



**Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Новосибирский научно-
исследовательский институт туберкулёза»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**



**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

**VI Ежегодная
молодёжная научная конференция
с международным участием,
посвящённая Дню Российской науки
«Туберкулёз: последние достижения и
тенденции»**

**г. Новосибирск,
9 февраля 2018 года**

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Е.Г. Чурина^{1,2}, О.И. Уразова¹, Р.Р. Хасанова¹, А.В. Ситникова¹

¹ - г. Томск, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² - г. Томск, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Введение. Заболеваемость туберкулезом легких (ТБ) приобретает широкие масштабы в связи с расширением спектра резистентности *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным средствам и высокой вирулентностью инфицирующих штаммов МБТ. Антигены МБТ способны вызывать дисфункцию рецепторного аппарата дендритных клеток, индуцировать генерацию регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (Treg), модулировать цитокинсекреторную функцию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. **Цель исследования:** определить количество субпопуляций дендритных клеток (DC), Treg и их цитокинсекреторную активность во взаимосвязи с полиморфизмом генов цитокинов у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами ТБ.

Дизайн исследования. Обследовано 98 пациентов с впервые выявленным ТБ до лечения: 36 с инфильтративным ТБ и 62 с диссеминированным ТБ, из них 48 больных с лекарственно-чувствительным ТБ (ЛЧ ТБ) и 50 больных с лекарственно-устойчивым ТБ (ЛУ ТБ). Материалом исследования являлась венозная кровь, ДНК и супернатанты культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов крови и DC, трансформированных из моноцитов крови. Культивирование моноцитов *in vitro* осуществлялось в течение 7 суток с использованием индукторов трансформации моноцитов в DC и их последующего созревания. Исследование субпопуляций DC проводили на 7-е сутки культивирования методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (eBioscience, USA), определяли количество клеток, несущих маркеры DC: CD209, TLR2, CD80, CD86, HLA-DR. При иммунофенотипировании Treg определяли количество клеток, экспрессирующих поверхностные маркеры CD4, CD25 и внутриклеточный транскрипционный фактор Foxp3. Концентрацию цитокинов (IL-12, IL-18, IL-10 и TGFβ) измеряли в культуральных супернатантах мононуклеарных лейкоцитов периферической крови и DC, полученных на 7-й день культивирования, с помощью иммуноферментного анализа (eBioscience, USA). Для исследования полиморфных участков генов цитокинов использовали аллельспецифичную амплификацию специфических участков генома. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica версия 2012 (StatSoft Inc., США).

Результаты оригинальных исследований. У больных ТБ число CD209⁺ миелоидных DC, трансформированных *in vitro* из моноцитов крови, оказалось выше, чем у здоровых доноров вне

зависимости от клинико-патогенетического варианта инфекции. Дисбаланс субпопуляционного состава DC при ТБ проявлялся увеличением количества клеток, экспрессирующих молекулы костимуляции CD80 и HLA-DR, и одновременным снижением численности TLR2⁺, CD86⁺ и CD80⁺CD86⁺ иммуногенных DC, что опосредует нарушение индуктивной стадии противотуберкулезного иммунитета. Установлено, что продукция IL-12 и IL-18 DC *in vitro* у больных ТБ варьирует в зависимости от клинической формы ТБ и лекарственной чувствительности МБТ. Так, понижение секреции IL-12 отмечалось при инфильтративном ТБ, а IL-18 – при монорезистентном и множественно лекарственно-устойчивом ТБ. В то же время для диссеминированного и лекарственно-чувствительного ТБ характерным было увеличение секреции DC обоих цитокинов – IL-12 и IL-18. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии МБТ на цитокинсекреторную активность DC. Исследование субпопуляционного состава регуляторных Т-лимфоцитов у больных ТБ позволило установить увеличение количества Foxp3-позитивных CD4⁺CD25⁺ и CD4⁺CD25⁺ Treg, ассоциированное с гиперсекрецией *in vitro* цитокинов с противовоспалительной и иммуносупрессорной активностью (IL-10, TGFβ). При этом у больных с ЛУ ТБ данные изменения были более выраженными, чем у больных с ЛЧ ТБ. Молекулярно-генетический анализ показал, что увеличение секреции IL-10 и TGFβ *in vitro* у больных ТБ связано с носительством аллеля А и генотипа АА полиморфного варианта rs1800872 (C-592A) гена IL10 и аллеля Т и генотипа ТТ полиморфного варианта rs1800469 (C-509T) гена TGFB. Следовательно, гиперсекреция IL-10 и TGFβ у больных ТБ является генетически детерминированной и способствует формированию супрессорного режима иммунорегуляции.

Вывод: Дисрегуляция иммунного ответа у больных ТБ обусловлена нарушениями его индуктивной фазы, которые связаны с доминирующим влиянием супрессорных факторов как на стадии презентации антигена (снижение числа иммуногенных DC и секреции провоспалительных цитокинов), так и на стадии дифференцировки Т-хелперов с реализацией адаптивного иммунного ответа в направлении Treg (конверсия Т-хелперов в Treg, повышение секреции иммуносупрессорных цитокинов).

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TOLL – LIKE РЕЦЕПТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Е.С. Богодухова, Е.Е. Байке

г. Чита, ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Россия

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма генов TLR2 (Arg753Gln), TLR3 (Phe412Leu), TLR4 (Asp299Gly), TLR6 (Ser249Pro) на клиническое течение туберкулеза легких в Забайкальском крае.

Материалом для анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс – кровь» (ООО НТП «Литех», г. Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, в проходящем ультрафиолетовом свете. Для определения популяционного равновесия частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вайнберга. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Статистическая обработка данных осуществлялась методами непараметрической статистики на персональном компьютере при помощи «Statistica 10» и с использованием (on-line-калькулятора).

Проведено обследование 120 больных с туберкулезом органов дыхания. Популяционный контроль составили 30 реципиентов. Средний возраст обследуемых составил $44.1 \pm 0,3$ года. Молекулярно – генетическое исследование проведено на базе НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА лабораторией молекулярной генетики г. Читы.

Степень риска развития событий оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение. По характеру течения основного процесса пациенты были разделены на две группы: 1-ю (55 человека) - с остропрогрессирующим течением заболевания; 2-ю (65 человек) – с относительно благоприятным.

В группе с относительно благоприятным течением туберкулеза и контроле гомозиготы по аллельному варианту Arg/Arg гена TLR 2 (Arg753Gln) определялись более 90% (57 больных и 28 здоровых) соответственно. Носительство мутантного аллеля гена TLR3 Leu/Leu встречалось только у больных в 10% наблюдений ($p < 0,05$) [$OR_1 = 1,25$ CI 95% (0.51 до 3.06)]. Гомозигы Gly/Gly гена TLR 4 (Asp299Gly) выявлены в первой группе в 2% (1 больной) ($p < 0,07$) [$OR_1 = 6,59$ CI 95% (0.80 до 54.28)]. Мутантный вариант полиморфизма гена TLR 6 (Ser249Pro) Pro/Pro

определялась только в группе лиц страдающих туберкулезом и составил 46% (30 больных) соответственно ($p < 0,05$).

В группе с остропрогрессирующим течением заболевания и контроле значительных изменений гена TLR 2 (Arg753Gln) не выявлено. Оценивая полиморфизм гена TLR4 (Asp299Gly) мутантные гомозиготы Gly/Gly выявлены только в группе больных в 4% случаев (2 человека) ($p = 0,01$) [$OR_1 = 1.40$, CI 95% (0,06 до 35.29)].

Исследования ген TLR 6 (Ser249Pro) в группе больных в 56 % случаев (31 больной) выявлены мутантные гомозиготы Pro/Pro ($p < 0,04$) [$OR_1 = 1,44$ CI 95% (0.42 до 4.91)].

В зависимости от длительности заболевания сформированы 3 группы больных: 1-я (77 человек) – у которых с момента появления первых клинических признаков заболевания прошло не более 6 месяцев; 2-я (21 человек) – с длительностью болезни от 6 до 24 месяцев; 3-я (22 человека) – с наличием страдания от 2 лет.

В 1 группе при полиморфизме гена TLR 2 (Arg753Gln) и в группе контроля статистически значимых различий получено не было. В обеих группах преобладали нормальные гомозиготы Asp/Asp полиморфизм гена TLR4 (Asp299Gly) в 75% (58 больных) и 97% (29 здоровых) случаев соответственно ($p = 0,04$) [$OR_1 = 1,20$ CI 95% (0.05 до 30.18)]. Носительство мутантного варианта полиморфизма Pro/Pro гена TLR 6 (Ser249Pro), встречались среди больных туберкулезом – и составил 10% (8 реципиентов) соответственно ($p < 0,05$) [$OR_1 = 7.46$ CI 95% (0,42 до 133,41)].

С длительностью болезни от 6 до 24 месяцев выявлены мутантные варианты полиморфизма гена TLR 6 (Ser249Pro) ($p < 0,03$) [$OR_1 = 1,42$ CI 95% (0.03 до 74.32)]. Оценивая полиморфизм гена TLR 3 (Phe412Leu) в третьей группе и контроле мутантный аллель Leu (Phe412Leu) был характерен только для больных ($p < 0,07$) [$OR_1 = 1,18$ CI 95% (0.03 до 74.32)]. Мутантная гомозигота Pro/Pro гена TLR 6 (Ser249Pro) выявлена только в группе больных и составила 55% (12 исследуемых) соответственно ($p < 0,05$). Отношение шансов равно 72.62 [CI 95% (3,95 до 133,62)].

Выводы. 1. Для развития туберкулеза с остропрогрессирующим течением характерно наличие мутантных вариантов полиморфизма генов TLR 3 (Phe412Leu) и TLR 6 (Ser249Pro).

2. Наличие мутантного полиморфизма гена TLR 6 (Ser249Pro) предрасполагает к процессу хронизации туберкулезного процесса.

РОЛЬ БЫСТРЫХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

²А.В. Головнин, ²В.И. Головнин, ¹А.Л. Ханин.

¹НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

²ГКУЗ КО НКПТД, г. Новокузнецк

Цель и задачи исследования: определить роль хирургии в лечении ЛУ/МЛУ ТБ, оценить эффективность проведения экспресс диагностики операционного материала (ОМ) на выявление микобактерий туберкулеза (МБТ), определение резистентности МБТ к рифампицину (R) с применением молекулярно-генетических методов (МГМ) диагностики (система GeneXpert), позволяющей получить ответ через несколько часов. Сопоставить эти данные с классическими исследованиями на выявление МБТ и определением теста на резистентность МБТ методом посева на твердые питательные смеси («золотой стандарт»).

Материалы и методы. Проанализированы данные ОМ 170 пациентов, оперированных в хирургическом торакальном отделении в период с 09.2013 по 09.2014 гг. Исследование ОМ гистологическое, бактериологическое с одновременным проведением анализа на ДНК МБТ и резистентность к R МГМ. Быстрое получение результатов теста на резистентность к R имеет решающее значение для выбора химиотерапии ТБ, поскольку устойчивость к R является предиктором мультирезистентного ТБ, и позволяет врачу назначить терапию как при МЛУ ТБ (4 режим ХТ).

Пациенты разделены на 2 группы – группа сравнения и основная группа.

1. Группа сравнения (ГС) – 46 пациентов с легочным туберкулезом:

- с известной чувствительностью ко всем АБП по посевам мокроты и ТЛЧ до проведения операции – 20 больных ТБ;
- с известной чувствительностью к R, но с ЛУ к другим противотуберкулезным АБП – 10 пациентов;
- с известной ЛУ к R по посевам мокроты и ТЛЧ – 16 пациентов.

В ГС исследование ОМ с помощью МГМ совпали с данными дооперационного ТЛЧ методом посева мокроты у 45 больных (97.8%). Лишь у одного пациента с известной ЛУ к R до операции, по данным МГМ ОМ – отсутствие лекарственной устойчивости к R.

2. Основная группа (ОГ) – 124 пациента с туберкулезом легких, у которых данных о ЛУ к R не было: все посева на МБТ из мокроты были отрицательными.

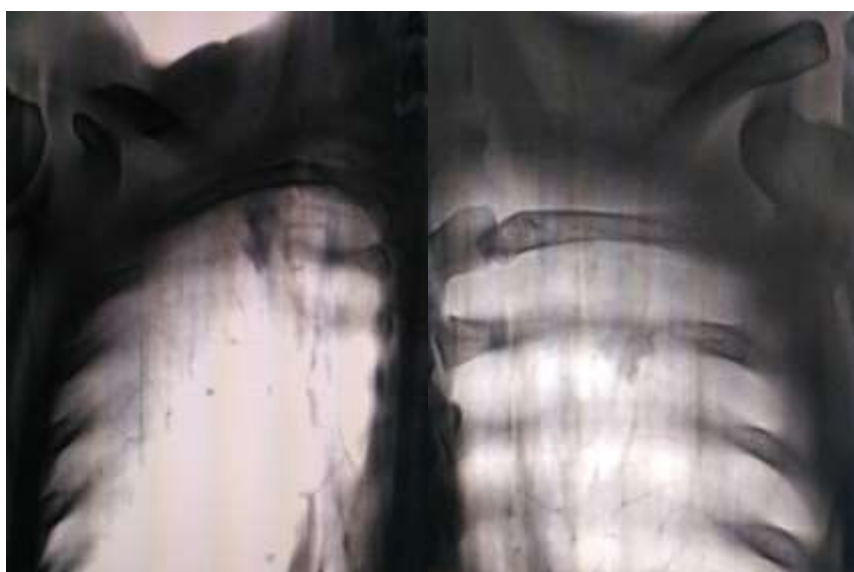
Результаты. Проведенные исследования ОМ МГМ в ОГ на выявление ДНК МБТ и ЛУ к R выявили следующее:

- ДНК МБТ из ОМ МГМ не обнаружены у 6 (4.85%) пациентов ТБ.
- ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к Р и отрицательными посевами на МБТ из ОМ были у 77 (62.10%) пациентов.
- ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к Р, и аналогичными данными по бактериологическому исследованию ОМ были у 6 (4.85%) больных ТБ.
- ДНК МБТ с ЛУ к Р молекулярно-генетическим методом выявлено у 35 (28,20%) пациентов, причем лишь в 10 случаях из 35(28,5%), это в дальнейшем подтверждено посевом из ОМ с определением ТЛЧ, полученных через 2-3 месяца после операции. У всех пациентов, несмотря на предшествующую химиотерапию, патогистологическая картина активных туберкулом, причем у 25 (71.4%) – фаза прогрессирования ТБ. У 10 (28,6%) - в фазе неполной ремиссии.

У 17 из 35 пациентов (48.3%) с активным ТБ по морфологическим данным сроки предоперационного лечения составляли 3 - 6 месяцев, у 8 (22.8%) -1- 2 месяца. Один пациент получал ХТ более года. 9 человек (25.7%) были оперированы без предварительной ХТ ТБ.

Соответственно данным исследования МГМ ОМ на наличие ЛУ к Р лечение по 4 режиму ХТ после операции у 35 больным начато на 2,5-3 месяца раньше, не ожидая данных бактериологии на МБТ и ТЛЧ.

Клинический случай: Пациент «С», 47 лет. Выявлен в октябре 2013 г. в ОЛС. Утвержден в 1А(-) гр. ДУ с диагнозом: Множественные туберкуломы S1-2 обоих легких, фаза инфильтрации. МБТ(-). Лечение по 1 режиму ХТ (H0.6 R0.6 Z1.5 E1.2) до операции 4 месяца. Получено 7 отрицательных посевов. Рентгенологически без динамики.



Томограммы в\долей легких.

3.04.14 I этап хирургического лечения – резекция S1 правого легкого. Гистологически: активные туберкуломы, с распадом, фаза прогрессирования. Взят материал на посев и проведена экспресс диагностика ОМ на ЛУ к «R». Получен результат МГМ исследования – МБТ(+) R-устойчивость. Назначен 4 режим ХТ (Z Am Levo Pt Cys Pasc).

15.05.14 II этап – резекция S2 левого легкого. Гистологически: активная конгломератная туберкулома, фаза неполной ремиссии.

Пациент продолжает лечение в диспансерном отделении по 4 режиму ХТ.

16.06.14 получен ТЛЧ из ОМ I этапа хирургического лечения – устойчивость (H R S E Pasc Cys Et). Выполнена коррекция схемы лечения (Cap Z Levo Tz Am Clar Pasc).

ИФ по индивидуальному режиму 8 месяцев. ФП до 15 месяцев. 8.07.15 – курс закрыт эффективным. Переведен в 3 группу учета на 2 года. Снят с учета в августе 2017 г.

Таким образом, лечение по 4 режиму ХТ начато на 2,5 месяца раньше получения ТЛЧ, что сократило срок лечения пациента по 1 режиму ХТ, а также ОКЛ по 4 режиму ХТ.

Выводы:

- Исследование операционного материала молекулярно-генетическим методом обладает высокой специфичностью (97.8%) по выявлению ДНК МБТ ТБ и позволяет выявить лекарственную устойчивость к одному из самых сильных препаратов – «R» у 28,2% больных ТБ, ранее не выделявших МБТ.
- Получение данных о лекарственной устойчивости к рифампицину из операционного материала на аппарате GeneXpert обеспечивает возможность адекватной химиотерапии сразу в послеоперационный период, что сокращает сроки коррекции терапии на 2-3 месяца.
- У 74,1% больных, получавших до оперативного лечения химиотерапию от 1 до 6 месяцев, при гистологическом исследовании выявлены признаки прогрессирования туберкулеза.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГЕНОТИПОВ *M. TUBERCULOSIS* У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Н.Е. Евдокимова¹, М.К. Винокурова¹, О.Б. Огарков², С.Н. Жданова.²

¹ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», Якутск

²ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ», Иркутск

Цель исследования: Изучить частоту основных генотипов *M. tuberculosis* и особенности течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы: Настоящее исследование проведено при комплексировании ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» с ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск) в рамках выполнения НИР по Государственному контракту РС (Я) № 93 от 09 декабря 2014 года. Методом MIRU-VNTR генотипирования по 24 локусам оценена популяционная структура *M. tuberculosis*, циркулирующих в регионе Якутии. Использованы данные на 166 случайно отобранных штаммов МБТ, выделенных от пациентов с впервые выявленными формами туберкулеза легких, находившихся на лечении в НПЦ «Фтизиатрия» в 2009-13 гг. Для идентификации генетических семейств использовали открытую базу данных и пакет программ MIRU-VNTRplus и SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp).

Проведен медико-социальный анализ впервые выявленных пациентов в зависимости от видов основных семейств генотипов МБТ, всего 166 новых случаев, все получили стационарное лечение в НПЦ «Фтизиатрия». По генотипической принадлежности к семейству *Beijing* отнесены 53 (31,9%) случаев, *S* – 24 (14,5%), семейству *Ural*- 16 (9,6%), семейству *T*-29 (17,4%), *Orphan* (штаммы с неопределенной генотипической принадлежностью) составил 12 (7,2%), *Harlem* -14 (8,4%), *LAM*-11 (6,6%), *Uganda*-4 (2,4%), *X*-2 (1,2%), *H*-1 (0,6%).

Результаты. По половому составу в основном преобладали мужчины, от 51,7 до 85,7%, кроме семейства генотипа *Uganda*, где одинаковое количество мужчин и женщин (50%). По возрастному составу преобладали лица молодого и среднего возраста до 59 лет. Подавляющее большинство являлись жителями города. По этническому составу в группах генотипов *S* и *T* и *Orphan* несколько преобладало коренное население - якуты. Представители МНС (малочисленных народов Севера) встречались в единичных случаях, кроме семейств *S* и *Harlem*. До 53% неработающих лиц трудоспособного возраста встречались в группе семейства *Beijing* и до 43% *Ural*, наименьшие случаи, в среднем 15-25%, наблюдаются в группах *Orphan* и *Uganda*. Пребывание пациентов ранее в системе ФСИН встречается во всех группах, кроме семейства *Uganda*.

Туберкулез легких в половине случаев выявляется при обращаемости, однако выше 70% наблюдается при *Orphan* и *T*, а реже- до 30,0% при *Harlem*. Из сопутствующих заболеваний при всех семействах генотипов встречаются заболевания со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. В клинической структуре по всем группам выше 60% установлена инфильтративная форма, кроме семейства *T* и *LAM*, где инфильтративный туберкулез встречается в 42,8% и 45,4% соответственно, и несколько выше по сравнению частота диссеминированной формы туберкулеза. Фиброзно-кавернозный туберкулез больше наблюдается при генотипах семейства *Beijing*. Единичные случаи плевритов и туберкулом встречаются во всех группах. Полости распада наблюдаются в 2/3 случаях при *Beijing* и *S*, по остальным генотипам значительно меньше. При этом очаги обсеменения меньше встречаются при семействе *S*. По протяженности поражений в половине случаев встречаются распространенные изменения, частота ограниченных изменений выше при *Harlem* и *Uganda*. Начало заболевания в основном у всех групп признается подострым, симптомы интоксикации до 55,5% встречаются при *Beijing*, по остальным генотипам от 25 до 34%. Общее состояние пациентов признано «средней тяжести» выше 40% при *Beijing*, состояние «тяжелое» встречается только при генотипах 3 семейств: *S* (4,1%), *Beijing* (13,0%), *T* (17,8%).

Чувствительность к антибактериальным средствам сохранена у половины и выше в группах *Beijing*, *Ural*, *Orphan*, *LAM* и *T*, при *Harlem* и *Uganda* во всех случаях наблюдения чувствительность сохранена. Монорезистентность встречается в единичных случаях при *Beijing*, *LAM* и *T*. Полирезистентность в значительной частоте встречается при *Ural* -43,75% и *S*-16,6%. Частота множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) при генотипе семейства *S* (70,8%) заметно превышает таковую при *Beijing* (31,4%), *Orphan* (25,0%), есть единичные случаи при *LAM* и не определяется МЛУ при *Ural* и *T*, при этом широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и пре-ШЛУ встречаются только при генотипах семейств *Beijing* и *S*.

Таким образом, впервые проведенное в условиях региона Якутии исследование по изучению основных генотипов *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом легких позволило определить наиболее часто встречаемые генотипы семейства *Beijing* и *S*, которые характеризуются высокой частотой лекарственной устойчивости, в том числе множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

СЕГМЕНТАЦИЯ И РАСПОЗНАВАНИЕ ЦИФРОВЫХ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОКРОТЫ, ОКРАШЕННОЙ ПО МЕТОДУ ЦИЛЯ-НИЛЬСЕНА

А.Н. Наркевич

Красноярск, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Одним из основных методов выявления туберкулеза является метод бактериоскопии биологического материала. Однако качество микробиологической диагностики туберкулеза в клинико-диагностических лабораториях первичного звена остается не на должном уровне. Укомплектованность кадрами лабораторий составляет 63%. Доля больных туберкулезом, выявленных бактериоскопическим методом от впервые выявленных больных туберкулезом бактериовыделителей, составляет лишь 0,23%, а доля ложноотрицательных результатов, - 12%. Одним из путей устранения данных недостатков является разработка математических алгоритмов для автоматизированного анализа изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.

Цель исследования – разработка алгоритмов сегментации и распознавания цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, в рамках которой необходимо было решить 2 ключевые задачи:

1. Разработать алгоритм сегментации цифровых микроскопических изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена.
2. Разработать математическую модель распознавания объектов, полученных в результате сегментации.

Материалы и методы

Для разработки алгоритма выделения объектов, использовалась мокрота, полученная от больных туберкулезом легких с уже установленным и подтвержденным заболеванием. Из биологического материала изготавливались мазки, окрашенные по методу Циля-Нильсена, которые подвергались световой микроскопии с увеличением $\times 600$ и выполнялись цифровые фотоснимки. Все кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были верифицированы микробиологом.

Результаты

На первом этапе исследования для сегментации цифровых изображений мокроты, окрашенной по методу Циля-Нильсена, были применены методы сегментации, описываемые в литературе и используемые при решении различных задач компьютерного зрения. Были использованы пороговые алгоритмы и операторы, осуществляющие поиск границ объектов на изображении. К пороговым алгоритмам относились:

1. Бинаризация с выбранной в качестве порога средней яркостью изображения.

2. Бинаризации с выбранной в качестве порога разностью средней и стандартным отклонением яркости.

3. Метода бинаризации Оцу.

Использование данных алгоритмов не позволило отделить КУМ от других объектов. Среди операторов, осуществляющих поиск границ объектов на изображении были использованы операторы Собеля, Превитта, Робертса, Робинсона и детектор Кэнни. Результаты применения данных операторов также не дали желаемого результата, так как выделенные границы невозможно было разделить между собой для выделения конкретных объектов.

Так как стандартные методы сегментации не позволили сегментировать имеющиеся изображения, был разработан собственный алгоритм с использованием математической модели нейронной сети. Данный алгоритм сводится к подбору минимальных и максимальных границ параметров H , S и V , внутри которых пиксели относятся к КУМ, а за их пределами – к другим объектам. Результаты использования данного алгоритма оказались вполне приемлемыми, однако, среднее время работы на 1 изображении, то есть на 1 поле зрения, составило 3,2 секунды (100 полей – более 5 минут, 300 – 16 минут).

В связи с тем, что на работу алгоритма с использованием нейронной сети затрачивается большое количество времени, то дополнительно был разработан алгоритм сегментации с использованием вейвлет-преобразования «Mexican Hat». Вейвлет-преобразование представляет собой попиксельное преобразование так, что конечное значение цвета пикселя является произведением его первоначального значения и значений его окружающих пикселей на коэффициенты. Вейвлет Mexican Hat является набором данных коэффициентов.

Вейвлет-преобразование Mexican Hat позволяет значения цветов пикселей на изображении перевести в цвета с комбинациями максимальных и минимальных значений параметров R , G и B . В последующем исключение черных, синих, зеленых и голубых пикселей, позволяет оставить на изображении объекты, которые с большой вероятностью являются КУМ. Таким образом, данный алгоритм позволяет сегментировать изображения при затрате лишь 0,25 секунды на 1 изображение. С применением данного алгоритма были выделены 177393 объекта: 170685 – не КУМ, 6708 – КУМ.

Для идентификации объектов были применены 5 математических моделей, результаты классификации которых представлены в таблице.

Выводы

Таким образом, разработанный алгоритм с применением вейвлет преобразования Mexican Hat позволяет сегментировать цифровое изображение мокроты, окрашенной по

методу Циля-Нильсена, а использование четырехслойной нейронной сети позволяет классифицировать полученные объекты в качестве КУМ или артефактов

Таблица – Результаты классификации объектов с использованием математических моделей

Математическая модель	Число входных параметров	Ошибка классификации, %
Логистическая регрессия	34	11,4
Дерево классификации	159	6,9
Дискриминантная функция	135	11,9
Трехслойная нейронная сеть	144	7,2
Четырехслойная нейронная сеть	161	5,2

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ИНАКТИВАЦИЯ *M. TUBERCULOSIS* ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ

Д.А. Бредихин², С.Д. Никонов^{1,2}, А.Г. Чередниченко^{1,2}, О.И. Альховик¹, А.В. Иваненко², А.Ю. Кохановский², Т.И. Петренко¹, М.М. Мирзоев²

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

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет (НГУ)», г. Новосибирск.

Заболеваемость туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ и ШЛУ) продолжает нарастать. Так, заболеваемость МЛУ в Российской Федерации (РФ) возросла с 4,1 в 2011 году до 5,2 на 100 тысяч населения в 2016 году.

Лечение больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ характеризуется малой эффективностью. Так, по данным ВОЗ, лечение больных с МЛУ-ТБ неэффективно в 46% случаев, а среди пациентов с ШЛУ-ТБ - в 70%. Поэтому актуален поиск новых способов подавления жизнедеятельности и преодоления лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ). Одним из таких способов может быть антимикробная фотодинамическая терапия.

Для запуска фотодинамической инактивации (ФДИ) бактерий необходимы 3 компонента: вещество-фотосенсибилизатор (ФС), источник света с длиной волны, равной пику поглощения ФС и молекулярный кислород, как источник токсичных радикалов. ФС под действием квантов света определенной длины волны переходит из основного состояния в триплетное, а при возврате в основное состояние передает полученную энергию на молекулярный кислород, образуя цитотоксичные активные формы кислорода. В качестве ФС могут выступать фотосенсибилизирующие красители, которые избирательно накапливаются бактериальными клетками, и внутриклеточные порфирины (фотодинамический эффект). Фотосенсибилизатором (ФС) может быть также молекулярный кислород, который, поглощая свет определенных длин волн ($\lambda=1270, 1064$ нм), преобразуется в токсичную внутриклеточную синглетную форму (светокислородный эффект).

Цель исследования. Изучить возможности антимикобактериальной фотодинамической инактивации *in vitro* в присутствии различных классов фотосенсибилизаторов.

Дизайн исследования. Объекты исследования *M. smegmatis* и *M. Tuberculosis* H₃₇Rv, из которых, используя стандартный метод нефелометрии, готовили

микобактериальные суспензии с бактериальным числом 3×10^7 микробных тел/мл.

Для изучения фототоксических свойств светокислородного эффекта триплеты образцов суспензий *M. smegmatis* освещали импульсным излучением ВКР-лазеров с длинами волн 1280 нм или 1064 нм в четырёх режимах дозирования световой энергии.

Для изучения фотодинамических эффектов эндогенных порфиринов триплеты образцов суспензий *M. tuberculosis* H₃₇Rv освещали непрерывным лазерным излучением генератора Лахта Милон в красном световом диапазоне ($\lambda=662$ нм) в четырёх режимах дозирования световой энергии.

Антимикобактериальные свойства фотосенсибилизаторов различных классов изучены на триплетах образцов суспензий *M. tuberculosis* H₃₇Rv, предварительно сенсибилизированных метиленовым синим (1 мкг/мл) или раствором фотосенса (0,0025%) и затем подвергнутых ФДИ излучением генератора Лахта Милон ($\lambda=662$ нм) в четырёх режимах дозирования световой энергии.

Для всех образцов микобактериальных суспензий выполнены посевы на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена. Эффективность выполненных воздействий оценивали путем подсчета количества выросших колоний в конце срока инкубации. Этот срок составлял 90 дней для *M. tuberculosis* H₃₇Rv и 5 дней для *M. smegmatis*.

Результаты. После воздействия импульсным излучением ВКР-лазеров с длинами волн $\lambda=1270$ нм или $\lambda=1064$ нм на *M. smegmatis* зарегистрирован обильный рост колоний в контрольных и опытных образцах вне зависимости от режимов дозирования световой энергии.

Лазерное световое воздействие с $\lambda=662$ нм оказывает ингибирующее действие на ростовые свойства музейного штамма *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Противотуберкулезное действие лазерного излучения $\lambda=662$ нм выражается в подавлении роста колоний МБТ в зависимости от дозы подаваемой световой энергии. Так, по мере увеличения плотности дозы световой энергии от 46,9 Дж/см² до 234,5 Дж/см² и 703,5 Дж/см², нами зарегистрировано 10-12-тикратное снижение количества выросших колоний МБТ.

Метиленовый синий обладает наибольшим противотуберкулезным эффектом при лазерном воздействии с наименьшими плотностями энергии (46,9 Дж/см² и 93,75 Дж/см²), что подтверждено подавлением роста до 3-4 и 6-8 колоний соответственно, против роста 100 и более колоний в контрольных пробах. Фотосенс продемонстрировал полную инактивацию МБТ при дозах световой энергии 234,5 и 703,5 Дж/см².

Выводы:

Светокислородный эффект, генерируемый ВКР-лазерами ($\lambda=1270$, 1064 нм), в суспензиях *M. smegmatis* недостаточен для подавления их жизнедеятельности.

Зарегистрированный дозозависимый противотуберкулезный эффект лазерного излучения $\lambda=662$ нм против *M. tuberculosis* H₃₇Rv, что, вероятно, обусловлено эндогенными порфиринами со свойствами фотосенсибилизаторов.

Фотосенсибилизаторы значительно усиливают антимикобактериальный фотодинамический эффект, что может иметь перспективу клинического применения.

СПОНТАННО ИЗЛЕЧЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ

А.Е.Мухин, Л.В. Поддубная

г. Новосибирск, НГМУ, кафедра фтизиопульмонологии

Одной из особенностей первичного туберкулеза является склонность к самоизлечению за счет отграничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения кальцинатов в легочной ткани и (или) лимфатических узлах. В последние годы увеличилось количество детей, у которых диагностируют спонтанно излеченный туберкулез в виде малых и больших остаточных изменений

Цель исследования: изучить результаты кожных диагностических тестов и рентгенологических остаточных изменений у детей со спонтанно излеченным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы: для достижения поставленной цели проведен анализ 31 истории болезни детей в возрасте 7-14 лет, находившихся в Детской туберкулезной больнице г. Новосибирска. В исследование включены дети с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями во внутригрудных лимфатических узлах и в легочной ткани.

Изучены данные анамнеза, результаты иммунологических тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) и данные рентгенологического обследования (традиционного – обзорная рентгенография органов грудной клетки и мультиспиральной компьютерной томографии).

Результаты исследования: Средний возраст детей составил $10,3 \pm 1,8$ лет. Девочки составили 45%, мальчики - 54%. Посттуберкулезные изменения установлены у одной половины детей при обследовании по контакту с больными туберкулезом, у другой – при профилактическом обследовании (т.е. при плановом проведении внутрикожных диагностических проб). При этом большинство из наблюдавшихся детей ранее состояли на диспансерном учете у фтизиатра: 70% – с выражением туберкулиновых проб, и каждый третий – по контакту с больным туберкулезом. Но в тот период локальный туберкулез у них не был установлен, все были сняты с учета. Все дети с выявленным спонтанно излеченным туберкулезом были привиты вакциной БЦЖ, у большинства сформировался поствакцинальный знак (90%), средний размер рубчика составил $4,3 \pm 1,3$ мм (что говорит об эффективной вакцинации). При анализе чувствительности к туберкулину в динамике установлено, что первичное инфицирование (выраж туберкулиновых проб) у детей регистрировали в возрасте $4,9 \pm 1,7$ лет, т.е. к 5 годам большинство детей были инфицированы

МБТ. Длительность инфицирования МБТ к моменту выявления посттуберкулезных изменений была от 3 до 10 лет, в среднем составила $5,4 \pm 2,3$ лет.

На момент обследования чувствительность к туберкулину (проба Манту с 2 ТЕ) у каждого третьего ($32,3 \pm 8,4\%$) была гиперергической, у $25,8 \pm 8,7\%$ – выраженная, у $41,9 \pm 8,9\%$ – нормергическая, средний размер папулы – $14,6 \pm 3,0$ мм. При этом у половины детей ($n=15$) отмечалось нарастание чувствительности к туберкулину. Результат пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у всех был положительным, а у $70,8 \pm 8,2\%$ – гиперергическим (в 2 раза чаще, чем проба Манту), средний размер составил $15,4 \pm 2,6$ мм, что требовало обязательного рентгенологического обследования этих детей. При проведении обзорной рентгенографии кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах были выявлены только у каждого пятого ($19,4 \pm 7,1\%$), а при МСКТ – в 100%. У большинства детей (83%) определяли мелкие кальцинаты (до 5 мм), а у 5 – крупные (6 - 10 мм).

Выводы: применение в комплексном обследовании детей на туберкулез пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и мультиспиральной компьютерной томографии увеличивает возможность выявления посттуберкулезных остаточных изменений, что указывает на спонтанное самоизлечение первичного туберкулеза. Это способствует формированию групп повышенного риска с целью своевременного проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития вторичных форм туберкулеза.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А.Р. Ароян., А.В. Мордык

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск

Цель исследования: Оценка эпидемиологических и клинических особенностей туберкулеза у детей разных возрастных групп для совершенствования профилактических мероприятий.

Материалы и методы: проведено простое ретроспективное исследование, включены 609 детей в возрасте от 4 до 11 лет, больных туберкулезом, лечившихся в стационаре в 2001-2015 годах. Больные были разделены на 3 группы по временному признаку (три пятилетних периода) и 2 группы по возрастному признаку. Результаты исследования обработаны с помощью программ Biostat и Statistica 6.0, рассчитывали показатели описательной статистики, критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Соотношение детей разного пола в сравниваемые временные периоды было одинаковым - среди заболевших преобладали девочки, доля которых в первом периоде составляла 51,4%, во втором периоде – 50,5%, в третьем - 51,3 % ($\chi^2 = 0,038$, $p = 0,981$). Во все сравниваемые временные периоды более половины заболевших проживали в сельских районах, в первый период 134 (63,2%), во второй – 129 (65,2%), в третий – 118 (59,3%) ($\chi^2 = 1,511$, $p = 0,470$), преимущественно – в социально сохраненных семьях: 139 (69,2%), 126 (70,0%), 128 (67,4%). В последний пятилетний период увеличилась доля детей из социально-дезадаптированных семей (17,9%, 17,8%, 23,1%, соответственно) ($\chi^2 = 0,806$, $p = 0,938$), каждый четвертый ребенок, заболевший туберкулезом был из социопатической семьи.

Самой частой локализацией туберкулеза у детей в возрасте от 4 до 11 лет было поражение органов дыхания – на его долю в сравниваемые возрастные периоды приходилось 91-93,5%. Изолированное поражение других органов и систем встречалось в 0,5-6%. Доля генерализованного туберкулеза была чуть большей – 7,1% в 2006-2010 гг. Во все сравниваемые периоды в клинической структуре туберкулеза органов дыхания преобладали туберкулез внутригрудных лимфоузлов и первичный туберкулезный комплекс.

У детей, заболевших туберкулезом в 2001-2005 гг., регистрировали только первичные формы туберкулеза (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и первичный туберкулезный комплекс), с 2006 года у детей младшего школьного возраста выявляли случаи инфильтративного туберкулеза легких (вторичной формы), что является неблагоприятной тенденцией. В первый временной период у детей регистрировали туберкулез мочевой системы, периферических лимфоузлов, костно-суставной и

абдоминальный туберкулез. В 2006-2015 гг. изолированный внелегочный туберкулез был представлен туберкулезом почек.

Более чем у половины детей туберкулез был выявлен при проведении туберкулинодиагностики. У 28-40 % детей туберкулез был выявлен при обследовании по контакту, у 3-9% – при обращении к врачу. Заболевшие туберкулезом дети в возрасте от 4 до 11 лет имели тесный семейный контакт с одним из родителей в 54-75% случаев. Доля детей, заболевших туберкулезом, имевших контакт с родственниками, постепенно увеличивалась от 14 до 41%. Удельный вес контакта с соседями снижался от 10 до 4,5%, большинство имели контакт с бактериовыделителями (62,3 – 87,5%).

Клинические проявления заболевания обычно были скудными: интоксикационный синдром отмечен у 12-23 заболевших, бронхолегочный – у 6-24. Из параспецифических реакций самой частой была полиадения (у 40 – 87% заболевших), другие реакции регистрировались значительно реже, их частота составила 1-12%. Во все периоды 91,5% заболевших детей были привиты, вакцинированы вакциной БЦЖ 97,3%, остальные были привиты вакциной БЦЖ-М. Вакцинация была эффективна у 23-38% детей, неэффективна у 18-22%, малоэффективна у 41-50% детей.

Выводы:

1. Патоморфоз туберкулеза у детей 4-11 лет характеризовался неблагоприятными тенденциями в период с 2006 по 2010 годы: выявлены единичные случаи вторичных форм туберкулеза в младшем школьном возрасте, генерализованных процессов. Неблагоприятным следует также считать рост числа случаев туберкулеза, выявленных при обследовании по поводу контакта, увеличение доли детей из социально-дезадаптированных семей.
2. Туберкулез у детей дошкольного и младшего школьного возраста протекает относительно благоприятно, со скудными клиническими проявлениями, преимущественно выявляется при проведении профилактических осмотров, основной клинической формой туберкулеза является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.
3. Факторами риска развития туберкулеза у детей дошкольного возраста следует считать неэффективную и малоэффективную вакцинацию БЦЖ, проживание в условиях контакта с больными туберкулезом, низкий социальный статус семей, отсутствие настороженности по туберкулезу у родителей социально благополучных семей.

ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ У ДЕТЕЙ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ЛЕЧЕНИЯ

О.Ю. Точилкина, Е.Николаевская

г.Томск, СибГМУ

Актуальность. Туберкулез (ТБ) – одна из 10 наиболее распространенных причин смертности во всем мире, в 2016 году было выявлено 10,4 миллиона новых случаев ТБ.

Лечение серьезно затруднено в случае туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), что означает, что микобактерия туберкулеза (МБТ) устойчива, по меньшей мере, к рифампицину и изониазиду – двум основным противотуберкулезным препаратам.

В 2015 году МЛУ-ТБ был зарегистрирован у 480 000 человек в 117 различных странах мира (ВОЗ, 2016 год).

В Российской Федерации эпидемиологическая ситуация с МЛУ-ТБ вызывает тревогу.

Согласно официальной статистике, первичная МЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) растет, так, в 2010 году она составляла 17,1%, в 2015 году – 26,8%. Это наносит огромный урон общественному здоровью и экономике, так как пациенты с МЛУ-ТБ требуют длительного и дорогостоящего лечения токсическими препаратами второго ряда, а частота неудач лечения и смертности очень высокая (Casali et al., 2014).

При лечении МЛУ-ТБ у взрослых пациентов наиболее часто проявляются такие побочные эффекты, как гепато-, нефротоксичность, судороги, нарушение слуха, электролитные нарушения (Скрягина Е.М. и др., 2010).

Однако, частота и сроки возникновения побочных эффектов на ПТП второго ряда у детей изучены недостаточно.

Цель: Изучить особенности клинической картины туберкулеза с МЛУ у детей в Томской области, а также лечение препаратами резерва и побочные эффекты.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 32 пациентов с МЛУ-ТБ (группа 1) и 16 пациентов с ЛЧ-ТБ (группа 2) в возрасте от 0 до 16 лет, получавших основной курс лечения в детских противотуберкулезных отделениях ОГАУЗ «Томского фтизиопульмонологического центра».

Результаты.

В группе МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ наблюдаются одинаковые значения распределения форм заболевания: 87% занимает ТВГЛУ, по 6% приходится на очаговый и инфильтративный туберкулез.

В первой группе у 2 детей (6,25%) из 32 наблюдалось осложнённое течение заболевания, а у одного ребенка был установлен хронически текущий туберкулез.

Во второй группе осложненное течение заболевания имело место в 1 случае (6,25%).

Из осложнения встречались бронхогенный засев и плеврит.

Все дети были выявлены профилактически, по иммунологическим тестам.

Ведущие клинические синдромы в первой группе (МЛУ-ТБ): интоксикационный (65,6%) и лимфопролиферативный (78%). Во второй группе (ЛЧ-ТБ) - лимфопролиферативный (87,5%).

Побочные эффекты при лечении ПТП развились у 30 из 32 детей с МЛУ-ТБ (в 93,75% случаев) и в 100% случаев во второй группе.

В первой группе наиболее часто регистрировались следующие побочные эффекты:

-эндокринные нарушения (гипотиреоз), которые потребовали медикаментозной коррекции.

- у 18 детей (56,3%).

-неврологические нарушения – у 7 детей (21,9%)

По 18,8% (6 детей) приходилось на гиперурикемию, гепатотоксичность и нефротоксичность. Реже регистрировались диспепсические явления и суставной синдром – по 15,6%; кардиотоксичность 12,5% и токсический гепатит развился в 9,4% случаев. А токсикоаллергические реакции, нейросенсорная тугоухость и нарушение зрения наблюдались в единичных случаях, по 3% соответственно.

Тогда как во второй группе структура побочных явлений была иной. Наиболее часто регистрировались гиперурикемия 68,8%, гепатотоксичность 50% и по 37,5% случаев приходилось на диспепсические проявления и нефротоксичность. Реже регистрировались токсикоаллергические реакции: 12,5%. В единичных случаях наблюдались кардиотоксические реакции, гипотиреоз и токсический гепатит, по 6,3 % соответственно.

Выводы:

1. Полученные нами данные позволяют предсказать возможные побочные эффекты химиотерапии МЛУ-ТБ у детей и сроки их возникновения, что необходимо для своевременного их купирования.

2. При лечении детей с МЛУ-ТБ следует организовать возможность консультаций смежных специалистов (эндокринолог, гастроэнтеролог, кардиолог, невролог, психиатр и др.), в т.ч. и в экстренном порядке.

3. Регулярное мониторирование уровня гормонов щитовидной железы, биохимических показателей в сыворотке крови, ЭКГ, общеклинических анализов и т. д. является обязательным при лечении МЛУ туберкулеза у детей.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН С КОИНФЕКЦИЕЙ (ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ)

И.Т. Беляева¹, И.Б. Викторова², В.Г. Левченко²

¹ГБУЗ КО НГКБ №5, ²НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк

Цель исследования: изучить социальный статус, исходы родов и послеродового периода у женщин с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (ТБ), родоразрешенных на базе родильного отделения ГБУЗ КО НГКБ №5 за период с 2013-2015 гг.

Материалы и методы: в родильное отделение ГБУЗ КО НГКБ №5 согласно действующим нормативным документам госпитализируются женщины с инфекциями, передаваемыми воздушно-капельным путем, в том числе и с ТБ. С 2012-2015 гг. отделение работало в режиме внешней обсервации, принимая беременных с ВИЧ-инфекцией из г. Новокузнецка и юга Кузбасса. За период 2013-2015 гг. в отделении были родоразрешены 5597 женщин, из числа которых 594 были с ВИЧ-инфекцией (10,6%). Исследуемая группа – женщины с ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ) составили 0,4% от общего числа, или 4% от всех женщин с ВИЧ-инфекцией (n=25). Среднее пребывание женщин в стационаре составило 4,3 койко/дня (6±2).

Полученные результаты: средний возраст исследуемой группы женщин был 24,6±4,6 лет. Имели неполное среднее образование 3 женщины (32%), среднее образование 6 женщин (24%), среднее специальное - 10 (40%) и высшее образование имелось у 1 женщины (4%). Но не работало из них 17 женщин, что составило 71%. Среднее начало половой жизни составило 17,6+/-1,4 года. В зарегистрированном браке на момент родов состояло 19 женщин (71%), не состояло в браке - 6 (29%). Основные сопутствующие заболевания в данной группе это хронический вирусный гепатит С у 16 (67) и перенесенный ранее сифилис у 4 (17%). На диспансерном учете по поводу данной беременности состояли 70,8% (n=17), не наблюдались в женской консультации 29,2% (n=7).

Давность выявления ВИЧ-инфекции к моменту родов была известна у 21 женщины (87,5%) и составила от 1 года до 9 лет. Преобладающим путем передачи ВИЧ-инфекции был наркотический – 62,5% (n=15), половой путь наблюдался у 37,5 % (n=9). Продолжали внутривенный прием психоактивных веществ во время беременности 33% женщин (n=8).

Сведения о CD4 и вирусной нагрузке (ВН) были известны у 7 (29,2%) женщин при взятии на учет по беременности, медиана CD4 на момент взятия на учет по беременности составляла 469 кл./мкл (262-788 кл./мкл). При поступлении в родильное отделение показатели CD4 были известны у 10 женщин (40%), медиана CD4 была 413 кл./мкл (55 -889 кл./мкл); уровень CD4 менее 350 кл./мкл был у 3 женщин.

Антиретровирусную терапию (АРВТ) во время беременности (в рамках профилактики вертикальной передачи ВИЧ) получали 18 женщин (72%). Вирусологическую эффективность АРВТ при поступлении в родильное отделение оценивали по уровню вирусной нагрузки (ВН) к моменту родов. Эффективной она оказалась у 7 женщин (28% от числа принимавших АРВТ), когда к моменту родов ВН была менее 1000 коп./мл. У 5 женщин (20% от числа принимавших АРВТ) ВН была более 1000 коп./мл. ВН не была исследована по разным причинам у 9 человек (36%). Все женщины в родах и все новорожденные получали АРВТ зидовудином по стандартной схеме.

Прооперированы по поводу ТБ до наступления данной беременности с продолжающимся наблюдением у фтизиатра к моменту родов были 3 женщины (12%).

Формы активного ТБ (n=22) распределились следующим образом: очаговый ТБ был у 7 женщин (31,8%), инфильтративный – у 5 беременных (22,7%), диссеминированный – 3 (13,5%), милиарный при генерализованном ТБ – у 1 женщины (4,0%), туберкулезный плеврит – у 2 (8%), ТБ внутригрудных лимфатических узлов – у 3 (12%), цирротический – у 1 (4,0%). Важно отметить, что ТБ был впервые выявлен в родильном отделении (после родов) у 3 женщин (13,5%): очаговый (n=1) и инфильтративный (n=2). Туберкулез в фазе распада был у 4 женщин (16%), бактериовыделение – у 3 (13,5%) женщин.

До поступления в родильное отделение противотуберкулезную терапию (ПТТ) получали 5 из 22 женщин с активным ТБ (22,7%): I режим (для случаев с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий) получала 2 женщина (25%), III режим (для случаев с ограниченным ТБ без бактериовыделения) – 2 человека (25%), IV режим (для ТБ с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий) получала 1 женщина (50%). Три женщины (13,6%) отказались от предложенной показанной ПТТ, 11 женщинам (50%) было решено не проводить ПТТ в связи со стабильным течением ТБ при динамическом наблюдении (отсутствие распада, бактериовыделения, рентгенологического ухудшения), еще 3 женщины (13,6%) были впервые выявлены сразу после родов и направлены для обследования и лечения во фтизиатрический стационар.

Срочные роды произошли у 84% женщин (n=21), в 4 случаях (16%) – преждевременные роды в сроки 29-34 недель. Причинами преждевременных родов были преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (n=1) и развитие спонтанной родовой деятельности (n=3).

Родоразрешены через естественные родовые пути были 19 женщин (76%), в том числе 7 женщин с ВН менее 1000 коп./мл на фоне АРВТ. Еще 5 женщин, несмотря на имеющиеся показания, отказались от операции кесарева сечения, у 7 женщин было принято решение о родоразрешении через естественные родовые пути в связи со сложившейся акушерской

ситуацией.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения проведено у 6 (24%) женщин: у 4 из них по акушерским показаниям (истончение послеоперационного рубца на матке, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты), у 2 показанием явилось отсутствие эффекта от проводимой АРВТ.

Рождены живыми 24 ребенка, у 13 новорожденных (54,2%) масса была менее 3000 г, длина тела менее 45 см – у 2 новорожденных (8,3%). Средняя оценка живорожденных (n=24) по шкале Апгар составила 8/9 баллов у 16 новорожденных (66,7%), у остальных (n=8, 33,3%) – менее 7 баллов. Вакцинация вакциной БЦЖ-М выполнена в родильном отделении 6 детям (25%), остальные (n=18, 75%) получили медотвод.

За период наблюдения имел место один случай генерализованного туберкулеза, развившегося у женщины с ВИЧ-инфекцией во время беременности и закончившегося летальным исходом в позднем послеродовом периоде.

Выводы:

1. Среди всех родоразрешенных женщин в ГБУЗ КО НГКБ №5 за период 2012-2015 гг. доля женщин с ВИЧ-инфекцией составила 10,6%, доля женщин с ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ) – 4% от всех женщин с ВИЧ-инфекцией.
2. Самыми частыми формами ТБ среди беременных с ВИЧ-инфекцией были очаговый и инфильтративный. Прогрессирование ТБ после родов выявлено у 3 из 22 женщин (14,3%), еще у 3 женщин с ВИЧ-инфекцией (14,3%) ТБ был впервые выявлен в родильном отделении.
3. Преобладали лица со средним образованием 96%, но не работающие (71%), с наличием социально значимых инфекционных заболеваний (84%), употребляющие ПАВ (45,8).
4. Выявлен один случай миллиарного генерализованного ТБ на фоне ВИЧ-инфекции с летальным исходом.
5. Проблема ведения беременности у женщин с ко-инфекцией (ВИЧ/ТБ) требует дальнейшего изучения с целью выработки единой тактики мультидисциплинарного ведения этой категории пациенток.

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УМЕРШИХ ОТ КОИНФЕКЦИИ ТБ-ВИЧ

О.В. Игонина, Л.В. Поддубная

*ФГОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ
(г. Новосибирск)*

Актуальность: Туберкулез является одной из главных медицинских и социальных проблем мира. Наличие у взрослых людей ВИЧ-инфекции является самым мощным известным фактором риска для развития туберкулеза, особенно тяжелых специфических процессов с мультиорганным поражением и высокой смертностью.

Цель исследования: изучить и проанализировать клинико-anamnestические данные и результаты патоморфологического исследования пациентов, умерших от коинфекции туберкулез-ВИЧ.

Дизайн исследования: Проведен анализ историй болезни 33 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в ГОНКТБ в 2016г. по поводу туберкулезного менингита с летальным исходом. Изучены данные клинического, рентгенологического и лабораторного исследований и данных патологоанатомического вскрытия.

Результаты исследования. В проанализированной группе больных наблюдались пациенты от 22 до 55 лет, средний возраст – 34,5 года. В исследуемой группе преобладали мужчины (73%). Половина ранее достоверно пребывала в ИТУ (51%), две трети пациентов (74%) являлись потребителями наркотических средств.

Во всех случаях туберкулез развивался на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции (4 Б-В). Количество CD4-лимфоцитов составило в среднем 62 кл/мкл, их содержание более 350 кл/мкл выявлено лишь у 3 пациентов. Вирусная нагрузка РНК ВИЧ составила 223 тыс. копий в мкл.

ВИЧ-инфекция была выявлена более трех лет назад у 22 пациентов (67%), а 3 пациента страдали ВИЧ более десяти лет. До госпитализации только 9 пациентов наблюдались в ОЦСПИД (27%) и получали АРВТ, из них 8 - не более месяца.

У 26 больных (79%) туберкулез был выявлен впервые, у 5 пациентов (15%) – рецидив. В 70% случаев пациенты проходили лечение в стационарах ОЛС, куда были доставлены экстренно с симптомами тяжелой интоксикации и/или поражения ЦНС.

У всех пациентов был диагностирован туберкулезный менингоэнцефалит. У 31 он был подтвержден исследованием ликвора, у двух пациентов – диагностирован клинически. Цитоз в среднем составил 232,5 кл/мкл, уровень белка – 0,94 г/л. МБТ в ликворе обнаружены у 14 пациентов (42%), в 3 случаях – методом бактериоскопии, в 6 – методом

посева и в 8 – с помощью ПЦР-диагностики. У 6 пациентов микобактерии ликвора обладали лекарственной устойчивостью к ПТП, у троих из них - МЛУ.

Диссеминированный туберкулез легких диагностирован у 20 пациентов (60%), милиарный – у четырех. ФКТ выявлен у 5 пациентов, очаговый и инфильтративный – у 4. Туберкулез легких сопровождался поражением плевры у 6 пациентов. Туберкулезный процесс характеризовался у каждого второго (n=15) пациента распадом легочной ткани и в 13 случаях бактериовыделением. МЛУ выявлена у 7 пациентов (54%).

Все пациенты получали противотуберкулезную, патогенетическую и симптоматическую терапию. АРВТ была назначена 6 больным. У всех пациентов констатировали смерть вследствие отека головного мозга. Средний срок пребывания составил 24 дня, у 12 (36%) летальный исход наступил в течение недели, у 5 – в течение суток.

По данным патологоанатомического вскрытия у всех пациентов определялись макроскопические изменения мягкой мозговой оболочки в виде утолщения, отека и помутнения, у 30 (90%) также были узелковые или очаговые изменения, у троих — фокусы казеозного некроза. При микроскопическом исследовании во всех случаях выявлено паретическое расширение сосудов мягкой мозговой оболочки, периваскулярный и перицеллюлярный отек, лимфогистиоцитарная инфильтрация. В 28 (85%) случаях при гистологическом исследовании в мягкой мозговой оболочке и в 7 – в веществе головного мозга выявлены очажки казеозного некроза, в 23 (70%) — по периферии были найдены единичные эпителиоидные гранулемы. При исследовании легочной ткани макроскопические изменения соответствовали клинической форме туберкулеза, при гистологическом исследовании в 30 случаях определялись преимущественно казеозно-некротические изменения со слабо выраженной клеточной реакцией. У 11 пациентов при вскрытии выявлено туберкулезное поражение селезенки и у троих — печени в виде участков казеозного некроза.

Выводы:

1. Причиной смерти всех больных послужил отек головного мозга вследствие выраженной токсико-аллергической реакции на массивную полиорганную туберкулезную инфекцию (мозговые оболочки, легкие, печень, селезенка, плевра) в условиях глубокой иммуносупрессии (количество CD4-лимфоцитов в среднем – 62 кл/мкл).

2. При патоморфологическом исследовании выявлено превалирование экссудативной реакции мозговых оболочек над очаговыми изменениями и угнетение Т-клеточной гранулематозной реакции (90%).

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ЛЕГОЧНОМ ОТДЕЛЕНИИ

Селюков Д.С.¹., Башева С.А.¹., Викторова И.Б.²

¹ГКУЗ КО «Новокузнецкий клинический противотуберкулезный
диспансер», ²НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк

Проблема распространения ВИЧ-инфекции в мире представляет в настоящее время одну из самых главных угроз безопасности человечества. Особенностью эпидемии ВИЧ-инфекции в России стало быстрое увеличение числа тяжелых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом и наличием тяжелых вторичных инфекций, самой частой из которых является туберкулез (ТБ). Кемеровская область в течение ряда лет занимает лидирующие позиции по темпам роста заболеваемости сочетанной патологией (ВИЧ/ТБ); так, доля больных с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных случаев ТБ в г. Новокузнецке к концу 2017 г. составляла 47,2%. Исходы лечения пациентов с ВИЧ/ТБ, к сожалению, неутешительны (смертельные исходы наблюдаются у 25-39% впервые выявленных больных с ВИЧ/ТБ).

Цель: провести анализ летальных исходов среди больных ВИЧ-инфекцией за 2016-2017 гг. в туберкулезном легочном отделении НКПТД (70 коек в 2016 г. и 75 – в 2017г.).

Материалы и методы исследования: за 2016 -2017 гг. в отделении были пролечены 676 больных, в том числе 302 – с ВИЧ-инфекцией (44.6%). Отмечен рост за год пациентов ВИЧ/ТБ с 39 до 50%.

Среди умерших в 2016 г. доля пациентов без ВИЧ-инфекции составила 19% (n=6), в 2017 г. - 95% (n=2). Число умерших от ВИЧ/ТБ выросло с 81% (n=25) до 95% (n=37). Пациенты с сочетанной инфекцией составили анализируемую группу (n=52).

Полученные результаты: среди умерших с ВИЧ-инфекцией мужчин было 72%, женщин – 28%. Пациенты были в возрасте от 25 до 64 лет (средний возраст составил 35,8 лет). Длительность пребывания в стационаре была от 1 до 126 (в среднем 29 койко/дней). Давность выявления ВИЧ-инфекции была от 1 до 17 лет. Впервые в ПТД ВИЧ диагностирована у 27,9%.

Сведения о CD4 были известны у 43 (62.3%) больных, медиана CD4 составила 59 кл./мкл (7 - 289 кл./мкл), у остальных сведения об уровне CD4 отсутствовали в связи с кратковременностью пребывания в стационаре, а также длительным референтным исследованием на ВИЧ-инфекцию у впервые диагностированных больных.

Пациенты с ТБ в анализируемой группе составили 76,5% (n=52), у остальных – 23,5% ТБ не было: они имели нетуберкулезные вторичные заболевания. Доля впервые

выявленных случаев ТБ среди умерших с ТБ была 94,2% (n=49), остальные наблюдались во 2А группе фтизиатрического диспансерного учета. Диссеминированный туберкулез легких диагностирован у 52 больных (100%). У 41 пациента (78,8%) имелись внеторакальные локализации ТБ. ТБ внутригрудных лимфатических узлов был у 69,5%, селезенки – у 65,2), менингит был у 52,2%, ТБ печени – у 47,8%, ТБ внутрибрюшных лимфатических узлов – у 34,8%, периферических лимфатических узлов – у 30,4%, почек – у 26,1%, кишечника – у 13,1%, ТБ поджелудочной железы – у 4,3%.

ТБ в фазе распада был у 17 (32,7%), с бактериовыделением – у 22 (42,3%) по мазку мокроты (ММ) и/или по посеву на питательные среды. У 36 человек была выявлена ДНК МБТ молекулярно-генетическим методом (69,2%).

Сведения о лекарственной устойчивости микобактерий (МБТ) имелись у 26 больных (50%). У 21 человека был выявлен маркер множественной лекарственной устойчивости – лекарственная устойчивость (ЛУ) к рифампицину (58,3%) молекулярно-генетическим методом. Всего случаи с МЛУ составили 85,6% (МГМ и ТЛУ на плотных питательных средах).

Большая часть больных 69,6% получали лечение по I режиму химиотерапии (для случаев лекарственно-чувствительного туберкулеза), 21,8% больных – лечение по IV режиму (для случаев с множественной лекарственной устойчивостью МБТ), 8,6% – лечение по индивидуализируемому режиму.

Другие заболевания: бактериальные пневмонии, пневмоцистные пневмонии (ПЦП), лимфома, токсоплазмоз и др. (без ТБ) были у 8 больных (11,7%). Сочетание ТБ и не ТБ было у 8 (11,7%). Это были: ТБ + ПЦП; ТБ + ПЦП + цитомегаловирусная инфекция; ТБ + бактериальный сепсис и др.

Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 18 человек (26,4%), но она не повлияла на исходы. Остальным АРВТ не была назначена в связи с кратковременностью пребывания в стационаре.

При аутопсии у 50 (96,2%) было подтверждено наличие ТБ. Расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов наблюдались в одном случае (3,8%), когда у пациента с клинико-рентгенологической картиной ТБ и обнаружением ДНК МБТ в мокроте при аутопсии была выявлена пневмоцистная пневмония в отсутствие аргументов в пользу активного ТБ.

Выводы:

- Летальность среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в туберкулезном легочном отделении в 2016-2017 гг. составила 22,5 %.

- Смертельные исходы в большинстве случаев наступали в первый месяц наблюдения, при низких показателях CD4 (медиана 59 кл./мкл), от генерализованного ТБ (74%), у 72% больных ВИЧ диагностирована до поступления в клинику фтизиатрии, причем 73,6% больных не получали АРВТ до момента госпитализации в ПТД.
- МЛУ среди умерших больных с ВИЧ/ТБ составила 81,0%.
- У 11,7% больных ВИЧ-инфекцией причиной смертельных исходов явились нетуберкулезные заболевания (лимфосаркома, пневмоцистная пневмония и цитомегаловирусная инфекция).
- Всё это позволяет говорить, что необходимо менять структуру противотуберкулезной службы в соответствии с Приказом МЗ РФ №932н (создавать на базе крупных ПТД фтизиопульмонологические центры с полноценными диагностическими отделениями и службами, специализированные отделения для больных с сочетанной инфекцией, отделения интенсивной и паллиативной терапии).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВИЧ-ТБ

Пушкарева Е.Ю., Колпакова Т.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза Минздрава России, ФГБОУ ВО НГМУ

Актуальность. В начале III тысячелетия ко-инфекция – туберкулёз и ВИЧ, приобретая черты эпидемии, становится глобальной медико-социальной проблемой.

Цель исследования. Провести анализ показателей доли больных туберкулёзом (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТВ/ВИЧ) в Сибирском Федеральном округе (СФО), Новосибирской области (НСО) и г. Новосибирске, а также изучить медико-социальные факторы ко-инфекции в сельских районах НСО и г. Новосибирске.

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась в два этапа. На первом проведён анализ данных годовых отчётов по форме №33 по СФО, НСО, г. Новосибирску за 2010 – 2016 годы. На втором, медико-социальном, – анализ данных 336 карт №263/у-ТВ персонального учёта больного ТВ/ВИЧ, из них 188 карт жителей НСО (I группа) и 148 – Новосибирска (II). Исследование ретроспективное, когортное, II группа – слепая выборка. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрических методов.

Результаты исследования. Доля больных ТВ/ВИЧ, взятых на учет в 2010 – 2016 гг. по СФО, увеличивается. Наиболее неблагополучными областями, перешагнувшими 30% рубеж, в 2016 году были - Кемеровская–33,4% и Иркутская–32,2%, наиболее благополучна республика Тыва –0,4%. НСО стремительно набирает темпы роста: от 3,3% в 2010г. до 24,2 в 2015 и 28% в 2016г. Лидирующими районами НСО по числу больных ТВ/ВИЧ являются Искитимский–80-92, Черепановский – 45 -63, Коченёвский - 41-62, ВАСХНИЛ - 71 (впервые представлены абсолютные значения контингентов на конец 2014 - 2015 гг). В Новосибирске к неблагоприятным районам по числу больных ТВ/ВИЧ за 2014 - 2016 гг. были: Ленинский - от 164 – 90 – 62, Кировский - от 146 – 102 – 98; Дзержинский - 158 – 112 – 93 (абсолютные значения контингентов представлены впервые). Причины роста ТВ/ВИЧ в СФО, НСО, значительные цифровые колебания в районах Новосибирска требуют изучения. Анализ медико-социальных характеристик больных с ТВ/ВИЧ показал преобладание мужчин (I группа – 78,2%, II – 83,1%) молодого возраста ($35 \pm 3,2$ лет), неработающих – свыше 80% в обеих группах, имевших судимость – 43% из I группы и 57% – из II ($p < 0,05$, $OR = 0,56$, $ХИ^2 = 6,82$). Независимо от места проживания до 80% пациентов были с нарко- и алкозависимостью, в 60% имели контакт с ТБ в местах лишения свободы. У жителей НСО одинаково часто, в 50% случаев,

туберкулёз был диагностирован как при обращении, так и при профосмотрах, у проживающих в городе – чаще при обращении – 67,6% ($P<0.05$). У пациентов I группы чаще диагностировался инфильтративный ТБ – 46,3%, во II-ой – диссеминированный ($p<0,05$, $OR=0,56$, $\chi^2=6,48$). Другие формы были единичными. Генерализованный ТБ диагностировался в группах одинаково часто – 23 - 26%. У ½ больных обеих групп было выявлено бактериовыделение, однако исследования на лекарственную устойчивость (ЛУ) были проведены лишь 20% пациентов, из них более чем в 80,0% случаев обнаружена ЛУ. Основным путём передачи ВИЧ-инфекции был парентеральный – 69,7%-75% по группам. Выявлено позднее обращение 2/3 пациентов I группы, через $10,6\pm1,3$ месяцев, в инфекционную службу и через $15\pm0,5$ месяцев ($p<0,05$) у половины больных II ($p<0,05$). При этом данные иммунологического обследования свидетельствовали об иммунодефиците: $CD4^+$ - $242,9\pm144,5$, II - $229,4\pm121,6$ по группам. В обеих группах чаще диагностировалась IVБ стадия ВИЧ-инфекции.

Заключение. Отмечается увеличение доли больных с ТБ/ВИЧ среди впервые выявленных как в СФО, так и в НСО и в г. Новосибирске. Выявлены неблагоприятные области по СФО, районы по НСО и городу Новосибирску. Причины роста ТБ/ВИЧ требуют дальнейшего изучения. Среди больных преобладают социально дезадаптированные мужчины молодого возраста. В НСО и Новосибирске чаще диагностируется инфильтративный, диссеминированный ТБ и генерализованные формы с ЛУ. Как правило, путь заражения – парентеральный, выявляется IVБ стадия ВИЧ-инфекции, характеризующаяся выраженным иммунодефицитом. Низкая приверженность к обследованию у пациентов, независимо от места проживания, является следствием особенностей их социального статуса. С целью раннего выявления ТБ/ВИЧ необходима совместная работа фтизиатрической и инфекционной служб по повышению приверженности пациентов к обследованию.

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С.В. Ситникова

г. Омск, КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4»

Цель исследования: определение путей повышения эффективности лечения туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, на основе выделения основных социальных, эпидемиологических, клинических, иммунологических предикторов неблагоприятного исхода.

Дизайн исследования. Для определения предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом было проведено открытое ретроспективное сравнительное исследование, в которое был включен 381 случай стационарного лечения, которые, в зависимости от исхода, были разделены на 2 группы: 1-я – 242 случая с неблагоприятным исходом курса стационарного лечения, 2-я – 139 случаев с благоприятным исходом. Критерии неблагоприятного исхода: сохранение бактериовыделения, отсутствие клинико-рентгенологической динамики, летальный исход, прогрессирование процесса. Критерии благоприятного исхода: прекращение бактериовыделения, положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Для определения путей повышения эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией проведено открытое проспективное когортное исследование, предполагавшее сравнительное изучение личностных особенностей пациентов с помощью стандартизированной тестовой методики - многофакторного личностного опросника Р. Кеттелла (с целью разработки основных направлений работы персонала по формированию приверженности к лечению) и оценку эффективности и безопасности применения препарата ферровир в комплексном лечении. Анализ полученных результатов проводили с помощью программ STATISTICA 6.0, Biostat, SPSS 20.0. Рассчитывали среднее (М), стандартную ошибку среднего (m), медиану (Me), интерквартильный интервал. При сравнении величин показателей в группах использовали χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса, точный тест Фишера, критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона; отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал.

Результаты исследования. Основными предикторами неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом были: двусторонняя локализация туберкулезного процесса (ОШ=2,807, ДИ 1,826-4,316), наличие распада легочной ткани (ОШ=4,252, ДИ 2,730-6,624), МЛУ МБТ (ОШ=3,997, ДИ 2,390-6,686), клинических признаков иммунодефицита (ОШ=1,851, ДИ 1,169-2,932), развернутой картины ВЭБ-инфекции (ОШ=3,366, ДИ=1,265-8,953), величина вирусной нагрузки более

100000 РНК-копий ВИЧ/мл (ОШ=1,201, ДИ 0,776-1,858), отсутствие АРВТ (ОШ=1,769, ДИ=1,084-2,886), преждевременное прекращение курса химиотерапии (ОШ=8,381, ДИ 4,851-14,479).

При оценке эффективности применения препарата ферровир в комплексном лечении установлено, что в группе больных, получавших препарат, наблюдалась более быстрая нормализация обменных процессов (увеличение содержания гемоглобина ($p<0,0001$), общего белка ($p=0,014$), уменьшение вирусной нагрузки ($p=0,028$), чаще отмечали положительную динамику рентгенологических изменений ($p=0,194$), выявлено меньше летальных исходов ($p=0,035$). Тестирование с использованием опросника Р. Кетелла показало, что больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом обладают менее развитым логическим мышлением и умственными способностями, слабым познавательным интересом, медленной обучаемостью, поэтому общение необходимо выстраивать на доступном уровне, не надеяться на стендовую информацию, буклеты, проводить устные разъяснительные беседы. У пациентов с ВИЧ-туберкулез практически отсутствовали признаки нахождения в стрессовой ситуации, стресс проявлялся у них как депрессивное состояние. Одна из задач медицинского персонала состояла в том, чтобы предупредить у пациента развитие депрессии. Способы реализации данной задачи могут быть различны – установление доверительных отношений между пациентом и медицинским персоналом, с помощью разъяснительных бесед, убеждений, мотивирование пациента на выздоровление. Для предупреждения дальнейшего возможного изменения свойств личности больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией необходимо обеспечить постоянный патронаж госпитального психолога с обязательным тестированием для определения личностных особенностей пациента и квалифицированной оценкой его результатов – при поступлении в стационар и в дальнейшем, на протяжении всего курса лечения – проведение регулярных сеансов индивидуальной и групповой (малыми группами, с учетом личностных особенностей и образовательного ценза пациента) психотерапии, направленных на повышение приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций.

Выводы. Применение ферровира у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом способствует улучшению общего состояния пациента, нормализации обменных процессов (увеличению содержания гемоглобина, общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, числа летальных исходов, что дает возможность рекомендовать назначение курса препарата у пациентов, имеющих средний или высокий риск неблагоприятного исхода, особенно – в период до начала антиретровирусной терапии. Для формирования приверженности пациента к выполнению рекомендаций врача необходимо обеспечить постоянный патронаж госпитального психолога с обязательным тестированием

при поступлении в стационар, разработкой, на его основе, индивидуальной программы психологической коррекции и рекомендаций медицинскому персоналу по работе с данной категорией больных.

БИОПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

Т.В. Пьянзова

Кемерово, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования: оценить потребность в паллиативной помощи пациентам с тяжелыми формами туберкулеза (ТБ) при различном ВИЧ-статусе.

Материал и методы исследования. Объектом исследования ретроспективного когортного исследования стали умершие пациенты, зарегистрированные для лечения туберкулеза в период с 2010 по 2014гг в Кемеровской области. На втором этапе – в исследование включены пациенты, находившихся в стационаре в тяжелом состоянии или средней степени тяжести.

Таблица 1. Характеристика объекта исследования

Этапы	Количество пациентов всего	Разделение на группы	Количество пациентов в группах	Объем данных
1-й этап	774	ТБ	569	Данные базы «Мониторинг», содержащиеся в извещении (расширенная 089/у учетная форма) и ТБ-01/у.
		ТБ/ВИЧ	205	
2-й этап	73	ТБ	28	Анкетирование, специальные опросники: шкала Carlson по оценке уровня коморбидности, визуальная аналоговая шкала (Visual Analog Scale, VAS) для оценки хронического болевого синдрома, шкала PULSES Profile для диагностики функционального дефицита, краткая шкала оценки нейрокогнитивного статуса (MMSE).
		ТБ/ВИЧ	45	

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA-6.0, электронных таблиц MSExcel 2007, применялись корреляционный анализ, расчет отношения шансов (ОШ), доверительный интервал (ДИ), хи-квадрат Пирсона (χ^2). Сравнение с сроков выживаемости в группах в сравниваемых группах осуществлялся с помощью лог-рангового критерия.

Результаты исследования. Средний возраст у пациентов ТБ/ВИЧ был меньше почти на 10 лет по сравнению с группой ТБ. При изучении социального состава больных обнаружено

большее количество работающих во 2-ой группе – 18,5%, против 2,8% (ОШ 7,8; 95% ДИ 4,3-14,5; $\chi^2=57,4$), а пенсионеров (ОШ 24,3; 95% ДИ 5,9-99,4 $\chi^2=41,0$) и инвалидов (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,25-5,7) в 1-ой. Подавляющее большинство умерших от ВИЧ-инфекции являлись активными потребителями инъекционных наркотиков (ПИН) – 79%, против 7% - 2-ой группы (ОШ 49,8; 95% ДИ 31,3-50,1), а у 42,5% пациентов 1-ой группы на момент установления диагноза регистрировался синдром зависимости от алкоголя (ОШ=4,15; 95% ДИ 2,7-6,3). Ранее в местах лишения свободы (МЛС) находились 25,4% пациентов 2-й группы и лишь 8,4% - 1-ой (ОШ=3,7; 95% ДИ 2,4- 5,7). Распад легочной ткани встречался в 1-ой группе значительно чаще, чем во 2-ой (78,9% против 35,1%), при этом, не выявлены различия в частоте выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) бактериоскопическими методами в противотуберкулезном учреждении (ОШ=1,0; 95% ДИ 0,7-1,4). В 40% случаев у пациентов 2-ой группы бактериовыделение выявлялось в учреждении первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), что было гораздо чаще, чем в 1-ой группе – 16,5% (ОШ=3,4; 95%; ДИ 2,4-4,8), различий по бактериовыделению при обследовании в противотуберкулезном учреждении не выявлено. Множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (МЛУ) достоверно преобладала в группе ТБ/ВИЧ – 63,9% против 52,4% у пациентов без ВИЧ-инфекции (ОШ=2,1; 95% ДИ 1,0-4,4).

Средний индекс коморбидности Charlson в группе ТБ оставил 2,7 баллов, тогда как в группе ТБ/ВИЧ - 7,2. Большинство пациентов с ТБ/ВИЧ (53,4%) отмечали, что у них нет близких, которые о них заботятся, но при этом оценка отношения медицинского персонала была очень высокой (в среднем 4,75 балла). Выявлены нарушения нейрокогнитивных функций преобладающее в группе ТБ/ВИЧ – 64,5%. По профилю интегральных функциональных нарушений значимых различий между группами не выявлено. Клинические симптомы у больных тяжелыми формами туберкулеза при различном ВИЧ-статусе приведены на рисунке. Выявлены различия по распространённости желудочной и кишечной диспепсии, озноба и одышки.

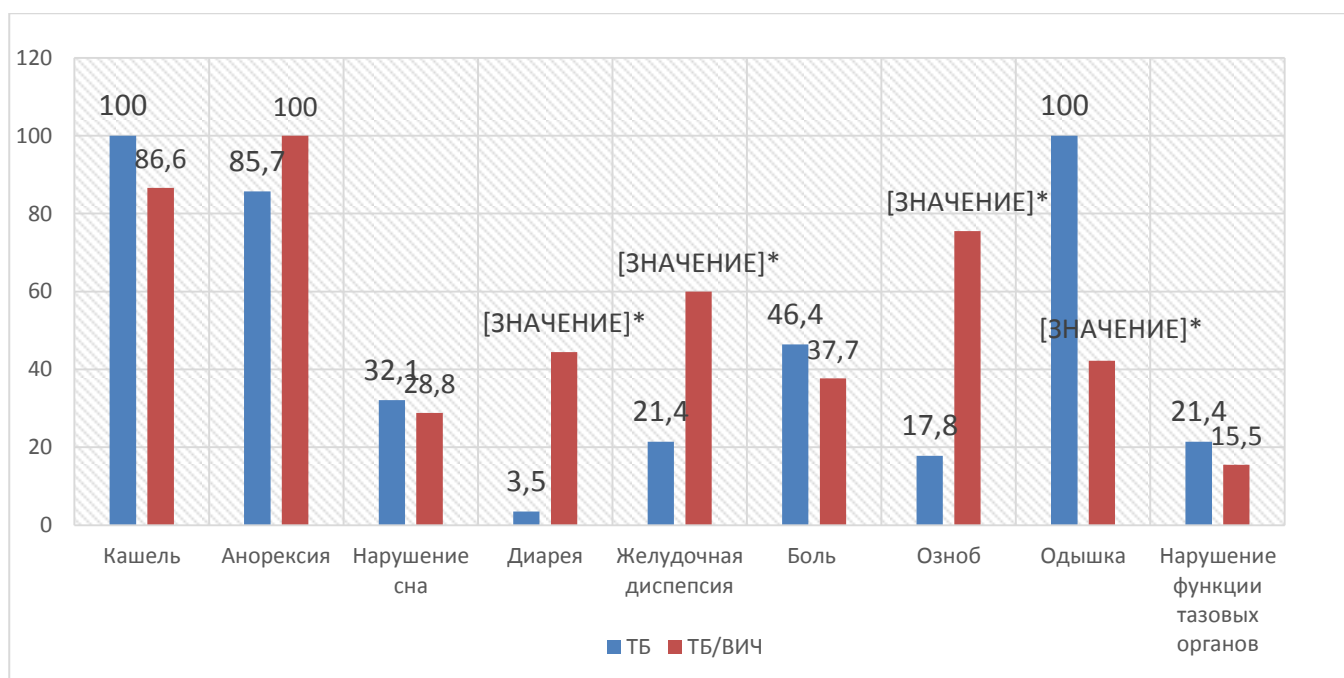


Рис. Клинические проявления у больных тяжелыми формами туберкулеза

Выводы.

1. Происходит стабильное ежегодное снижение смертности от ТБ, в то же время, возрастает число больных ТБ, умерших от ВИЧ-инфекции, обладающих иными социальными и клиническими характеристиками, чем «традиционные» пациенты фтизиатрического профиля.
2. Больные тяжелыми формами туберкулеза обеих групп имеют потребность в паллиативной помощи, поскольку зафиксирован функциональный дефицит, широкий симптомокомплекс, а также – высокий уровень коморбидности.
3. Выявленные нейрокогнитивные нарушения являются распространенными состояниями у тяжелых пациентов противотуберкулезного стационара и преобладают в группе сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекции, при этом в их микросоциальном окружении в половине случаев отсутствуют люди, которые могли бы принимать участие в уходе и психологической поддержке.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМИ БОЛЕЗНЯМИ

М.А. Романова

*ФГБОУ ВО Омский медицинский государственный университет, кафедра фтизиатрии и
фтизиохирургии, город Омск*

Цель. Оценка возникновения туберкулеза у детей с наличием соматических и/ или инфекционных заболеваний, для оптимизации выявления туберкулеза на уровне первичного звена.

Дизайн исследования. Представлены материалы 1165 детей за период с 2001 по 2015 гг., в возрасте от 0 до 14 лет с активным туберкулёзом и сопутствующей патологией. По социальному статусу семьи сформированы: 1-я группа - дети из социально-дезадаптированных семей (n=606), 2-я группа – дети из социопатических семей (n=151), 3-я группа – дети из социально-сохранных семей (n=408). Статистический анализ выполнен при помощи программы «Statistica». Для определения связи качественных показателей использован критерий Пирсона χ^2 . Модели прогноза разработаны путем проведения логистического регрессионного анализа.

Результаты. Туберкулез органов дыхания встречался часто у детей всех групп: у 550 детей (90,8%) 1-й группы, у 138 детей (91,4%) 2-й группы, и у 330 детей (80,9%) 3-й группы ($\chi^2=24,101$, $p=0,025$). Внелегочный туберкулез наиболее распространён у детей 3-й группы (40 детей-9,8%) и реже встречается в 1-й (30 детей-5%) и 2-й (3 детей-2%) ($\chi^2=15,188$, $p=0,000$). Генерализация специфического процесса так же чаще возникала у детей 3-й группы (38 детей-9,3%) и реже 1-й (25 детей-4,1%) и 2-й (10 детей-6,6%) групп ($\chi^2=11,213$, $p=0,004$).

Сопутствующая патология чаще возникала у детей из социально-дезадаптированных (527 детей-87%) и социопатических (132 ребёнка-87,4%) семей и реже из социально-сохранных (309 детей-75,7%) ($\chi^2=24,192$, $p=0,000$). Большая доля инфекционных и паразитарных болезней приходилась на детей из социально-дезадаптированных (203 ребёнка-33,5%) и социопатических (56 детей-37,1%) семей, меньшая - на детей из социально-сохранных (83 ребёнка-20,3%) семей ($\chi^2=25,346$, $p=0,000$). Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани характерны для детей 1-й группы (185 детей-30,5%) и реже встречались во 2-й (37 детей-24,5%) и 3-й (94 ребёнка-23%) группах ($\chi^2=7,521$, $p=0,023$). Патология органов дыхания встречалась у детей 2-й группы (15 детей-9,9%) чаще, чем у детей 1-й (31 ребёнок-5,1%), 3-й (18 детей-4,4%) групп ($\chi^2=6,821$, $p=0,033$). Со стороны нервной системы и психической сферы отклонения более свойственны детям 2-й группы (52 ребёнка-34,4%), чем 1-й (121 ребёнок-20%) и 3-й (68 детей-16,7%) групп ($\chi^2=21,611$,

$p=0,000$). Болезни системы кровообращения незначимо превалировали у детей 1-й (161 ребёнок-27,6%) и 2-й (38 детей-25,2%) групп и реже встречались у детей 3-й группы (92 ребёнка-22,5%) ($\chi^2=3,230$, $p=0,199$). Заболевания системы пищеварения не зависели от социального статуса семьи и встречались в 1-й группе у 40 детей (6,6%), во 2-й - у 9 детей (6%) и в 3-й - у 30 детей (7,4%) ($\chi^2=0,403$, $p=0,817$). Болезни системы кровообращения, эндокринной и мочеполовой системы, кожи, глаз, возникновение анемии в группах значимых различий не имели. Только у детей из социально сохранных и социально-дезадаптированных семей зафиксированы болезни уха ($\chi^2=2,675$, $p=0,102$), новообразования ($\chi^2=0,007$, $p=0,934$), травмы и последствия других внешних причин ($\chi^2=0,328$, $p=0,567$).

Логистическая регрессия для детей из социально сохранных семей:

$$Y = -0,03 \cdot X_1 - 0,02 \cdot X_2 + 0,1 \cdot X_3 - 0,04 \cdot X_4 - 0,1 \cdot X_5 - 0,06 \cdot X_6 - 0,02 \cdot X_7 + 0,07 \cdot X_8 + 0,05 \cdot X_9 + 0,15 \cdot X_{10} - 0,08 \cdot X_n - 0,1 \cdot X_{12}$$

где $X_1 \dots X_{12}$ – исследуемые признаки (факторы риска), преобразованные в количественные значения, регрессионные коэффициенты представляют собой натуральные логарифмы отношения шансов для каждого из представленных факторов риска.

Уравнение логистической регрессии для детей из социально-дезадаптированных семей:

$$Y = 0,08 \cdot X_1 - 0,04 \cdot X_2 - 0,07 \cdot X_3 - 0,08 \cdot X_4 + 0,127 \cdot X_5 + 0,03 \cdot X_6 - 0,03 \cdot X_7 - 0,09 \cdot X_8 - 0,05 \cdot X_9 - 0,16 \cdot X_{10} + 0,07 \cdot X_n + 0,026 \cdot X_{12}$$

уравнение логистической регрессии для детей из социопатических семей:

$$Y = -0,07 \cdot X_1 + 0,08 \cdot X_2 - 0,02 \cdot X_3 + 0,155 \cdot X_4 - 0,05 \cdot X_5 + 0,037 \cdot X_6 + 0,65 \cdot X_7 + 0,029 \cdot X_8 + 0,014 \cdot X_9 + 0,26 \cdot X_{10} + 0,003 \cdot X_n + 0,119 \cdot X_{12}$$

Выводы. Дети из социально сохранных семей более подвержены развитию генерализованных и внелегочных форм туберкулёза, что свидетельствует о нежелании родителей своевременно обращаться за фтизиатрической помощью, не признавая факт специфического заболевания у своего ребёнка. Сопутствующая туберкулёзу патология свойственна детям из социально неблагополучных семей и одинаково характерна, как для детей из социально-дезадаптированных, так и из социопатических семей. При этом инфекционную патологию, болезни нервной и дыхательной систем чаще имели именно дети из социопатических семей. Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани более свойственны детям из социально-дезадаптированных семей. Предложенные модели могут быть рекомендованы для предположительной оценки возникновения туберкулеза у детей с наличием соматических и/или инфекционных заболеваний. Что может быть использовано на уровне первичного звена педиатрами и фтизиатрами.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА У БОЛЬНЫХ МЛУ ТБ ПОСЛЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А.С. Аллилуев^{1,3}, О.В. Филинюк¹, Ю.В. Кистенев^{1,2}, Д.А. Вражнов², О.Б. Сироткина³

¹ *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет Министерства
Здравоохранения Российской Федерации», г. Томск*

² *ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный
университет», г. Томск*

³ *ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск*

Актуальность

В настоящее время во всем мире, в том числе и в РФ, сохраняется тенденция к глобальному увеличению множественно лекарственно устойчивого туберкулеза (МЛУ ТБ). В свою очередь стоит отметить, что крайне высока доля больных МЛУ ТБ среди рецидивов заболевания (новые случаи 27%, ранее леченые случаи 65%). Наблюдающееся снижение распространенности туберкулеза имеет отношение в основном к случаям заболевания без множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Ожидается в будущем преобладание больных с МЛУ МБТ в структуре состоящих на учете бактериовыделителей, что не может не оказать негативного влияния на эффективность лечения, эпидемиологические тенденции показателей и на дальнейшую стратегию ликвидации туберкулеза, провозглашенную ВОЗ.

По данным последнего отчета ВОЗ (2017) эффективность лечения больных МЛУ ТБ в РФ составляет 51%. Кроме того среди эффективно пролеченных наблюдается высокая доля рецидивов. Высокий уровень рецидивов имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и большое экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже.

Причины рецидивов остаются недостаточно изученными. Противоречивые взгляды ученых сохраняются: одни авторы отводят приоритетному значению в реактивации туберкулеза сопутствующим заболеваниям, другие отдают предпочтение наличию больших остаточных изменений в легких, также многие клиницисты обращают внимание на неполноценность основного курса химиотерапии на первом этапе лечения.

Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения факторов риска развития рецидива МЛУ ТБ с целью их раннего прогнозирования и предотвращения развития.

Цель исследования

Выявить приоритетные медико-социальные причины, ведущие к развитию рецидива после успешного завершения химиотерапии у больных МЛУ ТБ.

Дизайн исследования

Ретроспективный когортный анализ данных больных МЛУ ТБ после эффективной химиотерапии заболевания. Объектом исследования выступают пациенты с МЛУ ТБ, с диагнозом, верифицированным до начала лечения культуральными (посев на плотные среды) и молекулярно-генетическими методами, получавшие терапию по IV режиму химиотерапии с января 2009 по декабрь 2011 года, в зависимости от исхода химиотерапии. Материалом является медицинская документация: амбулаторная карта, история болезни, контрольные карты лечения случая туберкулеза, регистрационная карта больного туберкулезом, журналы микроскопии и бактериологических посевов, бактериограммы. Данные форм ФСН №33, №8, формы 2-ТБ, 7-ТБ, 8-ТБ, 10-ТБ, формы ЕСН ВР-5МЛУ. Выделены 2 группы исследования: основная (пациенты, у которых наступил рецидив заболевания после успешной химиотерапии МЛУ ТБ) и группа сравнения (пациенты с исходом «излечен», в постлечебном наблюдении не развили рецидив заболевания).

Результаты

Для анализа данных о рецидивах пациентов с туберкулезом было принято решение использовать методы машинного обучения. Данный класс математических методов позволяет выделить скрытые структуры и связи в данных большой размерности, визуализировать которые затруднительно.

В данной работе представлен предварительный анализ данных 346 эффективно пролеченных пациентов с МЛУ ТБ, взятых на лечение в 2009-2011 гг., из которых 35 пациентов развили рецидив заболевания. В обозначенной группе пациентов были обнаружены внутренние закономерности, позволяющие выделить их в отдельный класс для решения поставленной задачи. Создана математическая модель пациента в виде бинарного вектора признаков («0» или «1», «да» или «нет» для каждого признака).

Результаты специальной визуализации многомерных данных при проецировании показывают, что часть векторов оказываются достаточно близко и образуют одну группу. Пациенты с рецидивами, большая часть, находятся вне группы.

Выводы

На основании анализа данных можно сделать предварительный вывод, о существовании зависимости между выбранными признаками пациентов и случаями рецидивов.

Дальнейший анализ данных предполагает выделение значимых признаков и более тонкая классификация векторов признаков, с целью разделить оказавшиеся близко случаи здоровых и рецидивов.

По итогам исследования будут существенно дополнены и отражены в литературе знания о причинах развития рецидивов, как феномене, после эффективного лечения, а также внедрен метод прогнозирования рецидива у эффективно пролеченных больных МЛУ ТБ.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ РЕЗЕРВНОГО РЯДА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

Н.С. Белоусова

ГБУЗ КО Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Кемерово, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения препарата Легалон® (70 и 140 мг силимарина) в предупреждении токсических побочных действий противотуберкулезных препаратов (ПТП) у пациентов при множественной и широкой лекарственной устойчивости туберкулеза (МЛУ/ШЛУ-МБТ) с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Пациенты и методы. В исследование включены 96 пациентов с впервые выявленным туберкулезе органов дыхания с МЛУ/ШЛУ-МБТ и НАСГ, средний возраст пациентов $54,3 \pm 3,2$ лет. Всем пациентам назначены ПТП резервного ряда. В группе А (основная) – 54 пациента, которые получали 6-недельный курс препарата Легалон® по 140 мг 3 раза в день с последующим переходом на 70 мг 3 раза в день 3 месяца. В группе В (сравнения) 42 пациента, где прием гепатопротекторов не проводился.

Результаты. У 40 (74%) пациентов группы А, купировался диспепсический и астеновегетативный синдромы, наблюдалось уменьшение гепатомегалии. Со стороны биохимических показателей наблюдалась тенденция к нормализации АЛТ и АСТ через 12 нед лечения, у больных в группе А понизились уровни: АЛТ – в среднем с 1,64 (до лечения) до 0,36 ммоль/ч.л., АСТ – с 1,26 до 0,36 ммоль/ч.л., ЩФ – в среднем с 3,1 до 1,7 ммоль/ч.л. ($p < 0,05$). У пациентов с повышенным уровнем билирубина (в среднем до 34 мкмоль/л) наблюдалось его существенное снижение – в среднем до 16 мкмоль/л. В группе А наблюдалась нормализация холестеринанового обмена: снижались уровни общего холестерина – с 6,9 до 4,8 ммоль/л, β -липопротеидов – с 68 до 50 ед., хотя уровень триглицеридов в среднем снижался незначительно – с 3,34 до 2,32 ммоль/л, ЛПНП – с 4,62 до 3,12 ммоль/л ($p < 0,05$). Нормализовался углеводный обмен, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови у этих пациентов в среднем с 7,8 до 5,4 ммоль/л ($p < 0,05$). В группе А значительно чаще регистрировалась частота случаев улучшения (снижение) индекса NAFLD fibrosis score – 29% против 2% в группе сравнения. Отмечена тенденция к нарастанию индекса NAFLD fibrosis score при приеме ПХТ у 75% пациентов с НАСГ в группе сравнения. Частота отмены химиотерапии ПТП резервного ряда за 3 месяца в связи с побочными явлениями в основной группе составила 4(2%), в контрольной группе 39(96%) ($p < 0,005$). В контрольной группе увеличивались сроки лечения на 21 к. д. на 1 пациента ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты доказывают важность приема препарата Легалон® с первых дней начала полихимиотерапии (ПХТ) для профилактики и купирования побочных эффектов, плохой переносимости, а также отмены или замены ПТП 2-го ряда и уменьшение сроков лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, противотуберкулезная терапия, противотуберкулезные препараты, расторопша пятнистая

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ХОБЛ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.Л. Кравец¹, А.Л. Ханин²

ГКУЗ КО ППТД, г.Прокопьевск¹, НГИУВ-филиал ФГБОУ ДОПО РМАНПО, МЗ РФ²,

Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и туберкулез (ТБ) – заболевания, приводящие к значительному медицинскому, экономическому и социальному ущербу. Сочетание этих заболеваний, диагностика и лечение ХОБЛ у больных ТБ остается во многом не исследованной проблемой.

Цель работы: выяснить распространенность ХОБЛ у больных впервые выявленным ТБ легких. Разработать алгоритм диагностики ХОБЛ, позволяющий отличить это заболевание от других процессов, проявляющихся бронхо-обструктивным синдромом (БОС) у пациентов ТБ органов дыхания.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено по протоколу программы GARD в России. Анкетирование проводилось с использованием валидированного опросника ВОЗ (Burden of major Respiratory Diseases Who Survey). Анкетировано 123 человека с доказанным ТБ легких. Всем пациентам, наряду с общепринятым комплексом обследования, в фтизиатрической клинике выполнялась спирометрия. Первая группа – пациенты, имеющие обструктивные нарушения вентиляции ($n=53$) по подсчитанному показателю: модифицированный индекс Тиффно $\leq 70\%$. Вторая – пациенты, не имеющие обструктивных нарушений вентиляции ($n=70$).

Результаты. Пациенты были в возрасте от 18 до 73 лет. В первой группе мужчин было - 34 (64,1%), женщин - 19 (35,9%), средний возраст мужчин (М) – $42,2 \pm 12,3$ лет, женщин – $40,8 \pm 11,3$ лет. Во второй группе мужчин было 54 (77,1%), женщин (Ж) – 16 (22,9%), средний возраст – $38,9 \pm 10,9$ и $35 \pm 12,1$ лет соответственно. У пациентов первой группы преобладали хронические формы ТБ: хронический диссеминированный, цирротический, ФКТ (фиброзно-кавернозный туберкулез) (18,8%, 11,3%; 11,3% соответственно); во второй – 1,4, 15,4 и 1,4% соответственно. Во второй группе были преимущественно больные с впервые выявленным ТБ: инфильтративный – 34,3%, диссеминированный – 23%; в первой – 16,9%, 15,1% соответственно. Бактериовыделение (всеми методами) было у 83,9%, и 62,9%; МЛУ (множественная лекарственная устойчивость) у 47,8 и 20% пациентов ТБ первой и второй групп (соответственно).

Кашель был у 73,5% пациентов первой, и 37,1% второй групп ($\chi^2=8,611$; $p=0,045$). Свистящее дыхание или хрипы были у 84,9% и 25,7% пациентов ($\chi^2=10,274$; $p=0,036$) соответственно. Отделение мокроты у 73,5% пациентов первой и 37,1% второй группы ($\chi^2=9,167$; $p=0,057$), одышка - 88,7% и 41,4% пациентов соответственно ($\chi^2=3,758$; $p=0,440$). Наиболее выражена респираторная симптоматика была у пациентов ТБ с БОС (индекс Тиффно $\leq 70\%$).

Как в первой, так и во второй группе имелись факторы риска развития обструктивных нарушений вентиляции. В первой группе курили 98,1 % пациентов (64,2% - М и 35,8% - Ж), индекс пачка/лет (ИПЛ) более 20 был у 58,5%. Во второй группе курили - 84,2% (77,1% - М, и 24,3% - Ж), при этом ИПЛ более 20 – у 24,3%.

В первой группе (n -53) по постбронходилатационному ОФВ₁ у 84,9% больных была средняя и тяжелая степень обструкции, а у 15,1% - крайне тяжелая. Поскольку все пациенты начали курить задолго до заболевания ТБ, у них не было других обструктивных заболеваний (БА, бронхоэктатической болезни и др.) причиной обструктивных нарушений признана ХОБЛ.

Во второй группе индекс Тиффно был больше 70%, но при этом легкая степень обструкции по ОФВ₁ была у – 18,6%, средняя ($50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$) у 55,7%, тяжелая ($30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$) - у 11,4%, что могло быть связано с хроническим бронхитом, параспецифическим отеком бронхов и др. причинами.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм диагностики ХОБЛ у пациентов с туберкулезом органов дыхания. Суть заключается в том, что при наличии респираторных симптомов, характерных, как для ТБ, так и ХОБЛ, обязательно выполняется спирометрия. У пациентов, имеющих, модифицированный индекс Тиффно $\leq 70\%$ выясняются детали: если респираторная симптоматика и факторы риска ХОБЛ (курение, профессиональные вредности) появились до выявления ТБ, и при дополнительном обследовании (ФБС, пробы на обратимость бронхиальной обструкции, отсутствие в анамнезе БА, других заболеваний, проявляющихся БОС) - диагностируется ХОБЛ. Далее устанавливается степень тяжести и категория пациента с ХОБЛ: А,В,С, D (исследование САТ, MRs, ОФВ₁) и подбирается соответствующее современным стандартам терапии ХОБЛ лечение.

Выводы:

1. Международный валидированный опросник (GARD в России) может быть использован в клинике фтизиатрии для выявления распространенности респираторных симптомов и факторов риска ХОБЛ у пациентов с туберкулезом органов дыхания.

2. Среди пациентов с легочным туберкулезом ХОБЛ по критериям GOLD выявлена у 43,0% больных, причем у 84,9% из них была средняя и тяжелая степень обструкции, а у 15,1% - крайне тяжелая стадия болезни.

3. Для диагностики ХОБЛ у больных ТБ разработан алгоритм, позволяющий дифференцировать ХОБЛ с другими причинами БОС у больных туберкулезом органов дыхания.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖВЕДОМСТВЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В КОНТРОЛЕ НАД ТУБЕРКУЛЕЗОМ В КУЗБАССЕ

С.В.Саранчина, И.Ф.Копылова

*г.Кемерово, Кемеровский областной клинический противотуберкулезный диспансер,
Кемеровский государственный медицинский университет*

Актуальность исследования Социальный характер заболевания туберкулезом обуславливает необходимость межведомственного подхода к проблеме.

Цель исследования – повышение эффективности противотуберкулезных мероприятий на основе совершенствования межведомственного взаимодействия с Федеральной службой исполнения наказаний и Управлением федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Дизайн исследования включает в себя анализ эпидситуации по туберкулезу в Кузбассе, разработку методов межведомственного взаимодействия и их внедрения, изучение эффективности методов межведомственного взаимодействия. Исследование проведено на базе противотуберкулезных диспансеров и учреждений здравоохранения общей лечебной сети Кузбасса. Период исследования - 2010-2017 гг. Источниками информации явились медицинская документация - электронная база персональных данных о прибывших из мест лишения больных туберкулезом и отчеты Федеральной службой исполнения наказаний и Кемеровского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Microsoft Excel, достоверность определялась по критерию Стьюдента.

Результаты. В Кемеровской области принят и постоянно обновляется план мероприятий по преемственности в противотуберкулезной работе между пенитенциарным и гражданским секторами здравоохранения. Разработан и внедрен проект «Координация» - система передачи списков планирующихся к освобождению больных туберкулезом с указанием их места жительства для посещения фтизиатром, информация о фактически освободившихся лицах, а также методика подготовки к освобождению заключенных с целью формирования у них мотивации к продолжению лечения у фтизиатра после освобождения. В результате доля больных туберкулезом, привлеченных на диспансерный учет у фтизиатра после освобождения выросла с 61% в 2010 г. до 71,8% в 2016 г.

С 2007 года фтизиатрами совместно с областным медицинским информационно-аналитическим центром разработана и внедрена информационная система «Флюорография» для учета и планирования профилактических флюороосмотров населения области с

выделением медицинских и социальных групп риска, обязательных для обследования контингентов во всех учреждениях здравоохранения региона. В 2010 году разработана и внедрена новая организационная форма работы – передача списков здоровых лиц, освободившихся из заключения и вставших на учет в органах полиции, в учреждения здравоохранения общей лечебной сети. Данная мера регламентирована «Планом межведомственных мероприятий по обеспечению взаимодействия и преемственности по выявлению и предупреждению распространения туберкулеза, оказанию помощи больным туберкулезом на территории Кемеровской области», принятом в 2010г. Фтизиатры координируют передачу данной информации. Благодаря внедрению данной организационной технологии удалось сформировать социальные группы риска по туберкулезу в учреждениях здравоохранения, повысить охват освободившихся из заключения профилактическими флюоросмотрами 57,6% до 78,8%. В 2014 г. только 33% освободившихся из заключения наблюдались в группе риска по туберкулезу в течение 2 лет, а 67% прерывали диспансерное наблюдение ранее. В 2016 г. доля лиц, наблюдавшихся в течение 2 лет увеличилась до 62%. В 2017 г. разработан проект соглашения между Кемеровским областным клиническим противотуберкулезный диспансером и Федеральной службой исполнения наказаний, предусматривающий сокращение маршрута госпитализации больных туберкулезом после освобождения из заключения, при необходимости транспортировку бактериовыделителей в стационары.

При взаимодействии с управлением Роспотребнадзора в 2009 году в Кузбассе созданы 10 межрайонных дезинфекционных станций для проведения заключительной дезинфекции в очагах туберкулеза, включая камерную обработку. Разработана схема взаимодействия фтизиатров, дезинфекционных станций и управления Роспотребнадзора. Благодаря данному мероприятию достигнута более полная и качественная обработка очагов туберкулеза, вследствие чего снизилась заболеваемость контактных лиц с больными туберкулезом в 2 раза с 940,1 на 100 тысяч лиц данной категории до 457,5.

Заключение. Внедрение новых организационных технологий межведомственного взаимодействия в контроле над туберкулезом в Кузбассе обеспечило рост в динамике с 2010 по 2016 годы доли лиц, привлеченных на диспансерный учет у фтизиатра после освобождения из заключения с 61% до 71,8%, рост охвата профилактическими флюоросмотрами здоровых лиц, освободившихся из заключения с 57,6% до 78,8%, снижение заболеваемости туберкулезом среди контактных лиц с 940,1 на 100 тысяч лиц данной категории до 457,5.

О повышении эффективности противотуберкулезных мероприятий в целом свидетельствует снижение смертности от туберкулеза на 45% с 31,3 на 100 тысяч населения в 2010 г. до 17,4 в 2016 г.

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВНЕЛЕГОЧНОМУ ТУБЕРКУЛЁЗУ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН ЗА 2000-2016 ГОДЫ

Закирова К. А. Мерганов М. М., Махмудова П.У., Махмудова Р.У.

Введение. Туберкулез остается одной из важнейших проблем современности. Истинная заболеваемость внелегочным туберкулезом не известна, что не позволяет с достоверностью прогнозировать потребность территорий в специалистах, койках, обеспечении медикаментами.

Цель исследования: изучить динамику заболеваемости и ее структуру в эпидемически напряженном регионе (республика Таджикистан).

Материал и методы. Проанализированы статистические отчеты республики Таджикистан в целом и по районам республиканского подчинения: Хатлонская и Согдийская области и Горно-Бадахшанская Автономная область за 2000, 2005, 2010, 2014, 2015 и 2016 годы; оценивались суммарная заболеваемость внелегочным туберкулезом и ее структура.

Результаты. По республике Таджикистан в целом заболеваемость внелёгочными формами туберкулёза за анализируемый период колебалась от 6,7 до 11,2 случаев на 100 тыс. населения. Число заболевших внелегочным туберкулезом в Таджикистане с 2000 по 2010 годы неуклонно росло (с 412 до 837 человек, более чем в два раза). К 2016 году число таких пациентов сократилось до 665. В структуре заболеваемости тройку лидеров составляют туберкулезный плеврит, костно-суставной и лимфоузелистый туберкулез. В последние годы увеличилась доля мочеполювого туберкулеза и туберкулеза прочих локализаций, преимущественно абдоминального.

Выводы. Проблема внелегочного туберкулеза в Таджикистане стоит остро, а ее решение нам видится в оснащении лабораторий в районах Республики, специализированным диагностическим оборудованием и в подготовке высококвалифицированных медицинских кадров.