, all of them received combination anticancer therapy. Other risk factors of developing tuberculosis in patients with tuberculosis exudative pleurisy and cancer of various localizations were the following: exposure to a tuberculosis case (15%), residual changes after previous tuberculosis (38.5%), elderly and senile age (61.5%), and comorbidities (77%). The treatment effectiveness of tuberculosis exudative pleurisy in them was lower compared to the patients without cancer: cure with minimal pleural overlays was less frequent ($p_{1-2} < 0.05$; χ^2); pleural exudation persisted for a longer period of time ($p_{1-2} < 0.01$; χ^2); the serous exudate transferred into purulent one more often ($p_{1-2} < 0.05$; χ^2).

Key words: tuberculosis pleurisy, cancer, pathogenesis, treatment effectiveness

For citations: Stogova N.A. Clinical aspects of tuberculosis pleurisy in patients with cancer of various localizations. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 35-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-35-40>

В последние годы в России и мире наблюдается рост онкологических заболеваний [2]. В связи с этим чаще стали выявляться случаи сочетания рака различных локализаций (РРЛ) с туберкулезом органов дыхания [3]. Так, в Японии у больных раком легкого туберкулез зафиксирован в 1,38% случаев [12]. В США у онкологических больных туберкулез наблюдается в 9 раз чаще, чем у лиц, не имеющих рака [7]. Есть мнение, что низкая иммунологическая реактивность у онкологических больных, снижение инфекционных барьеров, иммуносупрессивное действие противоопухолевой терапии и общие факторы риска способствуют активации латентной туберкулезной инфекции [8, 10, 15]. В свою очередь хроническое туберкулезное воспаление и посттуберкулезные изменения в легких являются благоприятным фоном для развития рака легких

[1, 3, 6]. По данным [11], у больных туберкулезом наблюдается в 11,6% случаев РРЛ. Описаны случаи туберкулеза легких у больных с внелегочными локализациями рака: молочной железы, желудка, кишечника [4, 6], носоглотки [14], предстательной железы [13], почки [6, 15], матки [6], случай туберкулеза селезенки у больной с меланомой кожи [5]. Публикации о сочетании РРЛ с туберкулезным экссудативным плевритом (ТЭП) единичны [9, 16].

Цель исследования: определить особенности клинического течения и результаты лечения ТЭП у больных, имеющих РРЛ.

Материал и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проведен анализ историй болезни 26 больных с

ТЭП в сочетании с РРЛ (1-я группа), находившихся на обследовании и лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой в 1985-2016 гг. Мужчин было 18 (69,2%), женщин – 8 (30,8%). В возрасте 42-50 лет было 4 больных, 51-60 лет – 7, 61-70 лет – 8, 71-80 лет – 5 и в возрасте 82-83 лет – 2 больных. Средний возраст составил $63,3 \pm 2,2$ года. Сравнение клинических данных проведено со 2-й группой, которая состояла из 120 больных ТЭП в возрасте от 43 до 82 лет, не имевших рака, среди которых было 36 (30,0%) женщин и 84 (70,0%) мужчины. Средний возраст больных составил $65,0 \pm 1,0$ года. Всем 146 пациентам обеих групп проводилось стандартное клиничко-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Микробиологические методы исследования биологического материала на микобактерии туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ выполнены у всех пациентов обеих групп. Также у всех пациентов проведена туберкулинодиагностика.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10. Для сравнения различий качественных данных в двух группах использовали критерий соответствия Пирсона χ^2 . Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

В течение 1985-2016 гг. в ВОКПТД находились на лечении 2 723 больных с ТЭП. У 26 (0,95%) из них (они составили 1-ю группу) был РРЛ: рак легкого – у 8 (30,77%), рак молочной железы – у 3 (11,53%), рак печени – у 3 (11,53%), рак желудка – у 3 (11,53%), рак нижней губы – у 2 (7,69%), рак кожи носа – у 1 (3,85%), рак языка – у 1 (3,85%), рак гортани – у 1 (3,85%), рак почки – у 1 (3,85%), рак матки – у 1 (3,85%), рак яичника – у 1 (3,85%) и рак прямой кишки – у 1 (3,85%) пациента. У 10/26 (38,46%) пациентов РРЛ был выявлен и верифицирован в онкологическом диспансере за 1-13 лет до появления ТЭП, все они получили комбинированную противоопухолевую терапию. У 16/26 (61,54%) пациентов рак выявлен в стационаре противотуберкулезного диспансера. При этом у 8 больных рак установлен при гистологическом исследовании материала биопсии опухоли, у 6 – на основании клиничко-рентгенологических данных и у 2 – при исследовании секционного материала.

В 1-й группе у 21/26 (80,8%) больного туберкулез выявлен впервые, у 5/26 (19,2%) – это был рецидив туберкулеза (при первом эпизоде у 2 был туберкулез легких, у 2 – ТЭП и у 1 – туберкулез легких + ТЭП). Во 2-й группе туберкулез выявлен впервые у 102/120 (85,0%) и являлся рецидивом у 18 (15,0%) больных ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2), в том числе при первом эпизоде у 15 был туберкулез легких, у 2 – ТЭП и у 1 – туберкулез правого голеностопного сустава.

Наличие семейного контакта с больным активным туберкулезом легких в 1-й группе установлено у 4/26 (15,4%), во 2-й группе – у 4/120 (3,3%) ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2) пациентов. В 1-й группе были одинокими 7/26 (26,92%) пациентов, имели неудовлетворительные жилищные условия 3 (11,54%), ранее находились в местах лишения свободы 3 (11,54%). Во 2-й группе эти критерии имели место у 18/120 (15,0%) ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2), у 7 (5,83%) ($p > 0,05$; χ^2) и у 6 (5,0%) ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2) пациентов соответственно. Таким образом не установлено статистически значимых различий по социальным факторам между 1-й и 2-й группами, но выявлена статистически значимая разница по частоте семейного контакта с больным туберкулезом, причем у всех 4 пациентов 1-й группы, находившихся в контакте, ТЭП развился на фоне лечения онкологического процесса, что может свидетельствовать о снижении противотуберкулезного иммунитета у таких пациентов.

Клиничко-морфологическая характеристика туберкулезного процесса у больных обеих групп представлена в таблице. Статистически значимых различий по указанным в таблице критериям не отмечено, кроме частоты рентгенологически выявленных посттуберкулезных изменений органов грудной клетки и брюшной полости, которые встречались в 1-й группе чаще (10/26; 38,46%), чем во 2-й группе (20; 16,67%), $p_{1-2} < 0,05$; $\chi^2 = 6,22$.

Острое начало ТЭП имели в 1-й и 2-й группах 4 (15,4%) и 53 (44,2%) пациента соответственно ($p_{1-2} < 0,01$; $\chi^2 = 7,44$), то есть у больных, имеющих РРЛ, статистически значимо реже, чем во 2-й группе, наблюдалось острое начало, что косвенно свидетельствует о снижении реактивности организма у онкологических больных. Проанализирован объем накапливающегося плеврального экссудата по обзорной рентгенограмме органов грудной клетки: тень выпота выше IV ребра в 1-й группе отмечена у 8 (30,8%), во 2-й группе – у 29 (24,1%) больных ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2). У больных 1-й группы процесс в плевре чаще имел выраженную степень воспаления с гнойным характером плеврального экссудата ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2). Так, при первой плевральной пункции в 1-й группе у 4 (15,39%) больных был получен гнойный экссудат, у 20 (76,92%) – серозный и у 2 (7,69%) – серозно-геморрагический, во 2-й группе – у 2 (1,67%), у 108 (90,00%), у 2 (1,67%) соответственно и у 8 (6,66%) больных экссудат не получен из-за малого его объема.

В 1-й группе МБТ в мокроте обнаружены у 10/26 (38,5%) больных, в том числе только методом микроскопии у 3, только методом посева на питательные среды у 4 и сочетанием этих методов у 3 больных. Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ установлена у 4 пациентов из 6 с положительным посевом, из них у 1 была устойчивость МБТ к изониазиду (H) и рифампицину (R), у 1 – к стрептомицину (S) и R, у 1 – к S, H, R и у 1 – к пиразина-

Таблица. Клинико-морфологическая характеристика туберкулезного процесса у больных обеих групп
Table. Clinical and morphological characteristics of tuberculosis in the patients from both groups

Характеристики	1-й группа (n = 26)		$p_{1-2}; \chi^2$	2-я группа (n = 120)	
	абс.	%		абс.	%
только ТЭП	13	50,0	> 0,05	62	51,7
ТЭП в сочетании с активным туберкулезом легких:	11	42,3	> 0,05	54	45,0
- очаговый	1	9,1		9	16,7
- инфильтративный	9	81,8		40	74,1
- диссеминированный	1	9,1		4	7,4
- туберкулема	-	-		1	1,8
ТЭП в сочетании с внелегочной локализацией туберкулеза:	2	7,6%	> 0,05	2	1,7
- перикард	1	3,8%		-	-
- брюшина	1	3,8%		-	-
- почки	-	-		1	0,8
- периферические лимфатические узлы	-	-		1	0,8
ТЭП при генерализованном туберкулезе: диссеминированный туберкулез легких + внелегочный туберкулез	-	-		2	1,6
- почек	-	-		1	0,8
- менингеальных оболочек	-	-		1	0,8
Наличие деструкции легочной ткани	5 из 11	45,4	> 0,05	24 из 56	42,8
Выделение МБТ с мокротой	10	38,5	> 0,05	40	33,3
Наличие посттуберкулезных изменений (рентгенологически)	10	38,5	< 0,05	20	16,6
Двусторонняя локализация ТЭП	5	19,2	> 0,05	9	7,5

миду. Во 2-й группе МБТ в мокроте обнаружены у 40/120 (33,3%) больных ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$), в том числе только методом микроскопии у 5, только методом посева на питательные среды у 30 и сочетанием этих методов у 5 больных. ЛУ МБТ установлена у 18 из 35 пациентов с положительным посевом, из которых устойчивость МБТ к S выявлена у 3, к R – у 2, к этионамиду – у 1, к S, H – у 3, к S, R – у 1, к H, R – у 3, к S, R, K – у 2, к S, H, R – у 3 больных.

В плевральном экссудате МБТ обнаружены у 6 (23,08%) больных 1-й группы, в том числе у 1 – методом микроскопии, у 5 – методом посева. ЛУ установлена у 1 (16,7%) больного к S, H и этамбутолу. У 1 (3,85%) больного МБТ, чувствительные к противотуберкулезным препаратам, обнаружены в асцитической жидкости методом посева. Во 2-й группе МБТ в плевральном экссудате обнаружены у 25 (22,32%) из 112 больных с наличием экссудата ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$), в том числе у 2 – методом микроскопии, у 1 – методом полимеразной цепной реакции и у 22 – методом посева. ЛУ установлена у 7 (28,0%) из 25 больных с выявленными МБТ в экссудате, в том числе к S – у 1, к R – у 1, к S, R – у 1, к S, H – у 1, к S, R, K – у 1, к S, R, H – у 1, к H, R, K – у 1 пациента. Кроме того, у 1 больного в моче методом посева выявлены лекарственно-чувствительные МБТ. У 1 больного МБТ с ЛУ к S, H, R, K, E обнаружены методом посева в материале биопсии плевры. В целом культуры МБТ, выделенные из различного биологического материала у больных 1-й и 2-й групп, не имели статистически значимых различий по частоте ЛУ, в том числе и множествен-

ной ЛУ (МЛУ). Так, в 1-й группе ЛУ МБТ была установлена в 5 (29,41%) случаях из 17 выделенных культур, МЛУ МБТ – в 2 (11,76%) из них, во 2-й группе из 67 культур – в 26 (38,81%) ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$) и МЛУ МБТ – в 9 (13,43%) ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$).

Использование биопсии плевры позволило верифицировать диагноз у значительного числа больных. В 1-й группе эпителиоидно-клеточные гранулемы (ЭПКГ) в биоптате обнаружены у 10 (43,5%) из 23 больных, обследованных этим методом, в том числе у 5/10 (50,0%) в гранулемах определялся казеозный некроз. Во 2-й группе ЭПКГ в биоптате обнаружены у 40 (38,5%) из 104 больных обследованных ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$), в том числе у 16/40 (40,0%) с казеозным некрозом ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$). У 1 больного гистологическое исследование удаленного надключичного лимфатического узла выявило наличие ЭПКГ с казеозом. В целом в 1-й группе диагноз туберкулеза верифицирован обнаружением МБТ или ЭПКГ у 20 (76,9%) больных, у остальных 6 больных диагноз установлен на основании клинико-рентгенологических данных, анамнеза, сведений о контакте с больным туберкулезом и подтвержден положительной динамикой при противотуберкулезной терапии. Во 2-й группе диагноз туберкулеза верифицирован обнаружением МБТ или ЭПКГ у 82 (68,3%) больных ($p_{1-2} > 0,05; \chi^2$), у остальных 38 (31,7%) – на основании клинико-рентгенологических данных, анамнеза, сведений о контакте с больным туберкулезом и подтвержден положительной динамикой при противотуберкулезной терапии.

В 1-й группе реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л была отрицательной у 3 (11,5%), сомнительной – у 2 (7,7%), положительной – у 21 (80,8%) больного, гиперергических реакций не было. Средний размер папулы составил $8,9 \pm 1,2$ мм. Во 2-й группе реакция на пробу Манту была отрицательной у 18 (15,0%) ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2), сомнительной – у 16 (13,3%) ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2), положительной – у 80 (66,7%) ($p_{1-2} > 0,05$; χ^2) и гиперергической – у 6 (5,0%) больных. Средний размер папулы составил $9,28 \pm 0,63$ мм. Данный анализ показал, что существенных различий в туберкулиновой чувствительности у больных обеих групп не выявлено, однако у пациентов 1-й группы не наблюдалось гиперергической чувствительности.

В 1-й группе сопутствующие заболевания, кроме онкологического, имели 20/26 (76,92%) больных: сахарный диабет – у 1 (3,85%), хронический вирусный гепатит – у 6 (23,08%) (гепатит В – у 3, гепатит С – у 2 и гепатит В + С – у 1 больного), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 7 (26,92%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 14 (53,85%), гипертоническая болезнь – у 9 (34,6%), язвенная болезнь 12-перстной кишки – у 1 (3,9%) и алкогольная зависимость – у 2 (7,7%) больных. Во 2-й группе сопутствующие заболевания наблюдались чаще, чем в 1-й группе, их имели 112 (93,3%) пациентов ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2): сахарный диабет – у 14 (11,7%), хронический вирусный гепатит – у 7 (5,8%), (гепатит В – у 2, гепатит С – у 5 больных), ХОБЛ – у 19 (15,8%), ИБС – у 52 (43,3%), гипертоническая болезнь – у 45 (37,5%), алкогольная зависимость – у 19 (15,8%) и язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – у 13 (10,8%) больных. Анализ показал, что в 1-й группе чаще, чем во 2-й, встречался только хронический вирусный гепатит ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2). По остальным факторам статистически значимой разницы в группах не выявлено.

Результаты лечения больных 1-й группы были следующими: у 5 (19,23%) больных (рак печени – у 3, рак молочной железы – у 1 и рак желудка – у 1) наблюдалось прогрессирование онкологического процесса с летальным исходом в стационаре противотуберкулезного диспансера, 20 (76,92%) пациентов закончили стационарный этап лечения туберкулеза и были выписаны под наблюдение участкового фтизиатра и онколога, 1 (3,85%) – переведен в хирургическое отделение для дренирования плевральной полости в связи с длительной плевральной экссудацией. При этом у 2 (7,69%) больных на фоне лечения отмечалось прогрессирование туберкулезного процесса в легких и плевре, у 3 (15,00%) из 20 больных, поступивших с серозным плевральным экссудатом, он трансформировался в серозно-гнойный. Из 21 больного, закончившего курс лечения в стационаре, нормализация температуры тела произошла у 11 (78,6%) из 14, поступивших с повышенной температурой тела, нормализа-

ция СОЭ периферической крови – у 2 (10,0%) из 20 больных, поступивших с повышенной СОЭ. Выписаны из стационара с наличием незначительных плевральных наложений на рентгенограмме органов грудной клетки 3 (14,29%) больных, с умеренными плевральными изменениями в виде утолщения плевры от диафрагмы до IV ребра – 6 (28,57%), с выраженными изменениями в виде плевральных наложений выше IV ребра или с наличием фибротракса – 4 (19,05%), и экссудация на момент выписки из стационара сохранялась у 8 (38,10%) из 21 больного. У 2 (40,00%) из 5 больных с наличием деструкции легочной ткани не закрылись полости распада.

Во 2-й группе 2 больных умерли (1 от туберкулеза – диссеминированный туберкулез легких, осложненный плевритом и менингитом, 1 от острого инфаркта миокарда). Нормализация температуры тела произошла у 77 (98,72%) из 78 больных, поступивших с повышенной температурой, нормализация СОЭ периферической крови – у 36 (34,95%) из 103 больных, поступивших с повышенной СОЭ. Из 118 больных выписаны из стационара с незначительными плевральными наложениями на рентгенограмме органов грудной клетки 40 (33,90%), с умеренными плевральными изменениями – 52 (44,07%), с выраженными изменениями – 17 (14,41%), и экссудация на момент выписки из стационара сохранялась у 9 (7,63%) больных. У 3 (2,78%) из 108 больных с серозным плевральным экссудатом он трансформировался в серозно-гнойный. У 2 (8,33%) из 24 больных с наличием деструкции легочной ткани не закрылись полости распада. Таким образом, эффективность лечения ТЭП (без учета умерших в стационаре) у больных 1-й группы ниже, чем у пациентов 2-й группы: реже к моменту выписки из стационара произошла нормализация температуры тела ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2) и СОЭ ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2), реже наступило излечение с минимальными плевральными наложениями ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2), чаще наблюдалась затяжная плевральная экссудация ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2), чаще серозный экссудат трансформировался в гнойный ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2), реже заживали полости распада в легочной ткани ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2).

Закключение

С 1985 по 2016 г. среди 2 723 больных с ТЭП было 26 (0,95%), у которых имелся еще РРЛ. У 10/26 (38,46%) пациентов РРЛ диагностирован за 1-13 лет до появления ТЭП, все они получили комбинированную противоопухолевую терапию. Иными факторами риска, выявленными у пациентов с ТЭП и РРЛ, были: контакт с больным туберкулезом (15%), наличие остаточных изменений после перенесенного ранее туберкулеза (38,5%), пожилой и старческий возраст (61,5%), наличие сопутствующих заболеваний (77%).

Эффективность лечения ТЭП у них хуже, чем у пациентов без РРЛ: реже наступило излечение с минимальными плевральными наложениями ($p_{1-2} < 0,05$;

χ^2), чаще наблюдалась затяжная плевральная экссудация ($p_{1-2} < 0,01$; χ^2), чаще серозный экссудат трансформировался в гнойный ($p_{1-2} < 0,05$; χ^2).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин В. В., Романова Л. К. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2018. – 250 с.
3. Корецкая Н. М., Лесунова И. В. Клиническая картина и диагностика рака легкого у лиц пожилого и старческого возраста с остаточными туберкулезными изменениями // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 456-459.
4. Çakar B., Çiledağ A. Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series // *Respir. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 20, № 23. – P. 33-37.
5. Cegla P., Spychala A., Marszałek A., Wierzboslawska E., Cholewinski W. Atypical spleen tuberculosis in a melanoma patient accidentally detected during a 18F-FDG PET/CT study: Case report // *Mol. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 89-92.
6. Chaabouni H., Féki J., Elleuch E., Charfi S., Khanfir A., Toumi N., Boudawara T., Ben Jmea M., Daoud J., Frikha M. Tuberculosis and non-pulmonary malignancies: study of ten cases // *Tunis Med.* – 2018. – Vol. 96, № 6. – P. 343-347.
7. Dobler C. C. Cumulative incidence and incidence rate ratio for estimation of risk of tuberculosis in patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 65, № 8. – P. 1423-1424.
8. Jacobs R. E., Gu P., Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2015. – Vol. 4, № 4. – P. 337-340.
9. Lee J., Lee Y. D., Lim J. K., Lee D. H., Yoo S. S., Lee S. Y., Cha S. I., Park J. Y., Kim C. H. Predictive factors and treatment outcomes of tuberculous pleural effusion in patients with cancer and pleural effusion // *Am. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 354, № 2. – P. 125-130.
10. Simonsen D. F., Farkas D. K., Horsburgh C. R., Thomsen R. W., Sørensen H. T. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 74, № 6. – P. 590-598.
11. Simonsen D. F., Farkas D. K., Søgaard M., Horsburgh C. R., Sørensen H. T., Thomsen R. W. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2014. – Vol. 18, № 10. – P. 1211-1219.
12. Suzuki Y., Imokawa S., Sato J., Uto T., Suda T. Cumulative incidence of tuberculosis in lung cancer patients in Japan: A 6-year observational study // *Respir. Investig.* – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 179-183.
13. Thomas P., Foley R., Kosowicz L. Reactivation of pulmonary tuberculosis following local radiation therapy of prostate cancer // *Conn. Med.* – 2014. – Vol. 78, № 2. – P. 77-80.
14. Wu L., Li M., Liu D., Jiang M., Liu Y., Li Z., Wang X., Yu Y., Luo F. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with pulmonary tuberculosis and gout: A case report // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 753-757.
15. Yeon S.-J., Young H.-Y., Lee N.-R., Song E.-K., Kwak J.-Y., Yim C.-Y. Everolimus-induced activation of latent Mycobacterium tuberculosis infection in a patient with metastatic renal cell carcinoma // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 365-368.
16. Yuba T., Hatsuse M., Kodama M., Uda S., Yoshimura A., Kurisu N. Reactivation of tuberculosis presenting with empyema due to anticancer chemotherapy for diffuse large b-cell lymphoma // *Kekkaku.* – 2016. – Vol. 91, № 4. – P. 475-479.

REFERENCES

1. Erokhin V.V., Romanova L.K. *Kletochnaya biologiya lyogkikh v norme i pri patologii. Rukovodstvo dlya vrachei.* [Cellular biology of the lungs in health and pathology. Nephrology. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, 496 p.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 g.* [Malignant tumors in Russia in 2017]. Moscow, MNI OI Im. P. A. Gertsena – Filial FGBU NMITS Radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2018, 250 p.
3. Koretskaya N.M., Lesunova I.V. Clinical signs and diagnosis of lung cancer in elderly and senile age with residual tuberculosis changes. *Uspekhi Gerontologii*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 456-459. (In Russ.)
4. Çakar B., Çiledağ A. Evaluation of coexistence of cancer and active tuberculosis; 16 case series. *Respir. Med. Case Rep.*, 2017, vol. 20, no. 23, pp. 33-37.
5. Cegla P., Spychala A., Marszałek A., Wierzboslawska E., Cholewinski W. Atypical spleen tuberculosis in a melanoma patient accidentally detected during a 18F-FDG PET/CT study: Case report. *Mol. Clin. Oncol.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 89-92.
6. Chaabouni H., Féki J., Elleuch E., Charfi S., Khanfir A., Toumi N., Boudawara T., Ben Jmea M., Daoud J., Frikha M. Tuberculosis and non-pulmonary malignancies: study of ten cases. *Tunis Med.*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 343-347.
7. Dobler C.C. Cumulative incidence and incidence rate ratio for estimation of risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 65, no. 8, pp. 1423-1424.
8. Jacobs R.E., Gu P., Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2015, vol. 4, no. 4, pp. 337-340.
9. Lee J., Lee Y.D., Lim J.K., Lee D.H., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Kim C.H. Predictive factors and treatment outcomes of tuberculous pleural effusion in patients with cancer and pleural effusion. *Am. J. Med. Sci.*, 2017, vol. 354, no. 2, pp. 125-130.
10. Simonsen D.F., Farkas D.K., Horsburgh C.R., Thomsen R.W., Sørensen H.T. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis. *J. Infect.*, 2017, vol. 74, no. 6, pp. 590-598.
11. Simonsen D.F., Farkas D.K., Søgaard M., Horsburgh C.R., Sørensen H.T., Thomsen R.W. Tuberculosis and risk of cancer: a Danish nationwide cohort study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 10, pp. 1211-1219.
12. Suzuki Y., Imokawa S., Sato J., Uto T., Suda T. Cumulative incidence of tuberculosis in lung cancer patients in Japan: A 6-year observational study. *Respir. Investig.*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 179-183.
13. Thomas P., Foley R., Kosowicz L. Reactivation of pulmonary tuberculosis following local radiation therapy of prostate cancer. *Conn. Med.*, 2014, vol. 78, no. 2, pp. 77-80.
14. Wu L., Li M., Liu D., Jiang M., Liu Y., Li Z., Wang X., Yu Y., Luo F. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with pulmonary tuberculosis and gout: A case report. *Oncol. Lett.*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 753-757.
15. Yeon S.-J., Young H.-Y., Lee N.-R., Song E.-K., Kwak J.-Y., Yim C.-Y. Everolimus-induced activation of latent Mycobacterium tuberculosis infection in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, vol. 32, no. 2, pp. 365-368.
16. Yuba T., Hatsuse M., Kodama M., Uda S., Yoshimura A., Kurisu N. Reactivation of tuberculosis presenting with empyema due to anticancer chemotherapy for diffuse large b-cell lymphoma. *Kekkaku*, 2016, vol. 91, no. 4, pp. 475-479.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: +7 (473) 237-28-53.
E-mail: Stogova.51@ mail.ru

Поступила 21.01.2019

FOR CORRESPONDENCE:

Natalia A. Stogova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Professor of Phthiology Department.
10, Studencheskaya St.,
Voronezh, 394036
Phone: +7 (473) 237-28-53.
Email: Stogova.51@ mail.ru

Submitted as of 21.01.2019



Генерализованный туберкулез и многоплодная беременность

П. О. СОЦКИЙ², Л. Г. ГЕВОРКЯН^{1,3}, О. Л. СОЦКАЯ^{1,2}, М. Д. САФАРЯН¹

¹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Герацци, г. Ереван, Армения

²Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья, г. Ереван, Армения

³Национальный центр по борьбе с туберкулезом Министерства здравоохранения, г. Абовян, Армения

Приведено клиническое наблюдение успешного лечения генерализованного туберкулеза у молодой иммунокомпетентной женщины с многоплодной беременностью тройней и множественной локализацией туберкулеза: туберкулезный менингит, диссеминированный туберкулез легких, туберкулез матки. Показаны особенности диагностики туберкулеза при беременности.

Ключевые слова: генерализованный туберкулез, туберкулезный менингит, диссеминированный туберкулез легких, туберкулез эндометрия, многоплодная беременность

Для цитирования: Соцкий П. О., Геворкян Л. Г., Соцкая О. Л., Сафарян М. Д. Генерализованный туберкулез и многоплодная беременность // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-41-45>

Generalized tuberculosis and multifetal pregnancy

P. O. SOTSKIY², L. G. GEVORKYAN^{1,3}, O. L. SOTSKAYA^{1,2}, M. D. SAFARYAN¹

¹Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

²Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Armenia

³National Tuberculosis Control Center by the Ministry of Health, Abovian, Armenia

The article describes a clinical case of successful treatment of generalized tuberculosis in a young immunocompetent woman with multifetal pregnancy (triplets) and multiple localizations of tuberculosis: tuberculosis meningitis, disseminated pulmonary tuberculosis, and uterine tuberculosis. Specific parameters of tuberculosis diagnostics in the pregnant are presented.

Key words: generalized tuberculosis, tuberculosis meningitis, disseminated pulmonary tuberculosis, endometrial tuberculosis, multifetal pregnancies

For citations: Sotskiy P.O., Gevorkyan L.G., Sotskaya O.L., Safaryan M.D. Generalized tuberculosis and multifetal pregnancy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 41-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-41-45>

Диссеминированный туберкулез легких и туберкулезный менингит являются наиболее опасными формами туберкулеза с высокой летальностью [3, 5, 6, 8, 9, 11]. Частые последовательные беременности и роды повышают риск развития туберкулеза [2, 7].

Многоплодие ассоциируется с высокой нагрузкой на организм, сопровождаясь обострением имеющихся соматических заболеваний и активацией скрытых инфекций [1]. С начала XXI в. увеличение частоты многоплодной беременности во всем мире обусловлено широким внедрением в клиническую практику вспомогательных репродуктивных технологий [1, 5]. Туберкулез во время беременности представляет диагностическую проблему из-за отсутствия ранних патогномичных симптомов, а также имитации проявлений болезни некоторых физиологических признаков беременности [2, 7, 10]. Беременность маскирует клинические проявления туберкулезного менингита, что приводит к задержке диагностики [3, 4, 6, 11]. Несмотря на то что контрастная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография играют важную роль в идентификации туберкулеза центральной нервной системы (ЦНС), базального арахноидита, отека мозга, инфаркта, объемного образования, вентрикулита и гидроцефалии, люмбальная пункция по-прежнему остается одной из самых важных звеньев диагностики [6, 11]. Агрессивное распро-

странение туберкулеза и множественные локализации его при спонтанном многоплодии в раннем репродуктивном периоде – редкое наблюдение в доступной литературе.

Клинический пример

Пациентка А. А., 20 лет, домохозяйка, низкий социально-экономический статус, без вредных привычек, поступила в Республиканский противотуберкулезный диспансер 11.05.2009 г. на сроке беременности 24 нед. с жалобами на лихорадку, кашель, многократную рвоту, головную боль. Из анамнеза известно, что на сроке 22 нед. беременности пациентку начали беспокоить недомогание, головные боли, тошнота, рвота, отсутствие прибавки массы тела. Врачами женской консультации симптомы пациентки были расценены как физиологические проявления беременности, назначено симптоматическое лечение. В течение 2 нед. после обращения присоединилась субфебрильная температура с периодическими повышением до 38,5°C, нарастали жалобы на вялость, сонливость, сердцебиение, нарушение сна, потливость, покашливание, задержку стула. В женской консультации пациентка консультирована терапевтом, в результате чего диагностировано острое респираторное заболевание. Рентгенологическое обследование легких не проводилось.

Назначена антибактериальная и противовирусная терапия. Ввиду ухудшения состояния и отсутствия эффекта лечения проведено рентгенологическое исследование легких, во время которого обнаружено диссеминированное поражение преимущественно верхних и средних отделов легких. Терапевт заподозрил туберкулез и направил пациентку на консультацию к фтизиатру и неврологу. Неврологом выявлена менингеальная симптоматика. Больную экстренно госпитализировали в противотуберкулезный стационар с предполагаемым диагнозом «диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный менингит».

Состояние пациентки при поступлении в стационар оценивалось как тяжелое, сознание снижено, дезориентирована во времени и пространстве, реакция на болевые раздражители сохранена. Субъективное и объективное обследование выявило следующее: индекс массы тела – 21,8 кг/м², температура тела – 38,5°C, акроцианоз, пульс – 140 ударов в 1 мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 26 в 1 мин. Грудная клетка правильной формы, с симметричным участием в акте дыхания. При аускультации легких на фоне жесткого дыхания выслушивались сухие и единичные влажные хрипы.

Проба Манту с 2 ТЕ – отрицательная. Сатурация кислорода – 90%, анализ артериальной крови: рН – 7,43; РаО₂ – 55,4 мм рт. ст.; РаСО₂ – 30 мм рт. ст. При обзорном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружены: усиление легочного рисунка, уплотнение корней, изменение их структуры, двухсторонняя диффузная симметричная диссеминация очагов смешанного типа, нарастающая от корней к кортикальным отделам, умеренная гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов (рис. 1). В бронхоальвеолярном лаваже, полученном при фибробронхоскопии, кислотоустойчивые бактерии (КУМ) не обнаружены.

Данные неврологического исследования: гиперактузия и кожные гиперестезии, положительные менингеальные симптомы – ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и Брудзинского, базальная неврологическая симптоматика в виде сужения глазной щели, легкой анизокории, ограничения движения глазного яблока внутрь, поражения глазодвигательных нервов.

Общий анализ крови: гемоглобин – 96 г/л, эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $12,0 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 17%, базофилы – 3%, нейтрофилы – 80%, палочкоядерные – 7%, СОЭ – 51 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, белок – 0,15 г/л, лейкоциты – 8-9 в поле зрения, эритроциты покрывали все поле зрения. На электрокардиограмме – синусовая тахикардия (95 ударов в 1 мин). При люмбальной пункции полученная жидкость была бесцветной, прозрачной, вытекала частыми каплями. Спинномозговое давление повышено до 300-400 мм вод. ст. Анализ жидкости выявил



Рис. 1. Пациентка А. А. Рентгенограмма легких: двухсторонняя диффузная симметричная диссеминация плотноватых очагов смешанного типа, умеренная гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов с обеих сторон

Fig. 1. Female patient A. A. Chest X-ray: bilateral diffuse symmetrical dissemination of dense mixed foci, moderate hyperplasia of bronchopulmonary lymph nodes on both sides

плейоцитоз ($343/\text{мм}^3$) с преобладанием лимфоцитов (86%), белок – 1,65 г/л, положительные белковые реакции Панди, Нонне – Апелъта, глюкоза – 1,5 ммоль/л, хлориды – 57,3 ммоль/л. Через 24 ч отмечено выпадение нежной паутинообразной фибринозной пленки. В спинномозговой жидкости КУМ не обнаружены. Заключение невролога: базиллярный менингит. Консультирована офтальмологом, при исследовании глазного дна обнаружены застойные явления в виде ступеватности контуров дисков, извилистости сосудов.

Акушерский анамнез: предполагаемая дата родов – 21 августа 2009 г. Менархе в 15 лет, менструальный цикл установился через 6 мес. Менструации были регулярные, умеренные, болезненные. В анамнезе у пациентки были 2 беременности, завершившиеся физиологичными родами через естественные родовые пути своевременно, без осложнений. В настоящее время у пациентки третья беременность многоплодная тройней. Беременность установлена в женской консультации, подтверждена ультразвуковыми методами исследования на сроке 12 нед. При генетическом и ультразвуковом скрининге в I и II триместрах беременности патологии со стороны плодов не выявлено. Другими клинико-лабораторными методами исследования установлено: отсутствие антител к HBsAg, HCV и ВИЧ; наличие положительного титра антител класса IgG к цитомегаловирусу – 3,1 МЕ/мл (норма < 0,7; серая зона 0,7-1,0).

Данные акушерского статуса: окружность живота – 101 см, высота стояния дна матки – 39 см, положение плодов продольное, смешанное головное и ягодичное, частота сердечных сокращений 160-190 ударов в 1 мин, двигательная активность плодов повышена. Проведены ультразвуковое исследование матки и фетоплацентарного комплекса, доплерометрия сосудов фетоплацентарного ком-

плекса. Заключение: беременность тройней 24 нед. Количество околоплодных вод соответствует сроку беременности. Гипотрофия плодов. Наличие единой плацентарной массы по задней стенке матки (одна плацента или слившиеся плаценты). Снижение кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса. Маточно-плацентарный кровоток в пределах нормы.

На основании анамнестических данных, проведенного развернутого клинического, рентгенолабораторного и инструментального обследований установлен клинический диагноз: генерализованный туберкулез, диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный базиллярный менингит, микобактерии туберкулеза (МБТ) не обнаружены, беременность тройней 24 нед., угроза прерывания беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, гипотрофия плодов II-III степени, задержка развития плодов, хроническая внутриутробная гипоксия плодов, железодефицитная анемия.

Проведен совместный консилиум с участием фтизиатров, акушера-гинеколога, невролога. Вследствие тяжести состояния пациентки решено пролонгировать настоящую беременность. До получения результатов бактериологического исследования и чувствительности к противотуберкулезным препаратам была назначена эмпирическая противотуберкулезная терапия: изониазид (300 мг), рифампицин (600 мг), пиразинамид (2 000 мг), этамбутол (1 200 мг) – однократно в сутки. Дополнительно назначены препараты железа, пиридоксин 40 мг/сут, дексаметазон по 6 мг через каждые 12 ч в течение первых 2 сут и далее по 8 мг/сут до стабилизации состояния пациентки, с постепенным снижением дозы в течение последующих 3 нед.

На 3-и сут пребывания в клинике у пациентки произошел самопроизвольный разрыв плодных оболочек с преждевременным излитием околоплодных вод, в связи с чем экстренно переведена в акушерский стационар. В течение 1 ч после поступления в акушерский стационар произошли самопроизвольные преждевременные роды через естественные родовые пути. Родила 3 недоношенных плодов с экстремально низкой массой тела (двух живых недоношенных гипотрофичных девочек массой тела 550 и 600 г, длиной 28 и 29 см, одного живого недоношенного гипотрофичного мальчика массой тела 660 г, длиной 31 см). Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й мин – 1 балл, на 5-й – 4 балла. Кровопотеря 300,0 мл. Новорожденные осмотрены неонатологом и с диагнозом «синдром дыхательных расстройств 2-й степени» переведены в отделение детской реанимации, проводилась интенсивная терапия. Смерть детей наступила в течение 4 ч после рождения. При морфологическом исследовании плаценты обнаружены: увеличение количества бессосудистых ворсин и их патологическая незрелость с преобладанием промежуточного дифференцированного типа, деструктивные и воспалительные изменения хориального

эпителия, уменьшение объема плацентарных сосудов в материнской части плаценты, фибриноидные и склеротические изменения стенок. Заключение: патоморфологические признаки декомпенсированной фетоплацентарной недостаточности в виде снижения васкуляризации ворсин, воспалительных, микроциркуляторных, гемодинамических нарушений в плаценте. Очагов творожистого некроза в плаценте или оболочках не найдено. При вскрытии новорожденных обнаружены патолого-анатомические и патоморфологические признаки глубокой недоношенности, гипотрофии, хронической гипоксии и респираторного дистресс-синдрома новорожденных (мегакарицитоз сосудов микроциркуляции, альвеолярный отек, скопление макрофагов и наличие «гиалиновых мембран» в просвете альвеол). Очагов казеозного некроза в печени и в ее воротах, селезенке, легких и других органах плодов не обнаружено. На 2-е сут после преждевременных родов роженица была переведена в специализированное туберкулезное учреждение.

При микробиологическом исследовании в цереброспинальной жидкости выявлены МБТ, чувствительные к противотуберкулезным препаратам первого ряда. После родоразрешения продолжалась противотуберкулезная терапия препаратами первого ряда в течение 12 мес.: интенсивная фаза в течение 4 мес. с назначением изониазида (300 мг), рифампицина (600 мг), пиразинамида (2 000 мг), этамбутола (1 200 мг) – однократно в сутки и поддерживающая фаза 8 мес. с назначением изониазида (300 мг), рифампицина (600 мг), этамбутола (1 200 мг). В дополнение к основному лечению пациентка получала патогенетическую, симптоматическую терапию. На фоне лечения состояние пациентки постепенно улучшалось. Через 2 мес. после родов состояние было стабилизировано, но имелись жалобы на боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. На 61-й день после родов произведена аспирационная биопсия эндометрия. При морфологическом исследовании выявлено наличие гранулематозного воспаления и многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса. Заключение: туберкулезный эндометрит (рис. 2). При микробиологическом исследовании отделяемого половых путей и аспирата из полости матки МБТ не обнаружены.

Окончательный диагноз – генерализованный туберкулез: диссеминированный туберкулез легких, туберкулезный менингит, туберкулезный эндометрит. МБТ обнаружены в цереброспинальной жидкости.

В конце 2, 3, 4-го мес. и после окончания курса лечения проводились контрольные исследования. Заключение фтизиатра: исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации, рентгенологическая положительная динамика в виде уменьшения диссеминации в легких. Консультация невролога: купирование менингеальных симптомов и симптомов поражения ЦНС, нормализация гемограммы

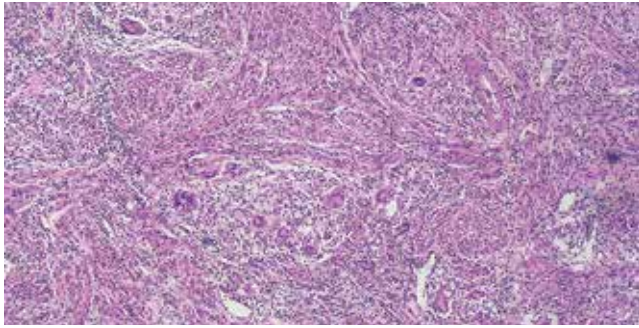


Рис. 2. Пациентка А. А. Патогистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Исходное увеличение $\times 100$. Гранулемы в эндометрии с многоядерными гигантскими клетками

Fig. 2. Female patient A. A. A histologic specimen. Stained by hematoxylin and eosin. Initial magnification $\times 100$. Granulomas in endometrial with multi-core giant cells

и ликворограммы. Заключение офтальмолога: при исследовании глазного дна постепенное уменьшение и исчезновение застойных явлений, контуры дисков четкие, диск зрительного нерва желто-розового цвета, округлой формы, сосуды нормального калибра, периферия без особенностей. Через 8 мес. после первой биопсии эндометрия произведена контрольная аспирационная биопсия. Заключение: эндометрий соответствует фазе поздней секреции, данных за туберкулезное поражение не обнаружено (рис. 3). Консультация гинеколога в динамике: отсутствие болей внизу живота и кровянистых выделений из половых путей, восстановление регулярного менструального цикла. Патоморфологических признаков туберкулезного эндометрита и свободной жидкости в малом тазу не обнаружено. МБТ в аспирате из полости матки не выявлены.

Через год после окончания лечения при контрольном рентгенологическом исследовании легких: легочные поля без патологических изменений, корни легких структурны, синусы свободны. Все вышеуказанные лабораторные показатели в пределах нормы. С момента окончания лечения прошло 10 лет, рецидива туберкулеза не наблюдалось.

Заключение

Особенностями клинической картины туберкулезного менингита в начале заболевания явля-

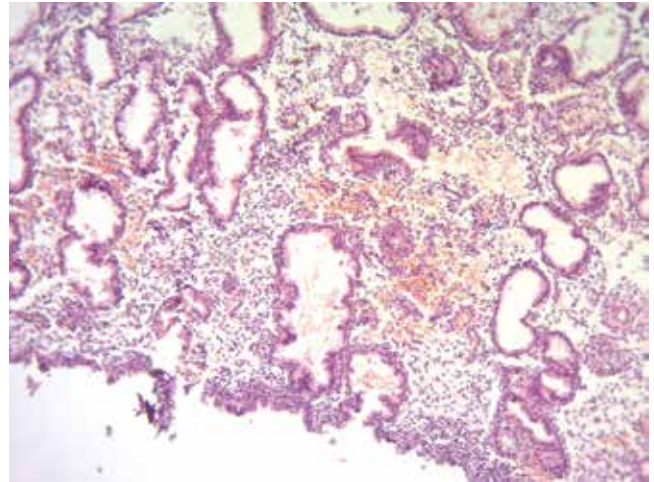


Рис. 3. Пациентка А. А. Патогистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Невыраженная инфильтрация эндометрия нейтрофилами, что соответствует поздней стадии секреции менструального цикла (физиологический менструальный эндометрит). Признаков туберкулезного воспаления не обнаружено

Fig. 3. Female patient A. A. A histologic specimen. Stained by hematoxylin and eosin. Incomplete endometrial infiltration of neutrophils which corresponds to the late stage of the menstrual cycle secretion (physiological menstrual endometritis). There are no signs of tuberculous inflammation

лись: малосимптомность проявлений, схожесть заболевания с физиологическими проявлениями беременности, острым респираторным заболеванием. Причиной поздней диагностики со стороны акушерско-гинекологической службы и общей лечебной сети явилось отсутствие настороженности в отношении туберкулезной инфекции. Генерализованный туберкулез у беременной послужил основанием для обследования новорожденных на врожденный туберкулез и эндометрия на наличие туберкулезного поражения. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует диагностику различных локализаций генерализованного туберкулеза у иммунокомпетентной женщины с многоплодной беременностью, адекватную химиотерапию в условиях туберкулезного стационара. Для спасения пациентки важным было принятие решения искусственно не прерывать беременность.

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. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство: национальное руководство // ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – С. 1200.
2. Bates M., Ahmed Y., Kapata N., Maeurer M., Mwaba P., Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy // Intern. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 32. – P. 124-127.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savelieva G.M. Akusherstvo. Natsionalnoye rukovodstvo. [Obstetrics. National guidelines]. GEOTAR-Media Publ., 2014, pp. 1200.
2. Bates M., Ahmed Y., Kapata N., Maeurer M., Mwaba P., Zumla A. Perspectives on tuberculosis in pregnancy. Intern. J. Infect. Dis., 2015, vol. 32, pp. 124-127.

3. Cherian A., Thomas S.V. Central nervous system tuberculosis // *Afr. Health Sci.* – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 116-127.
4. Fallon R.J., Kennedy D.H. Treatment and prognosis in tuberculous meningitis // *J. Infection.* – 1981. – Vol. 3, № 1. – P. 39-41.
5. Hongbo L., Li Z. Miliary tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transplantation // *Afr. Health Sci.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 701-704.
6. Isa S., Gomerep S., Johnson M., Basil Bemgba A. Delayed diagnosis of tuberculous meningitis in a pregnant Nigerian: A case report // *Intern. J. Mycobacteriol.* – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 54-57.
7. Loto O.M., Awowole L. Tuberculosis in pregnancy: a review // *J. Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 379271.
8. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 1532-1549.
9. Nabulsi B.K., Kadi M., AlAbadi H., Alnabulsi R.K., Badeghiesh A., Aldhaheeri S. Pregnant woman with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta // *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* – 2014. – Vol. 4, № 5. – P. 225.
10. Sharma B.B. Miliary nodules on chest radiographs: a diagnostic dilemma // *Lung India.* – 2015. – Vol. 32 № 5. – P. 518-520.
11. Singh S., Jose T., Saxena P. A rare case of CNS tuberculosis with pregnancy // *Int. J. Reprod. Contracept Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 911-914.
3. Cherian A., Thomas S.V. Central nervous system tuberculosis. *Afr. Health Sci.*, 2011, vol. 11, no. 1, pp. 116-127.
4. Fallon R.J., Kennedy D.H. Treatment and prognosis in tuberculous meningitis. *J. Infection*, 1981, vol. 3, no. 1, pp. 39-41.
5. Hongbo L., Li Z. Miliary tuberculosis after in vitro fertilization and embryo transplantation. *Afr. Health Sci.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 701-704.
6. Isa S., Gomerep S., Johnson M., Basil Bemgba A. Delayed diagnosis of tuberculous meningitis in a pregnant Nigerian: A case report. *Intern. J. Mycobacteriol.*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 54-57.
7. Loto O.M., Awowole L. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J. Pregnancy*, 2012, vol. 2012, pp. 379271.
8. Mathad J.S., Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 11, pp. 1532-1549.
9. Nabulsi B.K., Kadi M., AlAbadi H., Alnabulsi R.K., Badeghiesh A., Aldhaheeri S. Pregnant woman with fulminant disseminated TB to the omentum and placenta. *Gynecol. Obstet. (Sunnyvale)*, 2014, vol. 4, no. 5, pp. 225.
10. Sharma B.B. Miliary nodules on chest radiographs: a diagnostic dilemma. *Lung India*, 2015, vol. 32, no. 5, pp. 518-520.
11. Singh S., Jose T., Saxena P. A rare case of CNS tuberculosis with pregnancy. *Int. J. Reprod. Contracept Obstet Gynecol.*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 911-914.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Ереванский государственный медицинский университет
им. Мхитара Гераци,
ул. Корюна, 0025, Ереван, Армения.

Геворкян Лилит Геворковна

ассистент кафедры фтизиатрии, врач-фтизиатр.
Тел.: +37410582532.
E-mail: tiliagevorgyan@yahoo.com

Соцкая Ольга Леонтьевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиатрии, акушер-гинеколог, фтизиогинеколог.
Тел.: +37410582532.
E-mail: olga.sotskajay@gmail.com

Сафарян Марина Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии, заслуженный врач Армении.
Тел.: +37410582532.
E-mail: marina.safaryan@gmail.com

Соцкий Павел Олегович

Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья,
кандидат медицинских наук, акушер-гинеколог.
ул. Абовян 34/3, 0001, Ереван, Армения.
Тел. +37410544367.
E-mail: pavel.sotskiy@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Yerevan State Medical University named
after Mkhitar Heratsi,
Koryuna St., 0025, Yerevan, Armenia.

Lilit G. Gevorgyan

Assistant of Phthisiology Department, Phthisiologist.
Phone: +37410582532.
Email: tiliagevorgyan@yahoo.com

Olga L. Sotskaya

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Phthisiology
Department, Obstetrician-Gynecologist, Phthisiogynecologist.
Phone: +37410582532.
Email: olga.sotskajay@gmail.com

Marina D. Safaryan

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department, Honored Doctor of Armenia.
Phone: +37410582532.
Email: marina.safaryan@gmail.com

Pavel O. Sotskiy

Center of Medical Genetics and Primary Health Care,
Candidate of Medical Sciences, Obstetrician-Gynecologist.
34/3, Aboyan St., 0001, Yerevan, Armenia.
Phone: +37410544367
Email: pavel.sotskiy@gmail.com

Поступила 18.08.2019

Submitted as of 18.08.2019



Диагностика и лечение скрофулодермы

М. Н. ГАДЖИМУРАДОВ¹, М. Г. АЛИЕВА¹, А. А. ГУНАШЕВА³, А. Б. ПАКИРДИНОВ², Ф. Ш. ХАМИДОВ², К. З. БАТИРОВ²

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала, РФ

²Андижанский государственный медицинский институт МЗ РУ, г. Андижан, Республика Узбекистан

³ГБУ РД «РКВД», г. Махачкала, РФ

Скрофулодерма – редкое проявление туберкулеза кожи.

Приведено наблюдение случая вторичной скрофулодермы у мужчины 35 лет. Случай демонстрирует существенные и необратимые косметические дефекты скрофулодермы, а также важность своевременного применения методов эффективной диагностики туберкулеза (молекулярно-генетических, гистологических, мультисрезовой компьютерной томографии органов грудной клетки) и современных подходов к противотуберкулезной терапии, основанных на лекарственной чувствительности возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез кожи, скрофулодерма

Для цитирования: Гаджимурадов М. Н., Алиева М. Г., Гунашева А. А., Пакирдинов А. Б., Хамидов Ф. Ш., Батиров К. З. Диагностика и лечение скрофулодермы // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 46-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-46-51>

Diagnostics and treatment of scrofuloderm

M. N. GADZHIMURADOV¹, M. G. ALIEVA¹, A. A. GUNASHEVA³, A. B. PAKIRDINOV², F. SH. KHAMIDOV², K. Z. BATIROV²

¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

²Andijan State Medical Institute, Andijan, Republic of Uzbekistan

³Republican Dermatovenereologic Dispensary, Makhachkala, Russia

Scrofuloderm is a rare manifestation of cutaneous tuberculosis.

The article describes a clinical case of secondary scrofuloderm in a 35-year-old man. The case demonstrates significant and irreversible cosmetic defects of scrofuloderm as well as importance of timely use of effective methods for diagnosis of tuberculosis (molecular genetic and histological tests, multi-slice computed tomography of the chest) and modern approaches to tuberculosis therapy based on the drug sensitivity pattern.

Key words: cutaneous tuberculosis, scrofuloderm

For citations: Gadzhimuradov M.N., Alieva M.G., Gunasheva A.A., Pakirdinov A.B., Khamidov F.Sh., Batirov K.Z. Diagnostics and treatment of scrofuloderm. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 46-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-46-51>

Туберкулез кожи – инфекционное заболевание, вызванное *Mycobacterium tuberculosis humanis*. Реже возбудителем является *Mycobacterium tuberculosis bovis* и в исключительных случаях – *Mycobacterium avium*.

Общепринятой классификации туберкулеза кожи (ТК) на сегодняшний день нет [4]. По данным отечественных авторов, все формы ТК подразделяются на локализованные (волчанка, бородавчатый туберкулез, скрофулодерма, язвенно-туберкулезный шанкр) и диссеминированные, возникающие в результате параспецифического (имунно-аллергического) воспаления, именуемого также «туберкулид», или «гиперергический ТК» [3]: лихеноидный ТК, или лишай золотушный; папулонекротический туберкулез; индуративная эритема и милиарная диссеминированная волчанка [7].

В зарубежной литературе подразделяют ТК на истинный (гранулематозный) ТК и туберкулиды [2, 10]. Различают также ТК по механизму инфицирования [1]:

I. Экзогенный:

а. Инокуляционный туберкулез (бородавчатый ТК, туберкулезная волчанка частично).

II. Эндогенный:

а. Вторичный туберкулез per continuitatem, per autoinoculationem (милиарная диссеминированная волчанка, скрофулодерма, туберкулезная волчанка периорифициальная).

б. Гематогенный (милиарная диссеминированная волчанка, туберкулезная волчанка).

с. Туберкулиды микропапулезные, папулезные, узловые (скрофулодерма, папулонекротический ТК, индуративная эритема).

Провоцируют возникновение туберкулеза снижение неспецифической резистентности организма, острые инфекции, травмы, функциональные нарушения нервной системы, эндокринные расстройства, гиповитаминоз, алиментарная дистрофия, беременность, а также терапия кортикостероидами и цитостатиками [7].

Диагностика ТК на практике сложна, так как основана на клинике. Учитывая, что ТК преимущественно является вторичным поражением при туберкулезном процессе у человека, то высока вероятность патоморфоза инфекции и манифестация на коже атипичных форм [4]. При идентификации ТК оказывают помощь рентгенологическое и гистологическое исследование, проба Манту, ПЦР-диагностика [5]. Однако гистологическое исследование

может показать и неспецифическое воспаление без образования классической гранулемы, а микобактерии туберкулеза (МБТ) в очаге часто обнаружить не удастся. В этом случае эффективны молекулярно-генетические методы идентификации генетических маркеров *M. tuberculosis* в биоптатах кожи. С его помощью микобактерии туберкулезного комплекса со специфической последовательностью ДНК отличаются от нетуберкулезных [15, 19]. К другим дифференцирующим молекулярно-генетическим методам относятся сполиготипирование, анализ числа tandemных повторов в различных локусах генома и полногеномное секвенирование.

В то же время патоморфологическая картина при ТК чаще неспецифична при локализованных формах (экссудация, альтерация; инфильтраты с полинуклеарными клетками; но часто встречаются микобактерии). Типичная картина при туберкулидах (гранулемы из эпителиоидных клеток с лимфоцитами по периферии, а в центре казеозный некроз; клетки Пирогова – Лангханса, фибробласты) выявляется лишь в хронических очагах после регресса признаков воспаления [2, 5].

Степень позитивности туберкулиновых проб различна: они отрицательны при первичном ТК, при вторичном – положительны, но негитивируются у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [7].

Клинически трудно дифференцировать с ТК бугорковые элементы при лепре, саркоидозе, лейшманиозе, ювенильном ксантогранулематозе [7].

По данным отечественных и зарубежных авторов, среди ТК частота колликувативной формы (синоним скрофулодерма) составляет 4,69-5,3% [4, 12], то есть это очень редкая патология кожи. Многие дерматологи, врачи общей практики и фтизиатры не знакомы с ней, и поэтому период течения болезни до момента диагностики может при скрофулодерме быть очень длительным, вплоть до 25 лет [3, 17]. Этим заболеванием страдают значительно больше пациентов, чем выявляют на практике [6, 12].

Выделяют две формы скрофулодермы: первичная – формирование в гиподерме узлов вследствие гематогенной диссеминации возбудителя из первичного очага; вторичная, которая возникает в более глубоких структурах кожи при наличии близлежащих пораженных туберкулезом лимфатических узлов, желез, костей и иных органов [3]. Клинически идентифицируют шаровидные узлы диаметром 1-3 см, при пальпации довольно плотные, подвижные и безболезненные. Кожа над ними постепенно спаивается с узлами, приобретает синюшно-багровую окраску, приподнимается. Затем в центре узла появляется флюктуация, и через истонченную кожу он вскрывается. Образовавшаяся язва имеет неправильные очертания с глубоко подрывными мягкими краями с серозно-геморрагическим отделяемым. На дне образуется гранулематозная ткань желтоватого цвета. Процесс приобретает

серпигинирующий (ползучий) характер, появляются «рваные» келоидные мостообразные рубцы с перемычками и сосочковыми бахромчатыми разрастаниями [3, 7, 8].

Первичная форма возникает преимущественно у ослабленных детей и пожилых пациентов в гиподерме конечности небольшими узлами. Вторичная скрофулодерма представлена более глубоко локализованными узлами, наиболее частая локализация – шея, при изъязвлении – очень заразна. Обе формы оставляют после себя втянутые мостообразные обезображивающие рубцы, на которых могут возникать бугорки, при первичной форме рубцы чаще звездчатой формы [7]. При скрофулодерме отмечается ухудшение общего состояния пациента на фоне интоксикации [7].

Дифференциальную диагностику скрофулодермы проводят с вульгарной эктимой, гидроаденитом, сифилитической гуммой, актиномикозом, лепрой, саркоидозом, В-клеточной лимфомой кожи, папулокератическим ангиомом, дискоидной красной волчанкой [4, 8, 18].

При патогистологическом исследовании эпидермис без изменений; неспецифическое воспаление в верхней части дермы: некробиоз с инфильтратами мононуклеарных клеток. В глубоких слоях дермы и гиподермы туберкулоидная гранулематозная реакция, состоящая из гигантских клеток Лангханса, лимфоцитов с казеозным некрозом центра бугорка [4, 7].

В диагностике ТК могут помочь тесты с моноклональными антителами. Эти тесты, наряду с ПЦР, все чаще используются в клинической практике [16]. Идеальным реагентом являются моноклональные антитела (МкАТ) к различным видам микобактерий. Использование МкАТ в иммуноферментном анализе позволяет идентифицировать антигены микобактерий в 62-100% случаев в зависимости от их вида [9, 11].

Установить при этом с высокой степенью достоверности вовлеченность в специфический процесс легочной ткани позволяют рентгенография и мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ). При получении сомнительных данных рентгенографии обязательно проведение МСКТ [13, 14].

Терапию проводят фтизиатры. Длительность той или иной фазы химиотерапии и сочетание лекарственных средств определяются прежде всего наличием/отсутствием лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, а также клинико-рентгенологической динамикой туберкулеза.

Наружная терапия при ТК не имеет практического значения. В основном при скрофулодерме применяют хирургическое удаление казеозно-измененных лимфатических узлов, рубцов (пластическая операция), вскрытие гнойных карманов.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Т., 35 лет, обратился в Государственное бюджетное учреждение Андижанской области Ре-

спублики Узбекистан «Областной кожно-венерологический диспансер» (г. Андижан) с жалобами на экзантемы в области волосистой части головы, лица, шеи, верхних и нижних конечностей.

Из анамнеза: пациент считает себя больным с 2001 г., когда впервые появились свищевые папулезно-бугорковые элементы в подмышечной области. С диагнозом «хроническая рецидивирующая пиодермия с подрывающим фолликулитом Гофмана и гидраденитом» длительное время находился на диспансерном учете у дерматолога. Неоднократно и без эффекта получал антибиотикотерапию.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, обращает на себя внимание депрессивное состояние пациента. Кожный процесс носит распространенный характер с вовлечением в процесс верхней половины туловища, подмышечных впадин, лица, волосистой части головы (рис. 1) и анальной области. Элементы представлены спаянными с окружающими тканями дермогиподермальными узлами, язвенными элементами с регулярным гнойным отделяемым (рис. 2), перемежающимися с мостообразными рубцовыми участками (рис. 3). Отмечается незначительное увеличение лимфатических узлов.



Рис. 1. Пациент Т. Распространенный процесс на коже верхней половины туловища, лица и волосистой части головы в виде спаянных с кожей узлов, келоидных и мостообразных рубцов

Fig. 1. Patient T. Disseminated cutaneous lesions of the upper body, face and hairy skull in the form of nodules adherent to skin, keloid and bridging scars

На рентгенограмме и МКТ органов грудной клетки – одиночные очаги малой интенсивности на фоне



Рис. 2. Пациент Т. Гнойное отделяемое из язвенных элементов и свищевых ходов на фоне деформирующих рубцов правой подмышечной области

Fig. 2. Patient T. Purulent discharge from ulcers and fistulas in deforming scars of the right axillary area



Рис. 3. Пациент Т., 35 лет. Келоидные, мостообразные и атрофические рубцы левой подмышечной области

Fig. 3. Patient T., 35 years old. Keloid, bridging and atrophic scars of the left axillary area

усиления легочного рисунка в верхних долях обоих легких.

Данные лабораторных исследований:

- общий анализ крови: гемоглобин – 116 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 316×10^9 /л; лейкоциты – $7,6 \times 10^9$ /л; сегментоядерные – 78,6%; эозинофилы – 1,6%; лимфоциты – 15,8%; моноциты – 4,0%; СОЭ – 28 мм/ч;

- биохимический анализ крови: АЛТ – 16 ед/л; АСТ – 11 ед/л; общий белок – 82 г/л; холестерин –

3,8 ммоль/л; билирубин – 2,6 ммоль/л; креатинин – 2,9 ммоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л, железо – 8,5 ммоль/л (норма для мужчин 12-31 мкмоль/л).

Анализ показателей крови (показатели гемоглобина и железа) позволяет зафиксировать наличие у пациента анемии хронического воспаления.

Общий анализ мочи: плотность – 1014, белок – нет; глюкоза – нет; эпителий – 1-2 в поле зрения; лейкоциты – 3 в поле зрения.

В бактериальном посеве свищевое отделяемое обнаружен *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк).

При витропрессии выявлен слабый симптом «яблочного желе», проба Манту резко положительная (рис. 4).

Посев мокроты и содержимого язв на МБТ отрицательный.

ПЦР-исследование мокроты и содержимого язв – наличие ДНК МБТ, чувствительность к рифампи-



Рис. 4. Пациент Т., 35 лет. Резко положительная проба Манту

Fig. 4. Patient T., 35 years old. The strong positive result of Mantoux test

цину сохранена.

Гистологическое исследование биоптата кожи. Макроскопически туберкулезные бугорки представляли собой небольшие флюктуирующие узелки до 1,5 см, серовато-красного цвета, один из которых был изъязвлен. Микроскопически в очаге размягчения, изъязвления наблюдали скопление полинукле-

арных лейкоцитов, лимфоцитов, а также казеозный некроз. На периферии бугорков определялся хронический воспалительно-клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, эпителиоидных клеток, макрофагов и единичных многоядерных гигантских клеток. В глубину дермы проникали тяжи грануляционной ткани с новообразованными и тонкостенными сосудами, фибробластами, плазматическими клетками и редкими многоядерными и эпителиоидными клетками.

На основании проведенного обследования установлен диагноз: очаговый туберкулез верхних долей легких, фаза инфильтрации, МБТ(-), распространенная вторичная скрофулодерма.

Пациент госпитализирован в туберкулезный диспансер, где в течение 3 мес. получал интенсивную химиотерапию в суточных дозах: рифампицин по 600 мг, этамбутол по 1 600 мг, изониазид по 900 мг. Наблюдалась положительная рентгенологическая динамика: частичное рассасывание и уплотнение очаговых теней в легочных сегментах верхних долей. В результате терапии прекратилось истечение гнойного отделяемого с кожных областей поражения.

Затем 5 мес. лечение продолжалось изониазидом и рифампицином с хорошей клинико-рентгенологической динамикой. Рентгенологически в верхних долях легких на фоне фиброза определялись интенсивные резко отграниченные очаги (1-1,5 см) с бугорковых элементов.

Закключение

Описанный случай скрофулодермы является редким поражением кожи. Он должен напомнить дерматологам и фтизиатрам особенности клинической картины колликативной формы туберкулеза кожи для своевременной диагностики и лечения. Учитывая существенные и необратимые косметические дефекты колликативного туберкулеза, важно своевременно применять молекулярно-генетические, гистологические методы и МСКТ, а после установления диагноза лечить пациента с учетом лекарственной устойчивости возбудителя.

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. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 1244 с.
2. Кабулбекова А. А., Оспанова С. А., Омар А. У. Туберкулез кожи: проблемы диагностики // Вестник КАЗНМУ. – 2012. – № 2. – С. 51-53.
3. Кузьмина Н. В., Русак Ю. Э., Попик О. В., Борхонова Л. С. Распространенная скрофулодерма: клиническое наблюдение // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 144-148. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-0-6-144-148>.

REFERENCES

1. Altmeyer P. *Terapevticheskiy spravochnik po dermatologii i allergologii*. (Russ. Ed.: Peter Altmeyer. *Therapielexikon Dermatologie und Allergologie*). Moscow, GEOTAR-MED Publ., 2003, 1244 p.
2. Kabulbekova A.A., Ospanova S.A., Omar A.U. Cutaneous tuberculosis: diagnostic challenges. *Vestnik KAZNMU*, 2012, no. 2, pp. 51-53. (In Russ.)
3. Kuzmina N.V., Rusak Yu.E., Popik O.V., Borkhonova L.S. Disseminated scrofuloderma: a clinical report. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2014, no. 6, pp. 144-148. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-0-6-144-148>.

4. Куштан И. В., Грабовская О. В., Теплюк Н. П. Сочетание лихеноидного и колликативного туберкулеза кожи (скрофулодерма) // РМЖ. – 2016. – № 14. – С. 954-957 (https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sochetanie_lihenoidnogo_i_kollikvativnogo_tuberkuleza_koghi_skrifolodermi/#ixzz5cHRnLn8F).
5. Потейко П. И., Крутоко В. С., Шевченко О. С., Ходош Э. М. Туберкулёз кожи // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 7-8. – С. 46-47.
6. Русак Ю. Э., Кузьмина Н. В., Анциферова Ю. Е., Улитина И. В., Попик О. В. Колликативный туберкулёз кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2011. – № 4. – С. 3. <http://www.medlit.ru/medrus/koz/koz110421.htm>.
7. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н., ред. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – т. 1. – С. 162-163.
8. Студницина А. А. Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1983. – С. 182.
9. Черноусова Л. Н. Моноклональные антитела в диагностике инфекций, вызываемых микобактериями: Дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.36 [Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза] – М., 1998. – 150 с.
10. Akhdari N., Zouhair K., Habibeddine S., Lakhdar H. Childhood cutaneous tuberculosis from Morocco: a study of 30 cases // Arch. Pediatr. – 2006. – Vol. 13, № 8. – P. 1098-1101.
11. Ernst J. D., Cornelius A., Bolz M. Dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* Ag85B Revealed by a Sensitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay // MBio. – 2019. – Vol. 10, № 2. doi: 10.1128/mBio.00611-19.
12. Gunawan H., Achdiat P. A., Hindritiani R., Essary E. D., Ningtias L. D., Siregar E. P., Sori P. R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series // Int. J. Mycobacteriol. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 288-291. doi: 10.1111/ijd.14267.
13. Lee S. C., Yoon S. H., Goo J. M., Yim J. J., Kim C. K. Submillisievert computed tomography of the chest in contact investigation for drug-resistant tuberculosis // Korean Med. Sci. – 2017. – Vol. 32, № 11. – P. 1779-1783. doi: 10.3346/jkms.2017.32.11.1779.
14. Li X. F., Zheng L. L., He Y., Wang M. S. Mparison of computed tomography-guided percutaneous needle biopsy and endobronchial biopsy in the diagnosis of multifocal pulmonary lesions // J. Clin. Lab. Anal. – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. e22916. doi: 10.1002/jcla.22916.
15. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V. N. Comparative evaluation of molecular tests vis-à-vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // Skinmed. – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 301-303. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_65_18.
16. Michael K. Hill, Charles V. Sanders cutaneous tuberculosis // Microbiol. spectr. – 2017. – Vol. 5, № 1. doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016.
17. Murry W. T., Sharma S., Arora V. K., Bhattacharya S. N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis // Diagn. Cytopathol. – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 458-468. doi: 10.1002/dc.24138.
18. Ranjan Agrawal, Mukta Kumar, Parbodr Kumar. Cutaneous tuberculosis – a clinico-pathological study // Indian J. Med. Specialities. – 2012. – Vol. 3, № 2. (<https://ru.scribd.com/document/239853414/Jurnal-Skrofuloderma-pdf>).
19. Raveendran R., Wattal C. Utility of multiplex real-time PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // Braz. J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 235-241. doi: 10.1016/j.bjid.2016.01.006.
4. Kushtan I.V., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P. Concurrent tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa. *RMJ*, 2016, no. 14, pp. 954-957 (In Russ.) (https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Sochetanie_lihenoidnogo_i_kollikvativnogo_tuberkuleza_koghi_skrifolodermi/#ixzz5cHRnLn8F).
5. Poteyko P.I., Krutoko V.S., Shevchenko O.S., Khodosh E.M. Cutaneous tuberculosis. *Meditsina Neotlozhnykh. Sostoyaniy*, 2012, no. 7-8. pp. 46-47. (In Russ.)
6. Rusak Yu.E., Kuzmina N.V., Antsiferova Yu.E., Ulitina I.V., Popik O.V. Tuberculosis cutis colliquativa. *Rossiyskiy Journal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2011, no. 4, pp. 3. (In Russ.) <http://www.medlit.ru/medrus/koz/koz110421.htm>.
7. Skripkin Yu.K., Mordovtsev V.N., ред. *Kozhnye i venericheskie bolezni: rukovodstvo dlya vrachey*. [Skin and sexually transmitted diseases. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1999, vol. 1, pp. 162-163.
8. Studnitsina A.A. *Differentsialnaya diagnostika kozhnykh bolezney. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Differential diagnostics of skin diseases. Doctors' guidelines]. Moscow, Meditsina Publ., 1983, pp. 182.
9. Chernousova L.N. *Monoklonalnye antitela v diagnostike infektsiy, vyzyvayemykh mikobakteriyami. Diss. dokt. biol. nauk*. [Monoclonal antibodies in the diagnosis of infections caused by mycobacteria. Doct. Diss.]. 14.00.36 (Defended at Central Tuberculosis Research Institute), Moscow, 1998, 150 p.
10. Akhdari N., Zouhair K., Habibeddine S., Lakhdar H. Childhood cutaneous tuberculosis from Morocco: a study of 30 cases. *Arch. Pediatr.*, 2006, vol. 13, no. 8, pp. 1098-1101.
11. Ernst J.D., Cornelius A., Bolz M. Dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* Ag85B Revealed by a Sensitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *MBio.*, 2019, vol. 10, no. 2. doi: 10.1128/mBio.00611-19.
12. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 288-291. doi: 10.1111/ijd.14267.
13. Lee S.C., Yoon S.H., Goo J.M., Yim J.J., Kim C.K. Submillisievert computed tomography of the chest in contact investigation for drug-resistant tuberculosis. *Korean Med. Sci.*, 2017, vol. 32, no. 11, pp. 1779-1783. doi: 10.3346/jkms.2017.32.11.1779.
14. Li X.F., Zheng L.L., He Y., Wang M.S. Mparison of computed tomography-guided percutaneous needle biopsy and endobronchial biopsy in the diagnosis of multifocal pulmonary lesions. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2019, vol. 33, no. 6, pp. e22916. doi: 10.1002/jcla.22916.
15. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V.N. Comparative evaluation of molecular tests vis-à-vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Skinmed.*, 2018, vol. 16, no. 5, pp. 301-303. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_65_18.
16. Michael K. Hill, Charles V. Sanders cutaneous tuberculosis. *Microbiol. spectr.*, 2017, vol. 5, no. 1, doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0010-2016.
17. Murry W.T., Sharma S., Arora V.K., Bhattacharya S.N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis. *Diagn. Cytopathol.*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 458-468. doi: 10.1002/dc.24138.
18. Ranjan Agrawal, Mukta Kumar, Parbodr Kumar. Cutaneous tuberculosis – a clinico-pathological study. *Indian J. Med. Specialities*, 2012, vol. 3, no. 2. (<https://ru.scribd.com/document/239853414/Jurnal-Skrofuloderma-pdf>).
19. Raveendran R., Wattal C. Utility of multiplex real-time PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 20, no. 3, pp. 235-241. doi: 10.1016/j.bjid.2016.01.006.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1.
E-mail: dgma@list.ru

Гаджимурадов Марат Нурмагомедович

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой кожных и венерических болезней.
E-mail: gabenu@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-3663-3235>

FOR CORRESPONDENCE:

Daigestan State Medical University,
1, Lenina St.,
Makhachkala, 367012.
Email: dgma@list.ru

Marat N. Gadzhimuradov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Skin and Venereal Diseases Department.
Email: gabenu@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-3663-3235>

Алиева Мадина Гаджиевна

ассистент кафедры кожных и венерических болезней.

E-mail: madina444@yandex.ru

orcid.org/0000-0001-7718-1610.

Гунашева Амина Арслановна

ГБУ РД «РКВД»,

врач-ординатор.

367012, г. Махачкала,

E-mail: arslanka25@yandex.ru

orcid.org/0000-0003-3347-8257.

Андижанский государственный медицинский институт

Минздрава Республики Узбекистан,

Узбекистан, Андижан, ул. Атабекова, д. 1.

E-mail: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Пакирдинов Адхам Бегишович

доктор медицинских наук,

заведующий кафедрой дерматовенерологии.

E-mail: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Хамидов Фаррухбек Шаввазович

кандидат медицинских наук,

старший преподаватель кафедры дерматовенерологии.

E-mail: farruh-bek-chamidov@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-0587-544X>)

Батиров Камоллиддин Зухриддинович

ассистент кафедры дерматовенерологии.

E-mail: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Madina G. Alieva

Assistant of Skin and Venereal Diseases Department.

Email: madina444@yandex.ru

orcid.org/0000-0001-7718-1610.

Amina A. Gunasheva

Republican Dermatovenerologic Dispensary,

Resident Doctor.

Makhachkala, 367012.

Email: arslanka25@yandex.ru

orcid.org/0000-0003-3347-8257.

Andijan State Medical Institute,

1, Atabekova St.,

Andijan, Uzbekistan.

E-mail: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Adkham B. Pakirdinov

Doctor of Medical Sciences,

Head of Dermatovenereology Department.

Email: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Farrukhbek S. Khamidov

Candidate of Medical Sciences,

Senior Teacher of Dermatovenereology Department.

Email: farruh-bek-chamidov@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-0587-544X>)

Kamoliddin Z. Batirov

Assistant of Dermatovenereology Department.

Email: farruh-bek-chamidov@mail.ru

Поступила 14.06.2019

Submitted as of 14.06.2019



Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза

С. И. КАЮКОВА, Н. В. СТЕРЖАНОВА, Б. В. НИКОНЕНКО

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Для экспериментального моделирования туберкулеза используются животные различных видов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Особенности генетики и иммунологии животных при развитии туберкулеза в эксперименте изучены достаточно подробно. Кроме того, мыши, морские свинки, приматы широко используются для тестирования новых вакцин и лекарств-кандидатов. Моделирование туберкулеза в репродуктивных органах самок разработано значительно хуже, поскольку чаще используются искусственные подходы воспроизведения генитального туберкулеза, которые не соответствуют реальному развитию патологии у человека. В обзоре рассмотрены аспекты моделирования туберкулеза как системного инфекционного процесса, так и локального, в том числе с изучением нарушений в репродуктивной системе самок животных при развитии туберкулеза легких.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, туберкулез, экспериментальные животные, воспаление, микробиота

Для цитирования: Каюкова С. И., Стержанова Н. В., Никоненко Б. В. Нарушения в репродуктивной системе при экспериментальном моделировании туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 52-56. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56>

Reproductive disorders in the experimental modeling of tuberculosis

S. I. KAYUKOVA, N. V. STERZHANOVA, B. V. NIKONENKO

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

For experimental modeling of tuberculosis, animals of various species are used, each of which has its own advantages and disadvantages. Specific characteristics of animal genetics and immunology during the development of tuberculosis in the experiment were studied in sufficient detail. In addition, mice, guinea pigs, and primates are widely used to test new vaccines and candidate drugs. Modeling of tuberculosis of reproductive organs of females has been developed much worse, since artificial approaches to reproducing genital tuberculosis which do not correspond to the real development of pathology in humans, are more often used. The review describes aspects of modeling tuberculosis as systemic and local infectious process including the study of disorders in the reproductive system of female animals during the development of pulmonary tuberculosis.

Key words: *M. tuberculosis*, tuberculosis, experimental animals, inflammation, microbiome

For citations: Kayukova S.I., Sterzhanova N.V., Nikonenko B.V. Reproductive disorders in the experimental modeling of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 52-56. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-52-56>

Животные модели являются незаменимыми инструментами в области биомедицинских исследований. Особенную значимость экспериментальные исследования приобретают при изучении инфекционных процессов.

Для воспроизведения различных моделей туберкулеза используются лабораторные животные, наиболее восприимчивые к микобактериальной туберкулезной инфекции: кролики, морские свинки, лабораторные мыши, американские хлопковые крысы, нечеловекообразные приматы [3, 4, 6, 21, 26, 27, 36, 38, 39, 44].

Использование мышей в экспериментальных моделях туберкулеза

В отличие от многих других экспериментальных животных мыши представляют собой уникальный инструмент для исследования различных феноменов и болезней. Благодаря широкому генетическому разнообразию сотен инбредных линий мышей (мутантных, конгенных, рекомбинантных, рекомбинантных инбредных, трансгенных и др.), а также их детальной генетической и иммунологической изученности, эти животные обеспечивают большие возможности для изучения патогенеза инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза [14, 29, 35, 37, 40]. Кроме того, преимущество лабораторных

мышей заключается в их небольших размерах, неприхотливости к условиям содержания, высокой скорости размножения, а также сходству их генного набора с человеческим почти на 80% [15].

В настоящее время экспериментальные исследования во фтизиатрии с использованием лабораторных мышей проводятся по нескольким основным направлениям. Изучаются: генетика восприимчивости к туберкулезу [30], что привело к картированию и клонированию генов, контролирующих течение туберкулезной инфекции и защитные механизмы против этой инфекции [31, 33, 34, 40, 41]; механизмы противотуберкулезного иммунитета, роль различных клеточных популяций и цитокинов [20, 43], развитие воспаления при туберкулезной инфекции [19, 28, 32], разработка и тестирование новых вакцин и лекарств-кандидатов [12, 18, 36]. Хотя органы дыхания являются первой мишенью для *M. tuberculosis*, туберкулез является системным заболеванием как с точки зрения формирования параспецифических реакций, так и при наличии диссеминации из легких в органы брюшной полости и малого таза.

Примечательность лабораторной мыши для изучения репродуктивных проблем заключается в полной идентичности ее мочеполовой системы

таковой у человека. Самка мыши имеет половые органы: яичники, маточные трубы, матку, влагалище и преддверие влагалища [8]. Аналогично человеческому организму в яичниках существует периферическая область, содержащая фолликулы (кору) и сосудистую часть. Существуют также соединительная ткань, поддерживающая структуру (строма яичников), и плотная белковая мембрана, построенная из кубовидного поверхностного эпителия [22].

Маточные трубы являются парным протоком, по которому яйцеклетки с поверхности яичника, куда они попадают во время овуляции, проводятся в полость матки. Слизистая оболочка маточной трубы выстлана мерцательным эпителием и имеет трубные складки. За слизистой оболочкой идут мышечная оболочка, подслизистая основа и серозная оболочка [17].

Матка, представляющая собой непарный мышечный орган, состоит из тела, двух рогов и шейки. Внутренняя слизистая оболочка матки (эндометрий) имеет железистую пластинку и выстлана цилиндрическим эпителием. Мышечная оболочка (миометрий) состоит из внутреннего циркулярного и косога слоев гладких мышечных волокон и наружного продольного слоя. Серозная оболочка (периметрий) покрывает матку снаружи, являясь ее висцеральной брюшиной [13].

Влагалище располагается в забрюшинном пространстве, ее слизистая оболочка выстлана многослойным плоским эпителием. Мышечная оболочка состоит из слоев гладких мышечных волокон – внутреннего кругового и наружного продольного. Серозная оболочка выражена только на краниальном конце влагалища [45].

Кроме того, у мыши имеется идентичная человеческому организму гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система, которая контролирует цирхоральный ритм секреции гонадотропинов, стимулирующих выброс тропных гормонов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина) [10, 16]. В ряде экспериментальных и клинических работ было показано, что в норме частота и амплитуда импульсов гонадотропинов существенно меняются в зависимости от фазы менструального цикла. Причем при сопоставлении пульсаций ЛГ и ФСГ в течение всего цикла у женщины и эстрального цикла у мышей выявлена их полная идентичность [19].

Экспериментальное моделирование генитального туберкулеза

Модель экспериментального легочного туберкулеза на мышах отработывалась и используется в течение длительного периода времени и в настоящее время имеет четкий алгоритм и ряд существенных преимуществ перед другими [15, 25, 37]. Экспериментальное воспроизведение генитального туберкулеза сопряжено с серьезными трудностями [23].

Впервые генитальный туберкулез был смоделирован в 1895 г. путем внутриматочной инъекции

M. tuberculosis самкам морских свинок [5]. В этих экспериментах авторы обнаружили туберкулезные поражения матки и лимфатических узлов околоматочной клетчатки. Наиболее выраженными были специфические изменения лимфатических путей. Такие экспериментальные модели уже давно повторяются учеными разных стран. Бактериальные культуры (*M. tuberculosis*) вводили самкам морских свинок с использованием интравагинальных, внутриматочных, внутрибрюшинных, алиментарных путей [1, 39].

Аналогичные модели исследованы с использованием самок кроликов, при этом *M. tuberculosis* вводили в полость матки или через хирургические подходы в брюшную полость [2, 9].

Это были искусственные модели заболевания, далекие от реального участия репродуктивных органов в туберкулезном процессе, наблюдаемом у человека. До сих пор не существует экспериментальной модели генитального туберкулеза, имитирующей процесс заболевания у человека – диссеминацию инфекции в полость малого таза при аэрозольном пути инфицирования.

Развитие туберкулеза в органах брюшной полости и малого таза традиционно считается вторичным процессом. Некоторые исследователи наблюдали у морских свинок и кроликов после аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* распространение инфекции в брюшную полость с развитием туберкулеза печени, селезенки, поджелудочной железы, внутрибрюшных лимфатических узлов [24, 39].

Так, при экспериментальном моделировании туберкулеза легких продемонстрировано изменение состава кишечной микробиоты в раннем периоде аэрозольного инфицирования *M. tuberculosis* [46].

В ряде исследований на модели экспериментального туберкулеза легких отмечены изменения репродуктивной системы самцов морских свинок и крыс в виде формирования туберкулезных поражений в семенных пузырьках и последующего угнетения репродуктивной функции [42].

Неспецифические воспалительные изменения в репродуктивных органах самок мышей при экспериментальном моделировании легочного туберкулеза

Впервые были изучены воспалительные изменения в репродуктивных органах самок мышей линии C57BL/6, которые имеют преимущества в стабильности и легкости разведения и чей геном был первым полностью секвенирован в 2005 г.

Внутривенное введение *M. tuberculosis* H37Rv самкам инбредных мышей линии C57BL/6 приводит к распространению туберкулезной инфекции в органы брюшной полости (селезенку через 14, 35, 90 дней после инфицирования) и малого таза (маточные рога через 90 дней после инфицирования). При этом последовательно развиваются экссудативно-некротический туберкулез легких, острое и хроническое воспаление неспецифического характера

в половых органах (влагалище, матке, маточных рогах). Воспалительный процесс в половых органах самок мышей сопровождается развитием анаэробного дисбиоза, наиболее выраженного через 35 дней после инфицирования *M. tuberculosis* [11].

При аэрозольном инфицировании *M. tuberculosis* у самок мышей линии C57BL/6 происходило снижение общей бактериальной массы в микробиоте влагалища. Также зафиксированы изменения по *Enterobacterium* spp., *Prevotella bivia/porphyromonas* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. У самок мышей инбредной линии C57BL/6 этих представителей микробного сообщества можно отнести к маркерам вагинального дисбиоза, формирующегося в ответ на развитие туберкулезной инфекции в легких. Проведенное морфологическое исследование показало отсутствие признаков воспаления в репродуктивных органах самок мышей линии C57BL/6 через 3 и 7 сут после воздушно-капельного инфицирования *M. tuberculosis*. С увеличением сроков инфицирования (через 15, 32 и 62 дня) регистрировали

развитие неспецифического воспаления в виде эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрации от незначительной до умеренной степени выраженности, которые расценивали как проявление местной токсико-аллергической (параспецифической) реакции в ответ на инфицирование и последовательное развитие туберкулезного процесса [7].

В обоих экспериментах морфологическое исследование репродуктивных органов (влагалища и маточных рогов) у самок мышей линий C57BL/6, независимо от пути инфицирования *M. tuberculosis*, установило развитие неспецифического тканевого воспаления через 14-15 дней инфицирования, которое имело тенденцию к хронизации через 62-90 дней. Примечателен факт, что при внутривенном введении *M. tuberculosis* обнаружены в маточных рогах ДНК *M. tuberculosis* на всех сроках инфицирования и *M. tuberculosis* через 90 дней инфицирования, при воздушно-капельном введении *M. tuberculosis* отсутствовали ДНК *M. tuberculosis*, *M. tuberculosis*, гистологических признаков генитального туберкулеза не выявлено при обоих методах инфицирования [7, 11].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Адинцова С. А. Роль эндокринного и аутоиммунного компонентов в патогенезе и клинике туберкулеза женских половых органов (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1973. – 37 с.
- Блохин Н. Н., Кузавова Н. И., Беляшева Т. В., Момот Д. С. Экспериментальная модель генитального туберкулеза у кроликов // Пробл. туб. – 1973. – Т. 51, № 9. – С. 86-87.
- Бушмелева П. В. Новые экспериментальные модели для биологической пробы при диагностике туберкулеза сельскохозяйственных животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2011. – 22 с.
- Витовская М. Л., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В., Добровольская О. А., Федорова Е. А., Черняева Е. К., Духовлинов И. В., Симбирцев А. С. Протективная способность кандидатной вакцины, содержащей рекомбинантный белок TB10.4, в экспрессионной системе клеток *E. coli* при экспериментальном туберкулезе // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – Иммунология туберкулеза. Специальный выпуск. – 16 с.
- Доброклонский В. И. Возможно ли проникновение бугорчатой заразы в тело через половые органы // Врач. – 1895. – Т. 16, № 19. – С. 521-523, 552-567.
- Еремеев В. В., Евстифеев В. В., Поспелов А. Л., Орлова С. Ю., Kaufmann S. H. E. Изучение влияния дефицита сапозина D на течение туберкулезной инфекции в экспериментальной модели // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – Иммунология туберкулеза. Специальный выпуск. – 16 с.
- Каюкова С. И., Донников А. Е., Бочарова И. В., Туманова Е. Л., Гергерт В. Я., Эргешов А. Э., Никоненко Б. В. Изменение микробиоты и развитие неспецифического воспаления в половых органах самок мышей инбредной линии C57BL/6 при аэрозольном инфицировании *Mycobacterium tuberculosis* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 15. – С. 586-590.
- Ноздрачев А. Д., Поляков Е. Л., Маслюков П. М. Анатомия лабораторной мыши // Санкт-Петербург. – 2012. – С. 139-154.
- Осовская А. М., Суркова Л. К. Модель экспериментального генитального туберкулеза. // Пробл. туб. – 1973. – Т. 51, № 9. – С. 75-78.
- Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Вихляевой Е. М. – М. МИА. – 3-е издание. – 2006 г. – 784 с.

REFERENCES

- Adintsova S.A. Rol endokrinnogo i autoimmunnogo komponentov v patogeneze i klinike tuberkuleza zhenskikh polovykh organov (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie. Avtoref. diss. dokt. med. nauk). [The role endocrine and autoimmune components in pathogenesis and symptoms of female genital tuberculosis. Synopsis of doct. diss.]. Moscow, 1973, 37 p.
- Blokhin N.N., Kuzavova N.I., Belyasheva T.V., Momot D.S. The experimental model of genital tuberculosis in rabbits. *Probl. Tub.*, 1973, vol. 51, no. 9, pp. 86-87. (In Russ.)
- Bushmeleva P.V. Novyye eksperimentalnye modeli dlya biologicheskoy proby pri diagnostike tuberkuleza selskokhozyajstvennykh zhivotnykh. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. [New experimental models for biological tests in diagnostics of tuberculosis of live-stock animals. Synopsis of cand. diss.]. Novosibirsk, 2011, 22 p.
- Vitovskaya M.L., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V., Dobrovolskaya O.A., Fedorova E.A., Chernyaeva E.K., Dukhovlinov I.V., Simbirtsev A.S. The protective ability of the candidate vaccine containing the TB10.4 recombinant protein in the expression system of *E. coli* cells in experimental tuberculosis. *Meditinskaya Immunologiya*, 2015, vol. 17, Immunologiya Tuberkuleza. Special Issue, 16 p. (In Russ.)
- Dobroklonskiy V.I. Can the tubercle infection get into the human body through reproductive organs? *Vrach*, 1895, vol. 16, no. 19, pp. 521-523, 552-567. (In Russ.)
- Eremeev V.V., Evstifeev V.V., Pospelov A.L., Orlova S.Yu., Kaufmann S.H.E. Study of the effect of saposin D deficiency on the course of tuberculosis infection in an experimental model. *Meditinskaya Immunologiya*, 2015, vol. 17, Immunologiya Tuberkuleza. Special Issue, 16 p. (In Russ.)
- Kayukova S.I., Donnikov A.E., Bocharova I.V., Tumanova E.L., Gergert V.Ya., Ergeshov A.E., Nikonenko B.V. Changes in microbiome and the development of nonspecific inflammation in the genitals of female mice of the C57BL/6 inbred strain with aerosol infection of *Mycobacterium tuberculosis*. *Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny*, 2019, vol. 167, no. 15, pp. 586-590. (In Russ.)
- Nozdrachev A.D., Polyakov E.L., Maslyukov P.M. *Anatomiya laboratornoy myshi*. [Anatomy of a laboratory mouse]. St. Petersburg, 2012, pp. 139-154.
- Osovskaya A.M., Surkova L.K. The model of experimental genital tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1973, vol. 51, no. 9, pp. 75-78. (In Russ.)
- Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii*. [Guidelines on endocrine gynecology]. Vikhlyayeva E.M., eds, Moscow, MIA Publ., 3rd revision, 2006, 784 p.

11. Сухих Г. Т., Боcharова И. В., Донников А. Е., Лепеха Л. Н., Демикхова О. В., Уварова Е. В., Березовский Ю. С., Смирнова Т. Г. Особенности воспалительного процесса репродуктивных органов самок мышей C57BL/6 при экспериментальном туберкулезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 12. – С. 754-758. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3310-9>.
12. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H. W., Neefs J. M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis* // Science. – 2005. – Vol. 307 (5707). – P. 223-227.
13. An online Atlas of the private histology of the laboratory mouse. <http://ctrngenpath.net/static/atlas/mousehistology>.
14. Apt A. S. Are mouse models of human mycobacterial diseases relevant? Genetics says: «yes!» // Immunology. – 2011. – № 134. – P. 109-115.
15. Apt A., Kramnik I. Man and mouse TB: contradictions and solutions // Tuberculosis (Edinb.). – 2009. – № 89. – P. 195-198.
16. Clarke I. J., Cummins J. T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes // Endocrinology. – 1982. – Vol. 111, № 5. – P. 1737-1739.
17. Cook M. J. The Anatomy of the Laboratory Mouse, Academic Press, 1965. <http://www.informatics.jax.org/cookbook>.
18. Daniel N., Lounis N., Ji B. et al. Antituberculosis activity of once weekly rifapentine-containing regimens in mice // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – № 161. – P. 1572-1577.
19. Episodic Hormone Secretion (from Basic Science to Clinical Application) / Eds. T. Wagner, M. Filicori. – Hamelin: TM-Verlag, 1987. – 260 p.
20. Eruslanov E. B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K., Majorov K. B., Scheglov I. V., Orlova M. O., Apt A. S. 2005. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice // Infect. Immun. – № 73. – P. 1744-1753.
21. Flynn J. L., Gideon H. P., Mattila J. T., Lin P. L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis // Immunol. Rev. – 2015. – № 264. – P. 60-73. doi: 10.1111/imr.12258.
22. Frith C. H., Ward J. M. Color atlas of neoplastic and non neoplastic lesions in aging mice elsevier. – 1988. // <http://www.informatics.jax.org/frithbook/index.shtml>.
23. Grace G. A., Devaleenal D. B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females // Ind. J. Med. Res. – 2017. – № 145. – P. 425-436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
24. Gueno G., Nedeltchev, Tirumalai R., Raghunand, Mandeep S., Jassal et al. Extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* but not *Mycobacterium tuberculosis* in a bronchoscopic rabbit model of cavitary tuberculosis // Infect. Immun. – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 598-603.
25. Gupta U. D., Katoch V. M. Animal models of tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). – 2005. – Vol. 85, № 5-6. – P. 277-293.
26. Hübner M. P., Killoran K. E., Rajnik M., Wilson S., Yim K. C., Torrero M. N., Morris C. P., Nikonenko B., Blanco J. C., Hemming V. G., Mitre E. Chronic helminth infection does not exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2012. – № 6. – P. e1970. doi: 10.1371/journal.pntd.0001970.
27. Jeevan A., Yoshimura T., Foster G., McMurray D. N. Effect of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination on interleukin-1 beta and RANTES mRNA expression in guinea pig cells exposed to attenuated and virulent mycobacteria // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 1245-1253.
28. Kapina M. A., Shepelkova G. S., Avdeenko V. G., Guseva A. N., Kondratieva T. K., Evstifeev V. V., Apt A. S. 2011. Interleukin-11 drives early lung inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible mice // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21878.
29. Kramnik I. Genetic dissection of host resistance to *Mycobacterium tuberculosis*: the sst1 locus and the Ipr1 gene // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 321. – P. 123-148.
30. Kramnik I., Dietrich W. F., Demant P., Bloom B. R. Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis* // Proc. Natl. Acad. Sci. (U SA). – 2000. – Vol. 97, № 15. – P. 8560-8565.
31. Logunova N., Korotetskaya M., Polshakov V., Apt A. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical class II H2-Ab1 gene // PLoS Genet. – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. e1005672. doi: 10.1371/journal.pgen.1005672.
32. Lyadova I. V., Tsiganov E. N., Kapina M. A., Shepelkova G. S., Sosunov V. V., Radaeva T. V., Majorov K. B., Shmitova N. S., van den Ham H. J., Ganusov V. V., De Boer R. J., Racine R., Winslow G. M. In mice, tuberculosis progression is associated with intensive inflammatory response and the accumulation of Gr-1 cells in the lungs // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10469.
11. Sukhikh G. T., Bocharova I. V., Donnikov A. E., Lepekha L. N., Demikhova O. V., Uvarova E. V., Beresovskiy Yu. S., Smirnova T. G. Specifics of inflammation in reproductive organs of female mice of C57BL/6 in experimental tuberculosis. Byulleten Eksperimentalnoy Biologii i Meditsiny, 2015, vol. 160, no. 12, pp. 754-758. (In Russ.) <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3310-9>.
12. Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H. W., Neefs J. M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. Science, 2005, vol. 307(5707), pp. 223-227.
13. An online Atlas of the private histology of the laboratory mouse. <http://ctrngenpath.net/static/atlas/mousehistology>.
14. Apt A.S. Are mouse models of human mycobacterial diseases relevant? Genetics says: «yes!». Immunology, 2011, no. 134, pp. 109-115.
15. Apt A., Kramnik I. Man and mouse TB: contradictions and solutions. Tuberculosis (Edinb.), 2009, no. 89, pp. 195-198.
16. Clarke I.J., Cummins J.T. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. Endocrinology, 1982, vol. 111, no. 5, pp. 1737-1739.
17. Cook M.J. The Anatomy of the Laboratory Mouse, Academic Press, 1965. <http://www.informatics.jax.org/cookbook>.
18. Daniel N., Lounis N., Ji B. et al. Antituberculosis activity of once weekly rifapentine-containing regimens in mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, no. 161, pp. 1572-1577.
19. Episodic Hormone Secretion (from Basic Science to Clinical Application). T. Wagner, M. Filicori, eds. Hamelin, TM-Verlag, 1987, 260 p.
20. Eruslanov E.B., Lyadova I.V., Kondratieva T.K., Majorov K.B., Scheglov I.V., Orlova M.O., Apt A.S. 2005. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice. Infect. Immun., no. 73, pp. 1744-1753.
21. Flynn J.L., Gideon H.P., Mattila J.T., Lin P.L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. Immunol. Rev., 2015, no. 264, pp. 60-73. doi: 10.1111/imr.12258.
22. Frith C.H., Ward J.M. Color atlas of neoplastic and non neoplastic lesions in aging mice elsevier. 1988. <http://www.informatics.jax.org/frithbook/index.shtml>.
23. Grace G.A., Devaleenal D.B., Natrajan M. Genital tuberculosis in females. Ind. J. Med. Res., 2017, no. 145, pp. 425-436. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
24. Gueno G., Nedeltchev, Tirumalai R., Raghunand, Mandeep S., Jassal et al. Extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* but not *Mycobacterium tuberculosis* in a bronchoscopic rabbit model of cavitary tuberculosis. Infect. Immun., 2009, vol. 77, no. 2, pp. 598-603.
25. Gupta U.D., Katoch V.M. Animal models of tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.), 2005, vol. 85, no. 5-6, pp. 277-293.
26. Hübner M.P., Killoran K.E., Rajnik M., Wilson S., Yim K.C., Torrero M.N., Morris C.P., Nikonenko B., Blanco J.C., Hemming V.G., Mitre E. Chronic helminth infection does not exacerbate *Mycobacterium tuberculosis* infection. PLoS Negl. Trop. Dis., 2012, no. 6, pp. e1970. doi: 10.1371/journal.pntd.0001970.
27. Jeevan A., Yoshimura T., Foster G., McMurray D.N. Effect of *Mycobacterium bovis* BCG vaccination on interleukin-1 beta and RANTES mRNA expression in guinea pig cells exposed to attenuated and virulent mycobacteria. Infect. Immun., 2002, vol. 70, pp. 1245-1253.
28. Kapina M.A., Shepelkova G.S., Avdeenko V.G., Guseva A.N., Kondratieva T.K., Evstifeev V.V., Apt A.S. 2011. Interleukin-11 drives early lung inflammation during *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible mice. PLoS One, 2011, vol. 6, no. 7, pp. e21878.
29. Kramnik I. Genetic dissection of host resistance to *Mycobacterium tuberculosis*: the sst1 locus and the Ipr1 gene. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2008, vol. 321, pp. 123-148.
30. Kramnik I., Dietrich W.F., Demant P., Bloom B.R. Genetic control of resistance to experimental infection with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 2000, vol. 97, no. 15, pp. 8560-8565.
31. Logunova N., Korotetskaya M., Polshakov V., Apt A. The QTL within the H2 complex involved in the control of tuberculosis infection in mice is the classical class II H2-Ab1 gene. PLoS Genet., 2015, vol. 11, no. 11, pp. e1005672. doi: 10.1371/journal.pgen.1005672.
32. Lyadova I.V., Tsiganov E.N., Kapina M.A., Shepelkova G.S., Sosunov V.V., Radaeva T.V., Majorov K.B., Shmitova N.S., van den Ham H.J., Ganusov V.V., De Boer R.J., Racine R., Winslow G.M. In mice, tuberculosis progression is associated with intensive inflammatory response and the accumulation of Gr-1 cells in the lungs. PLoS One, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10469.

33. Mitsos L. M., Cardon L. R., Fortin A., Ryan L., LaCourse R., North R. J., Gros P. Genetic control of susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Genes Immun.* – 2000. – № 1. – P. 467–477.
34. Mitsos L. M., Cardon L. R., Ryan L., LaCourse R., North R. J., Gros P. Susceptibility to tuberculosis: a locus on mouse chromosome 19 (Trl-4) regulates *Mycobacterium tuberculosis* replication in the lungs // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2003. – № 100. – P. 6610–6615.
35. Nikonenko B. V., Apt A. S. Drug testing in mouse models of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – № 93. – P. 285–290. Review.
36. Nikonenko B., Reddy V. M., Bogatcheva E., Protopopova M., Einck L., Nacy C. A. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – № 58. – P. 587–589.
37. Orme I. M. The mouse as a useful model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2003. – № 83. – P. 12–15.
38. Orme I. M. Mouse and guinea pig models for testing new tuberculosis vaccines // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2005. – № 85. – P. 13–17.
39. Palanisamy G. S., Smith E. E., Shanley C. A., Ordway D. J., Orme I. M., Basaraba R. J. Disseminated disease severity as a measure of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig model // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – № 88. – P. 295–306. doi: 10.1016/j.tube.2007.12.003.
40. Pan H., Yan B. S., Rojas M., Shebzukhov Y. V., Zhou H., Kobzik L., Higgins D. E., Daly M. J., Bloom B. R., Kramnik I. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis // *Nature*. – 2005. – № 434. – P. 767–772.
41. Sánchez F., Radaeva T. V., Nikonenko B. V., Persson A. S., Sengul S., Schalling M., Schurr E., Apt A. S., Lavebratt C. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *Infect. Immun.* – 2003. – № 71. – P. 126–131.
42. Shayakhmetova G. M., Bondarenko L. B., Kovalenko V. M. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide // *Interdiscip. Toxicol.* – 2012. – 5, № 1. – P. 9–14.
43. Shepelkova G., Evstifeev V., Majorov K., Bocharova I., Apt A. Therapeutic effect of recombinant mutated interleukin 11 in the mouse model of tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 214, № 3. – P. 496–501. doi: 10.1093/infdis/jiw176.
44. Subbian S., Tsenova L., Yang G., O'Brien P., Parsons S., Peixoto B., Taylor L., Fallows D., Kaplan G. Chronic pulmonary cavity tuberculosis in rabbits: a failed host immune response. *Open Biol.* – 2011. – № 1. – P. 110016. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.110016>.
45. Suckow M. A., Danneman P., Brayton C. The laboratory mouse Boca Raton., 2007. The laboratory mouse / eds H. J. Hedrich, G. Bullock. – New York. – 2004.
46. Winglee K., Eloje-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. e97048.
33. Mitsos L.M., Cardon L.R., Fortin A., Ryan L., LaCourse R., North R.J., Gros P. Genetic control of susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Genes Immun.*, 2000, no. 1, pp. 467–477.
34. Mitsos L.M., Cardon L.R., Ryan L., LaCourse R., North R.J., Gros P. Susceptibility to tuberculosis: a locus on mouse chromosome 19 (Trl-4) regulates *Mycobacterium tuberculosis* replication in the lungs. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, no. 100, pp. 6610–6615.
35. Nikonenko B.V., Apt A.S. Drug testing in mouse models of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, no. 93, pp. 285–290. Review.
36. Nikonenko B., Reddy V.M., Bogatcheva E., Protopopova M., Einck L., Nacy C.A. Therapeutic efficacy of SQ641-NE against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, no. 58, pp. 587–589.
37. Orme I.M. The mouse as a useful model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2003, no. 83, pp. 12–15.
38. Orme I.M. Mouse and guinea pig models for testing new tuberculosis vaccines. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2005, no. 85, pp. 13–17.
39. Palanisamy G.S., Smith E.E., Shanley C.A., Ordway D.J., Orme I.M., Basaraba R.J. Disseminated disease severity as a measure of virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig model. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, no. 88, pp. 295–306. doi: 10.1016/j.tube.2007.12.003.
40. Pan H., Yan B.S., Rojas M., Shebzukhov Y.V., Zhou H., Kobzik L., Higgins D.E., Daly M.J., Bloom B.R., Kramnik I. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis. *Nature*, 2005, no. 434, pp. 767–772.
41. Sánchez F., Radaeva T.V., Nikonenko B.V., Persson A.S., Sengul S., Schalling M., Schurr E., Apt A.S., Lavebratt C. Multigenic control of disease severity after virulent *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *Infect. Immun.*, 2003, no. 71, pp. 126–131.
42. Shayakhmetova G.M., Bondarenko L.B., Kovalenko V.M. Damage of testicular cell macromolecules and reproductive capacity of male rats following co-administration of ethambutol, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Interdiscip. Toxicol.*, 2012, 5, no. 1, pp. 9–14.
43. Shepelkova G., Evstifeev V., Majorov K., Bocharova I., Apt A. Therapeutic effect of recombinant mutated interleukin 11 in the mouse model of tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 214, no. 3, pp. 496–501. doi: 10.1093/infdis/jiw176.
44. Subbian S., Tsenova L., Yang G., O'Brien P., Parsons S., Peixoto B., Taylor L., Fallows D., Kaplan G. Chronic pulmonary cavity tuberculosis in rabbits: a failed host immune response. *Open Biol.*, 2011, no. 1, pp. 110016. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.110016>.
45. Suckow M.A., Danneman P., Brayton C. The laboratory mouse Boca Raton., 2007. The laboratory mouse. H.J. Hedrich, G. Bullock, eds., New York, 2004.
46. Winglee K., Eloje-Fadros E., Gupta S., Guo H., Fraser C., Bishai W. Aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection causes rapid loss of diversity in gut microbiota. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 5, pp. e97048.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Каюкова Светлана Ивановна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник фтизиатрического отдела.
E-mail: kajukovalnp@gmail.com

Стержанова Наталья Валерьевна

аспирант иммунологического отдела.
E-mail: info@vera-lab.ru

Никоненко Борис Владимирович

ведущий научный сотрудник иммунологического отдела.
E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Sveltana I. Kayukova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Phthisiology Department.
Email: kajukovalnp@gmail.com

Natalia V. Sterzhanova

Postgraduate Student of Immunology Department.
Email: info@vera-lab.ru

Boris V. Nikonenko

Leading Researcher of Immunology Department.
Email: boris.nikonenko52@gmail.com



Самоуправление заболеванием и его роль в предупреждении обострений при хронической обструктивной болезни легких

Л. В. КУКОЛЬ¹, Е. А. ТОРКАТЮК^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Самоуправление заболеванием признается в качестве важнейшего инструмента оказания высококачественной медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и обычно представлено планом действий в качестве ключевого компонента, который помогает пациентам распознавать обострения, чтобы начать лечение на ранней стадии. Умение пациента самостоятельно контролировать и управлять изменениями симптомов заболевания способно влиять на качество жизни, частоту обострений, госпитализаций и летальный исход. Самоконтроль заболевания рекомендуется во всем мире для пациентов с ХОБЛ, программы самоуправления заболеванием представлены в большом количестве исследований, но они неоднородны, а доказательства их эффективности противоречивы. В обзоре рассматриваются различные программы самоуправления заболеванием при обострении ХОБЛ и их эффективность.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, самоуправление заболеванием, обострение

Для цитирования: Куколь Л. В., Торкатюк Е. А. Самоуправление заболеванием и его роль в предупреждении обострений при хронической обструктивной болезни легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 57-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-57-63>

Self-management of the disease and its role in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease

L. V. KUKOL', E. A. TORKATYUK^{1,2}

¹St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

Self-management is recognized as an essential tool for providing high-quality care for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and it is usually presented in the action plan as a key component that helps patients to recognize exacerbations and to start treatment early. The patient's ability to independently control and manage changes in symptoms of the disease can provide impact on the quality of life, frequency of exacerbations, admissions to hospital, and lethal outcome. Self-control of the disease is recommended worldwide for patients with COPD, self-management programs are described in numerous studies but they are heterogeneous and the evidence for their effectiveness is contradictory. The review studies various self-management programs for COPD and their effectiveness.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, self-management of the disease, exacerbation

For citations: Kukol L.V., Torkatyuk E.A. Self-management of the disease and its role in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 2, P. 57-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-57-63>

Внимание к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) возрастает во всем мире из-за высоких показателей распространенности, заболеваемости и смертности. После 2020 г. это заболевание будет занимать 5-е место в мире по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе. Ежегодно от ХОБЛ погибают около 3 млн человек, а летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности. Бремя ХОБЛ заключается в прогрессирующем снижении функции легких, что приводит к снижению качества жизни (КЖ), инвалидности, повышению затрат ресурсов здравоохранения. В Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания (БОД) составляют около 6% всего бюджета здравоохранения, а затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от этих затрат (38,6 млрд евро). Около 60-70% всех ресурсов здравоохранения, выделяемых на лечение ХОБЛ, тратятся на лечение обострений, причем не менее половины всех затрат приходится на терапию в условиях стационара [44]. В нашей стране из-за

низкого уровня оказания амбулаторной помощи больным ХОБЛ затраты, связанные с госпитализацией, достигают 74% от общих затрат на ее лечение [1, 2]. Обострения ХОБЛ также являются одной из ведущих причин смертности. В развитых странах госпитальная летальность при обострениях ХОБЛ не превышает 10%, но среди больных, перенесших тяжелое обострение, 43% погибают в течение ближайшего года [9]. Основная доля бремени ХОБЛ по-прежнему обусловлена клинически неконтролируемым течением болезни при высокой частоте обострений. Неэффективность при лечении обострений ХОБЛ в амбулаторных условиях, по разным данным, составляет 13-25% [33]. Согласно исследованию ECLIPSE [17], в котором в течение трех лет наблюдали 2 138 пациентов с ХОБЛ умеренной степени тяжести, 23% больных не имели ни одного обострения за год, а в 12% случаев – 2 обострения в год и более. В исследовании отмечено, что пациенты с 2 и более обострениями в первый год в 70% будут иметь частые обострения и в последующие годы. Таким образом, актуальными задачами организации

медицинской помощи пациентам с ХОБЛ являются уменьшение частоты обострений и госпитализаций, снижение темпов прогрессирования заболевания. Одними из основных инструментов достижения этих целей являются непрерывный мониторинг и управление заболеванием [10, 14].

Самоуправление (СУ) заболеванием при ХОБЛ – предлагаемая в последние годы в медицинской практике концепция. В англоязычной медицинской литературе этот термин обозначается как «self management». Barlow J. et al. [3] предлагают такое определение СУ заболеванием: «...управлять симптомами, лечением, физическими и психосоциальными последствиями и изменениями стиля жизни, присущими жизни с хроническим заболеванием» или «умение управлять своим заболеванием в силу когнитивных, поведенческих и эмоциональных реакций для поддержания удовлетворительного качества жизни». Комплексные программы СУ должны быть сосредоточены на потребностях конкретного пациента и изменении его поведения. Пациенты, которые уверенно и успешно реагируют на определенные события, например, во время обострения, могут более легко модифицировать и поддерживать необходимое поведение. Эффективность СУ должна оцениваться низкими показателями госпитализаций и экстренных внеплановых посещений врача, более короткой продолжительностью госпитализации по сравнению с контрольными группами, улучшением КЖ. Системы здравоохранения больше не должны добиваться полного благополучия, здоровье должно быть сформулировано как «способность адаптироваться и самостоятельно управлять» [13, 15]. Задача медицинских работников и родственников состоит в том, чтобы поощрять больного, обучать его навыкам управления своим заболеванием. Эти навыки относятся к сбору информации, применению лекарственных препаратов, управлению симптомами, регулированию образа жизни. Самоменеджмент – малоисследованная тема у пациентов с ХОБЛ по сравнению с другими хроническими болезнями. СУ не входит даже в Глобальную инициативу по ХОБЛ (Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2019) [16]. Вместе с тем СУ признается в качестве важнейшего критерия оказания высококачественной медицинской помощи при ХОБЛ и представлено в большом количестве исследований [3, 6, 8, 27, 28, 29, 30, 41]. Программа самоконтроля требует как минимум интерактивного процесса взаимодействия между пациентом и врачом, который включает: 1) постановку целей; 2) предоставление обратной связи; 3) обучение решению проблем и принятию решений; 4) обучение использованию планов действий. Программа СУ должна включать следующие компоненты: 1) отказ от курения; 2) самопознание и/или самолечение обострений ХОБЛ; 3) компонент физической активности; 4) обучение справляться с одышкой;

5) принятие решения о дополнительном лечении или необходимости посещения врача [37, 38]. При ХОБЛ СУ заболеванием представлено несколькими направлениями: различные обучающие программы, активная поддержка медицинскими работниками, улучшение КЖ, предупреждение обострений, активные действия пациента при обострении, составление индивидуальных планов ведения заболевания при выписке из стационара и т. д. [4-6]. На выборке из 775 пациентов было показано, что организация дополнительных визитов медицинских работников из центров первичной медицинской помощи к пациентам с ХОБЛ с учетом частоты предыдущих обострений заболевания снижает риск новых обострений. Активное наблюдение пациентов с ХОБЛ двумя клиническими группами, состоящими из врачей общей практики и одного специалиста по респираторной медицине, продемонстрировало более эффективный подход к оказанию долгосрочной медицинской помощи больным ХОБЛ в таких областях, как обучение, самостоятельная помощь и контроль использования медикаментов [36]. Обобщен 3-летний опыт работы с пациентами ХОБЛ по телефону доверия, по которому осуществлялась передача необходимой информации, советов и рекомендаций для пациентов и членов их семьи. Большая часть звонивших пациентов с ХОБЛ (3 000 звонков за 3 года) сообщило об отсутствии знаний о своей болезни и ее лечении. Многие пациенты отмечали чувство собственной вины по поводу заболевания, нехватку времени, информации, а также первичной медицинской помощи и даже предлагали идеи по ее улучшению [24].

Самоуправление при обострении ХОБЛ. Одной из главных задач СУ при ХОБЛ является снижение количества обострений и обусловленных ими госпитализаций. Течение ХОБЛ характеризуется эпизодами ухудшения респираторного здоровья, обозначаемого термином «обострение». Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ и одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [10, 33]. Под обострением ХОБЛ понимают «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [16]. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от одного до четырех и более обострений в течение года, что служит основной причиной госпитализаций и летальных исходов [7]. Характерно, что в 50-70% случаев обострений пациенты не сообщают о нем врачу [11, 33]. При ХОБЛ количество обострений является конечной точкой оценки течения заболевания, эффективности его лечения и менеджмента. Наличие программ и рекомендаций для самостоятельного определения наступления обострения может помочь их своевременному лечению, тем самым ускоряя выздоровление и снижая риск го-

спитализации. Самостоятельное купирование обострения является потенциалом для снижения его тяжести и обусловленных им расходов [12]. С целью динамического наблюдения и оптимизации медицинской помощи предлагаются программы амбулаторного управления заболеванием, направленные на раннее распознавание и самостоятельное лечение обострения ХОБЛ [6, 18, 26, 34, 35, 42]. Наличие у пациентов индивидуальных планов действия при возникновении ранних симптомов обострения является потенциально эффективным методом предупреждения обострения и госпитализаций [23]. В кокрановском обзоре, посвященном методам СУ при ХОБЛ [26], 75% исследований включают использование плана действий в качестве ключевого компонента, направленного на раннее предотвращение и купирование обострений. Основная цель плана действий – научить пациентов распознать ухудшение симптомов и обострение заболевания на ранней стадии. План действий используется после начала обострения, что приводит к менее серьезным обострениям, которые в свою очередь сопровождаются уменьшением количества госпитализаций. В исследовании Blackaby C. et al. [7] пациенты со стабильной ХОБЛ, которые имели два обострения ХОБЛ или более в предыдущем году, были проинструктированы, как определить признаки и симптомы обострения и начать использовать составленный ранее индивидуальный план лечения. Контроль осуществлялся ежемесячными телефонными звонками пациентам и посещением врача каждые 3 мес. после обострения. В результате применения данной программы частота госпитализаций и обращений с ХОБЛ были ниже, чем в предыдущем году перед началом программы ($M = 0,26$; $SD = 0,6$ против $M = 0,97$; $SD = 1,1$; $p = 0,00$).

Для проведения непрерывного контроля заболевания при ХОБЛ и для принятия решений относительно увеличения или уменьшения терапии в стабильном состоянии чаще всего используются краткие конкретные вопросники SAT (COPD Assessment Test) или CCQ (Clinical COPD Questionnaire) [16, 19]. Эти опросники имеют различия в баллах в пределах одной степени тяжести ХОБЛ, тем самым предполагая их дополняющие свойства. Выявление с их помощью периодов нестабильности симптомов заболевания позволяет осуществлять раннее терапевтическое вмешательство для предотвращения обострений и обеспечения клинической стабильности текущей степени тяжести ХОБЛ. Широкое использование в индивидуализированном менеджменте ХОБЛ в последние годы получают ежедневный электронный дневник EXACT (Exacerbations of COPD Tool) (ранее используемый только в клинических исследованиях для оценки частоты, тяжести и длительности обострений) и его модификация EXACT-PRO (Patient-Reported Outcome) [39]. В Шотландии для престарелых пациентов с ХОБЛ используется

основанная на телефонной связи интерактивная голосовая система (Excelicare; Axsys Technology), которая на постоянной основе регулярно требует от пациентов оценки их симптомов по определенному вопроснику. В случае наличия 2 симптомов и более система отправляет сообщение в медицинский центр, где в течение 3 ч осуществляется телефонная консультация или визит врача. Внедрение данной телемедицинской системы существенно уменьшило число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ [31].

Оценка эффективности программ самоуправления. СУ рекомендуется во всем мире для пациентов с ХОБЛ, хотя вмешательства носят неоднородный характер и доказательства их эффективности противоречивы. Проведена сравнительная оценка эффективности двух различных моделей ведения пациентов с ХОБЛ в общей врачебной практике (15 центров в Нидерландах) на КЖ, частоту обострений. Сравнивались в течение 24 мес. расширенная программа СУ заболеванием как дополнение к обычной терапии, состоящая из четырех консультаций в год с постоянной поддержкой по телефону с помощью медсестры и обычная помощь (в виде рутинного мониторинга и контакта с врачом общей практики по собственной инициативе пациентов). В результате не выявлено преимуществ по КЖ между группами. Вместе с тем оказалось, что пациенты в группе СУ больше способны соответствующим образом управлять обострением (чем пациенты группы традиционного лечения), имели более низкие показатели госпитализаций и экстренных внеплановых посещений и более короткую продолжительность пребывания в стационаре [6]. Еще в одном исследовании пациенты были обучены оперативно выявлять и лечить обострения с постоянной поддержкой в течение 12 мес., 464 пациента были рандомизированы, стратифицированы по возрасту, полу, объему форсированного выдоха за 1-ю с, недавней посещаемости занятий по легочной реабилитации, статусу курения и предыдущим госпитализациям. Первичным результатом были повторные госпитализации и смерть в связи с ХОБЛ, показатели КЖ были вторичным результатом. Не обнаружено различий в частоте госпитализаций в группах (СУ – 111/232 (48%), контрольная группа – 108/232 (47%) ($RR 1,05$; 95%-ный ДИ 0,80-1,38). При этом, согласно предварительному анализу, лишь 42% пациентов группы СУ были классифицированы как «успешные самостоятельные менеджеры», остальные – как «неудачные самостоятельные менеджеры». Предикторами успешного самоконтроля являлись более молодой возраст и жизнь с родственниками. Дополнительный анализ групп выявил меньшее число участников, которые научились самостоятельно управлять заболеванием [8].

Большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) было прекращено преждевременно из-за повышенной смертности

среди пациентов в группе СУ. Проведен систематический обзор, целью которого явилась оценка влияния СУ на смертность [25]. Из 13 477 записей 44 РКИ сообщили о 447 случаях смерти среди 5 522 пациентов. Исследования варьировали по размеру (от $n = 26$ до $n = 743$), вмешательству (от отдельных компонентов до интегрированной помощи) и, как правило, имели мало событий. В целом не было четких доказательств, что СУ увеличивает смертность, а общая оценка благоприятствовала процедурам СУ ($HR = 0,90$; 95%-ный ДИ 0,74-1,09). Подгрупповые анализы среди пациентов с более тяжелым заболеванием, предшествующей госпитализацией ($HR = 0,93$; 95%-ный ДИ 0,72-1,19) или с предоставлением планов действий ($HR = 0,89$; 95%-ный ДИ 0,70-1,12) не различались. Программы СУ при ХОБЛ и оценка их эффективности наиболее полно рассматриваются в 3 систематических обзорах [18, 26, 45], демонстрируя противоречивые результаты. Zwering M. et al. [45] в систематическом кокрановском обзоре оценили 23 исследования с обычным ведением пациентов (контрольная группа) и 6 исследований, в которых используются различные программы (планы) СУ. Статистически значимым оказалось положительное влияние СУ на КЖ, измеряемое анкетой Госпиталя Святого Георга (SGRQ). Кроме того, лица, которые участвовали в СУ, имели меньший риск одной или более респираторных и других причин госпитализации, по сравнению с лицами, которые получили обычную помощь. Никаких эффектов самоконтроля на функцию легких не обнаружено, но одышка при оценке по шкале Medical Research Council Scale (MRC) была значительно меньше в группе СУ. Количество госпитализаций было проанализировано с использованием числа участников с хотя бы одной госпитализацией. Отношение шансов для одной или нескольких обусловленных ХОБЛ госпитализаций указывает на то, что лица с ХОБЛ, которые участвуют в СУ, имеют значительно меньший риск одной или нескольких госпитализаций, что в свою очередь означает снижение риска ухудшения здоровья и снижение затрат на заболевание. В другом кокрановском систематическом обзоре по оценке эффективности программ СУ при ХОБЛ было включено 22 РКИ, опубликованные за период с 1995 г. по май 2015 г., включающие письменный план действий при обострении ХОБЛ с периодом наблюдения от 2 до 24 мес. [26]. В 10 исследованиях (1 799 участников) обнаружен статистически значимый эффект самоконтроля на КЖ, СУ также привело к статистически значимому снижению вероятности респираторных госпитализаций ($OR = 0,69$; 95%-ный ДИ 0,50-0,95). В 13 исследованиях (3 095 участников) отмечена незначительная тенденция к снижению всех причин госпитализации ($OR = 0,74$; 95%-ный ДИ 0,54-1,03). Никакого влияния СУ на смертность не обнаружено в 14 исследованиях (3 205 участников, $OR = 0,00$; 95%-ный ДИ 0,03-0,03). Авторы

данного обзора пришли к заключению, что мероприятия по самоконтролю, которые включают планы действий по предупреждению обострений ХОБЛ, связаны с улучшением КЖ и снижением частоты госпитализаций по поводу респираторных заболеваний, но не влияют на смертность. В систематическом обзоре Walters J. et al. [39] оценили влияние наличия плана действий по ХОБЛ и вклад обучения пациентов с целью начать лечение на ранней стадии. В основных базах данных проводился поиск исследований, сравнивающих использование плана действий с обычным лечением при ХОБЛ. Программа СУ включала: образовательный компонент продолжительностью до 1 ч и ежемесячную поддержку с использованием плана действий. Проанализировано 7 РКИ с периодом наблюдения от 6 до 12 мес. Характеристики участников ($n = 1 550$): 66% мужчин, 27% курильщиков в настоящее время, средний возраст 68 лет, средний постбронхидилататорный ОФВ₁ составил 54%. Использование плана действий снизило совокупную частоту госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи по поводу ХОБЛ в течение 12 мес. ($RR = 0,59$; 95%-ный ДИ 0,44-0,79; 1 РКИ, $n = 743$) и вероятность госпитализации ($OR = 0,69$; 95%-ный ДИ 0,49-0,97; 2 РКИ, $n = 897$). Смертность от всех причин в течение 12 мес. не различалась. Применение пероральных кортикостероидов в течение 12 мес. увеличилось в группе СУ (средняя разница 0,74 курса, 95%-ный ДИ 0,12-1,35; 2 РКИ, $n = 200$). Данный обзор продемонстрировал, что планы действий с кратким обучением пациентов только для лечения обострений ХОБЛ могут быть использованы безопасно и привести к сокращению числа госпитализаций. Еще один немаловажный аспект СУ – это наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ, что является чаще правилом, чем исключением, так как более чем 90% пациентов с ХОБЛ страдают по крайней мере одним сопутствующим заболеванием (например, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, проблемы с психическим здоровьем) [40]. Следует проявлять осторожность прежде чем экстраполировать использование конкретных планов действий ХОБЛ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, так как их наличие связано с повышенным риском любой госпитализации [20, 21]. СУ при ХОБЛ должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям каждого пациента и его сопутствующим заболеваниям, что еще больше повысит безопасность вмешательств ХОБЛ в области самоконтроля [32]. С экономической точки зрения анализ затрат и полезности программы SPACE FOR COPD (программа самоконтроля деятельности, преодоления трудностей и образования по сравнению с обычной помощью в течение 6 мес.) продемонстрировал значительное улучшение КЖ в течение шестимесячного периода по сравнению с обычным лечением при небольшом увеличении затрат на 27,18 фунта стерлингов на

пациента и, вероятно, что оно будет экономически эффективным при £ 20 000 QALY [10].

Заключение

Неоднородность программ СУ и пациентов с ХОБЛ, время наблюдения и итоговые результаты раз-

личных исследований затрудняют разработку четких рекомендаций относительно наиболее эффективных методов контроля заболевания и его управления, однако большая часть представленных доказательств в целом вселяет оптимизм, а СУ признается в качестве важнейшего критерия для оказания высококачественной медицинской помощи при ХОБЛ.

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. Архипов В. В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармако-экономические аспекты // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 99-105.
2. Овчаренко С. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 69-72.
3. Barlow J., Wright C., Sheasby J. et al. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review // Patient Educ. Couns. – 2002. – Vol. 48. – P. 177-187.
4. Benzo R., Vickers K., Ernst D. Development and feasibility of a self-management intervention for chronic obstructive pulmonary disease delivered with motivational interviewing strategies // J. Cardiopulm Rehabil Prev. – 2013. – Vol. 33. – P. 113-123.
5. Bischoff E. W., Hamd D. H., Seden M., Benedetti A., Schermer T. R., Bernard S. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 26-31.
6. Bischoff E., Akkermans R., Bourbeau J., Weel C. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial // BMJ. – 2012. – Vol. 34. – P. e7642.
7. Blackaby C., Duncan P., Porter A. Managing COPD as a long term condition: Reducing variation and improving quality of care // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40 (Suppl. 56). – P. 240-256.
8. Bucknall C. E., Miller G., Lloyd S. M., Cleland J., McCluskey S., Cotton M. et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e1060.
9. Chapman K. R., Mannino D. M., Soriano J. B. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 188-197.
10. Dritsaki M., Johnson-Warrington V., Singh S., Mitchell K., Rees K. An economic evaluation of a self-management programmes for patients with COPD // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 46. – PA1588.
11. Dwarswaard J., Bakker E. J. M., van Staa, Boeije H. R. Self-management support from the perspective of patients with a chronic condition: a thematic synthesis of qualitative studies // Health Expect. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 104-108.
12. Effing T., Kerstjens H., van der Valk P. Cost-effectiveness of self-treatment of exacerbations on the severity of exacerbations in patients with COPD: the COPE II study // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 956-962.
13. Effing T., Bourbeau J., Vercoulen J. et al. Self-management programmes for COPD: moving forward // Chron. Respir. Dis. – 2012. – Vol. 9. – P. 27-35.
14. Esteban C., Arostegu I., Moraza J., Aburto M. Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD // Eur. Respir. – 2011. – Vol. 38, № 6. – P. 1294-1300.
15. Fan V. S., Gaziano M., Lew R. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 156, № 10. – P. 673-683.
16. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2019. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. <https://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-managementprevent-ion-copd-2019>.

REFERENCES

1. Arkhipov V.V. Chronic obstructive pulmonary disease: pharmaco-economic aspects. *Pulmonologiya*, 2010, no. 4, pp. 99-105. (In Russ.)
2. Ovcharenko S.I. Chronic obstructive pulmonary disease: the real situation in Russia and ways of its improvement. *Pulmonologiya*, 2011, no. 6, pp. 69-72. (In Russ.)
3. Barlow J., Wright C., Sheasby J. et al. Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. *Patient Educ. Couns.*, 2002, vol. 48, pp. 177-187.
4. Benzo R., Vickers K., Ernst D. Development and feasibility of a self-management intervention for chronic obstructive pulmonary disease delivered with motivational interviewing strategies. *J. Cardiopulm Rehabil Prev.*, 2013, vol. 33, pp. 113-123.
5. Bischoff E.W., Hamd D.H., Seden M., Benedetti A., Schermer T.R., Bernard S. et al. Effects of written action plan adherence on COPD exacerbation recovery. *Thorax*, 2011, vol. 66, pp. 26-31.
6. Bischoff E., Akkermans R., Bourbeau J., Weel C. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. *BMJ*, 2012, vol. 34, pp. e7642.
7. Blackaby C., Duncan P., Porter A. Managing COPD as a long term condition: Reducing variation and improving quality of care. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, suppl. 56). pp. 240-256.
8. Bucknall C.E., Miller G., Lloyd S.M., Cleland J., McCluskey S., Cotton M. et al. Glasgow supported self-management trial (GSuST) for patients with moderate to severe COPD: randomised controlled trial. *BMJ*, 2012, vol. 344, pp. e1060.
9. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 27, no. 1, pp. 188-197.
10. Dritsaki M., Johnson-Warrington V., Singh S., Mitchell K., Rees K. An economic evaluation of a self-management programmes for patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, PA1588.
11. Dwarswaard J., Bakker E.J.M., van Staa, Boeije H.R. Self-management support from the perspective of patients with a chronic condition: a thematic synthesis of qualitative studies. *Health Expect.*, 2015, vol. 19, no. 2, pp. 104-108.
12. Effing T., Kerstjens H., van der Valk P. Cost-effectiveness of self-treatment of exacerbations on the severity of exacerbations in patients with COPD: the COPE II study. *Thorax*, 2009, vol. 64, pp. 956-962.
13. Effing T., Bourbeau J., Vercoulen J. et al. Self-management programmes for COPD: moving forward. *Chron. Respir. Dis.*, 2012, vol. 9, pp. 27-35.
14. Esteban C., Arostegu I., Moraza J., Aburto M. Development of a decision tree to assess the severity and prognosis of stable COPD. *Eur. Respir.*, 2011, vol. 38, no. 6, pp. 1294-1300.
15. Fan V.S., Gaziano M., Lew R.A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 2012, vol. 156, no. 10, pp. 673-683.
16. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2019. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. <https://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-managementprevent-ion-copd-2019>.

17. Hurst J. R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, № 12. – P. 1128-1138.
18. Jolly R., Manbinder Sidhu, Bates E., Majothi S., Sitch A., Bayliss S. et al. Effectiveness of community-based self-management interventions among primary care COPD patients: a systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50. – PA3877.
19. Jones P. W. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 648-654.
20. Jonkman N., Westland H., Trappenburg J. C. et al. Towards tailoring of self-management for patients with chronic heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a protocol for an individual patient data meta-analysis // *BMJ*. – 2014. – Vol. 4. – P. e005220.
21. Kaptein A. A., Fischer M. J., Scharloo M. Self-management in patients with COPD: theoretical context, content, outcomes, and integration into clinical care // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2014. – Vol. 9. – P. 907-917.
22. Kennedy A., Bower P., Reeves D. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – P. 1-11.
23. Kessle R., Casan P., Koehler D., Tognella S. A home-centered disease management program in severe chronic obstructive pulmonary disease (Results of the COPD patient Management European Trial-COMET) // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – PA. OA4806.
24. Kia Soong Tan, Mulligan A., Carroll M., Carson K. Use of telehealth in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *The 20th ERS Annual Congress. Barcelona.* – 2010. – № 1320.
25. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P., Frith P., Zwerink M., Monninkhof E. et al. Effing T. Self-management interventions that include COPD exacerbation action plans improve health-related quality of life. A Cochrane review // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – PA715.
26. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P. Self management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 8. – P. 116-182.
27. Mitchell K. E. A self-management programme for COPD: a randomised controlled trial // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1538-1547.
28. Monninkhof E., van der Valk P., van der Palen J., van Herwaarden C., Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 22. – P. 815-820.
29. Newham J. J., Presseau J., Heslop-Marshall K., Russell S., Oladapo J., Netts P. et al. Features of self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease associated with improved health-related quality of life and reduced emergency department visits: a systematic review of reviews with meta-analysis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 1705-1720.
30. Padilha M., Machado P., Ribeiro A., Ramos J., Pinho C., Vieira F. Contents of nurse-led interventions for the promotion of self-management in COPD patients: a systematic literature review // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52. – PA1509.
31. Pinnock H., Hanley J., McCloughan L., Todd A. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial // *BMJ*. – 2013. – Vol. 347. – P. 6070-6078.
32. Oladapo J. O., Russell S., Newham J. J., Heslop-Marshall K., Netts P., Hanratty B. et al. Understanding the factors affecting self-management of COPD from the perspectives of healthcare practitioners: a qualitative study // *Primary Care Respiratory Medicine.* – 2017. – Vol. 27. – P. 54-62.
33. Quint J. K., Donaldson G. C., Hurst J. R., Goldring J. P. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 501-507.
34. Sedeno M. F., Nault D., Hamd D. H., Bourbeau J. A self-management education program including an action plan for acute COPD exacerbations // *J. Chronic Obstructive Pulmonary Dis.* – 2009. – Vol. 6, № 5. – P. 352-358.
35. Simpson E., Jones M. C. An exploration of self-efficacy and self-management in COPD patient // *Br. J. Nurs.* – 2013. – Vol. 22. – P. 1105-1109.
36. Sundh J., Montgomery S., Janson C., Österlund E. Can the organisation of COPD care in primary health care centres help preventing exacerbations in COPD patients? // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 56. – P. 796-798.
17. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, no. 12, pp. 1128-1138.
18. Jolly R., Manbinder Sidhu, Bates E., Majothi S., Sitch A., Bayliss S. et al. Effectiveness of community-based self-management interventions among primary care COPD patients: a systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 50, – PA3877.
19. Jones P.W. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 34, pp. 648-654.
20. Jonkman N., Westland H., Trappenburg J.C. et al. Towards tailoring of self-management for patients with chronic heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a protocol for an individual patient data meta-analysis. *BMJ*, 2014, vol. 4, pp. e005220.
21. Kaptein A.A., Fischer M.J., Scharloo M. Self-management in patients with COPD: theoretical context, content, outcomes, and integration into clinical care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, vol. 9, pp. 907-917.
22. Kennedy A., Bower P., Reeves D. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 2013, vol. 346, pp. 1-11.
23. Kessle R., Casan P., Koehler D., Tognella S. A home-centered disease management program in severe chronic obstructive pulmonary disease (Results of the COPD patient Management European Trial-COMET). *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, PA. OA4806.
24. Kia Soong Tan, Mulligan A., Carroll M., Carson K. Use of telehealth in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The 20th ERS Annual Congress. Barcelona.* 2010, no. 1320,
25. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P., Frith P., Zwerink M., Monninkhof E. et al. Effing T. Self-management interventions that include COPD exacerbation action plans improve health-related quality of life. A Cochrane review. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, PA715.
26. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P. Self management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, vol. 8, pp. 116-182.
27. Mitchell K.E. A self-management programme for COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 1538-1547.
28. Monninkhof E., van der Valk P., van der Palen J., van Herwaarden C., Zielhuis G. Effects of a comprehensive self-management programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 22, pp. 815-820.
29. Newham J.J., Presseau J., Heslop-Marshall K., Russell S., Oladapo J., Netts P. et al. Features of self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease associated with improved health-related quality of life and reduced emergency department visits: a systematic review of reviews with meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, vol. 12, pp. 1705-1720.
30. Padilha M., Machado P., Ribeiro A., Ramos J., Pinho C., Vieira F. Contents of nurse-led interventions for the promotion of self-management in COPD patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, PA1509.
31. Pinnock H., Hanley J., McCloughan L., Todd A. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*, 2013, vol. 347, pp. 6070-6078.
32. Oladapo J.O., Russell S., Newham J.J., Heslop-Marshall K., Netts P., Hanratty B. et al. Understanding the factors affecting self-management of COPD from the perspectives of healthcare practitioners: a qualitative study. *Primary Care Respiratory Medicine*, 2017, vol. 27, pp. 54-62.
33. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R., Goldring J.P. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 501-507.
34. Sedeno M.F., Nault D., Hamd D.H., Bourbeau J. A self-management education program including an action plan for acute COPD exacerbations. *J. Chronic Obstructive Pulmonary Dis.*, 2009, vol. 6, no. 5, pp. 352-358.
35. Simpson E., Jones M.C. An exploration of self-efficacy and self-management in COPD patient. *Br. J. Nurs.*, 2013, vol. 22, pp. 1105-1109.
36. Sundh J., Montgomery S., Janson C., Österlund E. Can the organisation of COPD care in primary health care centres help preventing exacerbations in COPD patients? *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 56, pp. 796-798.

37. Tanja W., Effing J. H., Vercoulen A., Bourbeau J. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 46-54.
38. Taylor S., Pinnock H., Epiphaniou E., Pearce G., Parke H. L., Schwappach A. et al. A rapid synthesis of the evidence on interventions supporting self-management for people with long-term conditions: PRISMS – Practical systematic Review of Self-Management Support for long-term conditions // *Health Serv. Deliv. Res.* – 2014. – Vol. 2. – P. 1-622.
39. Walters J., Howcroft M., Wood-Baker R., Haydn E. Action plans with brief patient education only for exacerbations in COPD: A systematic review // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – PA3788.
40. Van Wetering C. R., Hoogendoorn M., Mol S. J. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programmes in less advanced COPD: a randomised controlled trial // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65. – P. 7-13.
41. Wagg K. Unravelling self-management for COPD: what next? // *Chron. Respir. Dis.* – 2012. – Vol. 9. – P. 5-7.
42. Wagner E. H., Groves T. Care for chronic diseases – The efficacy of coordinated and patient centred care is established, but now is the time to test its effectiveness // *BMJ*. – 2012. – Vol. 325. – P. 913-914.
43. Wakabayashi R., Motegi T., Yamada K., Ishii T., Jones R. C. M., Hyland M. et al. Efficient integrated education for oldepatients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Questionnaire // *Geriatrics and Gerontology International*. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 422-430.
44. World Health Organisation Noncommunicable disease: fact sheet: World Health Organisation; 2017.
45. <http://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-diseases>.
46. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P., Zielhuis G., Monninkhof E. M., van der Palen J. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Issue 3, № CD002990.
37. Tanja W., Effing J.H., Vercoulen A., Bourbeau J. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 46-54.
38. Taylor S., Pinnock H., Epiphaniou E., Pearce G., Parke H.L., Schwappach A. et al. A rapid synthesis of the evidence on interventions supporting self-management for people with long-term conditions: PRISMS – Practical systematic Review of Self-Management Support for long-term conditions. *Health Serv. Deliv. Res.*, 2014, vol. 2, pp. 1-622.
39. Walters J., Howcroft M., Wood-Baker R., Haydn E. Action plans with brief patient education only for exacerbations in COPD: A systematic review. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, PA3788.
40. Van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Mol S.J. Short- and long-term efficacy of a community-based COPD management programmes in less advanced COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*, 2010, vol. 65, pp. 7-13.
41. Wagg K. Unravelling self-management for COPD: what next? *Chron. Respir. Dis.*, 2012, vol. 9, pp. 5-7.
42. Wagner E.H., Groves T. Care for chronic diseases – The efficacy of coordinated and patient centred care is established, but now is the time to test its effectiveness. *BMJ*, 2012, vol. 325, pp. 913-914.
43. Wakabayashi R., Motegi T., Yamada K., Ishii T., Jones R.C.M., Hyland M. et al. Efficient integrated education for oldepatients with chronic obstructive pulmonary disease using the Lung Information Questionnaire. *Geriatrics and Gerontology International*, 2011, vol. 11, no. 4, pp. 422-430.
44. World Health Organisation Noncommunicable disease: fact sheet: World Health Organisation; 2017.
45. <http://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-diseases>.
46. Zwerink M., Brusse-Keizer M., van der Valk P., Zielhuis G., Monninkhof E. M., van der Palen J. et al. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, Issue 3, no. CD002990.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
191025, Санкт-Петербург, 21 линия ВО, д. 8а.

Куколь Лидия Владимировна

доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной терапии.
Тел.: +7 (812) 321-37-80.
E-mail: lkukol@mail.ru

Торкатюк Елена Александровна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии.
Тел.: +7 (812) 775-75-50.
E-mail: elena.torkatyuk@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg University,
8a, 21st VO Line,
St. Petersburg, 191025.

Lidia V. Kukol

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Therapy Department.
Phone: +7 (812) 321-37-80.
Email: lkukol@mail.ru

Elena A. Torkatyuk

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Hospital Therapy Department.
Phone: +7 (812) 775-75-50.
Email: elena.torkatyuk@gmail.com

Поступила 12.06.2019

Submitted as of 12.06.2019

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 98, № 2, 2020

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

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

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 28 февраля 2020 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

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.

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

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 98, no. 2, 2020

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

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

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: February 28, 2020

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

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 plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

- Новый механизм действия
- Высокая бактерицидная активность
- Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- Сокращение длительности лечения
- Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94

phs Фармстандарт

ЛП-002281

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization, 2013