

Фтизиатрия — туберкулез органов дыхания

Фтизиатрия — внелегочный туберкулез

Туберкулез у детей и подростков

Пульмонология

Анестезия, реанимация и интенсивная терапия

Бактериология

Лучевая диагностика

Клиническая лабораторная диагностика

Эпидемиология

Управление и организация медицинской помощи

Информационные технологии

Туберкулез и ВИЧ

Оглавление

ФТИЗИАТРИЯ – ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	3
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.....	3
ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ.....	5
ПРЕЦИЗИОННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 1318- НМ ИТТРИЙ-АЛЛЮМИНИЙ-ГРАНАТ НИОДИМОВОГО ЛАЗЕРА LІМАХ-120. АНАЛИЗ 32 СЛУЧАЕВ.....	7
РЕЗУЛЬТАТЫ КОЖНОЙ ГЗТ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У ВЗРОСЛЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ....	22
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА.....	34
ВОЗМОЖНОСТИ И МЕСТО КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПСОАС-АБСЦЕССОВ ...	34
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ.....	43
СЛУЧАЙ ТРАХЕОБРОНХОПАТИИ У МУЖЧИНЫ 45 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	43
ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ II СТАДИИ.....	51
КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	81
ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ТУБЕРКУЛЕЗУ.....	81
УПРАВЛЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	90
РАСЧЕТ ПОТРЕБНОСТЕЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С КОНКУРИРУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СУБЪЕКТЕ ФЕДЕРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	90
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ В ТЕРРИТОРИЯХ.....	107
ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	112
АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА.....	112
ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ПЕТРИФИКАТОВ ВО ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ И ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ.....	131

ФТИЗИАТРИЯ – ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Цель исследования. Прогнозирование возникновения побочных реакций (ПР) при I режиме химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом.

Материалы и методы. У 214 человек в возрасте 18-67 лет, получавших первый режим химиотерапии (ХТ), проведен анализ ПР на противотуберкулезные препараты. Оценивались показатель качества жизни по методике САН (самочувствие, активность, настроение), состояние межсистемного взаимодействия дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма (коэффициент Хильдебранта), вегетативный индекс Кердо перед началом лечения и в динамике через 4 недели ХТ. Выделены две группы больных: 1 – лица с удовлетворительной переносимостью ХТ (n=142), 2 – пациенты, лечение которых осложнялось ПР (n=72). Для оценки вероятности развития ПР в первые 4 недели лечения у каждого конкретного больного использован Байесовский подход к оценке условных вероятностей.

Результаты. Установлено, что степень изменения индекса Кердо $59,4 \pm 2,4\%$, коэффициента Хильдебранта – $48,9 \pm 1,6\%$ в первые 4 недели лечения больного соответствует возникновению ПР в первые 3 месяца химиотерапии. При снижении САН на величину более 50% побочные эффекты могут развиваться на любом этапе лечения в течение 9-12 месяцев. На основании полученных данных создана компьютерная программа «Эксперт», позволяющая в автоматическом режиме оценивать риск развития побочных

эффектов ХТ в течение 9-12 месяцев лечения. Прогностическая ценность системы составляет 76,3% чувствительности при 84,7% специфичности.

Заключение. Динамика коэффициента Хильдебранта, индекса Кердо и показателя САН на начальных этапах лечения ассоциированы с риском развития ПР ХТ и явились основой компьютерной экспертно-консультативной системы для прогнозирования развития данных осложнений, которая может быть использована в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: побочные реакции, химиотерапия, туберкулез, коэффициент Хильдебранта, индекс Кердо

POSSIBILITIES OF FORECASTING THE DEVELOPMENT OF COLLATERAL REACTIONS OF CHEMOTHERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS. Danilov A.N., Morozova T.I., Doktorova N. P.

Keywords: collateral reactions, chemotherapy, tuberculosis, Hildebrant's coefficient, Kerdo's index

Ответственный за переписку – Докторова Наталья Петровна, тел. +7 917 217 55 23, e-mail: drndok@mail.ru

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Морозова Т.И., Докторова Н.П., Данилов А.Н., Отпущенникова О.Н.

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

Цель исследования. Оценить безопасность первого режима химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом.

Материалы и методы. Проведена оценка зависимости развития нежелательных явлений (НЯ) от возраста пациента и наличия сопутствующей патологии на переносимость лечения у 214 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Статистическую обработку данных выполняли с помощью унифицированных компьютерных программ *Excel Microsoft Word* и пакета прикладных программ *Statistika*.

Результаты. Установлено, что побочные реакции (ПР) были зарегистрированы у 72 больных (33,6% от обследованных). В структуре ПР выявлено преобладание токсических НЯ (65,2%), аллергические проявления зафиксированы у 1/3 пациентов. Большинство ПР развивалось в первые 3 месяца лечения (45,8%). Установлено, что в возрасте до 30 лет НЯ имели место у 10,9% больных, в то время как после 30 лет этот показатель увеличился в 1,5 раза, $p=0,0000$, причем, у лиц старше 50 лет он составил 41,5%. Злоупотребление алкоголем и низкая масса тела не являются определяющими параметрами в развитии НЯ. Наименее прогностически неблагоприятным фактором в плане развития ПР химиотерапии у больных туберкулезом является наличие заболеваний органов дыхания, $p=0,0102$. На фоне патологии органов пищеварения НЯ развивались у 61,9%

обследованных. Патология нервной системы способствует развитию нейротоксических явлений при проведении химиотерапии (81,3%). Установлено, что аллергические реакции достоверно чаще развиваются у пациентов с наличием эндокринной патологии (27,8%), токсические реакции - с наличием поражения нервной системы (56,3%).

Выводы. Развитие нежелательных явлений при проведении химиотерапии зависит от возраста пациента и наличия сопутствующей патологии.

Ключевые слова: химиотерапия, туберкулез, впервые выявленный, нежелательные явления, сопутствующая патология

COLLATERAL REACTIONS of CHEMOTHERAPY IN PERSONS WITH FIRST TIME DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS.

Morozova T.I., Doktorova N. P., Danilov A.N., Otpushchennikova O. N.

Keywords: a chemotherapy, the tuberculosis for the first time taped the undesirable phenomena, the accompanying pathology

Ответственный за переписку – Докторова Наталья Петровна, тел. +7 917 217 55 23, e-mail: drndok@mail.ru

ПРЕЦИЗИОННАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 1318-НМ ИТТРИЙ-АЛЛЮМИНИЙ-ГРАНАТ НИОДИМОВОГО ЛАЗЕРА LiMAX-120. АНАЛИЗ 32 СЛУЧАЕВ

Дьячков И.А., Баженов А.В., Хольный П.М., Мотус И.Я.

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Описан опыт использования лазера Nd:YAG на 1318 нм для хирургического лечения пациентов с малой формой легочного туберкулеза (туберкулема). **Материалы и методы.** Проанализированы данные 32 пациентов (19 мужчин и 13 женщин), которым проведены оперативные вмешательства в период времени с июня 2013 по август 2015 по поводу туберкулеза легкого. Средний возраст составил 37,7 лет (диапазон, 32,7 к 41,8 годам). Пациенты отобраны по специальному алгоритму на основании особенностей КТ- и бронхологического исследований. Результаты проанализированы программой BioStat-(AnalystSoftInc., BioStat, версия 2009). **Результаты.** Оперативные вмешательства на легком выполнены при помощи лазера Nd:YAG у 25 пациентов и комбинированной резекции (с использованием обычной технологии) - у 7 пациентов. Во всех случаях послеоперационная смертность отсутствовала. Клинический и гистологический диагнозы совпали в 97% случаев. (1 пациент имел округлое образование неизвестной этиологии, которому проводилась верификация диагноза при помощи оперативного вмешательства, а в последующем диагностирована туберкулема). Долгосрочные результаты не оценивались. **Заключение.** Оперативное вмешательство по поводу туберкулем легкого с использованием лазера Nd:YAG на 1318 нм является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: Nd:YAG лазер, туберкулема, резекция легких, эффективный и безопасный метод

Summary. The article describes our experience of using 1318nm Nd:YAG laser for operation of patients with small form of pulmonary tuberculosis (tuberculoma). *Materials and methods.* Patients were selected by special algorithm based on analysis of CT-features and bronchological data. Results were analyzed by BioStat- program (AnalystSoftInc., BioStat, version 2009). *Results.* From June 2013 to August 2015, 32 patients (19 male and 13 female) underwent pulmonary laser resections for lung tuberculosis. Median age was 37,7 years (range, 32,7 to 41,8 years). Pulmonary laser resections were performed by only Nd:YAG laser system in 25 patients and combined resection (with using conventional stapler resection) in 7 patients. There was no perioperative mortality. Clinical and patogistological diagnosis coincided in 97% of cases. (1 case was an unknown etiology before operation, after - was verificated as tuberculosis). Long-term outcomes were not appreciated. *Conclusions.* Pulmonary resection by 1318nm Nd:YAG laser for operation of lung tuberculomas is effective and safe method of treatment tuberculosis.

Key words: Nd:YAG laser, tuberculoma, lung resection, effective and safe method.

В современной хирургии туберкулеза легких в среднем более 60% всех операций выполняется по поводу туберкулом лёгких, причем этот показатель не имеет тенденции к снижению. Показания к оперативному лечению туберкулом легких определены в соответствующих директивных документах. Основным видом оперативного вмешательства является ограниченная резекция легких, которая в подавляющем большинстве случаев выполняется атипично с помощью сшивающих аппаратов [26, 27, 32, 37, 39].

Вместе с тем необходимо учитывать одну из современных тенденций в хирургии в целом и во фтизиохирургии в частности, а именно соблюдение принципов миниинвазивной и органосохраняющей хирургии. Указанный

принцип в хирургии туберкулом легких может быть реализован с одной стороны за счет снижения травматичности оперативного доступа, а с другой – максимального сохранения архитектоники остающейся части легкого [23, 25, 40].

Технически указанный принцип может быть реализован двумя путями. Первый предполагает наложение механического шва. При очевидной простоте и надежности (удовлетворительный гемо- и аэростаз) этого способа применение сшивающего аппарата приводит к удалению достаточно большого массива интактных тканей, что существенным образом может сказаться на нормальной архитектонике остающейся части легкого [19, 27, 29-33, 35-38, 40].

Второй путь реализуется за счет применения энерго-хирургических систем (диатермокоагуляции, аргон-плазменной коагуляции, ультразвука или лазера), что обеспечивает прецизионность выполняемой резекции легкого с наименьшим повреждением архитектоники тканей легкого и максимальным соблюдением органосохраняющего принципа [19, 29-31, 35, 36, 38].

По данным разных авторов нелазерные хирургические системы не отвечают предъявляемым требованиям надежности при манипуляции на тканях легкого [5, 12-14, 17, 20 29-31]. В то время как, согласно данным литературы, лазерные хирургические системы, благодаря своим уникальным физико-биологическим характеристикам, в равной степени обеспечивают адекватные гемо- и аэростаз. Rolle et al. [38] убедительно доказали в эксперименте, а также *in vivo* при манипуляции на раздутом легком, что именно 1318 нм Nd:YAG лазер (Limax-120) обеспечивает оптимальное сочетание безопасности и эффективности при операциях на легком. Причем последнее достигается благодаря следующим техническим параметрам лазера. При длине электромагнитной волны 1318 нм коэффициент поглощения водной средой равен 10, что соответствует глубине проникновения в ткани до 1 см. При этом явление эмиссии монохромного

излучения позволяет минимизировать нежелательные эффекты от воздействия лазерного пучка на паренхиму легкого.

Необходимо отметить, что идея применения лазерного «скальпеля» в хирургии развивается с 1984г. Первые упоминания об использовании лазера для хирургической обработки тканей встречаются в работах Hausinger, а в торакальной хирургии с 1985г., J.LoCicero. В настоящее время лазерный скальпель широко применяется в торакальной хирургии, но преимущественно в лечении рака легких (резекция первичных новообразования и метастазэктомии). При этом достаточной зоной онкологической безопасности считается резекция в пределах здоровых тканей, не превышающая 3 мм от границы опухоли, поскольку температура лазерного луча во время работы достигает 600-700С [29-31, 35, 36].

В литературе так же встречаются упоминания об успешном использовании указанного типа хирургического лазера в эндоскопических процедурах: реканализациях опухолевых процессов центральной локализации и лечении бронхиальных свищей диаметром до 2-3мм [28].

Проблема использования лазерно-резекционных технологий в хирургической фтизиопульмонологии была достаточно подробно разработана и освещена Пасечниковым и с соавт. (1989-1992 гг). Согласно данным ЦНИИТ, а также ряда других авторов 1064 нм Nd:YAG лазер («Радуга-1») по сравнению с другим лазерно-хирургическими системами является наиболее эффективным и безопасным при манипулировании на легких. Причем одной из самых распространенных групп показаний является удаление ограниченных патологических образований паренхимы легкого, в том числе – туберкулем. Однако данная технология может быть рекомендована к применению в грудной хирургии в достаточно широком диапазоне клинических ситуаций [1-22].

Вместе с тем в доступной нам литературе упоминаний об использовании 1318 нм Nd:YAG лазера (Limax-120) во фтизиохирургии, мы не нашли.

Цель исследования – анализ 32 случаев использования технологии прецизионной резекции 1318нмNd:YAG лазером по поводу туберкулем легких.

Материалы и методы исследования

В клинике ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России на базе туберкулезного легочно-хирургического отделения за период с июня 2013 по август 2015 гг. прооперировано 32 пациента (19 мужчин и 13 женщин). В нашей серии наблюдений на плановое оперативное лечение по поводу туберкулем легких были отобраны пациенты с соответствующей рентген-бронхологической характеристикой процесса. Учитывались следующие КТ-критерии: размер образования до 3,5см (в наибольшем своем измерении), плащевая локализация образования, минимальная перифокальная инфильтрация, наличие очагов обсеменения и спаек в пределах пораженного сегмента, а также отсутствие изменений в трахеи и бронхах.

Перед операцией у всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на хирургическое вмешательство с применением лазера.

Доступ – стандартная боковая торакотомия в IV, V или VI межреберьях (в зависимости от локализации процесса. Далее проводились осмотр, выделение из плевральных сращений (при их наличии), мануальное исследование резецируемого участка легкого. Интактная паренхима легкого в зоне вмешательства обкладывалась влажными марлевыми салфетками для защиты от повреждения лучом лазера. Далее 1318 нм Nd:YAG лазером (мощность 80 Вт) выполнялась резекция образования с одновременной эвакуацией дыма и периодическим увлажнением линии резекции (раствор

натрия хлорида 0,9% или фурацилина). Видимые остающиеся изменения по линии резекции вапоризировались рассеянным лучом лазера. После удаления образования дефект лёгочной ткани ушивался рассасывающейся лигатурой. Лёгкое раздувалось, производился контроль герметичности шва. Рана ушивалась послойно (Рис. 1).

Полученные нами данные были обработаны в программе BioStat (BioStat, 2009, AnalystSoftInc.). Данные приведенные ниже, представлены как: медиана 95% доверительный интервал (первый квартиль – четвертый квартиль).

Возраст пациентов составил 37,3 (32,7-41,8) лет. Продолжительность заболевания до оперативного этапа лечения - 6,5 (5-21) мес. На момент выполнения хирургического вмешательства все пациенты были абациллированы (бактериоскопически и бактериологически). Лекарственная устойчивость имелась в анамнезе у 25% пациентов, у 43,75% была отмечена олигобациллярность.

Всего было выполнено 25 лазерных и 7 комбинированных (резекции патологических образований паренхимы легкого с дополнением аппаратной) резекций туберкулем. Общее количество удаленных туберкулем 37 у 32 пациентов (табл.1).

Диаметр образований составил 1,81 (1,58-2,05)*1,39 (1,23-1,55)*1,18 (1,05-1,31) см.

Результаты исследования

Общая продолжительность операции составила 50 (45-70) мин. Общий объем кровопотери во время оперативного вмешательства составил 52,5(40-100)мл. Длительность послеоперационного стояния плеврального дренажа составила 3,9 (3,1-4,6) суток. Герметичность после ушивания дефекта паренхимы легкого возникла после операции сразу же в 71,9% случаев, на 1 сутки - в 21,9%, на 2 сутки - в 6,2% случаев.

Послеоперационные осложнения отмечены в 2 случаях (остаточные плевральные полости, которые впоследствии регрессировали полностью при назначении физиотерапии и дыхательной гимнастики), - I степень согласно модифицированной шкале Clavien–Dindo (2009) [24]. Других послеоперационных осложнений, а также реактивации туберкулёзной инфекции отмечено не было. Достоверная связь между коморбидным фоном и течением раннего послеоперационного периода отсутствует.

Отдалённые результаты в настоящее время не оценивались.

Весь полученный резектат был подвергнут гистологическому, микробиологическому и молекулярно-генетическому методам исследования. Совпадение клинического и патогистологического диагнозов было отмечено в 32/32 случаев.

При этом эффективность предоперационной противотуберкулёзной химиотерапии оценивалась по морфологической характеристике степени активности воспаления в тканях резецированных туберкулом. Согласно гистологическому исследованию операционного материала в 25% случаев стихающая активность, различной степени активности - 71,9% (из них 47,8% активных с распадом) и 3,1%- инфильтрат.

Выводы. Начальный опыт применения 1318 нм Nd:YAG лазера (Limax-120) для выполнения прецизионных резекций туберкулом легких свидетельствует об определенных преимуществах резекции туберкулом легких 1318 нм Nd:YAG лазером (Limax-120). Указанная технология обеспечивает высокую эффективность и безопасность при манипулировании на тканях паренхимы легкого, значительно снижая риск возникновения неблагоприятных интраоперационных инцидентов и серьезных послеоперационных осложнений.

Кроме того простота и надежность выполняемой манипуляции позволяют говорить о целесообразности применения VATS-технологий при лазерных резекциях легких, поскольку такой подход позволяет

дополнительно снизить степень операционной травмы в момент формирования доступа.

Однако для более точной оценки роли применения лазерных технологий в резекционной хирургии лёгких по поводу туберкулем необходимо получить и оценить отдалённые результаты данных вмешательств.

Литература

1. Гиллер Д.Б., Ревель-Муроз Н.П. Обоснование применения диодного лазера резекции ребер и легких. Известия Челябинского научного центра УрО РАН. 2005. № 4. С. 193-197.
2. Грубник В.В. Использование контактного АИГ-лазерного скальпеля в хирургии легких / В.В. Грубник, П.П. Шипулин // Грудн. и серд.-сосудистая хирургия . - 1994. - №1 .- С.52-54.
3. Грубник В. В. Применение контактного лазерного скальпеля в грудной хирургии / В. В. Грубник // Хирургия. 1997. -№ 9.-С.33-35.
4. Грубник В.В., Кирилюк А.А., Шипулин П.П., Байдан В.В., Севергин В.Е., Аграхари А. Возможности разных хирургических технологий при выполнении видеоторакоскопических резекций легкого. Хирургия Украины. 2014. № 4 (52). С. 53-57.
5. Доценко А.П. Применение эндоскопических лазерных и электрохирургических вмешательств в грудной хирургии./ А.П.Доценко, В.В. Грубник, П.П.Шипулин // Грудная и серд.-сосудистая хирургия.- 1991.-№5.-С.48-52.
6. Добкин В.Г. Применение различных типов лазеров при хирургическом лечении больных туберкулезом // Использование инструментальных методов в диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания / Сборник трудов института, Том LV, Москва – 1991г. С.71-74

7. Кариев Т.М. Экономные резекции легких при туберкулезе с помощью углекислого лазера / Т.М. Кариев, Ш.Т. Алиев // Вестник хирургии им. Грекова .-1991.-Т.146.-№ 2.-С. 53-56.
8. Кариев Т.М., Алиев Ш.Т. Применение углекислого лазера в хирургии туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза. -№2. – 1990. С.38-40
9. Кучеренко А.Д. Холодноплазменная коагуляция новый методаэрогемостаза в хирургии легких / А.Д. Кучеренко, А.П.Чуприна, О.В.Баринов и др. // Тринадцатый национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник резюме.-С.-Пб.,2003.-С.317.
10. Огиренко А.П. Высокоэнергетические лазеры в хирургии легких / А.П. Огиренко, В.М. Омигов, А.М. Денисова // Сборник научных трудов. 70 лет фтизиатрической службе Новосибирска. Новосибирск. - 1995. - С. 185-186.
11. Огиренко А.П. Клиническое применение новых лазерных технологий в грудной хирургии, онкологии и эндоскопии. Лазерная медицина. 2004. Т. 8. № 3. С. 58.
12. Пасечников А.Д., Трусов А.А., Стрельцов В.П., Перельман М.И. Первый опыт применения контактного и бесконтактного Nd:YAG лазера в легочной хирургии // Актуальные вопросы хирургии легких на современной этапе. Тезисы докладов 9 Украинской научно-практической конференции по грудной хирургии. Львов, 21 – 23 ноября. – Киев. – 1990. – С.149-150.
13. Пасечников А.Д., Трусов А.А. Диагностика и лечение туберкулеза в новых эпидемиологических условиях. Материалы к научно-практической конференции молодых ученых. – Улан-Удэ, 1991. – С.90-91.
14. Пасечников А.Д. Применение неодимового-АИГ лазера в хирургической фтизиопульмонологии. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н. / Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Министерства здравоохранения СССР. Москва, 1991.

15. Ревель-Муроз Н.П. Обоснование применения излучения диодного лазера длиной волны 805 нм при малоинвазивных вмешательствах для резекции легких и пересечения ребер. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н. / Челябинская государственная медицинская академия. Челябинск, 2004
16. Садов А.Ю. Профилактика остаточных полостей при операциях на легких с использованием CO₂-лазера / А.Ю. Садов, Л.Ф.Сергиенко // Хирургия.- 1990.- №11.- С.86-88.
17. Скобелкин О.К. Использование лазеров на алюмоиттриевом гранате с неодимом в клинической практике / О.К. Скобелкин, Г.Д. Литвин, М.В. Смольянинов //Хирургия.- 1990.- № 8.- С. 155-157.
18. СмоленцевМ.Н. Малоинвазивная лазерная хирургия в лечении больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Новосибирский государственный медицинский университет. Барнаул, 2008
19. Степанов С.А Лазерный и плазменный скальпели в хирургии туберкулеза легких //Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI Веке», №11, 2009г. (Т.11) / Материалы X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке» РУДН, Москва
20. Стрельцов В.П., Пасечников А.Д., Трусов А.А. Прецизионная резекция легкого с использованием неодимого АИГ-лазера // Проблемы туберкулеза. - №1-2. -1992.С. 31-33.
21. Ткач О.Г. Контактный АИГ скальпель / О.Г. Ткач, В.В. Грубник, П.П. Шипулин II Хирургия,- 1997.- № 8.-С. 67.
22. Шипулин П.П. Использование высокоинтенсивного лазерного излучения при оперативной торакоскопии / П.П. Шипулин, С.А. Прохода, М.А. Потапенко, Ю.Г. Ткач, С.Д. Поляк// Грудная и серд.-сосудистая хирургия.- 1994.-№4.- С.60-64.

23. Caminero JA, ed. Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. - 2013.
24. Clavien P.A., Barkun J, de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-96.
25. Cummings I. et al. Surgery and tuberculosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2012. – Т. 18. – №. 3. – p. 241-245.
26. Giller DB, Asanov BM, Giller GV, et al. Mini-invasive surgical treatment for bilateral destructive pulmonary tuberculosis// *Tuberkuleziboleznilegkich*. – 2010. - № 5. - p. 52-59.
27. Kempker RR, Rabin AS, Nikolaishvili K et al. Additional drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from resected cavities among patients with multidrug-resistant or extensively-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published*. - 2011.
28. Kiriyama M., Fujii Y., Yamakawa Y., Fukai I., Yano M., Masahiro Kaji M, Sasaki H. Endobronchial Neodymium:Yttrium-Aluminum Garnet Laser for Noninvasive Closure of Small Proximal Bronchopleural Fistula After Lung Resection. *Ann Thorac Surg* 2002;73:945–9
29. Kirschbaum A., Braun S., Rexin P. et al. Comparison of local tissue damaged: monopolar cutter versus Nd:YAG laser for lung parenchyma. An experimental study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 18 (2014). 1-6.
30. Kirschbaum A., Rexin P., Bartsch D.K. et. al. The Nd:YAG LIMAX 120 high-output laser: local effects and resection capacity on liver parenchyma. *Lasers med. sci.* 2014
31. Kirschbaum A., Steinfeldt T., Gockel A. et al. Airtightness of lung parenchyma without a closing suture after atypical resection the Nd:YAG laser LIMAX 120. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 18 (2014). 92-95.

- 32.Kobak M. et al.. Resections of lung in cases of cavitary multidrug-resistant tuberculosis// Int J Tuberc Lung Dis. – 2012. - Т. 16. - №12. - suppl.1. - С. 421
- 33.Koch R. et al. Laser resection technique and results of multiple lung metastasectomies using a new 1,318 nm Nd:YAG laser system. Laser in surgery and medicine, 2006. 38:26-32.
- 34.Man M. A., Nicolau D. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis //European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – Т. 42. – №. 1. – С. e9-e12.
- 35.Mineo T.C. Cristino B., Ambrogi V. et al. Usefulness of the Nd:YAGlaser in parenchyma-sparing resection of pulmonary nodular lesions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2014 Jun; 147(6): 1827-32..
- 36.Perezszlenyi A. Laser segmental resection for pulmonary tumors. Advanced in cancer: research and treatment, vol.2013, Article ID 976740, 9 pages.
- 37.Pontali e, Matteelli A, D'Ambrosio L, et al. Rediscovering high technology from the past: thoracic surgery is back on track for multidrugresistant tuberculosis. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2012; 10(10), 1109–1115.
- 38.Rolle A,Perezszlenyi A, Koch R,Bis B, Baier B. Laser Resection Technique and Results of Multiple Lung Metastasectomies Using a New 1,318 nm Nd:YAG Laser System. Lasers in Surgery and Medicine 2006;38:26–32.
- 39.Xu H. B., Jiang R. H., Li L. Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis //Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2011. – Т. 66. – №. 8. – С. 1687-1695.
- 40.Yi-Ting Yen, Ming-Ho Wu, Lili Cheng et al. Image characteristics as predictors for thoracoscopic anatomic lung resection in patients with pulmonary tuberculosis. Ann. thorac. surg. 2011. 92:290-6

Ответственный за переписку - Дьячков Илья Андреевич; 8-950-200-52-53;
ilia.dya4koff@yandex.ru

Таблица 1**Локализация туберкулом, резецированных лазером 1318
нмNd:YAG лазером (Limax-120) (N=37)**

	Правое легкое (17)	Левое легкое (20)
Верхняя доля		
S1,2	12	13
S3	1	4
Нижняя доля		
S6	0	3
S9	2	0

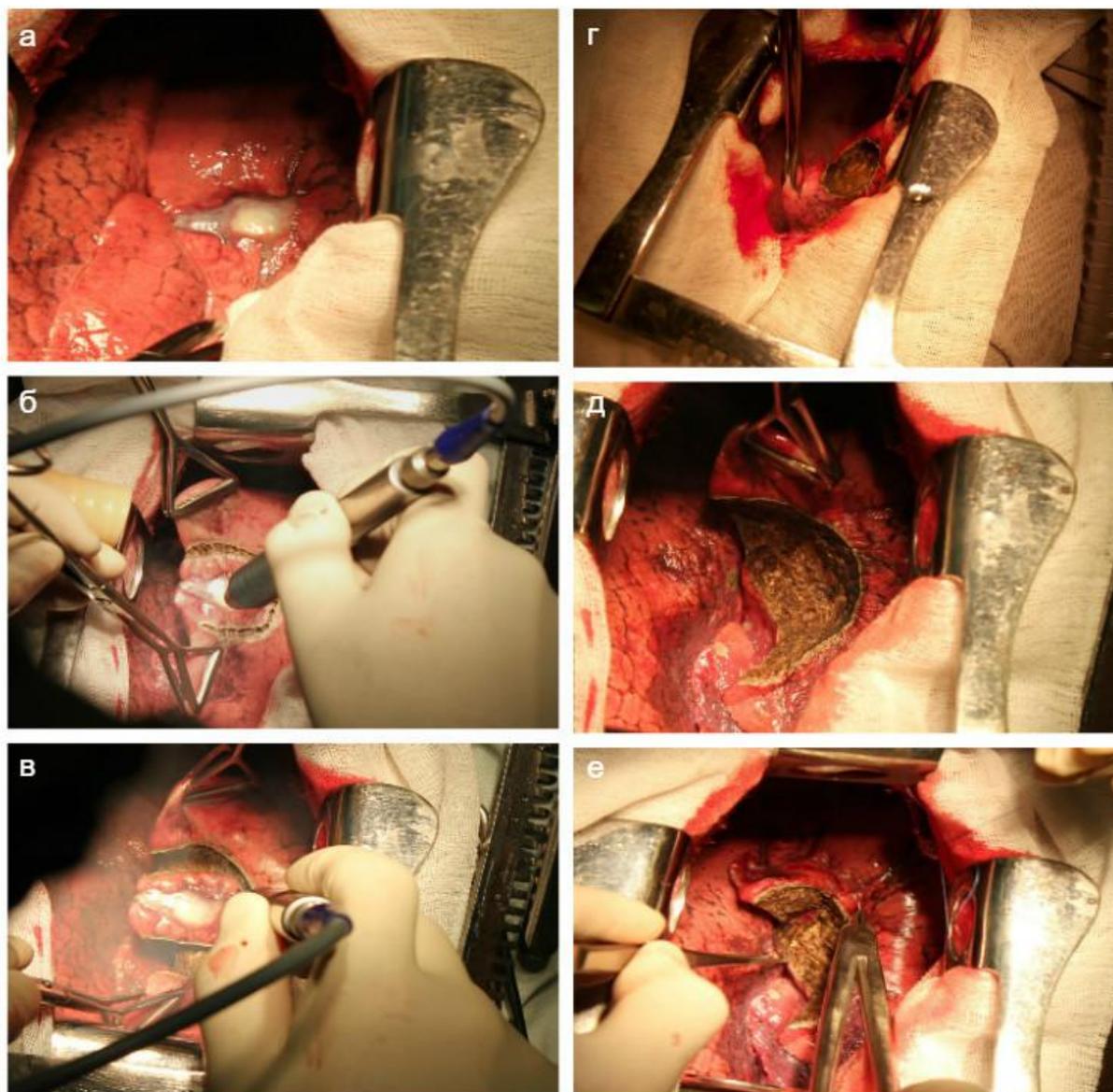


Рисунок 1. Интраоперационная картина при резекции туберкулемы 1318 нмNd:YAG лазером (Limax-120): 1а - этап операционного доступа, рёбра разведены ранорасширителем, субплеврально визуализируется крупная туберкулома. 1б,в - выполняется резекция туберкулемы лазером (в руках оперирующего хирурга фокусирующая насадка, туберкулома вырезается по контуру в пределах неизменённой лёгочной ткани). Можно отметить отличный гемостаз, несмотря на хорошо васкуляризованную лёгочную ткань, по линии резекции отсутствуют признаки кровотечения.1г,д - вид лёгкого после резекции туберкулемы. Имеется ложе резецированной туберкулемы без признаков кровотечения и сброса воздуха.1е-выполняется

ушивание ложа резецированной туберкуломы (рассасывающейся лигатурой PDS 3/0 двухэтажным швом).

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЖНОЙ ГЗТ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У ВЗРОСЛЫХ, СТРАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Тюлькова Т.Е.¹, Козлов Н.В.², Охотина И.Н.², Пирогова Н.Д.²

1 – ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

2 – ГБУЗ ТО Областной противотуберкулезный диспансер (ОПТД), г. Тюмень, Россия

Внедрение в практику нового инновационного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным дало надежду на достоверную верификацию туберкулеза, том числе, у взрослых. Цель: оценить результаты кожной ГЗТ у взрослых, страдающих туберкулезом. Для этого мы сравнили две группы пациентов в зависимости от результатов кожной ГЗТ. К первой группе отнесены пациенты с отсутствием папулы (n=59), ко второй группе – лица, имевшие папулу любого размера (5 до 22 мм) (n= 33). Давность заболевания и клинические формы туберкулеза в обеих группах не отличались. В 1 –й группе почти каждый больной туберкулезом имел сопутствующую патологию, тогда как во 2-й группе – лишь каждый 5-ый или 6-ой, что статистически достоверно (p=0,000). На первом месте по частоте встречаемости сопутствующей патологии мы обнаружили ХОБЛ у пациентов 1-й группы (42,4% против 6,2%, p=0,008). Только у пациентов 1-й группы выявлена патология ЖКТ, описторхоз. Таким образом, в первой группе при отрицательных значениях кожной ГЗТ мы чаще обнаруживали ХОБЛ и патологию ЖКТ, описторхоз.

Ключевые слова: туберкулез, взрослые, кожная гиперчувствительность замедленного типа, сопутствующая патология

RESULTS OF DERMAL HYPERSENSITIVITY OF THE SLOWED-DOWN TYPE WITH ALLERGEN TU BERCU LAR RECOMBINANT AT THE ADULTS WITH THE PULMONARY TUBERCULOSIS

Tyulkova T.E., Kozlov N. V., Okhotina I.N., Pirogova N.D.

Introduction in practice of the new innovative test with allergen gave to tubercular recombinant hope for reliable verification of tuberculosis, that number, at adults. Purpose: to estimate results of dermal hypersensitivity of the slowed-down type at the adults having tuberculosis. For this purpose we compared two groups of patients depending on results of dermal hypersensitivity of the slowed-down type. To the first group patients with lack of a papule (n=59), are carried to the 2nd group – the persons which had a papule of any size (5 to 22 mm) (n = 33). The prescription of a disease and clinical forms of tuberculosis in both groups didn't differ. In 1 – oh to group almost each TB patient had the accompanying pathology whereas in the 2nd group – only every 5th or 6th that is statistically reliable (p =0,000). On the first place on the frequency of occurrence of the accompanying pathology we found CHODL in patients of the 1st group (42,4% against 6,2%, p =0,008). Only at patients of the 1st group gastrointestinal tract pathology, an opisthorchosis is taped. Thus, in a per howl to group at negative values of dermal GZT we found CHODL and pathology of a gastrointestinal tract, an opisthorchosis more often.

В 2009 г в практике фтизиатра появился новый диагностический препарат – аллерген туберкулезный рекомбинантный [4,7,10]. Его действие основано на развитии гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при введении двух белков (ESAT-6, SFP-10), имеющих, преимущественно, у размножающейся популяции *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [4,10]. Результат оценивается по размеру инфильтрата, состоящего из иммунокомпетентных клеток, среди которых большую часть занимают сенсibilизированные Т-лимфоциты к означенным белкам [1]. Уровень сенсibilизированных Т-лимфоцитов, определяемых при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного в организме зависит от качественного состава гранулемы, количества антигенов (ESAT-6, SFP-10) МБТ, а также от

способности иммунной системы синтезировать эти лимфоциты [9]. Известно, что все в организме взаимосвязано, а наличие сопутствующей патологии, формирующей понятия полиморбидности, и коморбидности влияет на функционирование иммунной системы человека [2,3]. Учитывая, что кожная ГЗТ – иммунологическая (аллергическая) реакция IV типа формируется при участии иммунокомпетентных клеток организма и цитокинов, следовательно, ее результат зависит от слаженной работы всей иммунной системы [1,2]. В связи с этим, мы поставили перед собой **цель**: охарактеризовать результаты кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

Материалы и методы:

Нами проанализированы 92 истории болезни впервые выявленных пациентов, находящихся на лечении в ГБУЗ ТО ОПТД в 2012-2013 г.г. В нашем исследовании аллерген туберкулезный рекомбинантный использовали в обеих исследуемых группах через 1-2 месяца от начала заболевания одновременно с другими (бактериологическими и рентгенологическими) методами обследования. Диагноз выставлен на основании клинико-рентгенологических и бактериологических методов обследования. У всех пациентов обнаружено бактериовыделение, подтвердившее туберкулезную этиологию выявленных изменений. Группы сформированы по результатам кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на аллерген туберкулезный рекомбинантный. К 1-ой группе отнесены пациенты, чья кожная ГЗТ имела отрицательное значение ($n=59$), ко 2-й группе – лица, имевшие папулу 5 мм и более (5 до 22 мм) ($n= 33$). Средний размер инфильтрата (папулы) на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного составил $13,04\pm 4,84$ мм. При этом, во 2-ой группе в половине случаев (55%) отмечалась папула 15 мм и более, т.е. расценивалась как гиперергическая. Пациенты указанных групп были сопоставимы по возрасту (средний возраст составил $35,9\pm 10,42$ и $33,4\pm 11,8$ лет,

соответственно; $p=0,295$) и полу (мужчин в 1-й группе было 37 (62,7%), во 2-й — 15 (45,4%), $p=0,500$). Как правило, в противотуберкулезных учреждениях регионального уровня отсутствовали возможности глубокого анализа иммунной системы. Для этого мы решили не углубляться в расширенное иммунологическое исследование, а представить данные, которыми могли воспользоваться врачи фтизиатры в отдаленных уголках России. С одной стороны, протеинограмма косвенно отражает состояние иммунитета [12], а с другой стороны, доступна для широкого использования. Из исследования исключены лица с доказанной ВИЧ – инфекцией. Статистические исследования проводились с помощью прикладных программ “Microsoft Excel 97”, БИОСТАТИСТИКА для Windows. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения (M) \pm стандартное отклонение (δ), которое давало представление о разнородности группы. Чем выше стандартное отклонение (δ), тем более разнородна изучаемая группа. Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировали с помощью двухвыборочного t -критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий (наличие разнородности внутри группы) по Levene. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Величину различий оценивали путем расчета разности средних и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Если ДИ этой разности не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности с применением критерия Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании установлено, что время, прошедшее с момента выявления инфекции, не влияет на результаты кожной ГЗТ с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, т.к. в обеих группах он проведен на 1 месяце после выявления заболевания. Среди

пациентов изучаемых групп, в структуре клинических форм различий не выявлено (табл.1).

По данным таблицы 1 подтверждено, что в обеих группах преобладала инфильтративная форма туберкулеза, что отражало распространение этой клинической формы в популяции. С одинаковой частотой регистрировались малые и распространенные процессы (см.табл.1). Учитывая, что частота встречаемости очаговых форм (представителя начального этапа развития инфекции) и ФКТ (проявление хронических форм), не отличалась в указанных группах, то можно предположить отсутствие влияния стажа заболевания. Т.о., по нашим данным, можно предположить, что клиническая форма туберкулеза существенного влияния на результаты кожной ГЗТ с аллергеном туберкулезным рекомбинантным не оказывала.

Одной из характеристик туберкулезного процесса являлись фазы инфекции, отраженные в клинической классификации туберкулеза (табл.2).

По данным таблицы 2 фаза обсеменения регистрировалась чаще у пациентов 1-й группы, но достоверных отличий не выявлено. Обнаружение деструкции у пациентов с туберкулезом в ряде случаев следовало рассматривать как прогрессирование процесса с наличием экссудативно – альтеративных тканевых реакций, при которых в составе гранулемы находилось незначительное количество лимфоцитов. Т.е., можно было ожидать, что у таких пациентов имелся дефицит лимфоцитов, что могло дать отрицательный результат на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного. Нами определено, что фаза туберкулезного процесса на результаты кожной ГЗТ не оказывала существенного влияния.

Специфическое, туберкулезное поражение бронхов выявлено у равного количества пациентов изучаемых групп: у 4 из 59 в 1-й группе (6,8%) и 4 из 33 пациентов во 2-й (12,1%), $p=0,680$. Данный факт не мог оказывать влияния на противоположные результаты кожного теста у представителей изучаемых групп.

Борисов С.Е. считает, что медицинской проблемой является туберкулез, развившийся в иммунокомпроментированном организме. Такое возможно при нарушениях в системе иммунитета, которые способна вызвать сопутствующая патология [5]. Со стороны сопутствующей патологии в изучаемых группах были замечены некоторые особенности (табл.3)

По данным таблицы 3 видно, что у пациентов с отсутствием кожной ГЗТ частота встречаемости сопутствующей патологии составляет 93,1%, тогда как у людей, положительно реагирующих на аллерген туберкулезный рекомбинантный – 18,2%. Т.е., в 1 –ой группе почти каждый больной туберкулезом имел сопутствующую патологию, тогда как во 2-ой группе – лишь каждый 5-ый или 6-ой, что статистически достоверно ($p=0,000$). На первом месте по частоте встречаемости сопутствующей патологии мы обнаружили ХОБЛ, что согласовывалось с данными других авторов [8]. Это заболевание достоверно чаще регистрировалось у пациентов 1-й группы (42,4% против 6,2%, $p=0,008$). В структуре сопутствующей патологии обращал внимание факт диагностирования патологии ЖКТ, описторхоза только у пациентов 1-ой группы, наличие которых предполагало активацию Th2-лимфоцитов, гуморального звена иммунитета. При этом состоянии ожидалось высокие аллергические пробы, в т.ч. кожной ГЗТ. По данным ряда авторов (Астафьев, 1987, Piessens, 1982, Logworth et al, 1986, Каленова, 2002) известно, что при заражении туберкулезом в подострую фазу описторхоза отмечалось снижение уровней специфического противотуберкулезного и противоописторхозного иммунитета, а также гетерологичного антителообразования, что сопровождалось усилением биологической активности МБТ и марит описторхисов [11]. Т.о., найдено объяснение тому, что при туберкулезе, сопровождающемся описторхозом, регистрировались отрицательные реакции на кожную ГЗТ. Интересным оказался факт преобладания ХОБЛ у пациентов 1-ой группы. Скорее, это обусловлено тем, что при данном заболевании развивались воспалительные процессы,

обусловленные активностью противовоспалительных цитокинов. Мы изучили косвенные показатели состояния иммунной системы, доступные в любом медицинском учреждении страны (табл.4).

По данным таблицы 4 обращало внимание достоверное повышение лимфоцитов (95%ДИ -10,72;-0,141, $p=0,044$) и альбуминов (95% ДИ -11,62 до -4,175) у пациентов 2-ой группы над количеством этих показателей в 1-ой группе. При этом, у пациентов 1-ой группы отмечалось достоверное увеличение гранулоцитов в периферической крови (95% ДИ 1,58; 12,47), α 1-глобулинов (95% ДИ 0,053; 1,146) и γ -глобулинов (-8,963; -4,037) по данным протеинограммы. В результате нашего исследования у пациентов 1 группы с отрицательными реакциями на Диаскинтест отмечался уровень лимфоцитов ниже, чем во 2-группе. В тоже время, у них обнаруживалось увеличение относительного числа гранулоцитов, что являлось следствием острых воспалительных реакций. Такими могли быть: неспецифический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, которые в 1-й группе регистрировались достоверно чаще. Кроме того, по данным литературы, нейтрофилы могли играть двоякую роль, с одной стороны, участвуя в элиминации МБТ и формировании ответа на другую инфекцию, с другой – внося вклад в развитие патологических реакций и повреждений ткани [6]. Учитывая, что деструкция регистрировалась в обеих группах с одинаковой частотой, данный факт мы не подтвердили.

Уровень альбуминов у пациентов 2-й группы, превышающий данный показатель больных 1-ой группы, свидетельствовал о сохранности синтетических функций организма. У пациентов 1-ой группы концентрация α 1-глобулинов и γ -глобулинов оказалась выше, чем во 2-ой группе. Учитывая, что в составе α 1-фракции глобулинов имелись «острофазовые» белки: орозомукоид и α 1-антитрипсин, то увеличение этой фракции у пациентов 1-ой группы могло свидетельствовать о наличии у них острого воспалительного процесса с локализацией в легких и бронхах, печени [12].

Учитывая, что у всех пациентов, кроме клинико-рентгенологической картины были обнаружены МБТ, то диагноз туберкулеза не вызывал сомнений. Мы расценили увеличение α 1-фракции глобулинов, как проявление сопутствующей патологии, которая встречалась достоверно чаще у лиц 1-ой группы. При поиске причин, объяснявших данный факт, в нашем исследовании мы выявили наличие неспецифического эндобронхита (катарального, гнойного) у 3 из 59 больных 1-ой группы, тогда как во 2-ой группе подобные изменения не зафиксированы ($p=0,187$). В совокупности с тем, что у представителей этой группы чаще регистрировалась хроническая обструктивная болезнь легких (у 25 из 59), мы высказали предположение, что заболевания (ХОБЛ и неспецифический бронхит) могли быть причиной диспротеинемии с увеличением α 1-фракции и γ -фракции глобулинов.

Заключение. Таким образом, сопутствующая патология достоверно часто диагностировалась у лиц, имевших отрицательную реакцию на внутрикожное введение аллергена туберкулезного рекомбинантного ($p=0,000$). В нашем исследовании полученные результаты свидетельствовали о негативном влиянии сопутствующей патологии на результаты кожной ГЗТ при проведении Диаскинтеста у больных туберкулезом за счет дефектов в функционировании иммунной системы. Последние проявлялись в виде увеличения у пациентов 1-ой группы количества гранулоцитов ($p=0,012$), α 1-глобулинов ($p=0,032$) и γ -глобулинов ($p=0,000$) при снижении продукции лимфоцитов ($p=0,044$) и альбуминов ($p=0,000$). Дисфункции в иммунной системе могли привести к неспособности синтезировать достаточный уровень сенсibilизированных лимфоцитов, что выразилось в ложной анергии. Т.е., при интерпретации результатов кожной гиперчувствительности на аллерген туберкулезный рекомбинантный, следует учитывать влияние преморбидного фона пациента и рассматривать организм, как единую систему.

Список литературы

1. Иммунология и аллергология. Под редакцией А.А. Воробьева с соавт., 2006, 286с.
2. Иммунология. В.А. Черешнев, К.В. Шмагель, М: Издательский дом МАГИСТР-ПРЕСС 2013: 448 с.
3. Кноринг Б.Е., Фрейдлин И.С., Симбирцев А.С. и др. Характер специфического иммунного ответа и продукция цитокинов мононуклеарами крови больных разными формами туберкулеза легких // Медицинская иммунология. — 2001; 3 (1): 61–68
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; 2: 1–8
5. Леви Д.Т., Перельман М.И., Пальцев М.А., в соавт. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска по заболеванию туберкулезом с использованием препарата аллерген туберкулезный рекомбинантный. (Аллерген туберкулезный рекомбинантный). Туберкулез и болезни легких 2010; 2: 13-19
6. Лядова И.В., Цыганов Е.Н., Костюкевич М.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология. Туберкулез и болезни легких 2012; 12:12 - 18
7. Лысов А.В., Казаков А.В., Рябцева И.А., Попов Р.А., Родионова А.А. Диаскинтест в работе врача – фтизиатра. Сибирское медицинское обозрение 2011; 6: 110-113.
8. Мордык А.В., Багишева Н.В., Сулим Д.А., Нагибина Л.А. Отдельные аспекты взаимовлияния туберкулеза и ХОБЛ. Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания, 14-17 октября 2014; Москва: 314-315

9. Перельман М.И., Богадельникова И.В. Фтизиатрия. Учебник: М.: Издательская группа; ГЭОТАР; 2012; 446
10. Приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03»
11. Степанова Т.Ф., Подклетнова Л.Ф. Паразитоценотические аспекты инвазивно – инфекционной патологии (описторхоз и туберкулез). Тюмень. Издательство ТГУ; 2002; 112
12. Шевченко О.П., Долгов В.В., Олефиренко Г.А. Электрофорез в клинической лаборатории. I Белки сыворотки крови. Реафарм, 2006.

Ответственный за переписку: Тюлькова Татьяна Евгеньевна; 8-912-924-97-10; tulkova@urniif.ru

Таблица 1

Клинические формы туберкулеза

Клинические формы	1-я группа, n=59		2-я группа, n=33		χ^2	p
	n	%	n	%		
Очаговый туберкулез	17	28,8	9	27,3	0.013	0,909
Инфильтративный туберкулез	37	62,7	17	51,5	0.129	0,720
туберкулома	3	5,1	3	9,1	0.067	0,796
Диссеминированный туберкулез	1	1,7	3	9,1	1.113	0,291
фиброзно-кавернозный туберкулез	1	1,7	1	3,0	0.110	0,740
итого	59	100	33	100		

Таблица 2

Фазы туберкулезного процесса

Фазы инфекционного процесса	1-я группа, n=59		2-я группа, n=33		χ^2	p
	n	%	n	%		
инфильтративная	59	100	33	100	0.024	0,878
распада	17	5,1	15	9,1	0.793	0,373
обсеменения	21	1,7	4	9,1	2.729	0,099

Таблица 3

Проявления сопутствующей патологии у пациентов изучаемых групп

проявления	1-я группа, n=59		2-я группа, n=33		χ^2	p
	n	%	n	%		
Патология ЖКТ	7	11,8	0	0	2,325	0,127
Описторхоз	14	23,6	1	3	3,816	0,051
Вирусный гепатит	4	6,8	0	0	0,885	0,347
Сахарный диабет	2	3,4	1	3	0,272	0,602
ХОБЛ	25	42,4	2	6,2	6,832	0,008
Эпилепсия	1	1,7	0	0	0,092	0,708
Аллергопатология	0	0	1	3	0,079	0,779
Гипертоническая болезнь	2	3,4	1	3	0,272	0,602
итого	55	93,1	6	18,2	11,754	0,000

Таблица 4

Показатели периферической крови

Изучаемые показатели	1-я группа M±δ	2-я группа M±δ	Разность средних (95% ДИ)	p
Лейкоциты	7,15±2,32	7,45±3,02	-1,429 до 0,808	0,582
Лимфоциты	27,76±10,5	33,19±14,93	-10,72 до -0,141	0,044
Гранулоциты	63,03±9,9	56,0±13,5	1,58 до 12,47	0,012
Моноциты	4,8±3,16	4,15±3,12	-0,708 до 2,009	0,344
СОЭ	23,5±13,9	25±13,39	-7,427 до 4,427	0,616
альбумины	40,2±8,8	48,1±8,3	-11,62 до -4,175	0,000
α1- глобулины	5,0±1,7	4,4±1,9	0,053 до 1,146	0,032
α2- глобулины	11,7±2,9	10,97±2,9	-0,524 до 1,982)	0,253
β-глобулины	12,98±1,6	12,8±1,7	-0,526 до 0,886	0,614
γ-глобулины	30,23±7,4	23,05±4,5	-8,963 до -4,037	0,000

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

ВОЗМОЖНОСТИ И МЕСТО КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПСОАС- АБСЦЕССОВ

Овчинникова Е.А., Савельев А.В., Мелях С.Ф. Скорняков С.Н.
ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме

В статье обсуждаются особенности применения ультразвукового исследования и компьютерной томографии для диагностики паравертебральных натёчных абсцессов поясничной локализации.

Ключевые слова: диагностика, паравертебральный натёчный абсцесс, компьютерная томография, ультразвуковое исследование.

COMPUTER TOMOGRAPHY AND ULTRASOUND EXAMINATION POTENTIAL AND SIGNIFICANCE FOR DIAGNOSING PSOAS-ABSCESSSES

Ovchinnikova E.A., Savel'ev A.V., Melyakh S.F. Skornyakov S.N.

Ural Federal Research Institute for Phtisiopulmonology (Ekaterinburg),
Russian Federation Health Ministry

Resume

The article discusses peculiarities of ultrasound and CT examination for diagnosing paravertebral cold abscesses of low back localization.

Keywords: diagnosis, natëchny paravertebral abscess, computed tomography, ultrasound.

Введение.

Несмотря на большое разнообразие методов визуализации, в настоящее время отсутствуют чёткие алгоритмы их применения для решения задач диагностики и лечения у пациентов с паравертебральными натёчными абсцессами [1, 2, 3, 4]. Рутинное рентгенологическое исследование уходит в прошлое. Его место занимают современные лучевые методики, способные оценить патологические изменения различной локализации в объёме, достаточном для определения лечебно-диагностической тактики [3, 5, 6]. Мы попытались сопоставить два метода (компьютерную томографию (КТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ)) с точки зрения возможности оценки одних и тех же признаков паравертебральных абсцессов поясничной локализации – псоас-абсцессов (ПА), чтобы определить приоритетное место каждого метода в диагностической цепочке.

Материалы и методы.

Исследовано 76 пациентов с ПА, осложнившими течение деструктивного спондилита поясничной локализации. Лучевое и ультразвуковое исследование проводилось в рамках стандартного комплексного обследования. КТ в клинике выполнялась всем пациентам без внутривенного введения контрастных веществ. Наличие в медицинской документации пациентов сведений о выявленном ранее ПА, либо обнаружение ПА любым лучевым методом являлось поводом для проведения УЗИ паравертебральных мягких тканей. Исследования проводились при помощи 32-срезового мультиспирального компьютерного томографа Aquilion фирмы Toshiba, 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа Optima фирмы General Electric и ультразвукового сканера Mindray M7, оснащённого конвексным широкополосным датчиком с частотой 2,5-5МГц. Предметом изучения явились изображения ПА, полученные в результате указанных методов визуализации. Статистическая обработка выполнялась при помощи компьютерной программы StatPlus. Вычисляли показатель

Пирсона (χ^2) и точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при коэффициенте достоверности $p < 0,05$.

Результаты.

На основании классических принципов лучевого исследования оценивали расположение, форму, размеры, стенку/контур обнаруженных гнойных очагов, структуру содержимого. Достоверных различий в выявлении тех или иных признаков обоими методами мы не обнаружили. Таблица 1 содержит данные о результатах сравнения двух методик.

КТ оказалась более точна при определении локализации и количества ПА. Двусторонние образования выявлялись почти в половине случаев, тогда как при УЗИ билатеральные абсцессы лоцированы только у трети больных. Количество абсцессов так же более точно было оценено при КТ: множественные ПА обнаруживались в 58% случаях, против 24%, по данным УЗИ. Стенку абсцессов при КТ мы не визуализировали ни в одном из наблюдений, так как не выполнялось внутривенное введение контрастных веществ. Оценивая КТ изображения, за стенку мы считали контур обнаруженных образований, который был чётко виден у 42% пациентов. При УЗИ стенка абсцессов была видна в 76% наблюдений. Просвет ПА расценивался как однородный в равной степени обоими методами, так же, как и количество включений в структуре содержимого. Содержимое абсцессов по КТ оценивали в единицах Хаунсфилда (НУ). Плотность обнаруженных абсцессов была в пределах от +15НУ до +56НУ. Состояние просвета при УЗИ оценивали по увеличению его эхогенности от анэхогенного до гиперэхогенного, в сравнении с неизменённой мышечной тканью. Мы сочли некорректным сопоставление состояния содержимого, определяемого количественно при КТ и качественно при УЗИ.

Обсуждение.

Мультиспиральную компьютерную томографию многие авторы считают «золотым стандартом» диагностики, поскольку она позволяет одномоментно получить большой объём информации об исследуемой области, выполнить мультипланарные и 3D реконструкции с высокой степенью разрешения [7, 8]. Это преимущество КТ способствует наилучшему пониманию патологического процесса в целом, с учётом основного заболевания – деструктивного спондилита. Однако существует ряд факторов, ограничивающих его более широкое применение. Одно из главных ограничений наличие ионизирующего излучения. Кроме того, громоздкая методика КТ не позволяет проводить исследования непосредственно «у постели больного» и в режиме реального времени, чем выгодно отличается от УЗИ. После того, как обнаружен абсцесс, оценена распространённость поражения, характер и наличие костной деструкции, возникают вопросы дальнейшей тактики. Методом, обладающим возможностью более тонкой оценки обнаруженных изменений, является УЗИ, так как по сравнению с КТ он более чувствителен в определении изменений структуры мышц, идентификации жидкостного характера выявленных образований и визуализации их стенки [9].

Важное звено диагностики – определение этиологии воспаления. Данные некоторых исследователей говорят о том, что рентгенологические методы, в частности КТ, позволяют неинвазивно предположить этиологию ПА. Так, по мнению А. П. Солощенко, наличие кальцинатов крупных размеров в полости и по контуру абсцессов при КТ, свидетельствует скорее о туберкулёзной природе абсцесса. Мелкие включения кальция могут встречаться как в туберкулёзных, так и в неспецифических абсцессах [10]. Кальцинаты в содержимом абсцессов мы видели при КТ в структуре самого ПА и вдоль его контура. По данным УЗИ, гиперэхогенные включения так же встречались в стенке ПА и в его полости. В том и другом случае их наличие или отсутствие не помогло нам различить абсцессы с точки зрения

этиологии. Более точно установить причину воспаления позволило только получение материала при малоинвазивном вмешательстве и последующее проведение лабораторных исследований [11]. Пункция и дренирование ПА в мировой практике выполняются под КТ контролем или с применением ультразвуковой навигации [6, 8]. Установка дренажа в полость абсцесса подразумевает контроль результатов местной терапии. При наличии метода, позволяющего избежать излишней лучевой нагрузки, использование КТ для малоинвазивного вмешательства и дальнейшего динамического наблюдения не обосновано [15]. УЗИ в этом случае должен стать методом выбора.

Оценка положения и количества абсцессов при КТ, дополненная контрастированием полости абсцесса при КТ-фистулографии с построением «объёмного» 3D изображения, даёт более полную информацию о форме, распространённости, связи билатеральных образований между собой и с костным дефектом. Возможности УЗИ в визуализации реального размера паравертебральных образований ограничены наличием костных структур грудной клетки и таза, являющихся препятствием для ультразвуковых волн. Не всегда при УЗИ можно дифференцировать множественные и многокамерные образования. В редких случаях регистрируется «перетекание» жидкого содержимого через соустья между абсцессами [12].

Визуализация стенки ПА при КТ требует внутривенного введения контрастного вещества, которое, накапливаясь богато васкуляризованной грануляционной тканью, делает её изображение видимым [13]. Чёткую стенку ПА при КТ мы не определяли ни в одном случае, тогда как УЗИ позволяет увидеть стенку как границу раздела сред с разной акустической плотностью без применения дополнительных усиливающих методик [9].

Содержимое абсцесса по данным КТ не всегда может быть расценено как жидкость, так как гной имеет значительный разброс по плотности в зависимости от степени «зрелости» [14]. Денситометрическая плотность содержимого обнаруженных абсцессов варьировалась в очень широких

пределах даже в тех случаях, когда абсцессы по результатам УЗИ были успешно дренированы. Ультразвуковое исследование более чётко определяет консистенцию содержимого ПА: мы могли различить содержимое абсцессов по эхогенности, увидеть эхоплотные включения, участки жидкого анэхогенного и более густого эхопродуктивного гноя, пристеночные элементы, кальцинаты. Кроме того, проводя исследование «в реальном времени», мы регистрировали вихревое перемещение мелких эхогенных частиц в вязкой жидкости, что было отмечено в 79% дренированных абсцессов. Динамическое ультразвуковое наблюдение за результатами лечения позволяет своевременно обнаружить появление на месте ранее излеченного абсцесса нового жидкостного образования и заподозрить рецидив ПА[15]. Однако решить вопрос о том, в результате какого процесса произошёл рецидив (освежение воспалительного процесса в стенке абсцесса без прогрессирования костной деструкции или появление новых очагов в позвоночнике и паравертебральных мягких тканях), позволит повторное/контрольное КТ. Таким образом, тонкости в характеристике признаков абсцесса, обусловленные различием физических принципов получения изображения, а так же технические особенности КТ и УЗИ определяют их место в диагностической цепочке методик.

Выводы.

1) Применение КТ необходимо и обосновано для выявления ПА, уточнения их размеров, формы и распространённости поражения, связи гнойных очагов в мышцах с костными дефектами и между собой. КТ не всегда точно определяет характер содержимого, что важно при определении диагностической и лечебной тактики.

2) Возможности ультразвукового исследования носят прикладной характер в оценке стенки и содержимого абсцесса, с точки зрения малоинвазивного вмешательства и контроля местной терапии.

Список литературы.

- 1 Canan Eren Dagli, Ekrem Guler, Vedat Bakan, Nurhan Atilla, Nurhan Koksal
Miliary tuberculosis accompanying paravertebral tuberculosis abscess in an
adolescent J Infect Dev Ctries 2009; 3(5):402-404.
- 2 Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. –
Москва. – «Медицина» 1964 том I стр 208, 211.
- 3 Мердина Е.В. Митусова Г.М., Советова Н.А. УЗ диагностика
забрюшинных абсцессов при туберкулезе позвоночника. Проблемы
туберкулёза; 2001; 4; 19-21
- 4 C.L.F. Chaua, J.F. Griffith Musculoskeletal infections: ultrasound
appearances. Clinical Radiology (2005) 60, 149–159.
- 5 Nelson A Royall, Emily Farrin, David P Bahner, Stanislaw PA Stawicki.
Ultrasound-assisted musculoskeletal procedures: A practical overview of
current literature. World J Orthop 2011 July 18; 2(7): 57-66.
- 6 Овчинникова Е.А., Доценко И.А., Мелях С.Ф., Савельев А.В.
Применение ультразвукового исследования для диагностики и
чрескожного дренирования псоас - абсцессов. Клиническое наблюдение.
Медицинская визуализация, 2013 №4 с. 61-67.
- 7 Benan M Dala-Ali, Mary-Anne Lloyd, Satish B Janipireddy, Henry D.
Atkinson. A case report of a septic hip secondary to a psoas abscess. Journal
of Orthopaedic Surgery and Research, 2010, 5:70.
- 8 Sotirios Tsiodras, MD., Matthew E. Falagas, MD. Clinical Assessment and
Medical Treatment of Spine Infections. Clinical Orthopedics and Related
Research. 2006, 444: 38–50.
- 9 Трофимова Е.Ю., Вейзе Д.Л.. Ультразвуковая диагностика опухолей
мягких тканей. Ультразвуковая диагностика. 1999, 2: 74-79.
- 10 Солощенко А.П., Карташов В.М. Сравнительный анализ признаков
туберкулеза позвоночника и неспецифического спондилита по данным

- компьютерной томографии, Медицинская визуализация №1 2010, с.76-80.
- 11 Овчинникова Е.А., Доценко И. А., Бобровская К.В., Камаев Е.Ю., Голубева Л.А., Мелях С.Ф., Кравченко М.А. Чрескожное дренирование псоас-абсцессов под ультразвуковой навигацией как эффективная методика диагностики. Фтизиатрия и пульмонология. Научно-практический журнал. №1 (6) 2013, с 47-48.
- 12 Мелях С.Ф., Савельев А.В., Овчинникова Е.А., Шаламов А.М., Доценко И.А. Ультразвуковое исследование и малоинвазивные вмешательства при псоас – абсцессах (Учебное пособие).
- 13 Шаталов А.Д. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике очаговых образований печени Украинский Журнал Хирургии № 1, 2010, с 47-52.
- 14 Хоффер Матиас, Компьютерная томография. Базовое руководство. Издание второе, переработанное и дополненное. М.: Мед. лит., 2008. 228с.
- 15 Овчинникова Е.А., Скорняков С.Н., Савельев А.В., Мезенцева А.В., Мелях С.Ф. Применение ультразвукового исследования для контроля результатов чрескожного дренирования паравертебральных натечных абсцессов., Фтизиатрия и пульмонология. Научно-практический журнал. №1 (7) 2014.

Ответственный за переписку: Овчинникова Екатерина Альфредовна – 8- 343-

333-44-69 (23-12) urniif@urniif.ru

Таблица 1

Сопоставление выявляемости признаков ПА по данным УЗИ и КТ

Признаки ПА		n=76			
		По данным УЗИ		По данным КТ	
		абс.	доля	абс.	доля
Положение	Односторонние	51	0,67	41	0,54
	Двусторонние	25	0,33	35	0,46
Количество	Одиночные	55	0,72	45	0,59
	Множественные	21	0,28	31	0,41
Стенка/контур	Чётко видна	58	0,76	32	0,42
	Чётко не видна	18	0,24	44	0,58
Средний объём		197,8см ³		152,5см ³	
Форма	Округлая и овоидная	48	0,63	57	0,75
	Щелевидная/неправильная	28	0,37	19	0,25
Просвет ПА	Однородный	37	0,49	50	0,67
Включения в содержимом	Единичные	17	0,22	17	0,22
	Множественные	30	0,39	34	0,44

Статистически значимых различий не выявлено.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

СЛУЧАЙ ТРАХЕОБРОНХОПАТИИ У МУЖЧИНЫ 45 ЛЕТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Филатова Е.А., Басыров Р.Т., Бердников Р.Б., Голубев Д.Н.,
Медвинский И.Д., Савельев А.В., Черняев И.А., Федорова О.К.

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Россия

Резюме: Демонстрируется случай диагностики трахеобронхопатии у мужчины 45 лет, выявленный случайно после перенесенной пневмонии.

Ключевые слова: трахеобронхопатия, орфанная патология, морфологическая верификация

CASE TRAHEOBRONHOPATII IN MEN 45 YEARS (CASE)

Filatova E.A., Fedorova O.K., Scorniakov S.N., Basyrov R. T., Golubev D.N., Berdnikov R.B., Medvinsky I.D., Saveljev A.V., Chernyaev I.A.

Summary: Demonstrated diagnostic traheobronhopatii case of a man 45 years old, revealed accidentally after pneumonia.

Keywords: traheobronhopatiya, Orff pathology, morphological verification

Введение.

Трахеобронхопатия – это патология, характеризующаяся развитием участков обызвествления и окостенения в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов. Заболевание встречается редко и наблюдается в основном в возрасте 30-60 лет с приблизительно одинаковой частотой у мужчин и женщин. Этиология его неизвестна. Костные, хрящевые и обызвествленные участки располагаются под эпителиальным слоем и образуются только в области хрящевой части трахеобронхиальных стенок, не затрагивая область

мембранозной части трахеи и бронхов. В центре окостенения могут обнаруживаться мозговые зачатки. В начальной стадии патологические образования имеют вид отдельных бугорков. При прогрессировании процесса в стенках трахеи и бронхов формируются сплошные бугристые поля, усыпанные известковыми и костными глыбками, иногда принимающими сталактитоподобный вид; трахеобронхиальные стенки становятся ригидными, могут наступить их резкая деформация и стенозирование дыхательных путей. Поражение трахеобронхиального дерева наиболее выражено в нижней трети трахеи, редко распространяется дистальнее долевых бронхов, обычно не наблюдается в верхней трети трахеи. Заболевание характеризуется бессимптомным течением. Клинические проявления обычно связаны с сопутствующим воспалительным процессом в органах дыхания. У некоторых больных наблюдаются повторные пневмонии. Диагностика заболевания основывается на данных рентгенологического исследования и бронхоскопии. Массивные костно-известковые отложения могут выявляться на рентгенограмме и томограммах грудной клетки, располагаясь на внутренней поверхности стенок нижней трети трахеи и главных бронхов.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Мужчина, 45 лет, считает себя больным с середины декабря 2009 г. , когда внезапно повысилась температура до 39С, появилась слабость, сухой кашель, одышка. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты в течение трех дней - без эффекта, затем обратился к терапевту по месту работы, был госпитализирован в терапевтический стационар с диагнозом внебольничная пневмония (рис.2). К этому времени стала отходить слизисто-гнойная мокрота, появилась тяжесть в левой половине грудной клетки. Проводилась неспецифическая антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, получал бронхо - и муколитики. На фоне лечения температура

нормализовалась, кашель регрессировал. При фибробронхоскопии (ФБС) выявлена участки обызвествления. Для уточнения этиологии процесса пациент был направлен в ФГБУ «УНИИФ Минздрава РФ», г. Екатеринбург. Ранее заболеваниями органов дыхания не страдал.

При объективном обследовании большого патологии не выявлено. В общем анализе мокроты определялось большое количество лейкоцитов, других изменений при лабораторном обследовании не выявлено.

При исследовании функции внешнего дыхания жизненная емкость легких (FVC- 99,5%) и проходимость дыхательных путей (FEV_1 -102,6%, FEF25-82%, FEF50-83%, FEF75-67%) не изменены. Диффузионная способность легких от 09.03.10 в пределах нормы – 95,63%. Объем альвеолярной вентиляции в пределах нормы – 93,1%. Отношение диффузионной способности легких к объему альвеолярной вентиляции (DLCO/VA) в пределах нормы – 104.8%.

При ФБС (рис.2) обнаружено, что просвет трахеи на всем протяжении неравномерный. Контуры неровные, волнистые. В передне-латеральных стенках трахеи определяются множественные обызвествления разной формы и размеров. Аналогичные изменения в правом главном бронхе и проксимальной части левого главного бронха. Бронхи более мелкого калибра с обеих сторон не изменены. Справа в 5 сегменте- участок фиброза, включающий деформированные бронхиальные ветви. Слева в нижней зоне хаотично расположены участки фиброза линейной формы. Внутригрудные лимфатические узлы (ВГЛУ) не увеличены.

При рентгенологическом обследовании и компьютерной томографии (см. рис. 3) выявлены постпневмонический фиброз в нижней доле справа.

При гистологическом исследовании биоптата обнаружено, что в слизистой трахеи на фоне диффузной лимфоцитарной инфильтрации с примесью нейтрофилов и плоскоклеточной метаплазии покровного эпителия определяется несколько фрагментов гиалинового хряща и костных балок с массивными отложениями в них солей извести. (см. рис. 4). В слизистой

диффузная лимфоцитарная инфильтрация и фрагменты костных балок с отложением в них солей извести.

В результате комплексного обследования был установлен диагноз – хондро-остеопластической трахеобронхопатии.

Заключение: клинический случай подтверждает, что орфанная патология (трахеобронхопатия) может протекать бессимптомно и является находкой при обследовании по поводу воспалительного заболевания органов дыхания.

Ответственный за переписку: Филатова Елена Анатольевна, тел. 8-(343) 333-44-31; e-mail:elena.filatowa2009@yandex.ru

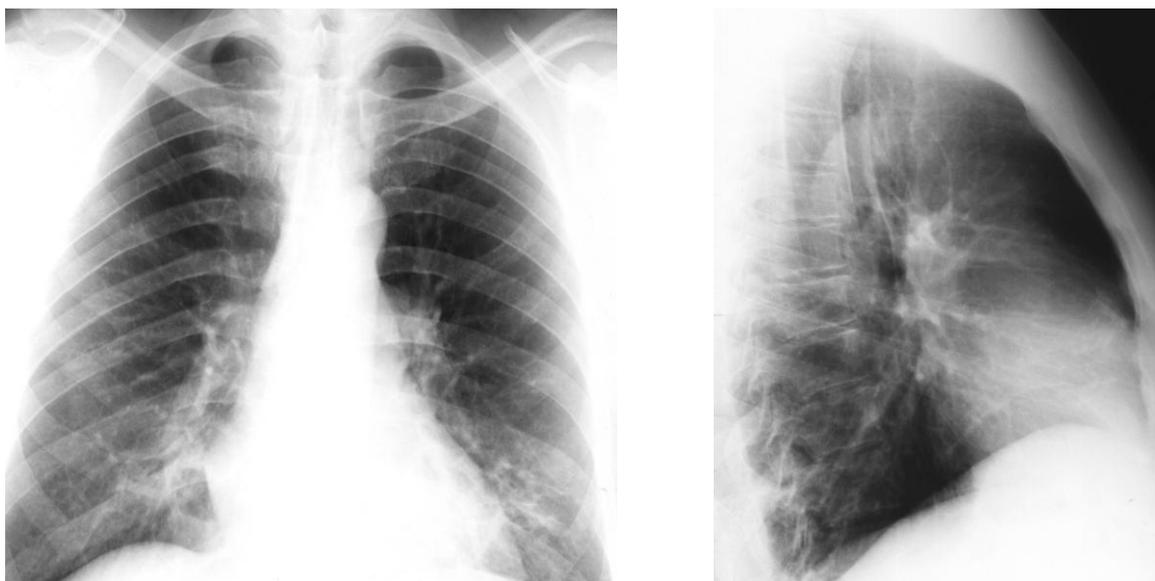


Рис.1. Рентгенологическое обследование (обзорный и правый боковой снимок) – патологии не выявлено

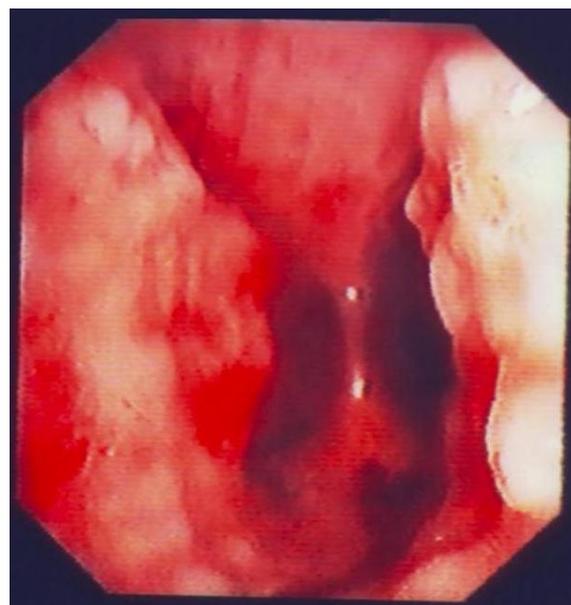
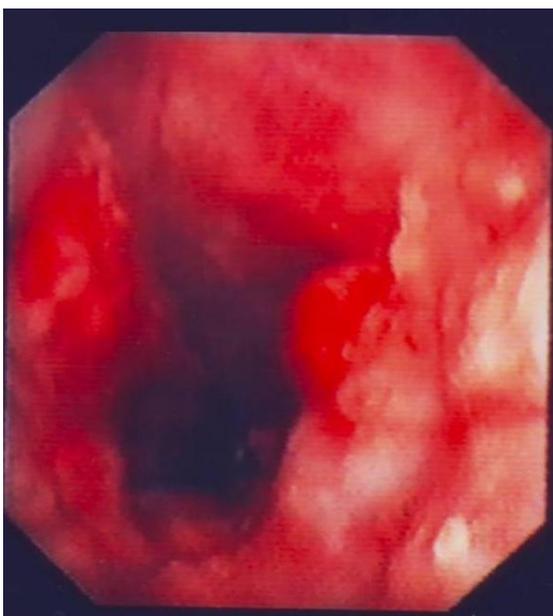


Рис.2. Визуализация слизистой трахеи при фибробронхоскопии (описание в тексте)

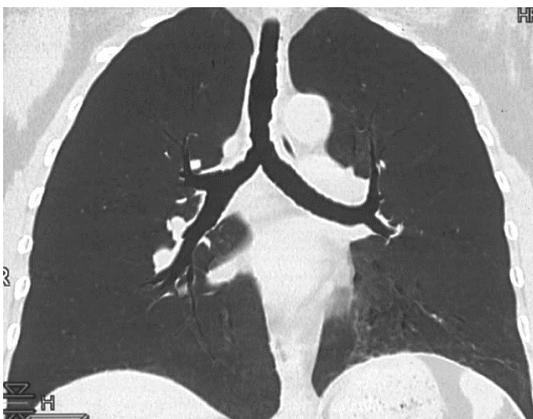
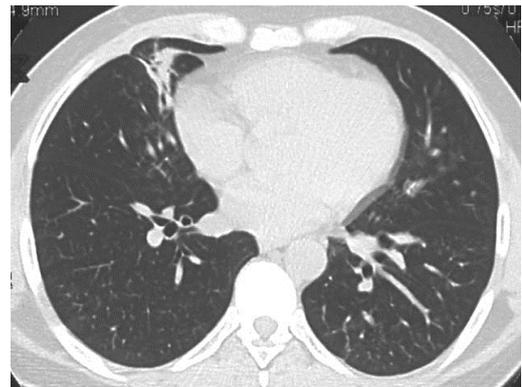
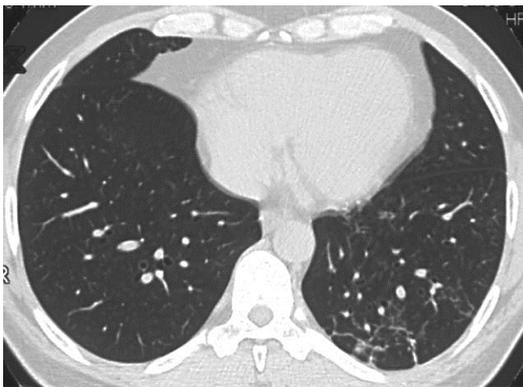
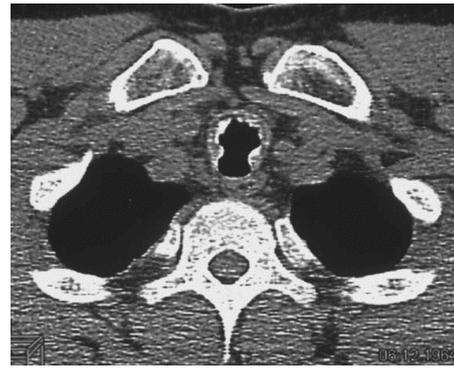


Рис.3 КТ-исследование (патологии не выявлено)

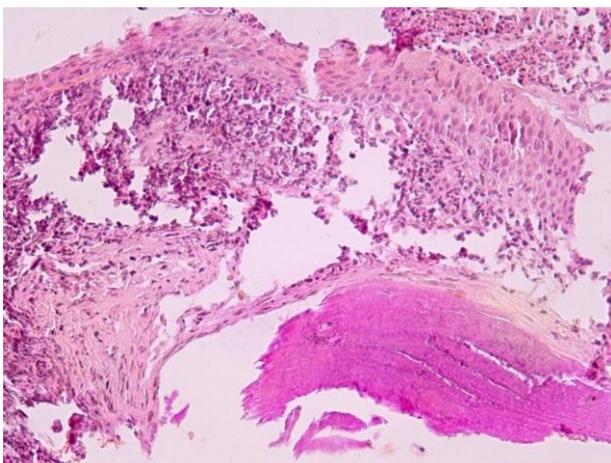


Рис. 4,а. Окраска гематоксилин и эозин, ×200

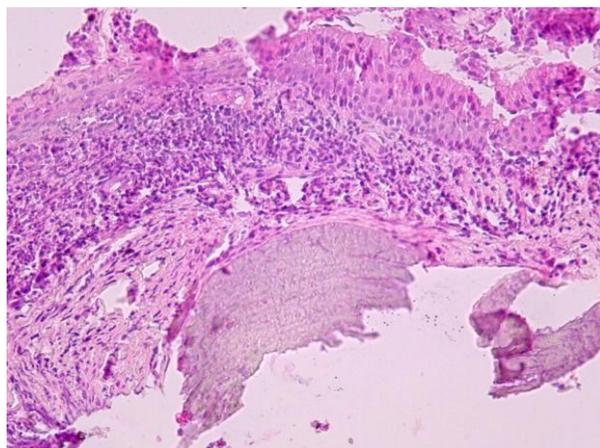


Рис.4,б. Окраска по Ван-Гизону, ×200

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ II СТАДИИ

Белокуров М.А., Манина В.В., Афонин Д.Н., Чернохаева И.В., Козак А.Р.,
Журавлев В.Ю., Беляева Е.Н.

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава РФ, г. Санкт – Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования - совершенствование дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии с применением иммунологических тестов. **Материал и методы.** В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, а также в научно-практическом центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование с обследованием пациентов с диссеминированными изменениями в легких. Работа основана на результатах обследования и анализа данных 176 пациентов с рентгенологической картиной синдрома легочной диссеминации, поступивших для обследования за период с 2013 по 2015 год. По результатам проведенного комплексного обследования пациенты были распределены на две основные группы: I группа (n=61) - с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких), II (n=98) - с саркоидозом органов дыхания. У 17 пациентов диагностированы другие гранулематозные заболевания. **Результаты и их обсуждение.** Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста, Elispot- теста. По результатам проведенного исследования доказана низкая диагностическая значимость

клиническо-рентгенологической симптоматики, пробы Манту с 2 ТЕ. Исследование диагностической значимости современных иммунологических методов (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантифероновый тест и Elispot) показало их высокую информативность, что позволило разработать новый алгоритм дифференциальной диагностики с включением данных методов. **Заключение.** Проведенный дискриминантный анализ разработанного алгоритма дифференциальной диагностики с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста и Elispot доказал его высокую эффективность (91,4%).

Ключевые слова: туберкулез, саркоидоз, иммунологические тесты, дискриминантный анализ, диагностическая информативность.

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND RESPIRATORY SARCOIDOSIS STAGE II

Belokurov M.A., Manina V.V., Afonian D.N, Chernokhaeva I.V., Kozak A.R., Zhuravlev V.Yu., Belyaeva Ye.N.

Abstract

Objective. Improvement of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and respiratory sarcoidosis stage II with the use of immunological tests. **Materials and methods.** We performed non-randomized study with examination of patients with disseminated changes in lungs at St. Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology and Scientific Practical Center of intensive pulmonology and thoracic surgery of City Hospital № 2 in St. Petersburg. The study is based on the results of examination and analysis of 176 patients with radiographic pulmonary dissemination syndrome admitted to the survey for the period from 2013 to 2015. According to the results of examination patients were divided into two groups: I group (n = 61) - with disseminated and focal pulmonary tuberculosis, II group (n =

98) - with respiratory sarcoidosis. In 17 patients were diagnosed other granulomatous diseases, they were excluded. **Results and discussion.** All patients underwent an immunological complex (tuberculin skin test, Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold, Elispot). Results of the study proved the low diagnostic value of clinical symptoms, tuberculin skin test, and X-ray. Analysis of diagnostic value of modern immunological methods (Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold and Elispot) showed its high level that allowed development of new algorithm of differential diagnosis with inclusion of these methods. **Conclusion.** High efficiency (91.4%) of developed diagnostic algorithm of differential diagnosis with the use of Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold and Elispot has been proven by discriminant analysis.

Key words: discriminant analysis, diagnostic informative value, immunological tests, sarcoidosis, tuberculosis

Введение. Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза и неспецифических заболеваний легких до настоящего времени остается актуальной [1; 2; 3; 4; 5]. Сохраняются трудности, связанные с отсутствием патогномичных клинко-рентгенологических и морфологических признаков заболевания [6; 7; 8; 9; 10; 11], что приводит, несмотря на внедрение новых методов диагностики диссеминированных процессов, к высокому числу диагностических ошибок (40-60%) при постановке диагноза саркоидоза или туберкулеза органов дыхания [3; 12; 13; 14].

Число больных саркоидозом во всем мире постоянно увеличивается. В России показатель распространенности саркоидоза составляет в последние годы 20 на 100 тыс. населения [2]. Несмотря на повсеместное внедрение в клиническую практику современных методов обследования, диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД) представляет большие трудности. По данным ряда авторов, использование в клинической практике морфологических методов исследования показало, что саркоидоподобные

гранулемы (иначе говоря саркоидная реакция) в лимфатических узлах, легких, а также других органах могут выявляться при различных процессах, как инфекционных (вирусных, хламидийных, микоплазменных, микотических), так и при аутоиммунных, лимфопролиферативных и паразитарных заболеваниях [15; 16; 17; 18; 19].

В диагностике туберкулеза в настоящее время широко применяются иммунологические методы [20; 21; 22; 23; 24; 25]. До последнего времени проба Манту с 2 ТЕ входит в обязательный комплекс обследования при проведении дифференциальной диагностики между туберкулезом и саркоидозом [26; 27]. Данные исследований, проведенных за последние годы, демонстрируют низкую информативность пробы Манту с 2ТЕ в диагностике туберкулеза в отличие от новых диагностических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), квантифероновым тестом (КФ) и Elispot), информативность которых достигает 80-90% [28; 29; 30; 31; 32; 33].

Проблема использования современных IGRA-тестов в диагностике туберкулезной инфекции в последние десятилетия широко обсуждается в научных кругах. При этом абсолютного единства мнений не существует. Исследований, посвященных информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза, достаточно много [32; 33; 34; 35; 36; 37]. Большинство авторов сходятся во мнении, что использование современных IGRA-тестов может повысить возможности диагностики туберкулеза в сложных клинических случаях. Преимущественно исследуют возможности квантиферонового теста и Elispot. По данным разных авторов, диагностическая точность IGRA-тестов составляет 72-98% процентов [24; 28; 32; 37; 38]. Данные варьируют в различных популяционных группах и при различных формах и стадиях специфического инфекционного процесса. В отечественных публикациях в основном исследуют возможности теста с АТР в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ [20; 21; 22; 25].

Проблема диагностики туберкулеза в группе заболеваний, сопровождающихся синдромом легочной диссеминации, также широко исследована в современной науке. Изучаются возможности рентгенологических, бронхологических, морфологических методов исследования, однако возможности IGRA-тестов в этой области изучены недостаточно хорошо. Не проводилось сравнения всех четырех указанных тестов для оценки их диагностических возможностей при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии и анализа эффективности стандартного комплекса диагностики с применением пробы Манту с 2 ТЕ и с включением высокоинформативных иммунологических тестов (пробы с АТР, IGRA-тестов). Включение данных тестов позволит повысить эффективность алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания II стадии, что сократит сроки постановки диагноза и позволит направить пациента для дальнейшего наблюдения к пульмонологу.

Цель исследования. Совершенствование дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии с применением иммунологических тестов.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе отделения дифференциальной диагностики и терапии туберкулеза легких, в лаборатории патоморфологии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, а также в научно-практическом центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии на базе ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга, в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» федерального медико-биологического агентства. Работа основана на результатах обследования и анализа 176 пациентов с рентгенологической

картиной синдрома легочной диссеминации, поступивших для обследования за период с 2013 по 2015 гг.

Обследовано 176 пациентов с рентгенологической картиной синдрома легочной диссеминации (96 (54,5%) женщин и 80 (45,5%) мужчин). При анализе распределения по возрасту отмечалось значительное преобладание пациентов в возрасте от 26 до 45 лет - 81 пациент (46%). В 71% (125) случаев заболевание выявлено при профилактической ФЛГ, и лишь в 29% (51) случаев - пациенты обратились в связи с жалобами. При этом несколько чаще с жалобами обращались пациенты в возрасте от 46 до 75 лет.

Проведен анализ жалоб, клинической и рентгенологической симптоматики у пациентов с синдромом легочной диссеминации. Согласно полученным данным, пациенты чаще всего предъявляли жалобы на кашель (41,1%), значительно реже на повышение температуры тела (15,9%), одышку (14,9%), потливость (12,8%) и боль в грудной клетке (9,2%). Редко отмечалось снижение аппетита (3,5%) и массы тела (2,8%). Рентгенологические изменения характеризовались преимущественно очагами в легочной ткани (154; 96,9%), в 34% (54) случаев выявлялись инфильтраты. В 42,1% (67) случаев изменения были единичные, а в 57,9% (92) случаев – множественные, чаще всего (72,3%; 115) двусторонние, реже (27,7%; 44) – односторонние. Лимфаденопатия имела место в 77% (124) случаев.

Всем больным был выполнен комплекс обследования, по результатам которого пациенты были распределены на две основные группы: I группа (n=61) - с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких (ТЛ), II группа (n=98) - с саркоидозом органов дыхания. У 17 пациентов диагностированы другие гранулематозные заболевания, которые анализировались отдельно.

В первой части исследования для оценки информативности традиционного алгоритма дифференциальной диагностики саркоидоза органов дыхания и туберкулеза легких был проведен анализ клинических и рентгенологических

данных, а также показателей пробы Манту с 2 ТЕ. После проведения стандартного комплекса и постановки диагноза проводилась постановка комплекса иммунологических реакций с включением серологических реакций, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста и Elispot с целью оценки их информативности. 29 пациентам для уточнения морфологических данных выполнено иммуногистохимическое исследование. Проведено сопоставление результатов молекулярно-генетического исследования мокроты, иммунологических тестов и данных морфологического исследования. Далее рассчитывалась информативность всех применяемых в дифференциальной диагностике туберкулеза легких и саркоидоза II стадии методов и разработанного алгоритма.

Критерием включения в исследование являлось наличие синдрома легочной диссеминации. Критериями невключения – наличие у больного злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, а также деструктивного туберкулеза легких, генерализованных форм туберкулеза. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено комплексное обследование с включением клинических, рентгенологических, этиологических и иммунологических методов.

Обследование включало физикальные, лучевые (обзорную рентгенограмму, МСКТ- грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), инвазивные и лабораторные методы (исследование мокроты методом люминисцентной микроскопии для определения МБТ; посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна-Йенсена).

Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ (очищенным туберкулином в стандартном разведении), пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР) (регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от

11.08.2008). Проводилась постановка квантиферонового теста (КФ) (рег. КРД № 5393 от 02.02.10 приказом Росздравнадзора от 04.03.10 № 1682-Пр/10). Тест Elispot зарегистрирован в РФ с 2012 года (рег. УД № ФСЗ 2012/648).

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Проведен расчет показателей относительного риска (RR), отношения шансов (odds ratio (OR)), диагностической значимости (ДЗ), диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), прогностической значимости положительного (ПЗПР) и отрицательного результата (ПЗОР) [Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, 2006].

Для оценки эффективности диагностического алгоритма с помощью дискриминантного анализа была построена дифференциально-диагностическая модель для диагностики саркоидоза, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,19096, $F(48,64) = 1,7178$, $p < 0,0216$.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ (протокол №9.3 от 25.02.14).

Результаты и обсуждение. При сравнении данных клинической симптоматики в группах были выявлены достоверные различия только по наличию одышки у больных саркоидозом органов дыхания ($\chi^2=5,6$, $p<0,05$). Другие симптомы отмечались у пациентов обеих групп с одинаковой частотой. Анализ рентгенологических синдромов позволил выявить некоторые достоверные различия в группах. Так пациенты II группы с СОД чаще имели

двусторонние ($\chi^2 = 26,4$ при $p < 0,01$) множественные ($\chi^2 = 9,4$ при $p < 0,01$) очаговые изменения легочной ткани и явления лимфаденопатии ($\chi^2 = 59,3$ при $p < 0,01$).

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ достоверные различия по отрицательной чувствительности к туберкулину проявились во II группе. Однако у каждого четвертого пациента с туберкулезом отмечалась отрицательная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ, а у каждого второго пациента с саркоидозом - положительная реакция.

Далее проводился анализ результатов гистологического исследования и расчет показателей диагностической значимости метода по данным молекулярно-генетического исследования мокроты, так как, по последним данным ВОЗ (2011), молекулярно-генетические методы входят в число методов, на основании которых возможно верифицировать диагноз туберкулеза. Показатели диагностической информативности методов представлены в таблице 1.

При расчете показателей установлено (Табл.1), что клиническая симптоматика заболевания имеет низкую чувствительность и специфичность, что отражается на общей информативности метода (ДЧ=63,2%, ДС=61,0%, ДЭ=62,4%, ППЗП=72,9%, ППЗО=50%). Рентгенологический метод диагностики при высокой диагностической специфичности (83,6,0%) показывает низкую чувствительность (64,2%), что также сказывается на его общей информативности, которая не превышает 71,6% при высокой прогностической значимости положительного результата (86,3%) и низкой - отрицательного (59,3%).

Высокую диагностическую чувствительность имела проба Манту с 2 ТЕ (83,8%), однако специфичность метода не превысила 45,9%, а ДЭ составила 60,2% при низкой ПЗПР (48,4%), и 82,0% - при высокой ПЗОР (35%) соответственно.

Высокие показатели диагностической значимости получены при анализе данных гистологического исследования, так ДС составила 93,3% наряду с низкой чувствительностью метода (42,8%).

Таким образом, на первом этапе исследования доказана низкая диагностическая эффективность всех стандартных методов, которые применяются в современной дифференциальной диагностике саркоидоза органов дыхания и туберкулеза легких, что требует поиска и внедрения новых методов.

Во второй части исследования проведен расчет диагностической информативности иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), квантиферонового теста (КФ-тест) и Elispot. Проба с АТР проводилась после забора крови на КФ и ELISPOT.

Результаты иммунологических тестов у пациентов с диссеминированным и очаговым туберкулезом легких представлены на рисунке 1.

Данные иммунологического обследования у пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии показаны на рисунке 2.

Все современные иммунологические тесты (АТР, КФ-тест и Elispot) показали сравнимые друг с другом высокие результаты показателей диагностической значимости. В сравнении с другими методами тесты показали наиболее значимые результаты, сопоставимые по информативности только с гистологическим методом. Данные корреляционного анализа выявили сильную прямую корреляционную зависимость между результатами КФ теста и Elispot ($r=0,8$), АТР и КФ-теста ($r=0,6$). При этом только результаты АТР имеют среднюю корреляционную зависимость с положительным результатом мокроты на наличие ДНК МБТ, по данным ПЦР ($r=0,5$).

Полученные результаты наглядно демонстрируют высокую информативность иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ-теста и Elispot) в отличие от высокой чувствительности пробы Манту с 2 ТЕ и низкой ее специфичности, что суммарно демонстрирует низкую

диагностическую эффективность метода. Нами проведен анализ результатов всех представленных иммунологических тестов и данных морфологического исследования.

Проба Манту с 2ТЕ показывала положительную чувствительность лишь в 45,5% случаев, что подтверждается низкой эффективностью пробы (60,6%). Проба с АТР показывала положительный результат при постановке диагноза туберкулеза в 89,1% случаев, при саркоидозе органов дыхания II стадии - в 80,7%. Сопоставимые результаты с АТР продемонстрировали квантифероновый тест и Elispot (90,3% и 86,4% соответственно), которые имели положительные результаты, что совпало с данными гистологического исследования при постановке диагноза туберкулеза.

Результаты иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, квантиферонового теста, Elispot) имеют сильную корреляционную связь (ELISPOT - 0,73, КФ - 0,65, АТР- 0,71), в отличие от пробы Манту с 2ТЕ (0,24).

Таким образом, полученные данные наглядно демонстрируют низкую информативность клинического метода, высокую чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ, но низкую ее специфичность, что не позволяет применять метод для дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза. Рентгенологическая симптоматика диссеминированных изменений в легких же обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью, что также снижает ее диагностическую эффективность и не позволяет выявить четкие критерии, характерные только для диссеминированного или очагового туберкулеза легких. Из всех стандартных методов диагностики, которые применяются на сегодняшний день, только морфологический метод имеет диагностическую эффективность 86,5%. Однако данный метод требует проведения инвазивной процедуры для забора диагностического материала и имеет субъективную оценку, которая зависит от компетентности специалиста.

Исследование диагностической значимости доступных на сегодняшний день иммунологических методов доказало высокую специфичность Elispot (86,7%), АТР (95,1%) и КФ-теста (84,6%), а также их высокую чувствительность, что важно для диагностики туберкулезной инфекции и исключения неспецифической патологии. Диагностическая значимость данных иммунологических тестов сопоставима с морфологической верификацией диагноза и превышает его по чувствительности, что дает возможность ограничить проведение инвазивной диагностики у пациентов с характерными для саркоидоза органов дыхания изменениями при условии отрицательных результатов бактериологического и молекулярно-генетического исследований мокроты на фоне отрицательных иммунологических тестов (Elispot, АТР, КФ).

Морфологическая диагностика гранулематозных заболеваний может проводиться в условиях общей лечебной сети, но она может вызывать определенные трудности даже при использовании всего арсенала современных методов. Часть гранулематозов не укладывается ни в диагноз туберкулёза, ни саркоидоза. Среди них могут быть выявлены поражения, обусловленные микоплазмами и хламидиями. Несмотря на некоторые характерные морфологические черты, их верификация возможна только при использовании иммуно-гистохимического метода. Клиническая и радиологическая картина таких поражений, а также их реальная частота нуждаются в дальнейшем изучении.

Далее проведен дискриминантный анализ полученных результатов с применением стандартных методов дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии, а также разработанного алгоритма с включением иммунологических методов (Elispot, АТР, КФ) и учетом выделенных наиболее информативных критериев клинико-рентгенологической симптоматики.

Анализ клиническо-рентгенологической симптоматики при туберкулезе легких (2) и саркоидозе органов дыхания (1) позволил выделить наиболее значимые симптомы, которые представлены в таблице 2.

Далее проведен дискриминантный анализ представленных переменных. Представленные данные позволили рассчитать точность диагностики с применением данных показателей, которая составила 60%.

На рисунке 3 продемонстрировано распределение пациентов с учетом значимых клиничко-рентгенологических показателей и результатов пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов с синдромом легочной диссеминации.

В результате моделирования были построены функции классификации, позволяющие рассчитать вероятность того или иного диагноза. Представленные данные позволили рассчитать точность диагностики с применением данных показателей, которая составила 60%.

Как представлено на рисунке 3, пациенты с диагнозами туберкулез легких и саркоидоз органов дыхания недостаточно четко сгруппированы и не образуют два отдельных поля.

Данные, полученные при расчете иммунологических тестов, наглядно демонстрируют высокую информативность новых иммунологических тестов (пробы с АТР, КФ и Elispot) и низкую диагностическую значимость пробы Манту с 2 ТЕ в связи с ее низкой специфичностью. При использовании пробы с АТР диагностическая эффективность составляет 84%, с тестом Elispot - до 81,1% и с КФ - до 76,3%, тогда как эффективность алгоритма с пробой Манту с 2ТЕ составляет 60,6%. При этом положительные результаты тестов совпадали с морфологической картиной, характерной для туберкулезного воспаления, в 89,1%, 90,3% и 86,4% случаев соответственно, а отрицательные – с гранулематозными изменениями, характерными для саркоидоза, в 80,7%, 65,4% и 80,0% соответственно.

Низкие результаты диагностической эффективности стандартного алгоритма и высокая диагностическая значимость исследованных иммунологических

тестов (Elispot, АТР, КФ) побудили нас к разработке нового алгоритма с включением в него представленных тестов, что позволило изменить тактику ведения пациента.

Согласно полученным данным, был разработан диагностический алгоритм, который схематически представлен на рисунке 4.

Отрицательные результаты по данным этиологической диагностики требуют проведения иммунологической диагностики с постановкой одного из исследуемых тестов (Elispot, АТР, КФ). В зависимости от результата теста пациенты разделяются на две группы. Отрицательный тест в совокупности с отсутствием клинической симптоматики, с характерными рентгенологическими изменениями в виде двустороннего поражения легких со множественными очаговыми изменениями и с выраженной аденопатией чаще всего свидетельствует о саркоидозе органов дыхания II степени и требует дальнейшего наблюдения пациента в условиях стационара общей леченой сети. Положительный результат иммунологического теста с рентгенологическими изменениями в виде одностороннего поражения легких с очаговыми изменениями в легких и с односторонней аденопатией чаще всего свидетельствует о специфическом характере изменений и требует проведения дальнейшей верификации диагноза с поиском микобактерий туберкулеза в морфологическом материале.

Для оценки эффективности разработанного диагностического алгоритма с помощью дискриминантного анализа была создана математическая модель со следующими характеристиками: Wilks' Lambda =0,19096, F (48,64) =1,7178, $p < 0,0216$ - что говорит о ее достаточно высокой достоверности, а следовательно, и прогностической значимости. Наибольший вклад в диагностику оказали такие показатели, как положительный иммунологический тест, наличие инфильтративных изменений в легких и изменений внутригрудных лимфатических узлов, размер и число групп

внутригрудных лимфатических узлов; наименьшее же влияние оказала односторонность поражения легких.

На основании результатов исследования определены наиболее информативные показатели. Исходя из того, что любой математический аппарат, используемый при построении прогностического решающего правила, первоначально ставит задачу объективного выбора информативных признаков, достаточных для классификации прогнозируемых состояний, были разработаны способы формализации клинической информации, включавшие структуризацию дискретных и непрерывных параметров.

Математическое моделирование проводилось с использованием дискриминантного анализа. В результате анализа была построена модель, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,19096, $F(48,64) = 1,7178$, $p < 0,0216$ - что говорит о ее достаточно высокой достоверности, а следовательно, и прогностической значимости.

В результате моделирования были построены функции классификации, позволяющие рассчитать вероятность того или иного диагноза:

$$k_{\text{туберкулез}} = 10,6696 \times X_1 - 8,3496 \times X_2 - 2,9118 \times X_3 + 0,6685 \times X_4 + 2,9662 \times X_5 - 8,4108 \times X_6 + 4,8254 \times X_7 + 4,9738 \times X_8 + 8,8597 \times X_9 + 6,4014 \times X_{10} + 19,3563 \times X_{11} - 7,3112 \times X_{12} + 4,438 \times X_{13} + 10,3143 \times X_{14} + 49,2591 \times X_{15} + 0,0576 \times X_{16} - (6) 5,9347 \times X_{17} + 26,5516 \times X_{18} - 6,3212 \times X_{19} + 9,1482 \times X_{20} + 20,9144 \times X_{21} + 10,6201 \times X_{22} + 6,4935 \times X_{23} - 9,7992 \times X_{24} - 47,4166;$$

$$k_{\text{саркоидоз}} = 9,9773 \times X_1 - 9,2927 \times X_2 - 3,2007 \times X_3 + 1,9316 \times X_4 - 5,4915 \times X_5 - 7,5088 \times X_6 + 1,1495 \times X_7 + 6,1658 \times X_8 + 9,1983 \times X_9 + 7,0633 \times X_{10} + 15,0011 \times X_{11} - 7,2163 \times X_{12} + 3,3225 \times X_{13} + 11,499 \times X_{14} + 52,8208 \times X_{15} + 0,2014 \times X_{16} - 4,1805 \times X_{17} + 25,6674 \times X_{18} - 7,4948 \times X_{19} + 12,1744 \times X_{20} + 17,6304 \times X_{21} + 10,9167 \times X_{22} + 5,4342 \times X_{23} - 10,1921 \times X_{24} - 49,2169;$$

$$kf_{\text{другое заболевание}} = 7,64 \times X1 - 7,9964 \times X2 - 3,4779 \times X3 - 0,9997 \times X4 - 5,0929 \times X5 - 4,013 \times X6 + 8,9737 \times X7 + 5,9109 \times X8 + 12,7611 \times X9 + 10,76 \times X10 + 14,6214 \times X11 - 6,6561 \times X12 + 2,8278 \times X13 + 7,0959 \times X14 + 50,3366 \times X15 - 0,0584 \times X16 - 7,5855 \times X17 + 21,571 \times X18 - 4,2932 \times X19 + 8,2371 \times X20 + 17,1436 \times X21 + 6,809 \times X22 + 5,3092 \times X23 - 8,6003 \times X24 - 46,6542.$$

Вероятность заболевания рассчитывалась по формуле:

$$P_i = \frac{kf_i}{\sum_j^n kf_j} \times 100\%,$$

где P_i – вероятность i -го диагноза,

kf_i – функция классификации для i -го диагноза,

$\sum_j^n kf_j$ – сумма всех функций классификации, построенных в модели.

Распределение пациентов на пространстве первых двух дискриминантных функций представлено на рисунке 5.

Для количественной оценки информативности построенных диагностических моделей была рассчитана их точность, чувствительность и специфичность. Точность построенной модели составила 91,4%, чувствительность - 92,6%, специфичность - 75,0%.

Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания включает несколько этапов:

- первый этап – оценка клинико-рентгенологической симптоматики;
- второй этап – выявление бактериовыделения любыми доступными методами (бактериологическими и молекулярно-генетическими);
- третий этап – определение активности туберкулезной инфекции при постановке иммунологических тестов (пробы с АТР, квантиферонового теста и Elispot);
- четвертый этап – использование инструментальных (инвазивных) и хирургических методов получения диагностического материала

Практическая реализация построенных дифференциально-диагностических моделей получила отражение в программе для ЭВМ «Дифференциальная диагностика туберкулёза и саркоидоза органов дыхания» (свидетельство о регистрации программы № 2015617850 от 23.07.2015). Программа реализована на языке программирования PHP 5, имеет WEB-ориентированный интерфейс и расположена по адресу <http://spbniif.ru/s/sarcoidos11.php>

Программа состоит из двух модулей: модуля ввода данных и модуля обработки результатов - реализована на языке программирования PHP 5, имеет веб-ориентированный интерфейс и расположена по адресу <http://spbniif.ru/s/sarcoidos11.php> в сети Internet, что делает ее доступной для любого пользователя Сети.

Выводы. Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что стандартные методы (клиническо-рентгенологическая симптоматика, проба Манту с 2ТЕ) в алгоритме дифференциальной диагностики диссеминированного и очагового туберкулеза легких с саркоидозом органов дыхания 2 стадии обладают низкой диагностической эффективностью. Исследование диагностической значимости иммунологических методов (Elispot, АТР, КФ) показало их высокую информативность, что позволило разработать новый алгоритм дифференциальной диагностики с включением данных методов. Проведенный дискриминантный анализ и создание математической модели с разработкой программы для ЭВМ доказал его высокую эффективность, которая составила 91,4%. Применение данного алгоритма позволяет проводить дифференциальную диагностику туберкулеза органов дыхания и саркоидоза II стадии, своевременно направить пациента с саркоидозом к пульмонологу и не назначать курсы противотуберкулезной терапии пациентам с синдромом легочной диссеминации неспецифического характера.

Литература

1. Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практ. Медицина* 2011; 3 (51): 58–62.
2. Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания. *Пульмонология* 2013; 5: 115–118.
3. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2011; 480 с.
4. Очерки клинической пульмонологии: (к 25-летию отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН) избранные труды / под ред. проф. Е.И. Шмелева. – М.: Атмосфера, 2012. – 186 с.
5. Babu, K. Sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: India. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013; 3 (1): 53.
6. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 4: 4-8.
7. Лепеха Л. Н, Березовский Ю. С., Бурцева С. А., Ерохина М. В., Карпина Н. Л., Демьяненко Н. Г. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и некротизирующего саркоидного гранулематоза по данным морфологического исследования. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 2: 36–41.
8. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Яблонский П.К. и соавт. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких с применением иммунологических методов. *Материалы Конгресса Российской ассоциации радиологов.* Москва; 2014; 52-54.
9. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в

диагностике туберкулеза органов дыхания. Туберкулез и болезни легких 2015; 7: 132-133.

10. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А., Баранова О.П., Ариэль Б.М. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. Архив патологии. 2014;76(1):27-31.

11. Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Карев В.Е., Семенова Н.Ю. Проблемы морфологической диагностики туберкулеза. Арх. Патологии 2015; 3: 3–9.

12. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: взгляд на реалии сегодняшнего дня. Consilium medicum. 2012; 14 (3): 86-88.

13. Визель И.Ю., Визель А.А. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза. Практ. медицина 2011; 3(51): 35-38.

14. Tuna T, Ozkaya S, Dirican A, Erkan L. An intracerebral mass: tuberculosis or sarcoidosis . BMJ Case Rep 2013; 5.

15. Двораковская И.В, Рыбакова М.Г., Ариэль Б.М., Маркусевиц Е.В. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса как проблема клинической морфологии. Вопр. онкологии 2014; 60 (1): 109-117.

16. Фролова Т.И., Дорошенкова А.Е., Шаповалова Т.В., Ставицкая Н.В. Значение иммунопатогенетических исследований для ранней диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Перм. мед. журн. 2012; 29 (4): 78–84.

17. Кичигина О.Н. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности различных вариантов саркоидоза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кичигина Оксана Николаевна. М. 2012; 24 с.

18. Цинзерлинг В.А., Старшинова А.А., Карев В.Е. и соавт. Гранулематозное воспаление при микоплазменной и хламидийной инфекциях. Журнал инфектологии 2015; 7 (4): 5-9.

19. Белокуров М.А., Чернохаева И.В., Цинзерлинг В.А. и соавт. Случай дифференциальной диагностики заболеваний легких с другими заболеваниями легких. Медицинский альянс 2015; 4: 99–109.
20. Чугаев Ю.П., Тюлькова Т.Е., Голубев Д.Н. и соавт. Инновационные подходы к выявлению и диагностике туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких 2015; 10: 4-9.
21. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Якунова О. Новый подход в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей // Медицинский альянс. 2013; 2: 43-48.
22. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2013; 6: 49.
23. Литвинов В.И., Слогодская Л.В. Диаскинтест – новый иммунологический «инструмент» для диагностики туберкулеза. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика 2011; 15: 11–21.
24. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Диагностическая значимость иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинская иммунология 2015; 17: 137.
25. Слогодская Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких 2013; 5:39-46.
26. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиология, клиника. Вестник современной клин. Медицины 2014; 7 (4): 62–70.
27. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть II. Классификация, этиология, клиника. Вестник современной клин. Медицины 2014; 7 (5): 73-81.

28. Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания. Медицинская иммунология 2015; 17: 192.
29. Пантелеев А.М., Манина В.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких 2014; 9: 52-53.
30. Истомина Е.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Применение QuantiFERON®-TB Gold, TB.SPOT теста и ДИАСКИНТЕСТА в выявлении латентной туберкулезной инфекции среди контактных лиц. Медицинская иммунология 2015; 17: 135.
31. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии 2015; 7 (3): 126-131.
32. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ...д-ра мед. наук / Старшинова Анна Андреевна. СПб. 2013; 200 с.
33. Козлова О.Ф., Тюлькова Т.Е., Козлова А.В. и соавт. Анализ реакции на Диаскинтест у детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Фтизиатрия и пульмонология 2013; 1 (6): 33-34.
34. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. и соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология 2015;17 (S): 210.
35. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2014;11: С. 23-29.
36. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у

детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 4-9.

37. Masoumi A., Alborzi A., Pourabbas B., Kalani M. QuantiFERON-TB Gold and Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children. Iran J. Med. Sci. 2015; 40 (5): 411-417.

38. Лаушкина, Ж.А. Возможности применения Quantiferon-TB Gold –теста при проведении дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза . Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 106-107.

Ответственный за переписку: Старшинова Анна Андреевна, +79052043861, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Таблица 1

Показатели информативности методов диагностики

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО	RR	OR
клинический	63,2	61,0	62,4	72,9	50,0	1,5	2,7
проба Манту 2 ТЕ	83,8	45,9	60,2	48,4	82,3	2,5	4,0
рентгенологический	64,2	83,6	71,6	86,3	59,3	2,1	9,2
морфологический	42,8	93,3	86,5	50,0	91,3	5,75	10,5

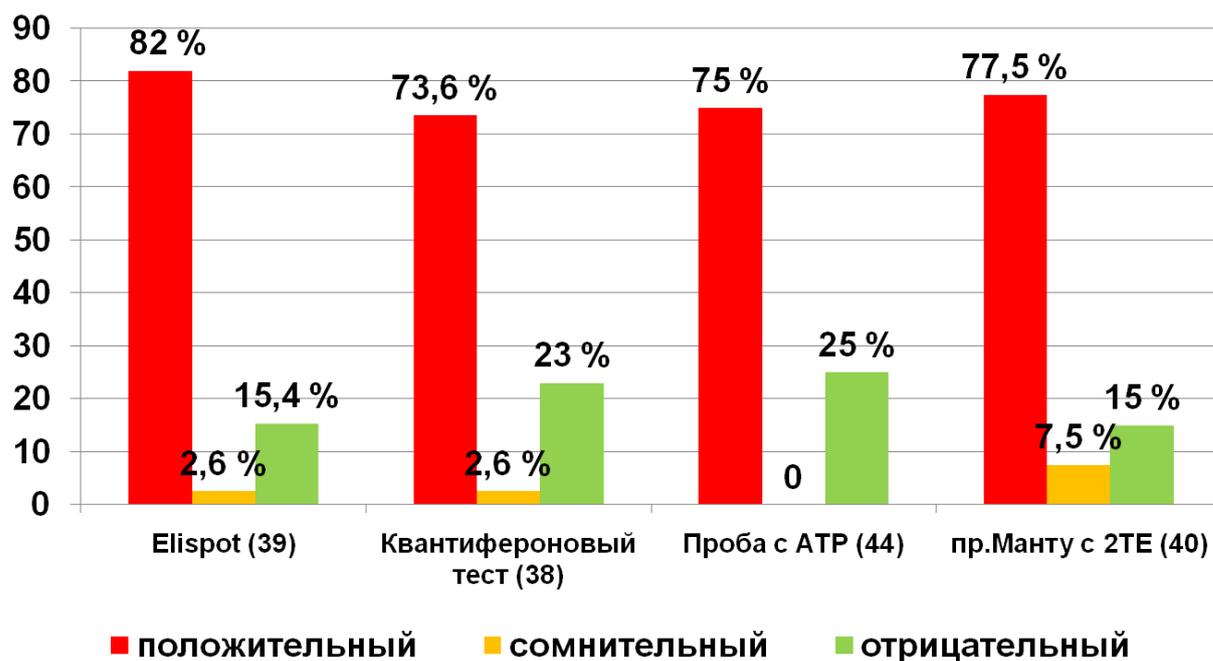


Рис. 1. Результаты иммунологических тестов у пациентов с очаговым и диссеминированным туберкулезом легких с бактериовыделением.

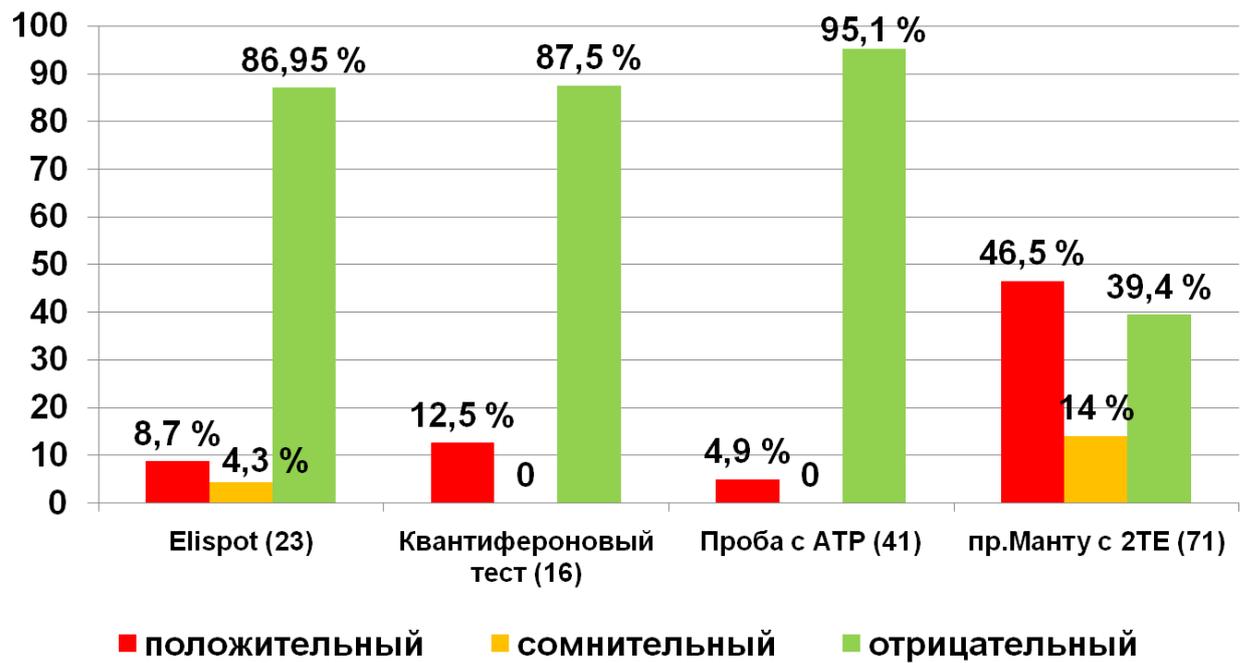


Рис.2 Результаты иммунологических тестов у пациентов с саркоидозом органов дыхания II стадии.

Таблица 3

Показатели информативности методов диагностики

Методы	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО	RR	OR
Проба с АРТ	75	95,1	84,7	94,2	78	4,3	58,5
Квантифероновый тест	76,9	90,9	82	93,75	69	3,0	33,3
Elispot	84,2	86,9	86,7	94,1	76,9	4,1	53,3
Проба Манту с 2 ТЕ	77,5	53,5	62,2	48,4	80,9	2,5	4,0

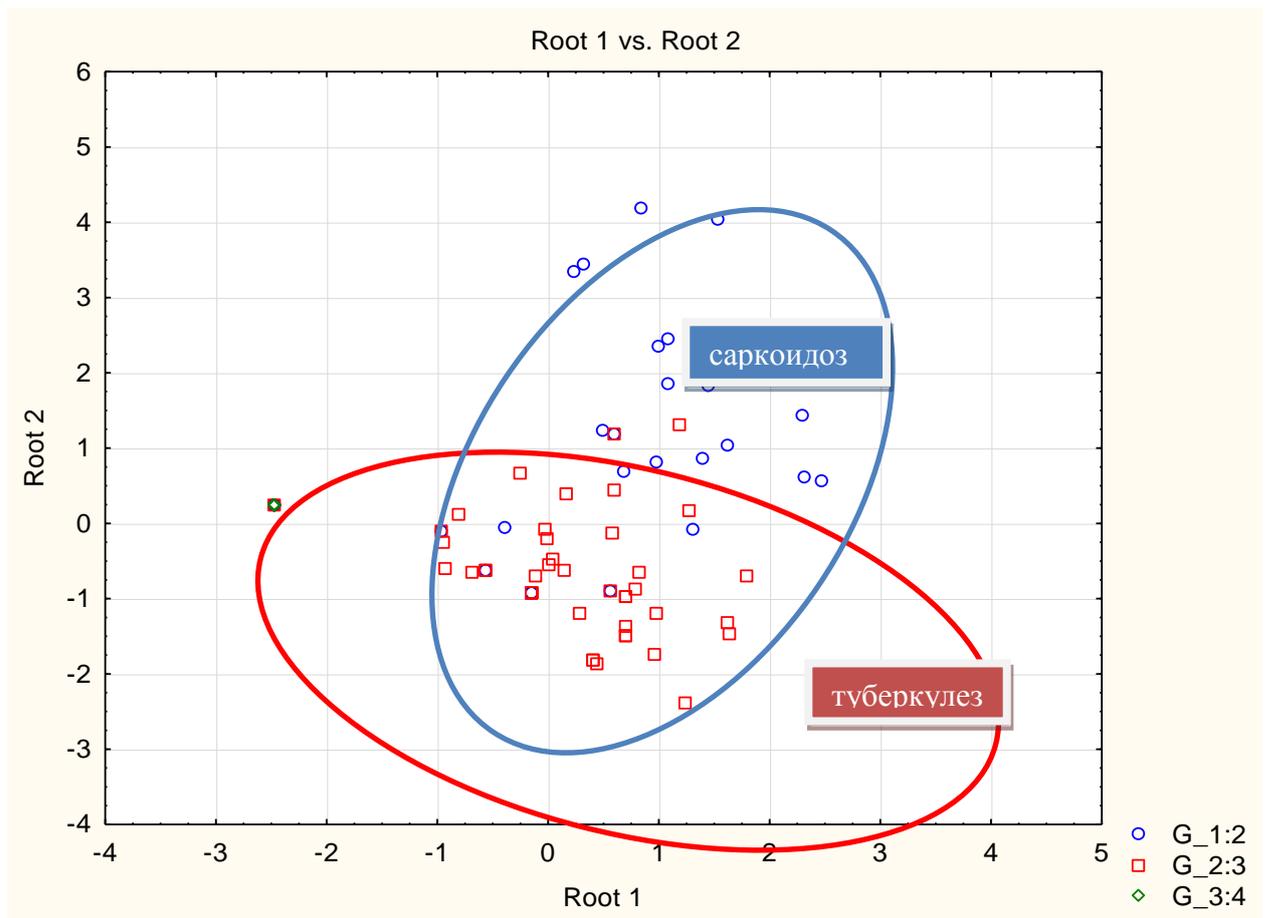


Рис. 3. Распределение пациентов с учетом значимых клинико-рентгенологических показателей и результатов пробы Манту с 2 ТЕ у пациентов с синдромом легочной диссеминации



Рис. 4 Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза органов дыхания II стадии.

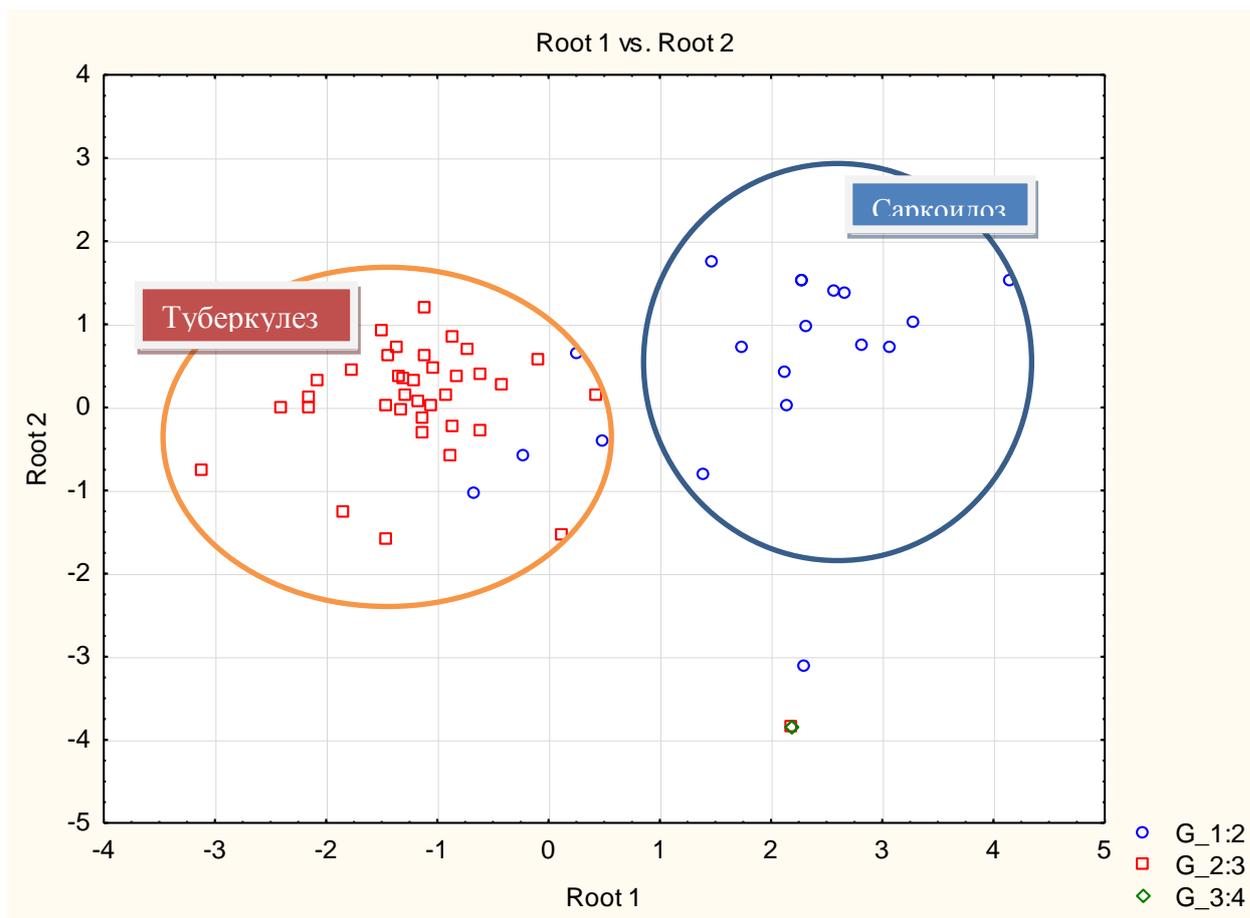


Рис. 5. Распределение пациентов на пространстве первых двух дискриминантных функций

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ТУБЕРКУЛЕЗУ

Скорняков С.Н., Сабадаш Е.В., Павлов В.А., Новиков Б.И., Медвинский И.Д.,
Кравченко М.А., Ершова А.В., Родионова М.А.

ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

ФГБОУ ВПО «УГМУ», кафедра фтизиопульмонологии, г.Екатеринбург,
Россия

Резюме.

Цель исследования: на модели экспериментального туберкулеза морских свинок изучить влияние аминокислоты аргинин на течение туберкулезного процесса.

Методика. Опыты проведены на 75 морских свинок и 25 крысах (массой 200-250 г.). Для воспроизведения экспериментального туберкулеза использовали музейный штамм микобактерий центрального НИИ туберкулеза H37Rv, 1993. Животные были разделены на 4 группы: 3 группы морских свинок по 25 единиц (здоровый контроль, зараженные МБТ и зараженные МБТ, получающие аргинин) и 1 группа крыс (25 штук), массой 200-250 г. Возраст животных – 2-3 месяца. Морские свинки получали перорально аргинин: ежедневно в дозе 10мг/кг массы тела животного в течение 1 месяца. Лечение начиналось через 2 недели после заражения. Определяли в крови конечные продукты метаболизирования оксида азота – нитриты и нитраты, а также суммарные перекиси липидов методом

иммуноферментного анализа (ИФА). При этом использовали диагностические тест-системы - Biomedica GRUPPE и R & D Systems.

Результаты. Установлено, что у животных с различной видовой устойчивостью к МБТ генерация ВСА в организме в ответ на заражение музейным штаммом МБТ H37rv значительно отличается. Так, у морских свинок количество конечного продукта окисления ВСА – нитрата в плазме крови возрастает после заражения от $56, \pm 11,2$ в контроле до $88,8 \pm 10,5$ мкм/л, то есть примерно в 1,6 раза ($p < 0,01$ к контролю). У крыс же достоверного увеличения этого вещества к контролю не наблюдается ($26,14 - 31,9$ мкм/л соответственно).

Заключение. У животных, не обладающих резистентностью к туберкулезной инфекции, повышенное содержание в плазме производных оксида азота, вызванных применением аргинина является неблагоприятным фактором, способствующим прогрессированию туберкулезного процесса.

Ключевые слова: аргинин, оксид азота, туберкулез, морские свинки, крысы.

Skornyakov S. N., Sabadash E. V., Pavlov V. A., Novikov, B. I., Medvinsky I. D., Kravchenko M. A., Ershova V.A., Rodionova M.A.

THE IMPACT OF THE AMINO ACID ARGININE ON THE COURSE OF TUBERCULOUS PROCESS IN EXPERIMENTAL ANIMALS WITH DIFFERENT SENSITIVITY TO TUBERCULOSIS

Summary

The purpose of the study: in the model of experimental tuberculosis of Guinea pigs to study the effect of the amino acid arginine on the clinical course of tuberculosis.

Methods. The experiments were performed on 75 Guinea pigs and 25 rats (weighing 200-250 g). To reproduce the experimental tuberculosis of Museum used a strain of mycobacteria Central tuberculosis research Institute H37Rv, 1993. The animals were divided into 4 groups: 3 groups of Guinea pigs of 25 (healthy control, MTI and MTI receiving arginine) and group 1 rats (25 pieces), ground 2100-250 Age animals 2-3 months. Guinea pigs received oral arginine daily dose of 10mg/kg of body weight within 1 month. Treatment was started 2 weeks after infection. The serum end-products of metabolizirovannom nitric oxide – nitrite and nitrate, as well as Oxystat was performed by enzyme immunoassay. Used diagnostic test kits following manufacturers: Biomedica GRUPPE, derivatives of nitric oxide (nitrites and nitrates) - R & D Systems.

Results. Found that in animals with different specific resistance of MBT, the generation of ICA in the body in response to infection of a Museum strain of MBT H37rv significantly different. So in Guinea pigs, the amount of the final product of the oxidation of the ICA – nitrate in plasma increased after infection $56, \pm 11,2$ in control to $88.8 \pm 10,5$ mm/l, approximately 1.6 times ($p < 0.01$ to control). While in rats a significant increase of this substance to control is not observed ($26,14 - 31,9$ mm/l, respectively). It should be noted that Guinea pigs have in General greater resources of the ICA, so as to control the contents of nitrate in their plasma more than 2 times higher than that of the rats.

Conclusion. In animals that do not exhibit resistance to tuberculosis infection, the high content in plasma derived nitric oxide caused by arginine is an unfavorable factor in the progression of tuberculosis.

Keywords: arginine, nitric oxide ,tuberculosis, Guinea pigs, rats.

Введение. Современная эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остается неблагоприятной. Туберкулез легких претерпел отрицательный патоморфоз, что выразилось появлением большого количества остро прогрессирующих форм заболевания, характеризующихся

значительной распространенностью поражения, неблагоприятным течением и недостаточной эффективностью лечения [1,2,3,4,]. В этих условиях актуально изучение факторов, влияющих на течение специфического воспалительного процесса. Одним из таких факторов является оксид азота, уровень производных которого в плазме и нейтрофилах больных туберкулезом снижается параллельно тяжести процесса. При переходе очаговой формы в инфильтративную, количество нитрита может повышаться, но в терминальной стадии болезни наблюдается его снижение [5,6,7]. Описано прямое бактерицидное действие метаболитов оксида азота при туберкулезе, связанное с повреждающим действием на ДНК микобактерий [8]. Напротив, Л.В. Сахно и соавт. [9] на основании полученных в экспериментах *in vitro* данных пришли к заключению, что спонтанная и стимулированная генерация оксида азота в мононуклеарах крови при активном туберкулезе может становиться чрезмерной, и участвовать при этом в апоптозе иммунокомпетентных клеток и развитии специфической аллергии. Вместе с тем, существуют данные о том, что лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза связана с их резистентностью к оксиду азота.

В организме человека синтез оксида азота клетками осуществляется из аминокислоты L-аргинина. По данным литературы [10,11,7] оксид азота играет существенную роль в инвазии, репликации и поддержании латентного состояния внутриклеточных инфекций, в том числе и микобактерий туберкулеза. Он может с одной стороны, вызывать гибель патогенов и индуцировать процессы апоптотической гибели клеток хозяев, а с другой, участвует в подавлении иммунных реакций.

Таким образом, применение аргинина на фоне туберкулезного процесса могло бы изменить течение последнего. Для уточнения правильности наших выводов на клиническом материале мы провели экспериментальные исследования на животных с различной чувствительностью к туберкулезу.

Цель исследования: на модели экспериментального туберкулеза морских свинок изучить влияние аминокислоты аргинин на течение туберкулезного процесса.

Методика. Опыты проведены на 100 животных с различной чувствительностью к МБТ: 75 морских свинок и 25 крысах массой 200-250 г. Первые высокорезистентны к МБТ, а вторые чувствительны даже к единичным вирулентным микобактериям с развитием генерализованного туберкулеза. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к корму и питьевой воде. Для воспроизведения экспериментального туберкулеза использовали музейный штамм микобактерий центрального НИИ туберкулеза H37Rv 1993г. Морские свинки заражались в паховую складку в дозе 0,001 мг, крысы дозой 0,1 мг. 2х недельной живой культурой. Эксперимент был завершен через 6 недель после заражения при развитии у морских свинок генерализованного туберкулеза. Забор крови у животных производили из полости сердца. Всего в исследованиях было три группы морских свинок по 25 штук (здоровый контроль, зараженные МБТ и зараженные МБТ, получающие аргинин) и 25 крыс массой 200 – 250 гр. Возраст животных 2 – 3 месяца.

Аргинин использовался ежедневно в дозе 10 мг на кг массы тела животного в течение 1 месяца. Лечение начиналось через 2 недели после заражения. Оценку течения экспериментального туберкулеза проводили путем динамики массы тела и термометрии. Макроскопическую оценку изменений внутренних органов проводили путем определения индекса поражения по четырех балльной шкале, где 1 балл - минимальные изменения, 4 балла - максимальные.

Определяли в крови конечные продукты метаболизирования оксида азота – нитриты и нитраты, а также суммарные перекиси липидов методом иммуноферментного анализа (ИФА). При этом использовали диагностические тест-системы - Biomedica GRUPPE и R & D оксидата

осуществляли методом иммуноферментного анализа. При этом использовали диагностические тест-системы следующих производителей: OXYSTAT - Biomedica GRUPPE, производные оксида азота (нитриты и нитраты) - R & D Systems.

Математическая обработка. При обработке данных мы использовали непараметрические методы. Полученные данные обрабатывали в программе Excel. Оценка степени достоверности различий между группами оценивалась по критерию U – Манна – Уитни (Е.В. Гублер - Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Медицина,- 1978).

Результаты и обсуждение. На момент завершения эксперимента у всех зараженных морских свинок развивался генерализованный туберкулез с преимущественным поражением селезенки, печени, лимфоузлов, легких. У крыс несмотря на то, что доза заражения была в 100 раз большей, туберкулезный процесс не развивался.

Установлено, что у животных с различной видовой устойчивостью к МБТ генерация ВСА в организме в ответ на заражение музейным штаммом МБТ H37rv значительно отличается. Так у морских свинок количество конечного продукта окисления ВСА – нитрата в плазме крови возрастает после заражения от $56, \pm 11,2$ в контроле до $88,8 \pm 10,5$ мкм/л, то есть примерно в 1,6 раза ($p < 0,01$ к контролю). Тогда как у крыс достоверного увеличения этого вещества к контролю не наблюдается ($26,14 - 31,9$ мкм/л соответственно). Следует отметить, что морские свинки располагают вообще большими ресурсами ВСА, так как в контроле содержание нитрата в их плазме более чем в 2 раза превосходит таковой у крыс.

Обращает на себя внимание, что у морских свинок так же гораздо более высокие показатели суммарных перекисей липидов определяемых по оксистату. Так содержание оксистата в крови у здоровых морских свинок $394,46 \pm 54,8$ мкм\л, а у зараженных - $609,53 \pm 143,40$. У крыс его содержание $145,4 \pm 31,6 - 163,8 \pm 18,8$ мкм/л соответственно.

Таким образом, после заражения МБТ у крыс увеличения показателей оксидата практически не наблюдается, а у морских свинок его уровень резко возрастает. Нитрат является конечным метаболитом ВСА генерируемых эндотелием, фагоцитами, а оксидат - конечным метаболитом превращения свободных радикалов кислорода – АФК. Поэтому динамика уровня нитрата и оксидата в крови является неким интегральным показателем способности организма генерировать ВСА и АФК, а общее состояние организма зависит от его способности оперировать этими биологически активными и достаточно агрессивными молекулами.

В контрольной группе животных исходный уровень нитрата плазмы крови составил $56,3 \pm 5,4$ мкмоль/л. В опытной группе, не получавшей лечение уровень нитрата составил $88,8 \pm 3,2$ мкмоль/л, а в группе, получавшей аргинин - $250,6 \pm 57,9$ мкмоль/л. В группе животных, получавших аргинин туберкулезный процесс протекал существенно тяжелее, а макроскопическая оценка изменения внутренних органов составила 4 балла в сравнении с 2-3 баллами в опытной группе, не получавшей аргинин.

Выводы

1. У животных с различной видовой устойчивостью к МБТ генерация ВСА в организме в ответ на заражение МБТ отличается.
2. Динамика уровня нитрата и оксидата в крови является интегральным показателем тяжести специфического процесса.
3. У животных, не обладающих резистентностью к туберкулезной инфекции, повышенное содержание в плазме производных оксида азота, вызванных применением аргинина является неблагоприятным фактором, способствующим прогрессированию туберкулезного процесса.

Литература

1. Ерохин В. В., Земскова З. С. Современные представления о туберкулезном воспалении // Пробл. туб. – 2003. – № 3. – С. 11-21.
2. Карачунский М.А. Туберкулез в наши дни //Рус. мед. журн. – 2001. – т.9, №21 (140). – С. 951-953.
3. Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И. Остропрогрессирующий туберкулез легких: морфологические и бактериологические особенности. // Пробл. туб. – 2003. №3. – С. 33-35.
4. Чуканов В.И. Проблема излечения больных туберкулезом органов дыхания. // Рус. Мед. журн. – 2001. – Т. 6, №21(140). – С. 954-959.
5. Муравлева Л.Е., Казаченко Н.В. Пономарева О.А. // Сборник резюме 11-го национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2001. – С. 230
6. Потапов И.В. Исследование нитроксидазных нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеарно-фагоцитирующей системы при туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2002. 27 с.
7. Каминская Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания //Пробл. туберкулеза и болезней легких.-2004.- №6.-С.-3-11.
8. Farnia P., Mohammad F., Tabatabai D.J., Masjedi M.R. //J. Tubercle. Lung Dis. – 1998; – Vol. 2 N 11. – Suppl. 2. - P. 396-397
9. Сахно Л.В., Хонина Н.А., Норкина О.В., Мостовая Г.В., Никонов С.Д. и др. Участие оксида азота в развитии туберкулезной анергии у больных туберкулезом легких //Пробл.туб. - 2001.-№.8.- С.42-46.
10. Проскуряков С. Я., Бикетов С. И., Иванников А. И., Скворцов В. Г.. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций // Иммунология. - 2000. -№ 4. - С. 49–55.
11. Park K.G.M., Hayes P.D., Garlic P.J. Stimulation of lymphocyte natural cytotoxicity by L-arginine //The Lancet. - 1991. - V. 337, N. 8742. - P. 645-646.

Ответственный за переписку: Новиков Б.И., к.м.н., с.н.с. ФГБУ УНИИФ, e-mail: binovikov@mail.ru, т. 8-950-658-2309

УПРАВЛЕНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
РАСЧЕТ ПОТРЕБНОСТЕЙ И МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С
КОНКУРИРУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В
СУБЪЕКТЕ ФЕДЕРАЦИИ НА ПРИМЕРЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Пилькевич Д.Н.¹, Скорняков С.Н.¹, Суслов С.А.², Раевская Н.В.¹, Дьячков И.А.¹,

1 - ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

2 - ООО «Городская Больница №41», г. Екатеринбург, Россия

Резюме

На фоне высоких показателей заболеваемости и смертности от рака легкого (РЛ), широкого распространения среди населения ишемической болезни сердца (ИБС) в настоящее время остро встает вопрос об оказании специализированной хирургической помощи больным РЛ с конкурирующей ИБС. Симультанные кардиоторакальные операции идеально сочетают в себе все необходимые условия. С целью максимально достоверного расчета потребностей оказания помощи данным пациентам нами были проанализированы причины отказа в хирургическом лечении и статистические данные по Свердловской области. Для своевременного и полного оказания мультидисциплинарной специализированной хирургической медицинской помощи пациентам с РЛ и конкурирующей ИБС, нами была разработана схема маршрутизации.

Ключевые слова: рак легкого, ишемическая болезнь сердца, симультанная операция, коронарное шунтирование, лобэктомия, лимфадиссекция.

THE ESTIMATION OF REQUIREMENTS AND MEDICO-TECHNICAL
FEATURES OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH LUNG CANCER

AND COMPETING CORONARY HEART DISEASE ON THE SUBJECT OF FEDERATION FOR EXAMPLE SVERDLOVSK REGION

D.N. Pilkevich, S.N. Skornyakov, S.A. Suslov, N.V. Raevskaya, I.A. Dyachkov

Summary

Against the background of high rates of morbidity and mortality from lung cancer (LC), widespread among the population of coronary heart disease (CHD) is now an urgent problem for the provision of specialized surgical care to patients with lung cancer with a rival CHD. Simultaneous Cardiothoracic surgery is ideally combine all the necessary conditions. In order to calculate the most significant needs assist these patients we analyzed the causes of failure in surgical treatment and the statistical data for the Sverdlovsk Region. For the full and timely provision of multidisciplinary specialized surgical care for patients with lung cancer and ischemic heart disease competing, we developed a routing scheme.

Key words: lung cancer, coronary heart disease, simultaneous operation, coronary artery bypass grafting, lobectomy, lymph node dissection.

Введение

Рак легкого (РЛ), как во всем мире, так и в России, стабильно занимает верхние позиции на протяжении последних десятилетий. По данным Международного агентства по исследованию онкологических заболеваний (The International Agency for Research on Cancer - IARC) количество случаев заболевания раком в мире в 2012 г. возросло до 14,1 миллионов новых случаев (12,7 млн. в 2008 году). При этом наибольшие показатели заболеваемости и смертности в мире среди онкологических заболеваний по статистике 2012 г. имеет РЛ – 1,8 млн. (13%) и 1,6 млн. (19,4%) случаев соответственно. В России РЛ в 2012 г. в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает 3-е место (10,6% оба пола и 18,7% среди мужчин), а в структуре смертности – 1-е место (17,3% оба пола

и 26,8% среди мужчин). Несмотря на то, что за период с 2002 г. по 2012 г. в России показатель заболеваемости РЛ (42,2 и 38,7 на 100000 населения соответственно) и показатель смертности от РЛ (39,4 и 34,9 на 100000 населения соответственно) достоверно снижаются, следует отметить, что в структуре смертности населения злокачественные новообразования в 2012 г. вышли на 2-е место (14,9%) после болезней сердечно-сосудистой системы (54,8%).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается важнейшей проблемой современного здравоохранения России. По данным МЗ РФ в 2012 г. в России зарегистрировано 7,344 млн. человек страдающих ИБС. Заболеваемость ИБС в России также высока и составила в 2012 году 515,8 на 100000 населения. Распространенность ИБС резко увеличивается с возрастом. Заболеваемость ИБС среди населения России старше трудоспособного возраста в 2012 г. составила 1253,1 на 100000. Показатель смертности от ИБС в России в 2010 году составил 421,3 на 100000 населения и более 26% из всех причин смерти. Тенденция к увеличению наблюдается и в инвалидизации населения РФ в следствие ИБС. Так в структуре инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в РФ за период 2009-2011 гг. ИБС занимала 41,0%-41,5% [8].

Учитывая неуклонный рост доли населения преклонного и старческого возрастов, увеличения заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и различными формами нарушений ритма сердца, разработка вариантов лечения при низких функциональных резервах в настоящее время особенно важна. Симультантные операции, направленные на реваскуляризацию миокарда и удаление злокачественной опухоли грудной полости, являются одним из решений подобной проблемы [3-7, 9-24].

Таким образом, актуальность и острая необходимость данных операций в настоящее время не вызывает сомнений [1]. По данным,

проведенного в 2002 г. А. Lopez-Encuentra мультицентрического исследования, включающего 2992 пациентов, сочетание РЛ и конкурирующей ИБС встречается до 13,5-28% случаев [18]. По мнению Паршина В.Д. и соавт. выполнение симультанных операций больным РЛ с конкурирующей ИБС позволяет расширить круг радикально оперированных пациентов [6,7]. Кроме того, симультанные операции уменьшают сроки госпитализации, соответственно сокращают общее время пребывания больного в стационаре и улучшают качество и время реабилитации [6].

Термин был впервые введен в 1971 г. Reifferscheid от «simultaneously» (англ.) – одновременность [22]. В настоящее время под симультанной операцией понимают операцию, при которой выполняется несколько оперативных вмешательств на нескольких органах одновременно по поводу нескольких заболеваний [4]. Первый опыт успешной операции на сердце по поводу ИБС и резекции легкого при аденокарциноме был опубликован в 1978 г. М. Dalton [13].

В России симультанные кардиоторакальные операции при РЛ и конкурирующей ИБС не имеют к настоящему времени большого распространения и начали постепенно внедряться в практику профильных учреждений с конца первого десятилетия XXI века. Наибольшим материалом (148 операций к 2011 г.) располагает центр грудной хирургии при ГБУЗ Краевой клинической больнице №1 имени С.В. Очаповского г. Краснодара под руководством Порханова В.А. [9]. В 2013 г. в 4 административных центрах субъектов Федерации было выполнено по 1 аналогичной операции. Данные по количеству и характеру симультанных кардиоторакальных операций (коронарное шунтирование и резекция легкого или пневмонэктомия), выполненных в России и в некоторых странах ближнего и дальнего зарубежья по поводу РЛ и конкурирующей ИБС приведены в таблице 1 [3,5,6,9-12,14-16,19-22].

Материал и методы

В работе использовались официальные статистические данные ВОЗ, МЗ РФ по заболеваемости населения России, данные ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ по состоянию онкологической помощи населению России и злокачественным новообразованиям в России, а также статистические данные по Свердловской области.

С целью максимально достоверного расчета потребностей оказания специализированной хирургической медицинской помощи больным РЛ с конкурирующей ИБС в субъекте Федерации на примере Свердловской области нами было использовано 2 метода: 1 метод расчета – на основании статистических данных по Свердловской области по заболеваемости РЛ и ИБС; 2 метод расчета – на основании ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов с РЛ, консультированных в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ Свердловской области «Противотуберкулезный диспансер» в 2012 г.

1 метод. В Свердловской области в 2012 г. было выявлено 1820 больных РЛ, из них 1532 мужчин и 288 женщин. Учитывая выраженный травматизм данного оперативного вмешательства и исходно компроментированное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных РЛ с конкурирующей ИБС к рассмотрению возможной функциональной операбельности нами была взята группа пациентов с безусловно резектабельными I-II стадиями РЛ. Когорту пациентов с РЛ I-II стадий среди впервые выявленных в 2012 г. составили 604 (33,6%) человека. При этом, подавляющее большинство (93,63%) больных РЛ в России составляет возрастная группа 50 лет и старше.

В Свердловской области в 2012 г. было зарегистрировано 110 740 пациентов с ИБС категории “взрослые”, что составило 3150,3 на 100000 населения и 76762 пациентов категории “старше трудоспособного возраста”, соответственно - 7631,7 на 100000 населения. При пересчете статистических

показателей из когорты пациентов с РЛ I-II стадий ИБС должна быть выявлена у от 40 до 46 из них.

2 метод. В результате ретроспективного анализа амбулаторных карт больных раком легкого консультированных в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ СО «ПТД» в 2012 г. нами выявлено 419 пациентов, которым было отказано в хирургическом лечении по причине наличия какой-либо сопутствующей патологии. Пациентов с раком легкого I-II стадий среди данной когорты было 253, среди которых ИБС причиной отказа явилась у 44 пациентов, из них острый инфаркт миокарда перенесли 26 пациентов и 7 были выполнены открытые операции реваскуляризации миокарда.

Таким образом, используя вышеописанные методы, данные литературы и статистические данные можно сделать примерный вывод о потребности в симультанных кардиоторакальных операциях у больных РЛ с конкурирующей ИБС – для Свердловской области данный показатель составляет 40-46 пациентов в год.

Медико-технические аспекты

Безусловно данные операции должны выполняться в учреждениях, которые способны оказывать весь спектр специализированной хирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями с привлечением торакальных хирургов. Таким требованиям отвечают кардиоторакальные и кардиохирургические центры, крупные многопрофильные лечебные учреждения, а также ряд частных кардиохирургических или многопрофильных клиник. Это утверждение подтверждает практика. Так из 9 центров, в которых в России к 2013 г. выполнялись симультанные кардиоторакальные операции 4 являются крупными многопрофильными учреждениями областного (краевого) или федерального подчинения, 1 – онкологический центр федерального уровня, 1 – узкоспециализированное учреждение (НИИ кардиологии, Томск), 2 –

частные клиники (ООО «Центр хирургии сердца», Челябинск и ООО «ГБ №41», Екатеринбург) и только 1 – кардиоторакальный центр (центр грудной хирургии при ГБУЗ Краевой клинической больнице №1 имени С.В. Очаповского, Краснодар). Таким образом, на возможность выполнения данных операций влияет, в первую очередь, наличие материально-технических и правовых (лицензирование видов медицинской деятельности) возможностей учреждения в оказании специализированной хирургической помощи больным РЛ с конкурирующей ИБС и наличие квалифицированных кадров.

Клинический случай

Мы располагаем одним случаем симультанной кардиоторакальной операции, выполненной в 2013 г. в ООО «Городская больница №41» пациенту с РЛ и конкурирующей ИБС.

Пациент Л. 1954 года рождения (58 лет) поступил в кардиохирургическое отделение «ГБ №41» 18.02.2013 г. с диагнозом: 1. периферический рак н/д левого легкого T1bN0M0 2. ИБС: стенокардия 3 ФК, ПИКС (передневерхушечная область ЛЖ с Q-зубцом 1998 г., без Q-зубца от 2007 г.), ХСН 1-2 ФК NYHA; Сопутствующая патология: нарушение толерантности в углеводам, ДЭП 1-2 ст атеросклеротического генеза, компенсация.

Пациент имел в анамнезе 2 ОИМ (1998 г. и 2007 г.). В мае 2011 г. находился на стационарном лечении по поводу нестабильной стенокардии. В декабре 2012 г. при профилактической ФОГ выявлено образование н/д левого легкого.

При комплексном обследовании (ФВД, ЭКГ, УЗДГ БЦА, УЗДГ вен н/конечностей, ЭхоКГ, КТ органов грудной клетки, КТ головного мозга, коронаровентрикулография) было выявлено округлое образование 8 сегмента левого легкого до 28 мм, центрилобулярная эмфизема легких, лакунарная ликворная киста в правой теменной доле, открытая смешанная

заместительная гидроцефалия, атеросклероз сосудов головного мозга, коронарное кровообращение по правому типу, ПМЖА – 100% стеноз среднего сегмента, ОА – 100% стеноз среднего сегмента, данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нет, клапанной венозной недостаточности БПВ нет, умеренное снижение ЖЭЛ, резкое нарушение бронхиальной проходимости, синусовый ритм ЧСС 66 в мин, признаки очаговых (рубцовых) изменений по передне-верхушечной области ЛЖ, ФВ 51%, камеры сердца не увеличены, сократительная способность миокарда сохранена, гипокинезия передне-верхушечной области ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ.

21.02.2013 г. была проведена симультанная операция: доступ - срединная стернотомия. 1 этап: Коронарное шунтирование x 2: Ао-ПМЖА. Ао-ВТК на работающем сердце; 2 – й этап: нижняя лобэктомия слева. Продолжительность операции составила 3 часа 30 мин.

При гистологическом исследовании выявлен мелкоклеточный рак нижней доли левого легкого, фокусы некроза опухолевой ткани, в лимфоузлах угольный пигмент, признаков метастатического поражения не обнаружено

05.03.2013 г. пациент выписан на амбулаторное лечение к терапевту, онкологу по месту жительства в удовлетворительном состоянии.

При контрольном обследовании в июне 2015 г. при оценке результатов КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга данных за местный рецидив рака легкого и отдаленные метастазы не выявлено.

Обсуждение

Специализированная хирургическая помощь больным РЛ в Свердловской области на 2014 г. оказывается только в одном государственном учреждении – ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер». Операции на открытом сердце пациентам с ИБС в Свердловской

области на 2014 г. согласно приказа МЗ СО от 25.06.2012 г. №710-п «Об утверждении Порядка оказания хирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями на территории Свердловской области» выполняются в 2-х государственных учреждениях – ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» и ГБУЗ СО «Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи «Уральский институт кардиологии». Кроме того, частная клиника ООО «Городская больница №41» также оказывает специализированную хирургическую помощь пациентам с ИБС и РЛ. Таким образом, мультидисциплинарный подход в оказании специализированной помощи больным РЛ с конкурирующей ИБС возможен на данный момент в Свердловской области только в одном учреждении – ООО «Городская больница №41». Однако, данный вид медицинской деятельности в настоящее время по программе ТФОМС не осуществляется, что соответственно снижает доступность оказания данной помощи населению области.

Наиболее перспективным направлением развития оказания данной специализированной помощи, безусловно, является создание кардиоторакальных центров для оказания специализированной хирургической помощи пациентам с сердечной патологией и заболеваниями органов грудной полости.

В результате проведенного исследования нами была разработана схема маршрутизации больных РЛ с конкурирующей ИБС, нуждающихся в оказании мультидисциплинарной специализированной хирургической медицинской помощи (Рис. 1).

Выводы

1. В настоящее время в России отсутствует специализированная программа ТФОМС по оказанию специализированной помощи больным РЛ с конкурирующей ИБС.

2. В Свердловской области, как и в России, несмотря на высокие показатели заболеваемости и смертности РЛ и конкурирующей ИБС, современное здравоохранение не может обеспечить доступность специализированной медицинской помощи данной категории пациентов.
3. Соответственно, в подавляющем большинстве случаев больные РЛ с конкурирующей ИБС не получают радикальное хирургическое лечение, что является негативным прогностическим фактором и ведет к снижению основных статистических показателей.
4. Создание региональных и/или окружных кардиоторакальных центров позволит значительно улучшить состояние оказания специализированной помощи пациентам данной категории.

Список литературы:

1. Андрущук В.В. Симультанное хирургическое лечение злокачественных новообразований различных локализаций и конкурирующей ишемической болезни сердца. Белорусский медицинский журнал 2005; 3: 13.
2. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В., Болотова Е. В. и соавт. Оптимизация расчета потребности кардиохирургической помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Здравоохранение Российской Федерации 2008; 4: 25-27.
3. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. и др. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. Хирургия 2010; 8: 4-11.
4. Дыхно Ю.А. Симультанные операции при раке легкого. Сибирский онкологический журнал 2009; 1: 83-85.
5. Миллер С.В., Козлов Б.Н., Добродеев А.Ю. и др. Случай симультанной операции у больной раком легкого в сочетании с ишемической болезнью сердца. Сибирский онкологический журнал 2013; 6: 73-76.

6. Паршин В.Д., Белов Ю.В., Комаров Р.Н. и др. Мультидисциплинарный подход – дальнейший прогресс в торакальной онкологии. Онкохирургия 2012; 3: 34-40.
7. Паршин В.Д., Белов Ю.В., Комаров Р.Н. и др. Одномоментная коронарная реваскуляризация и расширенная правосторонняя пневмонэктомия в условиях искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия 2011; 4: 83-87.
8. Петросян К.М. Первичная и повторная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации. Уральский Медицинский Журнал 2014; (115)1: 26-28.
9. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., и др. Симультанные операции на открытом сердце у больных раком легкого. Онкохирургия 2012; 3: 73-81.
10. Brutel de la Riviere A, Knaepen P, van Swieten H, Vanderschueren R. et al. Concomitant open heart surgery and pulmonary resection for lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:310-3.
11. Cathenis K, Hamerlijnc R, Vermassen F, Van Nooten G. et al. Concomitant cardiac surgery and pulmonary resection. Acta Chir Belg 2009;109:306-11.
12. Ciriaco P, Carretta A, Calori G, Mazzone P. et al, Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Jul;22(1):35-40.
13. Dalton M., Parker M., Mistrol J., Bricker D. Concomitant coronary artery bypass and major noncardiac surgery. J Thoracic Cardiovascular Surgery 1978; Vol. 75, 4: 621-624.
14. Dyszkiewicz W, Jemielity M, Piwkowski C, Kasprzyk M. et al. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34:531-5.

15. Fu Q, Li QZ, Liang DG, Ruan XH. et al. Early and long-term results of combined cardiac surgery and neoplastic resection in patients with concomitant severe heart disease and neoplasms. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Jul 5;124(13):1939-42.
16. Hosoba S, Hanaoka J, Suzuki T, Takashima N. et al. Early to midterm results of cardiac surgery with concomitant pulmonary resection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:8-11.
17. Köksal C, Sarikaya S, Ozcan V, Zengin M. Simultaneous off-pump coronary revascularization with pulmonary resection or vascular surgery. *Middle East J Anaesthesiol*. 2004 Oct;17(6):1069-77.
18. Lopez-Encuentra A. Bronchogenic Carcinomaa Co-operative Group. Comorbidity in operable lung cancer. A multicenter descriptive study on 2992 patients. *Lung Cancer* 2002; Vol. 35: 263-269.
19. Ma X.C, Ou S.L, Zhang Z.T, Hu Y.S. et al. Outcomes of combined pulmonary resection and off-pump coronary artery bypass grafting for patients with lung tumor and concurrent coronary heart disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92:3134-6.
20. Miller D, Orszulak T, Pairolero P, Trastek V. et al. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:989-94.
21. Patane F, Verzini A, Zingarelli E, di Summa M. Simultaneous operation for cardiac disease and lung cancer. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2002;1:69-71.
22. Reiffezscheid. M. Der simultaneingziff in der Bauchhohle – Chirurgische Aspekte. *Zent Bl Chir* 1971; Bd5: 1210.
23. Saxena P, Tam R. Combined off-pump coronary artery bypass surgery and pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2004;78:498-501.
24. Schoenmakers MC, van Boven WJ, van den Bosch J, van Swieten HA. Comparison of on-pump or off-pump coronary artery revascularization with lung resection. *Ann Thorac Surg*. 2007 Aug;84(2):504-9.

Ответственный за переписку: Пилькевич Дмитрий Николаевич, e-mail:
dpilkevich@yandex.ru, тел. 8-912-236-5558

Таблица 1

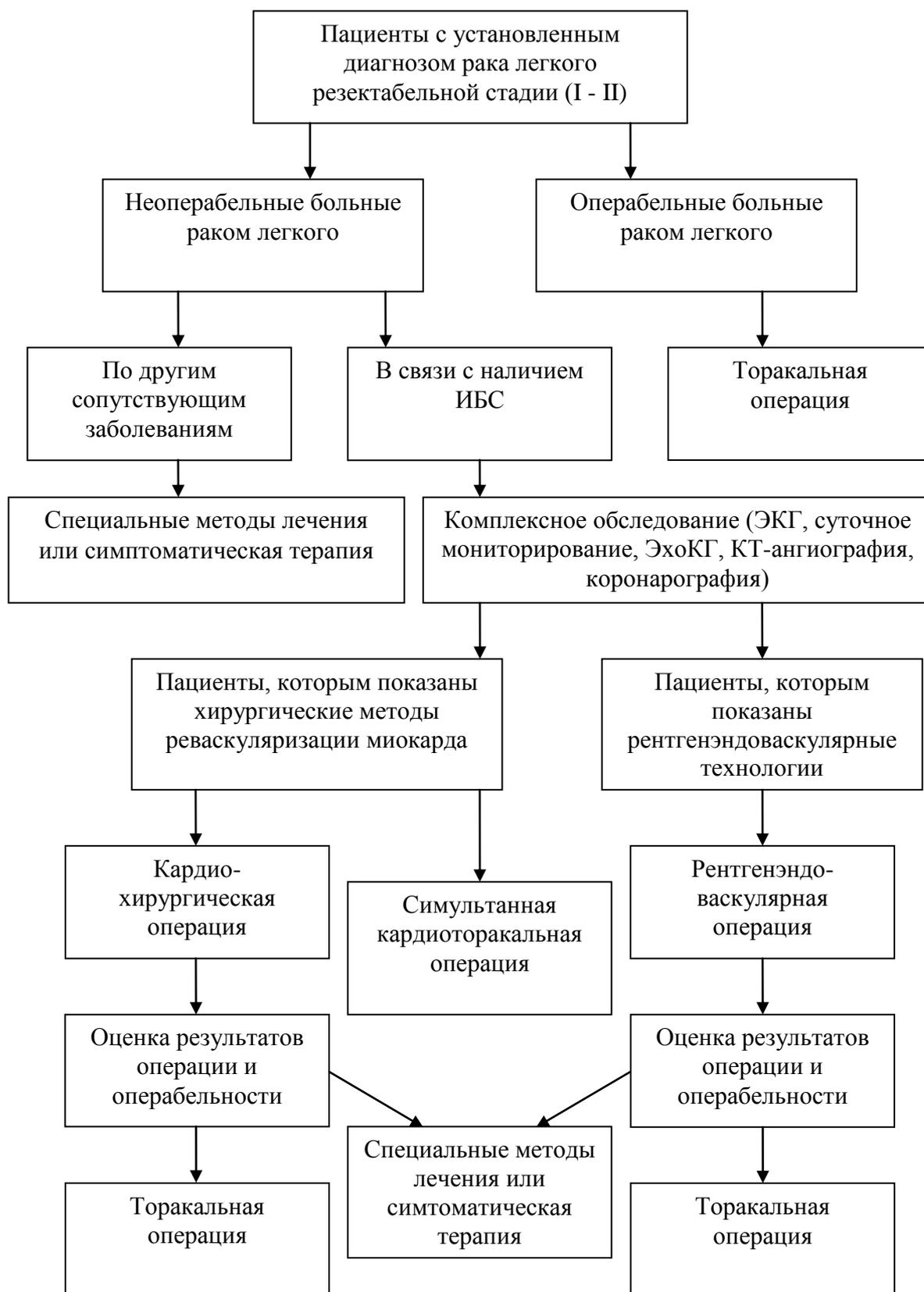
Симультанные кардиоторакальные операции, выполненные в России и в некоторых странах ближнего и дальнего зарубежья пациентам с раком легкого и конкурирующей ИБС

Место выполнения	Авторы	Годы	Количество общее / рак легкого (абс.)	Осложнения / Летальность (%)
ГБУЗ ККБ№1, Краснодар (Россия)	Порханов В.А. и соавт.	2002- 2011	148 / х	10,8 / 5,4
РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН, Москва (Россия)	Паршин В.Д. и соавт.	1966- 2011	6 / х	х / х
ГБУЗ ТО ОКБ№1, Тюмень (Россия)	Бродер И.А. и соавт.	2010- 2011	6 / 2	0 / 0
РОНЦ им. Н.Н.Блохина, Москва (Россия)	Давыдов М.И., Герасимов С.С.	2011	4 / 4	25 / 25
ГБУЗ ОКБ, Ханты- Мансийск (Россия)	Стефанов С.И. и соавт.	2013	1 / 1	0 / 0
ГБУЗ ОКБ, Калининград (Россия)	Рутковский В.Г. и соавт.	2013	1 / х	0 / 0
ФГБУ НИИ кардиологии, Томск (Россия)	Миллер С.В. и соавт.	2013	1 / 1	0 / 0
РНЦ Беларусь, Минск (Беларусь)	Островский Ю.П. и соавт.	2001- 2002	5 / 3	х / х
Госпиталь им. Принца Чарльза, г. Брисбен (Австралия)	Saxena P. et al.	2000- 2004	6/5	34/34
Городской госпиталь г. Гент (Бельгия)	Cathenis K. et al.	2000- 2008	27/26	59/0
Научно- исследовательский институт Сан- Рафаэле г. Милан (Италия)	Ciriaco P. et al.	1993- 2001	50/50	28/4

Городская больница госпиталь, г. Анзен (Китай)	Ma X.C. et al.	2003- 2011	22/22	x/0
Университетский госпиталь, г. Тяньжи (Китай)	Fu Q. et al.	2006- 2011	15/15	66,7/0
Городской госпиталь Св. Антония, г. Нойвегайн (Нидерланды)	Brutel de la Riviere A. et al.	1979- 1993	79/72	8,9/6,3
Университетский госпиталь, г. Познань (Польша)	Dyszkiewicz W. et al.	2001- 2006	25/25	48/0
Клиника Мейо, г. Рочестер, штат Миннесота (США)	Miller D.	1965- 1992	30/6	10/6,7
Университетский госпиталь, г. Штига (Япония)	Hosoba S. et al.	2010- 2012	11/11	0/0

Рис. 1

Схема маршрутизации больных раком легкого с конкурирующей ИБС, нуждающихся в оказании мультидисциплинарной специализированной хирургической медицинской помощи



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, УМЕРШИХ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОБОСНОВАНИЕ НАПРАВЛЕНИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ В ТЕРРИТОРИЯХ

Тюлькова Т.Е.¹, Подгаева В.А.¹, Пирогова Н.Д.², Охотина И.Н.²

1 - ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

2 – ГБУЗ ТО ОПТД, г. Тюмень, Россия

Анализируя причины, приведшие к летальному исходу пациентов, страдавших туберкулезом легких, возможно совершенствовать организацию противотуберкулезной работы. Цель нашего исследования: установить некоторые причины летальных исходов и обосновать направление противотуберкулезной работы. Нами проанализированы 331 анкета пациента, умершего от туберкулеза в 5 территориях УрФО. Мы изучали показатели: группа диспансерного учета (ГДУ) на момент смерти и длительность пребывания в первой группе ГДУ, социальный статус, наличие ФКТ. Установлено, что территории не отличались по количеству умерших от туберкулеза в трудоспособном возрасте, но отмечалось увеличение умерших среди лиц БОМЖ в Т2 и мигрантов в Т5. По количеству умерших в раннем периоде после установления диагноза туберкулеза, в том числе от ФКТ, лидировала территория Т3. Т.о., среди направлений работы по снижению смертности в территориях Т1, Т2, Т3 следует рекомендовать повышать взаимодействие с общей лечебной сетью, в Т4 с миграционной службой, в Т5 – социальной службой.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, анализ причин, организация, противотуберкулезная помощь

SOME FEATURES OF THE PATIENTS WHO DIED OF TUBERCULOSIS AND SUPPORT OF THE DIRECTION OF ANTITUBERCULOUS WORK IN TERRITORIES

Tyulkova T.E., Podgayeva V.A., Pirogova N.D.

Analyzing the reasons which led to a lethal outcome of the patients who had a pulmonary tuberculosis it is possible to improve the organization of antituberculous work. Purpose of our research: to establish some reasons of lethal outcomes and to prove the direction of antituberculous work, analyzing some data of the patients who died of tuberculosis. We analysed group and duration of dispensary observation in technical training college, the social status of the patient, existence of FKT at 331 patients who died of tuberculosis in 5 territories of Ural federal district. It is established that territories differed by the number of the dead from tuberculosis at working-age, among persons BUMS. By the number of the dead from tuberculosis in the early period after establishment of the diagnosis of tuberculosis, including from FKT, the territory of T3 was in the lead. Conclusions: among the areas of work on decline in mortality in territories there is T1, T2, the T3 should recommend to increase interaction with the general medical network, in T4 with migratory service, in T5 – a social service.

Keywords: mortality, tuberculosis, analysis of the reasons, organization, antituberculous care

Расчет показателя смертности внесен в ряд показателей, которые мониторируются всеми субъектами Российской Федерации [1]. Это индикативный показатель, отражающий эпидемическую ситуацию по туберкулезу и организацию противотуберкулезной помощи населению.

Цель нашего исследования: установить некоторые причины летальных исходов и обосновать направление противотуберкулезной работы, анализируя некоторые данные пациентов, умерших от туберкулеза.

Материалы и методы. Нами проанализированы 331 анкета «разбор случая смерти больного туберкулезом» за 2015 год, утвержденная организационно – методическим отделом УНИИФ. Мы изучали показатели: группа

диспансерного учета (ГДУ) на момент смерти и длительность пребывания в первой группе ГДУ, социальный статус, наличие ФКТ. В исследовании приняли участие противотуберкулезные учреждения (ПТУ) 5 регионов курации ФГБУ Уральского НИИ фтизиопульмонологии Минздрава РФ: Территория (Т)1 (n=44), Т2 (n=126), Т3 (n=61), Т4 (n=52), Т5 (n=48).

Результаты и обсуждения. В результате исследования выявлено, что во всех регионах, принявших участие в исследовании, у пациентов, наблюдающихся в ПТУ более 24 месяцев не изменены группы диспансерного учета (ГДУ), т.е. сохранялась 1А группа в территории 1 у 12 из 24, которым требовалось провести прижизненный перевод во II ГДУ (50% случаев): в Т2 – 18 из 70 (25,7%), в Т3 – 3 из 36 (8,3%), в Т4 – 7 из 32 (21,9%), в Т5 – 5 из 39 (12,8%). При этом, максимальное количество месяцев наблюдения в I ГДУ составило в Т1 – 240 мес., Т2 – 192 мес., Т3 – 72 мес., Т4 – 216 мес., Т5 – 84 мес. Не отмечена длительность наблюдения в ПТУ в Т1, Т2, Т3, Т4 субъектах: Т1 – 6 из 44 (13,6%), Т2 – 10 из 126 (7,9%), Т3- 4 из 61 (6,5%), Т4 – 9 из 52 (17,3%). Анализируя социальный статус, обращала внимание наибольшая смертность (43-32%) неработающего населения трудоспособного возраста, тогда как среди умерших лица БОМЖ встречались только в 9-13% случаев, за исключением Т5, где число этой когорты пациентов достигло 26%. Высокая смертность среди пациентов трудоспособного возраста, вероятно, обусловлена недостаточной диспансеризацией, высокий удельный вес которой смещен на работающее население. Следствием этого является выявление туберкулеза по обращаемости пациентов с жалобами, которые, как правило, возникают при далекозашедших и распространенных процессах, чаще всего сопровождающиеся бактериовыделением. Этот факт предполагает формирование и поддержание неучтенных резервуаров инфекции и циркуляции МБТ в обществе с последующим ее распространением. Это подтверждалось при анализе смертности в зависимости от времени, прошедшего после установления диагноза. Во всех

территориях отмечается смертность не только на первом месяце после установления диагноза, но и в течение первой недели. Наибольшее количество пациентов, умерших на первой неделе после взятия на учет в ПТУ, отмечалось в Т3 (13,1%), а наименьшее в Т4 (3,3%). На первом месяце установления диагноза наибольшее количество пациентов умерло в Т1 (29,5%) и наименьшее в Т4 (15%). Т.е., в УрФО имелись территории Т1, Т2, Т3, где умирали пациенты трудоспособного возраста в 37,7 – 43,1% случаев, и там же регистрировалась смертность в первые 1-4 недели после диагностики туберкулеза у 8,7-13,1% пациентов. В тех же регионах отмечена смертность от ФКТ в первую неделю после верификации диагноза (14,6-16,1%) и во время наблюдения в 1 ГДУ (22,9-33%). Тогда как в Т5 смертность пациентов, страдающих ФКТ, в 1 год наблюдения и в 1 ГДУ не регистрировалась.

При анализе заболеваемости в течение года выявляется факт отсутствия умерших пациентов с туберкулезом в декабре в Т1-Т3. Причем, в Т1 преимущественно умирали пациенты в марте и июле, в Т2 – в январе, сентябре, а в Т3 – июль, август. Это приводит к мысли о возможном «вкладе» в структуру смертности сердечно-сосудистой патологии, имеющей некоторую зависимость от метеорологических условий. По данным литературы, пик смертности от сердечно – сосудистой патологии приходится на летнее время. При анализе причин смерти эта гипотеза не подтверждена. Следует отметить, что сердечно – сосудистая катастрофа выявлена в единичных случаях в Т2 и Т4, умерших в феврале и июле.

Т.о. в территории Т1 при высокой смертности от туберкулеза трудоспособного населения (43,2%) отмечается смертность в первую неделю (11,3%) и в первый месяц (29,5%) наблюдения, а смертность от ФКТ в 1 ГДУ составила 33,3% от всех умерших лиц с ФКТ. В регионе Т2 высокая (41,3%) смертность трудоспособного населения сопровождается смертностью от туберкулеза в течение первой недели от момента установления диагноза

(8,7%, в том числе с ФКТ) и в первый месяц – 19,04% при смертности от ФКТ в 1 ГДУ (29,3% от всех умерших лиц с ФКТ). В субъекте Т3 отмечается значительная частота смертей в раннем периоде (до 1 недели и 1 месяца) после диагностики туберкулеза: 13,1% и 19,6%, соответственно, в том числе с ФКТ по 16,1% от всех умерших лиц с ФКТ. В территории Т4 частота летальных исходов трудоспособного возраста составила 32,7% при отсутствии смертей на первой неделе и в течении месяца после выявления туберкулеза, никто не умирал от ФКТ в раннем периоде. В регионе Т5 смертность трудоспособного возраста регистрировалась реже (26,6%) без летальных исходов в раннем периоде, т.ч. с ФКТ.

Заключение. Своевременный перевод в ГДУ осуществляется в территории Т3 (91,7%) и Т5 (87,2%). В территориях Т1, Т2, Т3 среди причин, приводящих к летальному исходу предполагалась недостаточная работа с общей лечебной сетью в разделе диспансеризация и охвате профилактическими осмотрами, что подтверждалось высокой смертностью неработающего населения, смертностью в раннем периоде после установления диагноза, т.ч. с ФКТ. В регионах Т4 имелась особая когорта пациентов – мигранты, а в Т5 отмечалась наибольшая, чем в других регионах смертность лиц БОМЖ. Т.о., среди направлений работы по снижению смертности в территориях Т1, Т2, Т3 следует рекомендовать повышать взаимодействие с ОЛС, в Т4 с миграционной службой, в Т5 – социальной службой.

Список литературы:

1. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году; Москва, 2014. – 244 с.

Ответственный за переписку – Тюлькова Татьяна Евгеньевна; 8-912-924-97-10; e-mail: tulkova@urniif.ru

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТИ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА

Корнева Н.В., Ананьев С.М., Овчинникова Ю.Э., Якунова О.А., Довгалюк И.Ф.
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт – Петербург, Россия

Резюме

Цель - оптимизировать подходы к диагностике и профилактике ранних проявлений туберкулеза у детей на этапе общей лечебной сети и диспансерного наблюдения. **Материал и методы.** В период 2010-2015 гг. на базах ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5» было проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование. В исследование включены результаты обследования 654 детей в возрасте от 0 до 14 лет с положительной пробой Манту с 2 ТЕ. По результатам комплексного обследования пациенты были разделены на 3 группы: I группа – здоровые дети (269), II группа - детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) (127), III группа – больные туберкулезом (258). У детей во II группе (127) анализировались в динамике клинические, рентгенологические, иммунологические данные – при поступлении и через 12 месяцев наблюдения. **Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование позволило установить факт выявления положительных результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и IGRA-тестов у детей при любом уровне чувствительности по данным пробы Манту с 2 ТЕ. При сравнении результатов АТР и IGRA-тестов можно говорить об их сопоставимости, за исключением детей, имеющих сопутствующую аллергическую и эндокринную патологию (ожирение), у которых возможен ложноположительный результат АТР. У детей с латентной туберкулезной

инфекцией установлена высокая отрицательная прогностическая значимость наличия контакта с больным туберкулезом, сопутствующей патологии, отказа от проведения превентивной терапии, а также низкая эффективность краткосрочных курсов превентивной терапии, определены особенности клеточного и гуморального иммунитета пациента, которые могут быть использованы как дополнительные прогностические критерии развития туберкулеза. **Заключение.** Полученные данные позволили разработать алгоритм, который может быть применен в условиях общей лечебной сети для выявления ЛТИ и при наблюдении детей в противотуберкулезном диспансере после ее выявления.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, дети, диагностика, иммунитет, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, факторы риска, IGRA-тесты

ALGORITHM FOR DETECTION AND MONITORING OF CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CLINICS OF PRIMARY CARE AND TB DISPENSARIES

Korneva N.V., Ananiev S. M., Ovchinnikova Y.E., Yakunova O.A., I.F. Dovgaliyuk

Abstract

Objective. Improvement of approaches to the diagnosis and prevention of latent tuberculosis infection in children at clinics of primary care and TB dispensaries.

Material and methods. We performed non-randomized study with examination of children in the period of 2010-2015 at clinics of Institute of phthisiopulmonology and TB dispensary №5.

The study is based on the results of examination of 654 children aged 0 to 14 years with a positive tuberculin skin test. According to the results of examination, patients were divided into 3 groups: I group - healthy children (269), II group - children with latent

tuberculosis infection (LTBI) (127), III group - patients with tuberculosis (258). Children in group II (127) were examined two times - at admission and at 12 months follow-up. Results of clinical, radiological, immunological data were compared.

Results and discussion. The study showed that children with any results of tuberculin skin test can have positive results Diaskintest and IGRA-tests. Comparison of results Diaskintest and IGRA-tests showed that they are comparable, with the exception of children with allergic and endocrine disorders (obesity), in which the possible false positive Diaskintest.

We found, that in children with latent TB infection, contact with TB patients, concomitant diseases, the rejection of preventive therapy, as well as conducting short-term courses of preventive therapy have a high negative predictive value in the development of tuberculosis. We also identified features of cellular and humoral immunity in children with latent tuberculosis infection, which can be used as additional prognostic criteria for the development of tuberculosis.

Conclusion. These data allowed us to develop an algorithm of diagnosis that can be used for detection and monitoring of latent TB infection in the clinics of primary care and TB-despensaries.

Key words: children, diagnosis, Diaskintest, IGRA-tests, immunity, immunological methods, latent TB infection, risk factors, tuberculosis.

Введение. В настоящее время с целью раннего выявления туберкулеза проводится массовая туберкулинодиагностика с проведением пробы Манту с 2 ТЕ [1, 2, 3, 4] (Рис. 1). Многочисленными исследованиями доказана низкая информативность пробы Манту с 2 ТЕ, которая не превышает 48% [5, 6, 7, 8]. Применение данного метода приводит к выявлению туберкулеза у детей преимущественно в фазе кальцинации, что свидетельствует о дефектах раннего выявления заболевания [9, 10, 11, 12]. Одной из причин отсутствия возможности эффективного раннего выявления туберкулеза на этапе обследования детей в общей лечебной сети (ОЛС) при помощи туберкулиновой пробы является проведение массовой вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в 99,2% случаев.

Современные методы раннего выявления туберкулезной инфекции были разработаны с учетом современных технологий и уже широко применяются как за рубежом, так и в России [10 -18]. Особую популярность получили «QuantiFERON-TB», который определяет уровень интерферона IFN- γ , и ELISPOT, определяющий количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов, способных к продукции IFN- γ . Оба теста проводятся *in vitro* и были зарегистрированы в Российской Федерации только в 2012 году [16, 17, 18, 19].

В многочисленных исследованиях сопоставляется эффективность данных тестов по отношению друг к другу. Также были проведены сравнения кожного туберкулинового теста (пробы Манту с 2ТЕ) и иммунологических тестов («QuantiFERON-TB» и ELISPOT) по отдельности, в которых была доказана высокая информативность IGRA- тестов [20-26].

В Российской Федерации популярность получил разработанный отечественными учеными тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проводимый *in vivo*, внедренный в практику с 2009 года [5, 7, 9, 20]. В качестве антигена в данном тесте также используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis* BCG, что в 100% случаев помогает отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной аллергии [26, 27].

В настоящее время доказанная эффективность тестов (АТР и IGRA-тестов) при выявлении туберкулезной инфекции в условиях общей лечебной сети (ОЛС) и противотуберкулезного диспансера (ПТД) не учитывается, что приводит к низкому качеству раннего выявления заболевания и к высокому уровню диагностики туберкулеза у детей уже на фазе обратного развития.

Кроме того, не происходит дифференцированного подхода в проведении превентивного курса терапии. Наличие сопутствующей патологии у каждого второго ребенка (54,9%) [27, 28] требует также индивидуального подхода в определении тактики ведения пациента и в выборе иммунологического метода. Согласно рекомендациям и нормативным документам, монотерапия изониазидом или в сочетании с пиперазидом должна быть назначена без учета факторов риска при получении положительного результата на пробу с АТР или IGRA-тест и отсутствии изменений на МСКТ –грудной клетки. Авторами статьи предлагается оптимизировать подход в выборе тактики ведения детей с латентной туберкулезной инфекцией с учетом результата теста и факторов риска.

Цель исследования. Оптимизировать подходы к диагностике и профилактике ранних проявлений туберкулеза у детей на этапе общей лечебной сети и диспансерного наблюдения.

Материалы и методы. В период 2010-2015 гг. на базах детского отделения ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер №5», поликлинического отделения и отделения терапии туберкулеза легких у детей ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России было проведено ретроспективно-проспективное нерандомизированное исследование. В исследование включены результаты обследования 654 детей в возрасте от 0 до 14 лет с положительной пробой Манту с 2 ТЕ. Согласно критериям включения, все пациенты были вакцинированы БЦЖ или БЦЖ-М, имели положительный результат при проведении пробы Манту с 2 ТЕ. Из анализа исключались дети с отсутствием вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, с доказанным первичным/вторичным иммунодефицитным состоянием, тяжелой сопутствующей соматической патологией.

Обследование включало физикальные, лучевые (обзорную рентгенограмму, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) - грудной клетки), и лабораторные методы.

Всем пациентам проведен иммунологический комплекс обследования с включением пробы Манту с 2 ТЕ (очищенным туберкулином в стандартном разведении), пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (АТР) (регистрационный номер: ЛСР–006435/08 от 11.08.2008). Проводилась постановка QuantiFERON® Gold ELISA (QFT) (рег. КРД № 5393 от 02.02.10 приказом Росздравнадзора от 04.03.10 № 1682-Пр/10). Тест ELISPOT зарегистрирован в РФ с 2012 года (рег. УД № ФСЗ 2012/648).

В первой части работы проведен сравнительный анализ результатов иммунологических методов у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции (здоровые, инфицированные *M.tuberculosis*, с латентной туберкулезной инфекцией и локальными формами туберкулеза).

Во второй части - определены особенности иммунного ответа у детей с латентной туберкулезной инфекцией и установлены прогностические факторы по развитию туберкулеза у данной группы пациентов

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США) с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные рассчитывались в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Степень связи между изучаемыми признаками определяли с помощью коэффициента корреляции по формуле Пирсона (r) для количественных данных. Различия или показатели связи считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

На амбулаторном этапе всем 654 детям, направленным в противотуберкулезные учреждения, была выполнена проба Манту с 2 ТЕ, результаты которой были следующими: низкая чувствительность определялась у 16,3% (106) детей, средняя – у 50,4% (330), высокая – у 33,3% (218).

Следующим этапом обследования была постановка современных иммунологических тестов: проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и IGRA-тесты (QuantiFERON® Gold ELISA (QFT) и ELISPOT).

Всем детям с положительными результатами АТР и IGRA-тестов была проведена МСКТ грудной клетки. У 127 детей специфические изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани не были выявлены, что на фоне отсутствия клинической симптоматики позволило трактовать их состояние как латентную туберкулезную инфекцию. У 258 детей диагностировали локальные формы туберкулеза.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) составил 97,3% случаев (n= 251), у 5 (1,9%) детей установлен диагноз первичный туберкулезный комплекс, у 2 (0,8%) – инфильтративный туберкулез легких.

В 87,4% случаев (226) диагностировали фазу кальцинации специфического процесса, фаза инфильтрации была выявлена только у 12,6% (32) пациентов.

У каждого второго ребенка отмечено осложненное течение туберкулеза (54,3%; 140), из них 50,5% составили очаги отсевов в легочную ткань, которые были выявлены у 131 детей. Туберкулез бронхов диагностировали у 40 детей (15,5%), в единичных случаях специфический процесс осложнился ателектазом сегмента легкого, а также туберкулезом плевры.

При сопоставлении результатов обследования 358 детей, которым были проведены параллельно 2 современных иммунологических теста (АТР и IGRA-тесты), у 21 пациента (5,9%) с положительными результатами АТР были выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов.

Учитывая высокую распространенность среди детей сопутствующей соматической патологии и возможность ее влияния на результаты кожных проб, был проанализирован спектр имеющейся сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических методов исследования (Табл. 1). Как представлено в таблице 1, у детей с расхождением результатов

иммунологических тестов достоверно чаще выявлялась сопутствующая аллергическая патология, а также ожирение, что позволило сделать вывод о том, что наличие данных патологий влияет на результаты пробы с АТР и определяет риск получения ложноположительных результатов.

Вторым этапом исследования был анализ результатов обследования пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) в динамике - при поступлении в ПТД и через 12 месяцев наблюдения.

По окончании периода наблюдения заболевание туберкулезом установлено у 76 (59,1%) детей (I группа). У всех был установлен диагноз "туберкулез внутригрудных лимфатических узлов" (ТВГЛУ). Только в 12,1% (9) случаев специфический процесс был диагностирован в фазе инфильтрации, в 6,8% (5) - в фазе рассасывания и уплотнения, а у подавляющего большинства (81,1%; 60) - в фазе кальцинации. У каждого третьего ребенка (32,4%; 24) отмечалось осложненное течение ТВГЛУ.

У 49 пациентов с ЛТИ заболевание туберкулезом не развилось (II группа). У двух детей проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) стала отрицательной через 12 месяцев, что в практике встречается редко. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске развития специфического процесса у детей с ЛТИ, а также о недооценке изменений рентгенологического обследования при проведении диагностики туберкулеза на этапе первичного обследования в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД).

При сравнении результатов пробы АТР установлено, что размер папулы у детей, заболевших туберкулезом в течение 12 месяцев, был достоверно больше, чем при выявлении ($15,1 \pm 1,2$ мм против $17,0 \pm 0,8$ мм, $p < 0,05$). У пациентов с ЛТИ размер папул при поступлении регистрировался достоверно выше, чем при контрольном обследовании ($13,9 \pm 0,6$ мм против $10,1 \pm 0,7$ мм, $p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод об отрицательной прогностической значимости нарастания размера папулы при постановке АТР у детей с ЛТИ.

Сопоставление анамнестических данных пациентов в группах сравнения позволило выделить наиболее значимые факторы риска, которые могли способствовать развитию туберкулеза у детей с ЛТИ. Такими факторами явились контакт с больным туберкулезом, наличие сопутствующей патологии и отказ от курса превентивной терапии, что позволяет сделать вывод об их предрасполагающей роли в развитии туберкулеза. Далее была сравнена и проанализирована частота встречаемости каждого из указанных факторов в группах.

При сравнении числа детей, заболевших туберкулезом при наличии контакта с больным туберкулезом (32 из 42 детей) и без него (46 из 85), было установлено, что дети с ЛТИ из контакта заболевали туберкулезом достоверно чаще, чем при отсутствии данного фактора (76,1% против 50,6%, где $\chi^2=5,77$ $p<0,05$).

Сравнительный анализ наличия у детей сопутствующей соматической патологии показал, что из 35 пациентов с сопутствующей патологией (СП) туберкулез развился у 26, что составило 74,3%, в то время как из 90 детей без сопутствующей патологии специфический процесс был диагностирован в 50 (55,6%) случаях, однако достоверной разницы при статистической обработке этих данных получено не было (74,3% против 55,6%, где $\chi^2=3,5$ $p<0,1$).

В ходе проведенного исследования было установлено, что при сочетании контакта и сопутствующей патологии туберкулез развился у подавляющего числа детей, что достоверно превышает число заболевших при отсутствии сочетания данных факторов, а также при их наличии изолированно друг от друга.

Далее пациентам проведен комплекс иммунологических методов с целью оценки гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, результаты сравнивались между группой заболевших туберкулезом (группа III), детьми с ЛТИ, у которых заболевание не развилось (группа II), и здоровыми инфицированными МБТ детьми с отрицательными результатами АТР в качестве группы сравнения (группа I).

Относительное количество лимфоцитов изучаемых субпопуляций было проанализировано у 110 детей. При латентной туберкулезной инфекцией (II группа) характерны достоверно высокие величины относительного содержания CD25+ и HLA-DR+, тогда как у больных туберкулезом детей регистрировалось достоверное повышение субпопуляций CD3+, CD4+ и CD95+.

Также у 110 пациентов была изучена концентрация в крови специфических цитокинов, индуцированных туберкулином. Концентрация цитокинов IL-2 и IFN- γ была достоверно выше у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией в сравнении со здоровыми детьми. При сравнении II и III групп достоверных различий получено не было, однако отмечался высокий уровень всех исследуемых цитокинов у детей с ЛТИ.

Таким образом, повышение относительного содержания CD25+ и HLA-DR+ и нарастание уровня цитокинов можно рассматривать в качестве благоприятного прогностического признака при течении латентной туберкулезной инфекции.

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать предложения, направленные на усовершенствование мероприятий по раннему выявлению туберкулеза с учетом практически тотальной вакцинации БЦЖ, роста сопутствующей патологии, факторов риска, оценки индивидуальных иммунологических показателей (ИИ) и возможности применения различных иммунологических тестов (пробы с АТР и IGRA-тестов), а также с учетом дифференцированной тактики при назначении превентивного курса терапии.

Как показано на рисунке 2, в условиях ОЛС особое внимание следует уделять детям, имеющим жалобы, а также контакт с больным туберкулезом. Они должны сразу направляться в противотуберкулезный диспансер (ПТД) для обследования с применением всех необходимых методов. Пациенты с сопутствующей патологией требуют дифференцированного подхода в выборе иммунологического теста. Наличие отягощенного аллергологического анамнеза, ожирения и снижение индивидуальных иммунологических показателей требуют проведения IGRA-

тестов с целью предотвращения получения ложноположительных и ложноотрицательных показателей по данным пробы с АТР.

При других сопутствующих заболеваниях изменений показателей пробы с АТР получено не было, что делает возможным ее применение у детей без сопутствующей патологии. Далее должна проводиться оценка результатов иммунологических тестов (пробы с АТР и IGRA-тестов). Положительные результаты тестов требуют направления ребенка для обследования в ПТД, отрицательные результаты данных тестов не требуют углубленного обследования, т.к. свидетельствуют об отсутствии активности туберкулезной инфекции. Дети могут наблюдаться педиатром в условиях поликлиники.

На следующем этапе необходимо наблюдение и обследование детей в условиях ПТД с целью предотвращения развития заболевания туберкулезом (Рис.3).

После проведения комплексного обследования в ПТД необходимо оценить результаты обзорной рентгенограммы и МСКТ-грудной клетки пациентов, а также данные иммунологических тестов (пробы с АТР и IGRA-тестов) и сопоставить их с наличием факторов риска (ФР).

Отрицательный результат пробы с АТР и/или IGRA-тестов при наличии контакта с больным ТБ, а также при наличии сопутствующей патологии (СП), факторов риска (ФР), дает возможность наблюдения ребенка в динамике без назначения превентивного курса терапии (ПТ). Сохраняющийся отрицательный тест (проба с АТР или IGRA-тест) дает возможность не проводить курс терапии и далее.

Положительный результат иммунологического теста при наличии ФР и отсутствии рентгенологических изменений требует назначения курса ПТ, который должен быть не менее 6-ти месяцев.

Положительный результат иммунологического теста без наличия ФР требует проведения оценки индивидуальных иммунологических показателей, которые смогут помочь в выборе тактики назначения ПТ. Изменение данных показателей, т.е. повышение титров ПТАТ по результатам РПГ, тенденция к повышению уровня цитокинов (IL-2, IL-4, TNF- α ; IFN- γ), повышение относительного

количества CD 25+ и показателей фагоцитарной активности нейтрофилов (ФЧ и ФИ) на фоне незавершенного фагоцитоза, является прогностически неблагоприятным в отношении развития туберкулеза и требует назначения превентивного курса терапии (ПТ). Отсутствие изменения данных иммунологических показателей дает возможность оставить ребенка под наблюдением без проведения ПТ. При наблюдении в динамике и оценке показателей пробы с АТР и/или предположительно IGRA-тестов, так как результаты данных тестов сопоставимы между собой, свидетельствует о нарастании активности туберкулезной инфекции, что диктует необходимость назначения курса превентивной терапии.

Выводы.

Представленный алгоритм диагностики и наблюдения ЛТИ в общей лечебной сети и в условиях противотуберкулезного диспансера позволит оптимизировать работу фтизиопедиатров, а также улучшить раннее выявление ЛТИ.

Литература

1. Барышникова Л.А. [и др.] Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков. Туберкулез и болезни легких 2014; 8: 19.
2. Кисличкин Н.Н., Ленхерр-Ильина Т.В., Красильников И.В. Диагностика туберкулеза. Туберкулин и группа препаратов на основе белков ESAT-6/CFP-10. Инфекционные болезни 2016. 14 (1): 48-54.
3. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Довгалюк И.Ф. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции. Туберкулез и болезни легких 2013; 6: 49.
4. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Павлова М.В. Определение активности туберкулезной инфекции у детей из семейного очага с применением

современных иммунологических методов. Туберкулез и болезни легких 2013; 6: 86-87.

5. Слогоцкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. Туберкулез и болезни легких 2013; 5:39-46.
6. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): дис. ...д-ра мед. наук / Старшинова Анна Андреевна. СПб. 2013; 200 с.
7. Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Ананьев С.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 4-9.
8. Копылова И.Ф., Лукашова Е.Н., Пьянзова Т.В. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет. Туберкулез и болезни легких 2014; 8: 57-58.
9. Старшинова А.А., Гаврилов П.В., Довгалюк И.Ф. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов. Практ. Медицина 2012; 1: 74-76.
10. Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis Review. Infect. Dis. Clin. North Am 2015; 29 (3): 477-502.
11. Kruczak K., Duplaga M., Sanak M. [et al.] Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. Scand. J. Infect. Dis. 2014; 46 (9): 649-655.
12. Al Mekaini LA, Al Jabri ON, Narchi H. [et al.] The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi. Int. J. Infect. Dis. 2014; 23: 4-7.
13. Masoumi A., Alborzi A., Pourabbas B., Kalani M. QuantiFERON-TB Gold and Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children. Iran J. Med. Sci. 2015; 40 (5): 411-417.

14. Старшинова А.А., Павлова М.В., Довгалюк И.Ф., Якунова О.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких 2012; 8: 40-43.
15. Яблонский П.К., Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Якунова О.А. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей. Медицинская иммунология 2013; 15 (1): 37-44.
16. Старшинова А.А., Белокуров М.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов в диагностике туберкулеза органов дыхания. Туберкулез и болезни легких 2015; 7: 132-133.
17. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Диагностическая значимость иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Медицинская иммунология 2015; 17: 137.
18. Истомина Е.В., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю. и соавт. Применение QuantiFERON®-TB Gold, TB.SPOT теста и ДИАСКИНТЕСТА в выявлении латентной туберкулезной инфекции среди контактных лиц. Медицинская иммунология 2015; 17: 135.
19. Довгалюк И.Ф., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Якунова О. А. Новый подход в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альянс. 2013; 2: 43-48.
20. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей. Медицинский альянс 2015; 3: 10-23.
21. Корнева Н.В., Старшинова А.А., Овчинникова Ю.Э., Потапенко Е.И., Якунова О.А., Довгалюк И.Ф. Иммунологические показатели при различной активности туберкулезной инфекции у детей. Мед. иммунол. 2014; 16 (5): 425-430.

22. Старшинова А.А., Корнева Н.В., Довгалюк И.Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2011; 88 (5): 170-171.
23. Козлова О.Ф., Тюлькова Т.Е., Козлова А.В. и соавт. Анализ реакции на Диаскинтест у детей и подростков с различными проявлениями туберкулезной инфекции. Фтизиатрия и пульмонология 2013; 1 (6): 33-34.
24. Старшинова А.А., Ананьев С.М., Корнева Н.В. и соавт. Современные иммунологические тесты в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей. Медицинская иммунология 2015;17 (S): 210.
25. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф., Корнева Н.В., Ананьев С.М., Гаврилов П.В., Якунова О.А. Современные возможности в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей. Туберкулез и болезни легких 2014;11: С. 23-29.
26. Аксенова В.А., Барышникова Л.А. Эффективность аллергена туберкулезного рекомбинантного при раннем выявлении туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети. Вопросы современной педиатрии 2015;14 (3): 358-362.
27. Корнева Н.В. Возможности оптимизации диагностики туберкулеза органов дыхания у детей (на примере Северо-Западного региона Российской Федерации): дис. ... канд. мед. наук/ Корнева Наталья Вячеславовна. СПб. 2011; 180 с.
28. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Тюлькова Татьяна Евгеньевна. Тюмень. 2004; 29 с.

Структура сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических тестов

	АТР (+) КФ (-) (n=11)		АТР (+) ELISPOT (-) (n=10)		Всего (n=21)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сопутствующая патология есть:	10	90,9	8	80,0	18	85,7
- отягощен аллергический анамнез	6	54,5	5	50,0	11* $\chi^2=11,5, p<0,01$	52,4
- хрон. заболевания ЛОР-органов	2	18,2	1		3	14,3
- ССС	-	-	-	-	-	-
- ЦНС	1	9,1	1	10,0	2	9,5
- ЖКТ	-	-	1	10,0	1	4,8
- мочевыделительной системы	-	-	-	-	-	-
- эндокринной системы (ожирение)	7	63,6	8	80,0	15* $\chi^2=14,8, p<0,01$	71,4
ЧДБ	2	20,9	2	14,6	15	17,9

Стандартный алгоритм ранней диагностики туберкулеза

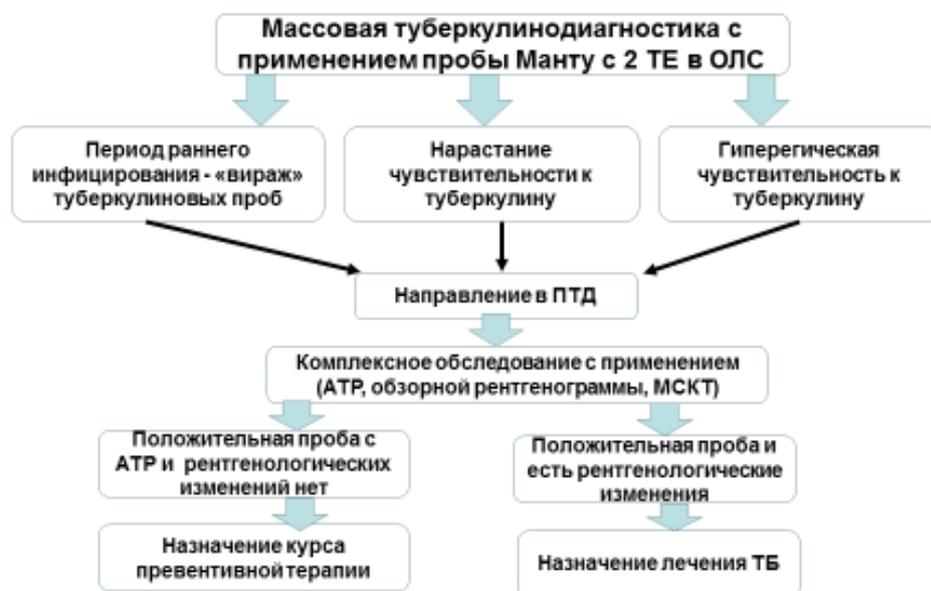


Рис. 1. Стандартный алгоритм раннего выявления туберкулеза в общей лечебной сети и в противотуберкулезной диспансере

Алгоритм ранней диагностики туберкулеза в условиях ОЛС (1 этап)

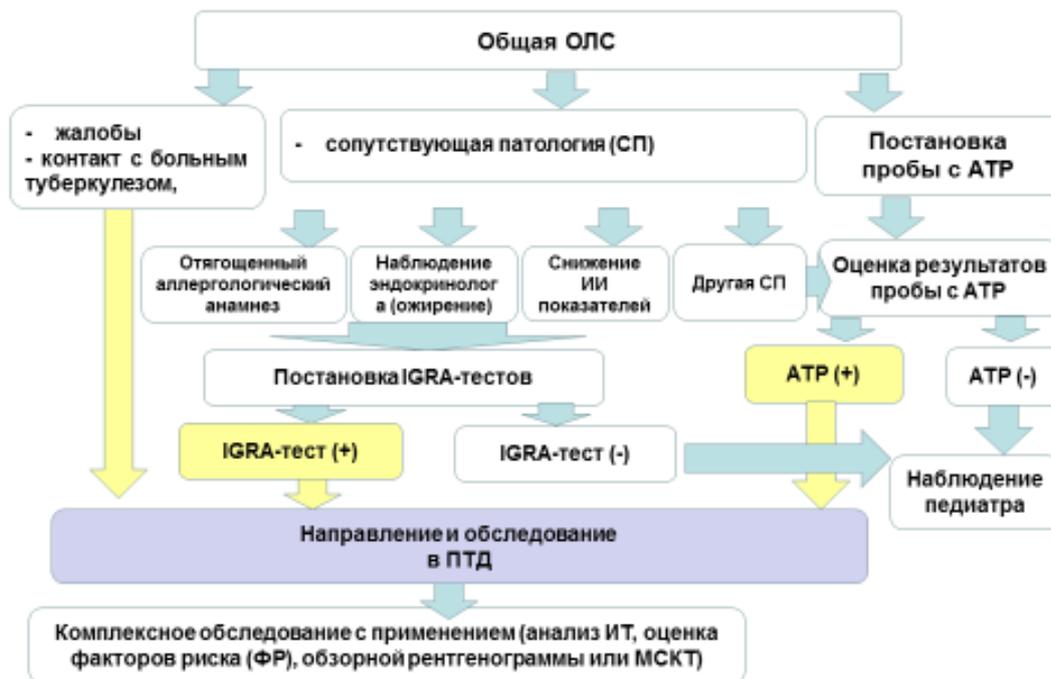


Рис. 2. Первый этап выявления латентной туберкулезной инфекцией в условиях общей лечебной сети (ОЛС)



Рис. 3. Второй этап наблюдения детей с латентной туберкулезной инфекцией в условиях противотуберкулезного диспансера

Ответственный за переписку: Корнева Наталья Вячеславовна, +79117229035,
e-mail: n.korneva82@mail.ru

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КОЖНЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
АКТИВНОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ
ПЕТРИФИКАТОВ ВО ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ И
ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

А.В. Мезенцева¹, Т.Е. Тюлькова¹, Ю.П. Чугаев^{1,2} Н.Г. Камаева^{1,2} И.А. Долматова³

1 - ФГБУ «УНИИФ» Минздрава РФ, Екатеринбург, Россия

2 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»,
Минздрава России, г. Екатеринбург

3 – ГБУЗ СО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург

Появление диагностикума с аллергеном туберкулезным рекомбинантным позволило лучше выявлять активный туберкулез. Цель: оценить информативность кожных тестов для определения активности туберкулезного процесса при обнаружении кальцинатов ВГЛУ у детей. Проанализированы истории болезни 379 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, проходивших обследование в противотуберкулезном диспансере г. Екатеринбурга и Тюмени. Подгруппы сформированы на основании динамики рентгенологических и клинических показателей. Уточнено отсутствие достоверной разницы между результатами кожной гиперчувствительности замедленного типа, оцениваемой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста. Об активности туберкулезного процесса при выявлении кальцинатов во ВГЛУ можно думать в случаях, когда с момента первичного инфицирования прошло менее четырех лет.

THE INFORMATION VALUE OF SKIN TESTS TO DETERMINE THE
ACTIVITY OF THE TUBERCULOUS PROCESS IN IDENTIFYING
PETRIFICATION IN INTRATHORACIC LYMPH NODES AND LUNGS IN
CHILDREN

A. V. Mezentseva, I.E. Tyulkova, Yu. P. Chugaev. N.G. Kamayeva, I. A. Dolmatova

Introduction the diagnosis of tuberculous recombinant allergen has allowed to better identify active tuberculosis. Objective: evaluate the informative value of skin tests to determine the activity of the tuberculous process in case of detection calcification of in children. Analyzed 379 medical history of children from 6 months to 17 years who were screened at the Yekaterinburg and Tyumen TB dispensary. Subgroups basis of the dynamics of the radiological and clinical indicators. Discovered the lack of significant difference between the results of delayed-type hypersensitivity skin testing in the conduct of a Mantoux test and Diaskintest. the detection of calcification in the torax lymph nodes, you can think about the activity tuberculous process when the moment of primary infection was less than 4 years.

Введение. С момента внедрения в практику диагностикума с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест - ДСТ) появилось мнение о возможности определять активность туберкулезного процесса при помощи этого теста [9,11,112]. Согласно документам, регламентирующим работу фтизиопедиатра [15], при выявлении инфильтрата на введение ДСТ детям необходимо проведение компьютерной томографии. За счет применения высокоточных лучевых методик, обнаружение мелких кальцинатов влечет за собой увеличение количества детей, взятых в 3-ю группу диспансерного учета. С одной стороны, подобные рентген-находки могут быть объяснимы с позиции патогенеза первичной туберкулезной инфекции, когда в близкое к моменту заражения время наблюдается бактериемия, т.е. гематогенное рассеивание МБТ по организму, получившее название облигатной бактериемии [10, 16,]. С другой стороны, кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) могут быть исходом малых форм туберкулезной инфекции, т.е. рассматриваться как остаточные посттуберкулезные изменения (ОПТИ) [7,16].

Следует отметить, что кальцинаты обнаруживаются у детей с положительным результатом на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного. Следует заметить, увеличение выявляемости кальцинатов во ВГЛУ происходит в условиях снижения общей и детской заболеваемости туберкулезом. В связи с этим возникает вопрос об информативности кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для определения активности выявляемых специфических изменений на рентгенограмме ребенка.

Цель исследования: оценить информативность кожных тестов ГЗТ для определения активности туберкулезного процесса при обнаружении кальцинатов ВГЛУ у детей.

Материалы и методы. Нами проведено про- и ретроспективное исследование. Проанализированы истории болезни 379 детей в возрасте от 6 мес. до 17 лет, находившихся на лечении в противотуберкулезных диспансерах (ГБУЗ СО ОПТД, г. Екатеринбург и ГБУЗ ТО ОПТД, г. Тюмень). Группы сформированы по факту обнаружения петрификатов при рентгенологическом обследовании. В 1-ой группе объединены пациенты VI и IV групп диспансерного учета, у которых при рентгенологическом обследовании выявлены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) и\или легких (n=183). Во 2 – ой группе – пациенты с синдромом очагового затемнения и\или патологии корня легкого без признаков кальцинации (n=196). За период наблюдения в течение 2-4 мес. нами проанализирована динамика рентген-изменений, выявленных ранее. На основании чего выделены подгруппы: у 145 детей из 1-й группы отмечалось дальнейшее увеличение и \ или уплотнение кальцинатов (1А подгруппа), у 27 детей – рентген-динамика отсутствовала: кальцинаты сохранялись в прежнем объеме и новых дополнительных теней не появилось (1Б подгруппа), у 184 пациентов из 2-ой группы отмечалась динамика рассасывания или прогрессирования выявленных рентгенологических изменений (2А₁), у 31 из 2-й группы зафиксировано появление петрификатов во ВГЛУ (2А₂ подгруппа), а у 13 человек отсутствовала какая – либо динамика

рентгенологических изменений, что расценено как метатуберкулезные (фиброзные) изменения (2Б подгруппа).

Диагноз туберкулеза установлен на основании: жалоб пациента, данных объективного обследования, динамики результатов теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и реакции Манту с 2 ТЕ, установленных данных о раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, информации об источнике инфекции и длительности контакта, наличия обнаруженных изменений на рентгенограмме и/или компьютерной томограмме.

Статистические исследования проводились с помощью прикладных программ “Microsoft Excel 97”, БИОСТАТИСТИКА для Windows. В работе использовались два вида данных: дискретные (типа да/нет) и интервальные (количественные показатели). Описание количественных показателей выполнено с помощью среднего арифметического значения (M) \pm стандартное отклонение (δ), которое давало представление о разнородности группы. Чем выше стандартное отклонение (δ), тем более разнородна изучаемая группа. Различия интервальных переменных в независимых выборках анализировали с помощью двухвыборочного t -критерия Стьюдента с поправкой на неравенство дисперсий (наличие разнородности внутри группы) по Levene. При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Величину различий оценивали путем расчета разности средних и определения 95% доверительного интервала (ДИ). Если ДИ этой разности не содержал внутри себя 0, то гипотеза о равенстве средних отвергалась. Сравнение дискретных признаков выполнено с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение.

Согласуясь с данными о патогенезе туберкулезной инфекции, особенно ее первичных форм, для возникновения заболевания необходим контакт с больным. Несмотря на это утверждение, факт выявления контакта с больным туберкулезом отсутствовал у 33,8-14,8% пациентов в разных подгруппах.

Достоверной разницы в степени представления этого признака в изучаемых подгруппах мы не получили (табл.1). Нами проанализирована информация о степени родства при установлении контакта у пациентов исследуемых подгрупп.

По данным таблицы 1, контакт с родителями или близкими родственниками выявлен у большего числа обследуемых в изучаемых подгруппах (45,2%-83,3% случаев). Обращало внимание, что у детей в 1Б и 2Б подгруппах (с отсутствием динамики выявленных рентген-изменений) частота встречаемости контакта несколько выше, чем в подгруппах с динамично – изменяющимися рентген-признаками (1А, 2А₁, 2А₂). При сравнении описываемого признака в подгруппах 1-ой (p=0,686) и 2-ой (p=0,546) групп, достоверных отличий не установлено. Соседи или друзья становились источниками инфекции реже, чем родственники. Достоверное преобладание факта установления контакта с родственниками зафиксировано у пациентов в 1А(p=0.001), 1Б (p=0,002) и 2А₁ (p=0,002) подгруппах, тогда как в других подгруппах отличий не получено (p2А₂=0.069 и p2Б=0,051). Очаги туберкулезной инфекции, где больные, контактирующие с детьми, умирали от туберкулеза, регистрировались в изучаемых подгруппах в равном количестве случаев (p>0,05).

Кроме самого факта установления контакта, имеет значение длительность контакта с больным туберкулезом. В случаях установленного контакта, нами отмечено, что дети находились в контакте менее года в единичных случаях, тогда как временной промежуток длительностью более 1 года преобладала во всех подгруппах. Этот показатель составил: в 1 А подгруппе – 74 пациента из 96 (p=0,000), в 1Б – 21 из 23 (p=0,002), во 2А₁ – 95 из 111 (p=0,000), 2А₂ – 20 из 24 (p=0,013), 2Б – 8 из 8 человек (p=0,035).

Как правило, контакт с больным туберкулезом знаменуется инфицированием человека микобактериями (МБТ). Этот момент проявляется виражом туберкулиновых проб, гиперергической реакцией на туберкулин или монотонным увеличением туберкулиновой чувствительности. Отличий между

проявлениями (видами) раннего периода первичной туберкулезной инфекции у детей изучаемых групп и подгрупп не выявлено. Нами замечено, имеется достоверная разница в количестве лет, прошедших с момента установления факте первичного инфицирования МБТ (раннего периода первичной туберкулезной инфекции - РППТИ) до момента выявления рентген – изменений (табл.2).

По данным таблицы 2 видно, что внутри изучаемый интервал времени увеличен в 1Б ($p=0,002$) и у пациентов 2Б ($p=0,038$) подгрупп. Время, прошедшее с момента первичного инфицирования, более 4 лет в 1А подгруппе выявлено у 38 из 122 человек с известными данными о РППТИ, в 1Б у 12 из 23. Относительный риск обнаружить факт установления первичного инфицирования более 4 лет в 1Б подгруппе выше, чем в 1А (95%ДИ 0,724;1,021). Обнаружение давности раннего периода первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) длительностью более 4 лет зарегистрировано во 2А₁ у 37 из 99 человек (имевших данные туберкулиновых проб), во 2А₂ у 5 из 26, во 2Б у 4 из 8 человек. Исходя из этих данных, относительный риск обнаружить давность инфицирования сроком более 4 лет выше у пациентов 2Б подгруппы (95%ДИ 0,894;1,162).

Т.е., у пациентов со стабильными рентген-изменениями (1Б и 2Б подгрупп) отмечается удлинение интервала времени (более 4 лет), прошедшего с момента установления раннего периода первичного инфицирования. Данный факт может определять затухание специфического процесса.

На реализацию инфекционного агента, т.е. на возможность развития туберкулеза особое значение оказывает состояние иммунного ответа [4, 5, 8, 14], оценить который можно косвенным образом по размеру папулы на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДСТ) и реакции Манту с 2 ТЕ. Обе пробы определяют количество сенсibilизированных Т-лимфоцитов к антигенам МБТ, но не сам возбудитель [3,9]. На момент обнаружения

рентген-изменений у детей изучаемых групп и подгрупп достоверных различий в размерах папулы при проведении ДСТ не выявлено (см. табл.3).

Аналогичные результаты мы получили при сравнении инфильтрата на введение туберкулина 2 ТЕ ППД-Л в подгруппах внутри изучаемых групп (табл.4). Т.е., у детей со стабильными рентген-изменениями (1Б и 2Б) размер папулы сходен с таковым тех, кто имеет динамически изменяющуюся рентген-картину (1А, 2А₁, 2А₂).

Заключение. В проведенном нами исследовании уточнено, что по данным кожной гиперчувствительности замедленного типа, оцениваемой при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтеста, невозможно оценить степень активности туберкулезного процесса. Доказано, что активность туберкулезного процесса (1Б и 2Б группы) мало вероятна у пациентов с удлинением времени (до 4 лет), прошедшего с момента первичного инфицирования.

Список литературы:

1. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков// Учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2007. – 272с.
2. Аксенова В.А. Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Долженко Е.Н., Илясова Э.В., Медведев С.Ю., Лапшина В.Н., Кавтарашвили С.М. Диаскинтест при оценке активности туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 10. — С. 13-16.
3. Бородулина Е. А, Амосова Е. А., Бородулин Б.Е., Галилей М. В. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях //Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. – №. 1. – С. 70-74.
4. Бутыльченко О. В. Клинико-иммунологические критерии туберкулезного инфицирования у детей и подростков // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке - 2010. - №11. - С. 528-529

5. Губкина М. Ф. Методы выявления и клинико-рентгенологическая характеристика абациллярного туберкулёза у детей старшего возраста // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 10. – С.16-19
6. Дорошенкова А. Е., Анорина Е. Е., Ставицкая Н. В., Тхакушинова Н. Х. Информативность иммунологических показателей как индикаторов активности латентной туберкулезной инфекции у детей // Кубанский научный медицинский вестник .- 2009. - №9. - С. 44-47
7. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция// Медицина – Москва– 1984. – 224 с.
8. Зоркальцева Е. Ю. Гемограмма и показатели специфического иммунитета у больных туберкулезом детей // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2005. - №1. - С. 35-39.
9. Леви Д.Т., Наконечная А.В., Обухов Ю.И., Рухамина М.Л., Александрова Н.В., Альварес Фигероа М.В. Туберкулезные аллергены – препараты для специфической диагностики туберкулеза // Биопрепараты. – 2013. - №4. – С. 10-17.
10. Рабухин А. Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых //М.: Медицина. – 1976. – Т. 360
11. Серёгина И.В., Филиппова И.С., Долженко Е.Н. Предварительная оценка эффективности препарата диаскинтест в определении активности впервые выявленных посттуберкулёзных изменений во внутригрудных лимфатических узлах и лёгочной ткани у детей // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №6. - С. 85-86.
12. Слогоцкая Л. В. Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции //Туберкулез и болезни легких.—2011. – Т. 2. – С. 59-63.
13. Старшинова А. А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной

инфекции у детей //Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №. 8. – С. 40-43.

14.Тюлькова Т. Е., Корначев А. С., Чугаев Ю. П., Кашуба Э. А. Диагностика туберкулезной инфекции у детей по данным иммунологического теста // Фундаментальные исследования. - 2009. - № 54. – С. 57-60.

15.Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека». - 2015. – 36 с.

16.Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. //Л.: 1973 г.- 175 с.

Ответственный за переписку: Алеся Валентиновна Мезенцева 8 (343) 333-40-64 e-mail: lacaron@yandex.ru

Таблица 1

Источники инфекции у пациентов различных групп

Источник инфекции	1А (n=145)		1Б (n=27)		2А ₁ (n=153)		2А ₂ (n=31)		2Б (n=12)	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Контакт выявлен	49	33,8	4	14,8	42	27,4	7	22,5	4	33,3
Контакт родословный	75	51,7	17	62,9	92	60,2	14	45,2	10	83,3
Соседи \ друзья	7	4,8	1	3,7	12	7,8	4	12,9	1	8,3
Множественный контакт	14	9,6	5	18,5	17	11,1	7	22,6	1	8,3
Очаг смерти	12	8,3	6	22,2	17	11,1	6	19,4	3	25

Таблица 2

Оценка времени, прошедшего с момента установления факта раннего периода первичной туберкулезной инфекции

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа			
		1А	1Б	2А ₁	2Б	2А ₂	2Б
Среднее		2,6	4,0	2,9	4,5	2,7	4,5
N (численность выборки)		145	27	153	12	31	12
Стандартное отклонение		2,1	2,3	2,6	1,7	2,7	1,7
Стандартная ошибка среднего		0,17	0,44	0,21	0,49	0,48	0,49
Парные разности	Среднее	1,4		-1,6		-1,8	
	Стандартное отклонение	0,2		-0,9		-1,0	
	Стандартная ошибка среднего	0,27		-0,28		-0,01	
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-2,28		-3,1		-3,49
Верхняя граница		0,51		-0,09		-0,1	
t-критерий		-3,133		-2,09		-2,14	
Степень свободы		170		163		41	
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,002		0,038		0,038	

**Размеры инфильтрата на введение аллергена туберкулезного
рекомбинантного**

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа				
		1А	1Б	2А ₁	2Б	2А ₂	2Б	
Среднее		15,9	13,9	12,6	15,5	14,6	15,5	
N (численность выборки)		145	27	153	12	31	12	
Стандартное отклонение		4,9	5,7	5,3	2,9	3,8	2,9	
Стандартная ошибка среднего		0,4	1,09	0,34	0,83	0,68	0,83	
Парные разности	Среднее	2,0		-2,9		-2,0		
	Стандартное отклонение	0,8		2,4		-3,4		
	Стандартная ошибка среднего	0,69		-0,49		-0,15		
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-0,08		-5,962		-3,35	
		Верхняя граница	4,08		0,16		1,55	
t-критерий		1,897		-1,87		-0,73		
Степень свободы		170		163		41		
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,06		0,063		0,464		

Размеры инфильтрата на введение туберкулина 2 ТЕ

Статистические показатели парных выборок		1-я группа		2-я группа				
		1А	1Б	2А ₁	2Б	2А ₂	2Б	
Среднее		13,4	14,3	10,0	12,0	13,5	12,0	
N (численность выборки)		145	27	31	12	153	12	
Стандартное отклонение		3,7	3,8	5,8	2,4	4,3	2,4	
Стандартная ошибка среднего		0,3	0,7	1,04	0,69	0,34	0,69	
Парные разности	Среднее	-0,9		-2,0		1,5		
	Стандартное отклонение	0,1		-3,4		-1,9		
	Стандартная ошибка среднего	0,4		-0,35		-0,35		
	95% доверительный интервал разности средних	Нижняя граница	-2,43		-5,13		-0,98	
		Верхняя граница	0,63		1,51		3,98	
t-критерий		-1,156		-1,15		1,19		
Степень свободы		170		41		163		
Значимость t-критерия (2-сторонняя)		0,249		0,257		0,235		