

На правах рукописи

КЫЗЫЛ-ОЛЛ Мерген Михайлович

**ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЛИЦ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ТУВИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ С
РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ АНТИГЕНОВ HLA**

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2010

Работа выполнена в ГУ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской Академии медицинских наук (директор – член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В. В. Ерохин**)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Мишин Владимир Юрьевич**

Научный консультант:

доктор биологических наук **Поспелов Лев Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Корнилова Зульфира Хусаиновна**

доктор медицинских наук, профессор **Батыров Фарит Ахатович**

Ведущая организация: **Российский государственный медицинский университет Росздрава.**

Защита состоится «9» февраля 2009 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ГУ Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза Российской Академии медицинских наук (107064, г. Москва, Яузская аллея, дом 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Центрального НИИ туберкулеза РАМН

Автореферат разослан «__» _____ 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук, профессор

Фирсова В.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В Республике Тыва, несмотря на проведение общепринятых противотуберкулезных мероприятий, на протяжении многих лет сохраняется напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу. Показатели заболеваемости туберкулезом населения в Республике Тыва была самой высокой в Российской Федерации и составляла в 2007-2008 гг., соответственно: 235,4 и 241 на 100 тыс. населения, а по Российской Федерации этот показатель составлял – 83,2 и 85,1. При этом максимальный уровень заболеваемости в течение последних пяти лет зарегистрирован в возрастной группе 25-34 лет (в 2003 г. – 139,4 и 2007 г. – 145,5 на 100 тыс. населения) (Шилова М.В., 2008; Алексеева Г.С. и соавт., 2009; Цибикова Э.Б., 2009).

Особенно высокая заболеваемость туберкулезом отмечается среди коренных жителей Республики Тыва, которая в 4-7 раз превышает остальное население. Среди детей в 97-100% случаев туберкулезом заболевают лица тувинской национальности, высока также заболеваемость взрослых тувинской национальности (Матракшин А.Г., 1993, 1994; Удина И.Г. и соавт., 2007). Однако выявление, течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности в различных социальных группах практически не изучалась.

По своему географическому расположению территория Республики Тывы изолирована от остальной части страны. Кроме того, некоторые районы являются изолированными внутри республики. Высокий уровень заболеваемости может быть связан не только с социальными и эпидемиологическими, но и генетическими факторами.

В литературе имеются данные о неблагоприятном течении туберкулеза у больных различных национальностей с высокой частотой встречаемости определенных антигенов системы HLA (Поспелов Л.Е. и соавт., 1986; Чуканова В.П., 1986; Садыков А.С. и соавт., 1988; Хоменко А.Г., 1990;

Dubaniiewicz A, 2000). По данным А.Г.Матракшина (1994) у детей и подростков тувинской национальности туберкулез ассоциируется с антигеном HLA-B15, а частота встречаемости антигена HLA-A10 у больных туберкулезом в данной возрастной группе была значительно ниже, чем у здоровых доноров.

Однако в литературе нет данных о частоте и характере генетических маркеров системы HLA у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности. Остается неизученным влияние этих маркеров на характер течения и исходов туберкулеза органов дыхания молодого возраста при использовании современных режимов химиотерапии.

Решение указанных задач является актуальным, поскольку открывает новые подходы к разработке критериев состояния больных туберкулезом молодого возраста, прогноза течения и повышения эффективности комплексного лечения данной категории больных с учетом наследственной предрасположенности.

Цель исследования – изучить особенности социального статуса, выявления, клинико-рентгенологических проявлений, эффективности лечения и роль антигенов и специфичностей HLA в генетическом контроле восприимчивости и прогнозе течения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у больных молодого возраста тувинской национальности.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности социального статуса, выявления, и клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности.
2. Изучить характер микобактериальной популяции у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности.

3. Оценить эффективность комплексного лечения и определить клинические варианты течения туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности.
4. Изучить особенности иммуногенетического статуса и выявить влияние фенотипа HLA на клинико-рентгенологические проявления и эффективность лечения у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности.

Научная новизна. В работе впервые охарактеризованы клинические варианты течения туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности в процессе проведения комбинированного курса химиотерапии, с учетом коррекции по данным динамического наблюдения за лекарственной устойчивостью МБТ, и современных методов патогенетического лечения.

Впервые установлено, что течение туберкулеза органов дыхания у больных молодого возраста тувинской национальности даже при адекватных режимах химиотерапии и комплексном патогенетическом лечении имеет у половины больных быструю динамику специфического процесса в легких, а у другой половины замедленную эволюцию заболевания, а в ряде случаев прогрессирование, что определено, как неблагоприятное течение заболевания.

Впервые установлена и охарактеризована связь определенных антигенов HLA и специфичностей гена HLA-DRB1 человека с течением впервые выявленного туберкулеза у лиц молодого возраста тувинской национальности. Это положение подтверждается высокой частотой встречаемости определенных антигенов HLA: Cw4, B17 и B27 и специфичности HLA – DRB1*13 у больных туберкулезом органов дыхания с тяжелыми клиническими формами, распространенными инфильтративно-кавернозными процессами и неблагоприятным эволютивным типом течения болезни.

Впервые показано, что течение туберкулеза может быть различным при разных антигенах и специфичностях HLA, а фенотип HLA, определяемый серологическими и молекулярно-генетическими методами исследования может служить прогнозом неблагоприятного течения впервые выявленного туберкулеза у лиц молодого возраста тувинской национальности.

Практическая значимость. Проведенная работа позволила установить различия в течении туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности в процессе проведения современных режимов химиотерапии и комплексного патогенетического лечения. При этом установлена роль HLA – сцепленного генетического контроля в восприимчивости к туберкулезу. Результаты исследования являются основой для выявления наиболее уязвимых в отношении заболевания туберкулезом контингентов лиц тувинской национальности в силу особенностей их генотипа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности преобладает возрастная группа 26-30 лет, неработающие пациенты, выявленные при обращении в ЛУ ОМС с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания.
2. У впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности преобладающей клинической формой был инфильтративный туберкулез легких с поражением 2 и более долей, деструкцией легочной ткани, высокой частотой бактериовыделения и лекарственной устойчивостью МБТ.
3. У впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности через 12 месяцев основного курса лечения в половине случаев установлено клиническое излечение и в другой половине – отмечается замедленная динамика с высоким процентом прогрессирования, в том числе и летальными исходами.

4. Генетические факторы системы HLA влияют на восприимчивость к туберкулезу, характер и течение заболевания у лиц молодого возраста тувинской национальности.
5. У больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности - носителей специфичности HLA-DRB1*13, а также антигенов HLA – Cw4, HLA – B17 и B27, заболевание имеет более тяжелое течение с распространенными инфильтративно-деструктивными поражениями легочной ткани и замедленной динамикой процесса при комплексном лечении.
6. У больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности - носителей специфичности HLA – DRB1*15, заболевание протекает бессимптомно или малосимптомно с быстрой динамикой специфических изменений под влиянием комплексного лечения.

Апробация работы проведена 27 ноября 2008 года на совместном заседании отделов фтизиатрии, иммунологии, хирургии и клинко-диагностического отдела ЦНИИ туберкулеза РАМН и кафедры фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Материалы диссертации доложены на Научно-практической конференции фтизиатров в г. Омске (Омск, 2009), на XIX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2009).

Публикации. Материалы диссертационного исследования отражены в 9 публикациях, включая две работы в журнале, рецензируемом ВАК МОиН РФ.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в работу Республиканского противотуберкулезного диспансера Республики Тыва, а также используются в преподавании Учебного Центра Центрального НИИ туберкулеза РАМН и на кафедре фтизиопульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста, на русском языке. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендации для внедрения в практику и списка литературы, который содержит 260 источников, в том числе 170 отечественных и 90 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 23 рисунками и 7 клиническими наблюдениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Настоящая работа проводилась в Республиканском противотуберкулезном диспансере Республики Тыва и отделе иммунологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН.

Для выполнения поставленных задач было обследовано 144 впервые выявленных ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом органов дыхания в возрасте 18-30 лет тувинской национальности.

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование.

Применялись как обязательные (многократное исследование мокроты, рентгенологическое исследование, туберкулиновые пробы, анализ крови и мочи) так и дополнительные и факультативные методы (расширенная бактериологическая диагностика, углубленное рентгенологическое обследование, бронхоскопия, исследование функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и др.).

Общеклиническое обследование больных включало в себя сбор анамнеза жизни и болезни пациента, физикальные методы обследования. В анамнезе болезни большое внимание уделялось характеру начала заболевания, первым симптомам манифестирующего начала заболевания, жалобам больного в момент поступления.

При поступлении в стационар жалобы на потливость, слабость, повышение температуры тела, потерю в весе предъявляли 103 (71,5%) больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. Субфебрилитет наблюдали у 22 (15,3%) пациентов, фебрильную температуру - у 81 (56,2%). Проявление грудных симптомов заболевания, таких как одышка, кашель с выделением мокроты, влажные хрипы в легких зависело от клинической формы туберкулеза органов дыхания и распространенности процесса в легких. Жалобы на одышку предъявляли 47 (32,6%) больных. Кашель с мокротой был у 77 (53,5%) больных, влажные хрипы выслушивались у 77 (53,5%) пациентов. Единичные или повторяющиеся эпизоды кровохарканья отмечались у 27 (18,7%) пациентов, чаще всего это осложнение возникало у больных казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

У 81 (56,2%) больных туберкулез протекал с явлениями интоксикации, изменениями в гемограмме, чаще всего в виде палочкоядерного сдвига нейтрофилов, лимфопении, ускоренной СОЭ. Лейкоцитоз наблюдался у 49 (34%) пациентов. Наиболее часто изменения в крови встречались у больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом легких. В группе больных с инфильтративным туберкулезом легких и казеозной пневмонией с распространенностью процесса в пределах трех и более долей, изменения в гемограмме имелись в 100% случаев.

В анамнезе жизни большое внимание уделялось контакту с больными туберкулезом, перенесенным заболеванием, особенно заболеваниям органов дыхания, ССС, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, органов зрения, ЦНС и др. Сопутствующая патология была диагностирована у 30 (20,8%) больных.

Контакт с больными туберкулезом установлен у 27 из 144 (18,8%) наблюдаемых нами пациентов.

Туберкулиновая чувствительность определялась с помощью пробы Манту о 2 ТЕ ППД-Л, оценка которой проводилась согласно Приказа МЗ РФ

№ 109 от 21 марта 2003 года. Кожная чувствительность к туберкулину, была отрицательной у 19 (13,2%), сомнительной – 9 (6,2%), положительной нормергической – у 92 (63,9%) и гиперергической – у 24 (16,7%) больных.

Рентгенологическое исследование проводилось перед началом лечения, и затем каждые 2 месяца пребывания больного в стационаре. При поступлении всем больным делали прямую и боковую рентгенограммы, продольные томограммы в прямой и по необходимости, боковой проекции. Отдельным больным проводилась компьютерная томография.

Важное место при обследовании больных уделялось микробиологической диагностике. Всем больным при поступлении исследовали мокроту на МБТ трехкратно 3 дня подряд. Проводился общий анализ мокроты, люминесцентная микроскопия и посев мокроты на питательные среды, при этом использовался метод количественной оценки массивности бактериовыделения, разработанный в ЦНИИТ РАМН.

Определение лекарственной чувствительности МБТ проводилось по непрямому методу исследования мокроты при посеве на плотные питательные среды, в которые добавляются определенные стандартные концентрации противотуберкулезных препаратов, так называемый метод абсолютных концентраций в соответствии с Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 года

Лечение больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста проводилась комплексно. Химиотерапия проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 года, патогенетическое лечение и хирургическое лечение с учетом: характера туберкулезного процесса, распространенности воспалительных и деструктивных изменений в легких, массивности бактериовыделения, лекарственной устойчивости МБТ, выраженности интоксикационного и других синдромов, осложняющих течение основного заболевания.

Иммуногенетическими методами было обследовано 144 больных туберкулезом органов дыхания и 142 здоровых донора молодого возраста

тувинской национальности. Все обследованные в этой работе больные и здоровые лица были типированы по 8 антигенам локуса HLA – A, 16 антигенам локуса HLA – B, 4 антигенам локуса HLA – C и по 13 специфичностям гена HLA – DRB1 с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста и молекулярно-генетического метода (ПЦР).

Статистическую обработку полученных данных проводили на PC Pentium IV по программе EXCEL версия XP. Ассоциацию клинико-рентгенологических проявлений и течения туберкулеза с антигенами и специфичностями HLA проводилась с помощью методов и формул, применяемых в большинстве лабораторий (Певницкий Л.А. 1988; Mattiuz P. и соавт. 1970).

Результаты исследования и их обсуждение.

При сравнении 144 больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности по возрасту и полу было установлено, что мужчин было 48,6% (70 пациентов) и женщин – 51,4% (74 пациентки). В возрасте 18-21 год было 25,4% больных и в возрасте 22-25 лет – 27,1%, а в возрастной группе 26-30 лет – 47,2%, что было, соответственно: в 1,9 и 1.8 раза больше ($p < 0,05$). При рассмотрении возрастных групп по полу сохранялась та же тенденция с одинаковой частотой пациентов в возрастных группах 18-21 год и 26-30 лет и преобладанием возрастной группы 26-30 лет, как среди мужчин, так и среди женщин, соответственно: в 41,4% и в 52,7% случаев.

Таким образом, у впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности туберкулез органов дыхания одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин, однако преобладает, среди них, возрастная группа 26-30 лет.

Среди 144 больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста в 59% случаев были не работающие пациенты, при этом их соотношение по

возрастными группами практически не отличалось. В возрастной группе 18-21 год было 62,2% пациентов, 22-25 лет – 56,4% и 26-30 лет – 58,8% ($p>0,05$).

Учащиеся высших и средних учебных учреждений составляли 16%, инвалиды по другим заболеваниям – 10,4%. (по детским заболеваниям – 8 и по не туберкулезным заболеваниям – 7: по сердечно-сосудистой патологии 3, по патологии опорно-двигательной системе 2 и патологии ЦНС – 2). Служащие, рабочие и медицинские работники были, соответственно в 6,9%, 4,9% и 2,8% случаев. Не работающих было 59% больных, учащихся – 16%, служащих – 6,9%, рабочих – 4,9% и медицинских работников – 2,8%.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что лица молодого возраста тувинской национальности, относящиеся к категории не работающих, должны относиться к группе повышенного риска заболевания туберкулезом. В этих случаях правильная организация своевременного выявления позволит выявлять заболевание на более ранних этапах развития с малыми клиническими формами туберкулеза органов дыхания.

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания наибольшей по численности были больные молодого возраста с инфильтративным туберкулезом легких (35,4%), далее были больные с очаговым туберкулезом (23,6%) и казеозной пневмонией (16%). Остальные клинические формы наблюдались в меньшем проценте случаев: диссеминированный туберкулез – в 9%, ТВГЛУ – в 7,6%, туберкулема – в 5,6% и фиброзно-кавернозный туберкулез – в 2,8%.

По путям и методам выявления туберкулеза органов дыхания 144 больных молодого возраста тувинской национальности разделились на 4 группы.

1-ю группу составили 52 (36,1%) больных, у которых туберкулез был выявлен при ежегодных профилактических обследованиях методом флюорографии органов грудной клетки. При этом в 57,7% (30 больных) случаев был очаговый туберкулез легких и в 17,3% (9 пациентов) – ограниченный инфильтративный туберкулез. Туберкулез ВГЛУ,

диссеминированный туберкулез и туберкулема выявлялись у единичных пациентов, соответственно: у 5, у 4 и у 4 больных.

2-ю группу составили 14 (9,7%) больных, у которых туберкулез был диагностирован при обращении в ЛУ ОМС по поводу заболевания не связанного с патологией бронхолегочной системы (у 7 – при обращении к терапевту по поводу патологии ЖКТ, у 4 – при обращении к стоматологу, у 1 при обращении к невропатологу, у 1 – при обращении к инфекционисту и у 1 – при обращении к травматологу). При этом у 5 пациентов диагностировался ограниченный инфильтративный туберкулез и у 4 – туберкулема, протекающие, как правило, бессимптомно и инаперцептно. Туберкулез ВГЛУ, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких выявлялись в единичных случаях, соответственно: у 2, у 2 и у 1 больного.

3-группу составили 51 (35,4%) больных, у которых туберкулез был диагностирован при обращении в ЛУ ОМС с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания. При этом у 84,3% пациентов диагностировались распространенные деструктивные процессы, такие как инфильтративный туберкулез (у 20 пациентов) и казеозная пневмония (у 23 пациентов). Туберкулез ВГЛУ, диссеминированный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких выявлялись в единичных случаях, соответственно: у 1, у 4 и у 3 больных.

4-ю группу составили 27 (18,8%) больных, у которых туберкулез был установлен при наблюдении в IV группе диспансерного учета в ПТД по поводу семейного контакта с больными активным туберкулезом легких. При этом у 63% (17 пациентов) был выявлен инфильтративный туберкулез. Туберкулез ВГЛУ, диссеминированный и очаговый туберкулез легких выявлялись в единичных случаях, соответственно: у 3, у 3 и у 4 пациентов.

Следовательно, только $\frac{1}{3}$ больных выявлялись при ежегодных флюорографических обследованиях органов грудной клетки, и все эти пациенты относились к категории учащихся, служащих, работающих и инвалидов, где профилактические обследования проводились регулярно.

Почти $\frac{1}{2}$ часть пациентов диагностировались при обращении в ЛУ ОМС, как по поводу воспалительного бронхолегочного заболевания, так и по поводу других болезней, при этом все эти пациенты относились к социальной категории неработающих, где профилактические осмотры практически не проводились.

Таким образом, анализ путей и методов выявления туберкулеза органов дыхания установил, что лица молодого возраста тувинской национальности представляют собой группу высокого риска заболевания туберкулезом, Однако, при этом, развитие специфического процесса довольно вариабельно и не исключается развитие распространенных деструктивных форм в срок до 1 года, а ограниченных – в сроки более года, что, по-видимому, может, проявляется в наследственной предрасположенности или резистентности к туберкулезной инфекции.

Туберкулез ВГЛУ был установлен у 11 впервые выявленных больных, при этом односторонний процесс был у 9 (81,2%) пациентов, а двухсторонний у 2 (18,2%). Поражение 1 группы бронхопульмональных лимфатических узлов установлено у 2 (18,2%), 2 групп – у 3 (27,3%) и тотальное поражение всех лимфатических узлов – у 6 (54,5%). Малые формы туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов были диагностированы у 5 (45,4%) больных, инфильтративный бронхоаденит – у 4 (36,4%) и туморозный – у 2 (18,2%). При этом осложненное течение заболевания в виде туберкулеза бронхов с бронхолимфатическим свищем при бронхоскопическом исследовании выявлено у 4 пациентов.

Распределение 133 наблюдаемых больных с локализацией туберкулезных изменений в легочной ткани по клиническим формам и распространенности воспалительных изменений представлено в табл. 1.

У 133 больных молодого возраста односторонняя локализация процесса в легких встречалась в 66,2%, а двухсторонняя – в 33,8%, что было в 2 раза меньше, чем односторонняя. ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что двухсторонняя локализация туберкулезных изменений в легких, характерная

для диссеминированного туберкулеза наблюдалась у 12 больных инфильтративным туберкулезом, у 16 – казеозной пневмонией и у 4 – фиброзно-кавернозным туберкулезом, в основном за счет очагов бронхогенного обсеменения.

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных по клиническим формам туберкулеза легких по локализации и распространенности процесса в легких (M±m)

| Клиническая форма | Число больных | Локализация: | | Распространенность: | | |
|----------------------|-------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| | | в одном легком | в двух легких | 1-2 сегмента | 1-2 доли | >3 долей |
| Диссеминированная | 13 | - | 13 | - | 5 | 8 |
| Очаговая | 34 | 34 | - | 34 | - | - |
| Инфильтративная | 51 | 39 | 12 | 13 | 27 | 11 |
| Казеозная пневмония | 23 | 7 | 16 | - | 11 | 12 |
| Туберкулема | 8 | 8 | - | 4 | 4 | - |
| Фиброзно-кавернозная | 4 | - | 4 | - | - | 4 |
| Всего: | Абс. 133 % 100 | 88 66,2±4,1 | 45 33,8±4,1 | 51 38,4±4,2 | 47 35,3±4,1 | 35 26,3±3,8 |

Следовательно, более чем у $\frac{1}{3}$ больных молодого возраста тувинской национальности было двухстороннее поражение легких и менее $\frac{2}{3}$ имели одностороннюю локализацию специфических изменений.

Распространенность специфического процесса в легких была примерно одинакова: поражение 1-2 сегментов было у 38,4% пациентов, 1-2 долей – у 35,3% и 3 и более долей – у 26,3% ($p>0,05$).

Поражение 1-2 сегментов легких было установлено у всех 34 больных очаговым туберкулезом, у 13 из 51 (25,5%) – ограниченным инфильтративным туберкулезом и у 4 из 8 – туберкулемой.

Поражение 1 и более долей легких было выявлено у всех 13 больных диссеминированным туберкулезом, у 23 – казеозной пневмонией и у 4 – фиброзно-кавернозным туберкулезом, у 38 из 51 (74,5%) – распространенным инфильтративным туберкулезом и у 4 из 8 – больных туберкулемой.

Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности более $\frac{2}{3}$ (61,6%) пациентов имели специфическое поражение 1 и более долей легких. Это подчеркивает тот факт, что у большей части больных тувинской национальности данной возрастной группы (18-30 лет) впервые выявленный туберкулез протекает с распространенными и тяжелыми специфическими морфологическими поражениями, о чем свидетельствует также характер и размер деструктивных изменений в легких.

Распад легочной ткани и свежие формирующиеся каверны, без четкой фиброзной стенки, обнаружены у 54 из 95 (56,8±5,1%) больных, что, в какой-то степени, может косвенно свидетельствовать о выявлении туберкулеза на более ранних сроках развития специфического поражения легких. В то же время, у 37 (38,9%) пациентов каверны были уже сформированные, с четко определяемой тонкой фиброзной капсулой, а у 4 (4,2%) – фиброзные, что может определенно свидетельствовать о значительном временном периоде развития специфического поражения легких и о довольно позднем выявлении туберкулеза легких у больных молодого возраста. Однако, по-видимому, нельзя исключить и состояние иммунореактивности организма молодого возраста.

Распределение 133 наблюдаемых больных по клиническим формам, частоте и размеру каверн в легких представлено в табл. 2.

Среди 95 больных деструктивным туберкулезом легких пациенты с размером каверн до 2 см в диаметре наблюдались в 20% случаев, с размером каверн 2-4 см в диаметре – в 31,6% и размером каверн более 4 см в диаметре в 48,4%. Среди клинических форм туберкулеза легких каверны более 2 см в

диаметре чаще встречались при диссеминированном, инфильтративном, фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и казеозной пневмонии, соответственно: 50% (у 5 из 10 пациентов), 73,5% (у 36 из 49 пациентов), 100% (4 пациента) и 100% (23 пациента).

Таблица 2

Распределение наблюдаемых больных по клиническим формам, частоте и размеру каверн в легких (CV) (M±m)

| Клиническая Форма | Число больных | Из них: с CV+ | Из них с размером CV: | | |
|----------------------|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
| | | | до 2 см | 2-4 см | более 4 см |
| Диссеминированная | 13 | 10 | - | 5 | 5 |
| Очаговая | 34 | 5 | 5 | - | - |
| Инфильтративная | 51 | 49 | 13 | 22 | 14 |
| Казеозная пневмония | 23 | 23 | - | - | 23 |
| Туберкулема | 8 | 4 | 1 | 3 | - |
| Фиброзно-кавернозная | 4 | 4 | - | - | 4 |
| Всего: | Абс. 133 % 100 | 95 66,0±4,1 | 19 20,0±4,1 | 30 31,6±4,8 | 46 48,4±5,1 |

При этом большие (2-4 см в диаметре) и гигантские (4 и более см в диаметре), при рентгено-томографическом исследовании, имели, как правило, уже сформированный характер, свидетельствующий об их довольно длительном существовании.

Среди 144 больных молодого возраста в 46,5% случаев выявлены МБТ методом микроскопии мокроты, при этом у 34,3% пациентов бактериовыделение носило умеренный характер и у 65,7% – обильный. По методу посева мокроты на питательные среды число бактериовыделителей составило 62,5%, а также увеличилось количество пациентов с обильным бактериовыделением до 71,1%.

Среди 90 бактериовыделителей по методу посева больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности только 10% пациентов выделяли МБТ, чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам и 90% – устойчивые. Монорезистентность МБТ была установлена в 6,7% случаев, полирезистентность – в 34,4% и МЛУ – 48,9%.

Полученные нами данные по частоте и характеру лекарственной устойчивости МБТ, практически совпадают с данными официальной статистики. Так, в 2008 г. в Республике Тыва первичная лекарственная устойчивость установлена у 81,3% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, а первичная МЛУ – у 33,2% (Алексеева Г.С., 2009).

Таким образом, анализ особенностей выявления, социального статуса и клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных молодого возраста (18-30 лет) тувинской национальности установил, что преобладает возрастная группа 26-30 лет, неработающие пациенты, выявленные при обращении в ЛУ ОМС с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания. При этом преобладающей клинической формой является инфильтративный туберкулез легких с поражением 2 и более долей, деструкцией легочной ткани, высокой частотой бактериовыделения и лекарственной устойчивостью МБТ.

Эффективность комплексного лечения, включающего в себя химиотерапию, патогенетическое лечение и, по показаниям, хирургические вмешательства, у 144 наблюдаемых нами больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности, оценивалась по показателям прекращения бактериовыделения, по рассасыванию инфильтративных изменений, по закрытию каверн и по состоянию специфического процесса в легких через 12 месяцев комплексного лечения.

Кроме того, на основе анализа эффективности комплексного лечения через 12 месяцев у 144 больных туберкулезом органов дыхания мы выделили

инволютивный и эволютивный типы течения туберкулеза по А.Г.Хоменко (1998). К инволютивному типу течения туберкулеза органов дыхания с положительной динамикой болезни относили больных, у которых в течение 6-8 месяцев удавалось добиться стойкого прекращения бактериовыделения, выраженного рассасывания специфических изменений, закрытия каверн и формирования в легких различных остаточных туберкулезных изменений. К эволютивному типу течения туберкулеза органов дыхания с замедленной динамикой и прогрессированием болезни относили больных, у которых в течение 8-12 месяцев не удалось добиться прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, при этом был высок процент случаев с летальным исходом.

У 67 больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности с положительными данными микроскопии мокроты через 2 месяца интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения было установлено только в 13,4% случаев, через 6 месяцев – в 38,8% и через 12 месяцев – в 50,8%. У 90 пациентов с положительными данными посева мокроты через 2 месяца интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения было у 11,1% больных, через 6 месяцев – у 43,3% случаев и через 12 месяцев – у 64,4%.

Среди клинических форм наиболее лучшие результаты лечения были достигнуты у больных ТВГЛУ, очаговом туберкулезе и туберкулезе. Менее эффективные результаты – установлены у больных распространенными и остропрогрессирующими формами, т.е. несвоевременно выявленными формами при обращении с выраженными симптомами бронхолегочного заболевания.

У 90 больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста с положительными данными посева мокроты при химиотерапии отмечалась такая же закономерность в показателе прекращения бактериовыделения, как и при микроскопии мокроты (табл. 3).

Через 2 месяца интенсивной фазы химиотерапии прекращение бактериовыделения было у 11,1% больных. Через 6 месяцев, после коррекции химиотерапии, в $43,3 \pm 5,2\%$ случаев (у 39 из 90 пациентов) и через 12 месяцев этот показатель был установлен в $64,4 \pm 5,0\%$ (у 58 из 90).

Таблица 3

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева мокроты у наблюдаемых больных (M±m)

| Клиническая форма | Число больных с МБТ+ | Сроки прекращения бактериовыделения (мес.) | | | | | | МБТ+ после лечения |
|----------------------|----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | |
| Туберкулез ВГЛУ | 2 | 1 | 1 | - | - | - | - | - |
| Диссеминированная | 10 | - | 4 | 2 | - | - | - | 4 |
| Очаговая | 5 | 1 | 4 | - | - | - | - | - |
| Инфильтративная | 43 | 7 | 7 | 7 | 11 | 3 | 4 | 4 |
| Казеозная пневмония | 23 | - | 3 | - | - | - | - | 20 |
| Туберкулема | 3 | 1 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| Фиброзно-кавернозная | 4 | - | - | - | - | - | - | 4 |
| Всего: | Абс. 90 % 100 | 10 $11,1 \pm 3,3$ | 19 $21,1 \pm 4,0$ | 10 $11,1 \pm 4,3$ | 12 $13,3 \pm 3,6$ | 3 $3,3 \pm 1,9$ | 4 $4,4 \pm 2,1$ | 32 $35,2 \pm 5,0$ |

Таким образом, применение I стандартного режима химиотерапии в интенсивной фазе лечения наиболее эффективно при своевременно выявленными ограниченными клиническими формами, а менее эффективно – у больных с несвоевременно выявленными распространенными и остро прогрессирующими клиническими формами. В последних случаях, как правило, более выражена лекарственная устойчивость МБТ.

У больных туберкулезом легких молодого возраста, выделяющих лекарственно-чувствительные и монорезистентные МБТ, бактериовыделение, по методу посева, практически у всех больных,

прекратилось: у чувствительных МБТ к 4 месяцу, а у монорезистентных МБТ к 8 месяцу химиотерапии.

При полирезистентности МБТ через 12 месяцев лечения прекращение бактериовыделения было установлено у 25 из 31 ($80,6 \pm 7,1\%$).

Наиболее неблагоприятные результаты получены при МЛУ МБТ, при этом прекращение бактериовыделения через 12 месяцев лечения было у 18 из 44 ($40,9 \pm 7,4\%$).

Однако следует отметить, что и при МЛУ МБТ у 13 из 44 ($29,5 \pm 6,4\%$) больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста только через 8 месяцев химиотерапии удалось добиться прекращения бактериовыделения. При этом процессы в легких в половине случаев имели распространенный деструктивный характер.

Таким образом, эффективность химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности по прекращению бактериовыделения методом посева зависит от характера первичной лекарственной устойчивости МБТ, о которой при непрямом методе абсолютных концентраций известно только через 2,5-3 месяца, при этом последующая коррекция химиотерапии повышает эффективность лечения.

Частота и сроки закрытия каверн в легких у наблюдаемых больных представлены в табл. 4.

Из 95 больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста через 2 месяца лечения каверны в легких закрылись в 5,3% случаев, через 4 месяца – в $14,8 \pm 3,6\%$ (у 14 из 95 пациентов), через 6 месяцев – в $32,7 \pm 4,8\%$ (у 31 из 95). При этом на этих сроках наблюдения у 4 больных было произведено эффективное оперативное вмешательство.

Через 12 месяцев лечения каверны в легких закрылись у 54 из 95 ($56,8 \pm 5,1\%$) больных, а в 43,2% случаев каверны в легких не закрылись. При этом у 8 больных было произведено эффективное оперативное лечение.

Из 41 больного с сохраняющимися кавернами после 12 месяцев лечения 32 (78%) продолжали бактериовыделение, при этом у всех пациентов МБТ имели полирезистентность и МЛУ. Летальный исход установлен у 5 пациентов через 10-12 месяцев лечения.

Таблица 4

**Частота и сроки закрытия каверн в легких
у наблюдаемых больных (M±m)**

| Клиническая форма | Число больных с CV+ | Сроки закрытия каверн в легких (мес.) | | | | | | CV+ после лечения |
|----------------------|---------------------|---------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------|
| | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | |
| Диссеминированная | 10 | - | - | 3(1*) | 2 | 1 | - | 4 |
| Очаговая | 5 | - | 1 | 4 | - | - | - | - |
| Инфильтративная | 49 | 4 | 7 | 10(1*) | 7(2*) | 5(3*) | 6(1*) | 10 |
| Казеозная пневмония | 23 | - | - | - | - | - | - | 23 |
| Туберкулема | 4 | 1(1*) | 1(1*) | - | 2(2*) | - | - | - |
| Фиброзно-кавернозная | 4 | - | - | - | - | - | - | 4 |
| Всего: | Абс. 95 % 100 | 5(1*) 5,3±2,3 | 9(1*) 9,5±3,0 | 17(2*) 17,9±3,9 | 11(4*) 11,6±3,3 | 6(3*) 6,3±3,3 | 6(1*) 6,3±3,3 | 41 43,2±5,1 |

Примечание: (цифра*) – у 12 больных оперативное вмешательство.

Следовательно, у больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста закрытие каверн в легких идет замедленными темпами, что, в значительной степени, связано с высоким уровнем лекарственной устойчивости МБТ, а также и клинической формой деструктивного туберкулеза легких.

У 5 больных деструктивным очаговым туберкулезом, закрытия каверн удалось добиться через 6 месяцев лечения во всех случаях. У 4 больных туберкулемами – через 8 месяцев лечения и у всех - при применении оперативных вмешательств. У больных распространенными формами деструктивного туберкулеза легких закрытие каверн идет довольно замедленными темпами. Так, у больных диссеминированным туберкулезом

легких через 12 месяцев каверны закрылись у 6 из 10 пациентов, у 1 – при оперативном лечении. У больных инфильтративным туберкулезом у 39 из 49 пациентов. у 7 – при оперативном лечении. В то время как у больных казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких ни в одном проценте случаев, а оперативное лечение у этих пациентов не проводилось.

Следует отметить, что у 12 больных деструктивным туберкулезом легких, у которых проводилось оперативное лечение, периодически отмечалось бактериовыделение.

Таким образом, эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста зависит от характера клинической формы, в то же время использование хирургических вмешательств повышает эффективность комплексного лечения, но при распространенных формах, из-за тяжести больного, оно не проводилось, т.к. по заключению торакальных хирургов было связано с большим риском операционных и послеоперационных осложнений у данной группы больных.

Через 12 месяцев комплексного лечения у 144 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности в 23,6% случаев в легких сформировались очаговые изменения, у 16% – фиброзно-рубцовые, у 3,3% – туберкулема и у 8,3% – санированные полости. При этом среди клинических форм в абсолютном проценте случаев были больные очаговым и ограниченным инфильтративным туберкулезом легких.

У 8,3% больных было состояние после проведенных оперативных вмешательств, при этом в послеоперационном отмечалось периодическое бактериовыделение, у 35,8% – прогрессирование процесса в легких и у 3,5% – летальный исход. При этом среди клинических форм в абсолютном проценте случаев преобладали больные казеозной пневмонией и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Как говорилось выше, анализ приведенных данных с учетом состояния 144 больных, частоты и характера сформировавшихся изменений в легких через 12 месяцев комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности позволил нам выделить 2 типа течения заболевания по А.Г.Хоменко (1990): инволютивный тип с положительной динамикой болезни и эволютивный тип с замедленной динамикой и прогрессирующим течением болезни.

Поскольку было установлено, что у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности через 12 месяцев основного курса лечения в половине случаев установлено клиническое излечение и в другой половине – отмечается замедленная динамика с высоким процентом прогрессирования, в том числе и летальными исходами, мы предположили, что, по-видимому, этот факт может быть связан с определенными наследственными факторами восприимчивости и резистентности к туберкулезной инфекции.

В связи с этим, в рамках настоящего исследования мы большое значение придавали типированию серологическими и молекулярно-генетическими методами генетических маркеров системы HLA 144 больных туберкулезом органов дыхания и 142 здоровых доноров в качестве контроля молодого возраста тувинской национальности. Это связано с тем, что система HLA является не только наиболее полиморфной из экспрессируемых и не претерпевающих перестроек генетических систем организма, но и наиболее полифункциональной. Гены системы HLA участвуют в контроле иммунного ответа, в распознавании чужеродных антигенов, в регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток и других иммунологических феноменах. Нарушение этих функций приводит к возникновению различных заболеваний, в том числе инфекционной природы, одним из которых является туберкулез.

Анализ комплексных иммуногенетических исследований больных туберкулезом органов дыхания и здоровых доноров молодого возраста

тувинской национальности показал, что имеются существенные различия в частоте встречаемости антигенов и специфичностей системы HLA в сравниваемых группах (табл. 5).

Таблица 5

Частота достоверной встречаемости антигенов и специфичностей HLA у больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) и здоровых доноров молодого возраста тувинской национальности

| Антиген HLA | Больные ТОД | | | Здоровые доноры | | |
|-------------|---------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| | Число обследованных | Число носителей | Частота встречаемости | Число обследованных | Число носителей | Частота встречаемости |
| Cw4 | 144 | 35 | 0,2760 | 142 | 20 | 0,1408 |
| B17 | 144 | 39 | 0,3071 | 142 | 24 | 0,1690 |
| B27 | 144 | 32 | 0,2520 | 142 | 14 | 0,0986 |
| DRB1*13 | 144 | 52 | 0,4094 | 142 | 30 | 0,2113 |
| DRB1*14 | 144 | 23 | 0,1811 | 142 | 14 | 0,0986 |
| DRB1*15 | 144 | 16 | 0,1260 | 142 | 39 | 0,2746 |

Cw4: $\chi^2=7,48$; $p<0,01$; RR=2,32

B17: $\chi^2=7,13$; $p<0,01$; RR=2,18

B27: $\chi^2=11,13$; $p<0,001$; RR=3,08

DRB1*13: $\chi^2=12,43$; $p<0,001$; RR=2,59

DRB1*14: $\chi^2=3,85$; $p<0,05$; RR=2,02

DRB1*15: $\chi^2=9,11$; $p<0,001$; RR=0,38

У больных туберкулезом достоверно чаще, чем у здоровых лиц встречаются антигены HLA – Cw4 (соответственно: 27,6% и 14,1% случаев), B17 (соответственно: 30,7% и 16,9% случаев) и B27 (соответственно: 25,2% и 9,9% случаев), а также специфичности HLA – DRB1*13 (соответственно: 40,9% и 21,1% случаев) и DRB1*14 (соответственно: 18,1% и 9,9% случаев). В то же время у здоровых доноров по сравнению с больными туберкулезом с повышенной частотой достоверно встречалась специфичность HLA – DRB1*15 (соответственно: 27,5% и 12,6%).

Таким образом, у больных туберкулезом органов дыхания достоверно чаще встречаются антигены HLA – Cw4, B17 и B27, а также специфичности HLA – DRB1*13 и DRB1*14. При этом величина относительного риска частоты вероятности данных признаков (RR>2) показывает, что носительство

данных генов HLA существенно повышает риск вероятности возникновения туберкулеза у лиц молодого возраста тувинской национальности. В то же время у здоровых доноров по сравнению с больными туберкулезом с повышенной частотой достоверно чаще встречалась только специфичность HLA – DRB1*15, при этом величина $RR < 1$ свидетельствует, что носительство этой специфичности существенно повышает резистентность к туберкулезной инфекции у лиц молодого возраста тувинской национальности.

Сравнительное изучение специфичностей гена HLA – DRB1 у больных молодого возраста тувинской национальности с различными клинικο-рентгенологическими проявлениями туберкулеза легких установило, что имеются существенные различия в частоте встречаемости ряда специфичностей этого гена у пациентов различных сравниваемых групп.

У больных с тяжело протекающими клиническими формами туберкулеза (диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония) с двухсторонней локализацией, с поражением 1 и более долей и кавернами в легких по сравнению с пациентами с бессимптомно или малосимптомно текущими клиническими формами, с поражением до 2 сегментов и без деструктивных изменений в легких достоверно значительно чаще встречается специфичность HLA – DRB1*13 (соответственно: 50,5% и 16,7%; 66,7% и 26,8%; 50% и 25,5%; 50% и 17,1%; $RR > 3$ во всех случаях)

В то же время у больных без каверны в легких по сравнению с пациентами, имеющими каверны, с достоверно повышенной частотой встречалась специфичность HLA – DRB1*15 (соответственно: 22,9% и 8,7%).

Таким образом, специфичность HLA – DRB1*13 достоверно чаще встречалась у больных молодого возраста тувинской национальности с тяжелыми клиническими формами, при двухсторонней локализации распространенных (более 1 доли) кавернозных процессов. В то время как специфичность HLA – DRB1*15 достоверно чаще встречалась при

ограниченных (до 2 сегментов) клинических формах и при отсутствии каверн в легочной ткани.

Частота достоверной встречаемости антигенов и специфичностей HLA у больных туберкулезом органов дыхания при различном типе течения туберкулеза представлена в табл. 6.

Таблица 6

Частота достоверной встречаемости антигенов и специфичностей HLA у больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности при различном типе течения туберкулеза

| Антиген HLA | Эволютивный тип течения | | | Инволютивный тип течения | | |
|-------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|
| | Число обследованных | Число носителей | Частота встречаемости | Число обследованных | Число носителей | Частота встречаемости |
| Cw4 | 64 | 43 | 0,3594 | 63 | 12 | 0,1905 |
| B27 | 64 | 21 | 0,3281 | 63 | 11 | 0,1746 |
| DRB1*13 | 64 | 34 | 0,5312 | 63 | 18 | 0,2857 |
| DRB1*15 | 64 | 6 | 0,0837 | 63 | 17 | 0,2698 |

Cw4: $\chi^2=4,54$; $p<0,05$; RR=2,38

B27: $\chi^2=3,97$; $p<0,05$; RR=2,31

DRB1*13: $\chi^2=7,92$; $p<0,01$; RR=4,31.

DRB1*15: $\chi^2=4,62$; $p<0,05$; RR=2,32.

У больных с эволютивным типом течения туберкулеза по сравнению с пациентами с инволютивным типом течения болезни была достоверно повышена частота встречаемости антигенов HLA – Cw4 (соответственно: 35,9% и 19,5% случаев), B27 (соответственно 32,8% и 17,5% случаев), специфичности DRB1*13 (соответственно: 53,1% и 28,6% случаев).

В то же время у больных с инволютивным типом течения туберкулеза по сравнению с пациентами с эволютивным типом течения болезни достоверно с повышенной частотой встречалась специфичность HLA – DRB1*15 (соответственно: 28,9% и 9,7% случаев).

Следовательно, у больных с эволютивным типом течения туберкулеза достоверно чаще встречаются антигены HLA – Cw4, B27 и специфичность HLA – DRB1*13, а у пациентов с инволютивным типом течения болезни – специфичность HLA – DRB1*15. При этом величины относительного риска (RR>2) показывают, что при носительстве комбинации антигенов HLA –

Cw4, B27 и специфичности HLA – DRB1*13 туберкулез имеет склонность к замедленной динамике и прогрессирующему течению болезни даже в условиях современного комплексного лечения у лиц молодого возраста тувинской национальности.

Таким образом, генетические факторы системы HLA влияют на восприимчивость к туберкулезу, характер и течение заболевания у лиц молодого возраста тувинской национальности. При носительстве специфичности HLA-DRB1*13, а также антигенов HLA – Cw4, HLA – B17 и B27 туберкулез органов дыхания у лиц молодого возраста тувинской национальности имеет более тяжелое течение с распространенными инфильтративно-деструктивными поражениями легочной ткани и замедленной динамикой процесса при современных режимах химиотерапии и комплексном лечении. В то же время при носительстве специфичности HLA – DRB1*15 туберкулез органов дыхания протекает бессимптомно или малосимптомно с быстрой динамикой специфических изменений под влиянием комплексного лечения что, в конечном счете, по-видимому, и определяет резистентность к туберкулезной инфекции лиц молодого возраста тувинской национальности.

ВЫВОДЫ

1. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности туберкулез органов дыхания одинаково часто наблюдается у мужчин (48,6%) и женщин (51,4%), при этом пациенты в возрасте 26-30 лет были в 47,2% случаев, неработающие – в 47,2% и выявленные при обращении с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания – в 52,8%.
2. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности чаще диагностировался инфильтративный туберкулез (в 35,4% случаев) и казеозная пневмония (в 16% случаев) с бактериовыделением, с поражением более 1 долей легких и тяжелой клинической картиной болезни, в то время, как очаговый туберкулез с

поражением 1-2 сегментов легких и бессимптомным и малосимптомным течением болезни выявлялся только у 23,6% пациентов.

3. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности бактериовыделителями, по методу микроскопии, было 46,5% пациентов и посева – 62,5%, при этом монорезистентность МБТ была установлена в 6,7% случаев, полирезистентность – в 34,4% и МЛУ – в 48,9%.
4. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности через 12 месяцев основного курса лечения в 51,4% случаев удается добиться клинического излечения со стойким эффектом (инволютивный тип течения болезни), в 48,6% – отмечается замедленная динамика с высоким процентом прогрессирования (35,8%), в том числе и летальными исходами (3,5%) (эволютивный тип течения болезни).
5. У впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста тувинской национальности по сравнению со здоровыми лицами существенно повышена частота встречаемости антигенов HLA – Cw4 (27,6% и 14,1% соответственно), B17 (30,7% и 16,9% соответственно), B27 (25,2% и 9,9% соответственно) и специфичности HLA – DRB1*13 (40,9% и 21,1% соответственно) и существенно снижена частота встречаемости специфичности HLA – DRB1*15 (12,6% и 27,5% соответственно). Следовательно, генетические маркеры HLA-Cw4, B17, B27, DRB1*13 детерминируют восприимчивость к туберкулезу, а HLA-DRB1*15 определяет резистентность к туберкулезной инфекции в тувинской популяции.
6. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности при носительстве специфичности HLA-DRB1*13 достоверно чаще диагностируются тяжелые клинические формы (в 50,5% случаев) с двухсторонней локализацией процесса (в 66,7% случаев), поражением более 1 доли (в 50% случаев), кавернами в легких (в 50% случаев).

7. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности при носительстве специфичности HLA – DRB1*15 достоверно чаще выявляются ограниченные клинические формы без деструкции легочной ткани с бессимптомным и малосимптомным течением болезни (22,9% случаев).
8. У впервые выявленных больных молодого возраста тувинской национальности носительство антигенов HLA – Cw4 (в 35,9% случаев), B27 (в 23,8% случаев) и специфичности HLA-DRB1*13 (в 53,1% случаев) определяет эволютивный тип течения заболевания и замедленную динамику туберкулеза в процессе комплексного лечения.

Практические рекомендации.

1. Исследование иммуногенетических маркеров системы HLA может служить прогностическим критерием оценки состояния и течения туберкулеза органов дыхания у больных молодого возраста тувинской национальности.
2. Выявление антигенов HLA – Cw4, HLA – B17, HLA – B27 и специфичности HLA-DRB1*13 является неблагоприятным фактором в течении туберкулеза органов дыхания у больных молодого возраста тувинской национальности и требует более длительного срока основного курса комплексного лечения, в том числе и более широкого применения хирургических вмешательств на более ранних сроках наблюдения.

Публикации по теме диссертации

1. Поспелов Л.Е., Матракшин А.Г., Маленко А.Ф., Удина И.Г., Гергерт В.И., Поспелов А.Л., Кызыл-оол М.М., Начин А.А. Генетические маркеры HLA системы, ассоциирующиеся с туберкулезом легких в Барум-Хемчикском районе республики Тыва. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. №6. С. 62-64.
2. Удина И.Г., Кордичева С.Ю., Поспелов Л.Е., Маленко А.Ф., Гергерт В.Я., Поспелов А.Л., Матракшин А.Г., Кызыл-Олл М.М., Начин А.А., Животовский Л.А. Изучение полиморфных маркеров генов PARK2 и PACRG

- в связи с заболеванием туберкулезом легких в двух районах Республики Тыва. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 7. – С. 27-29.
3. Удина И.Г., Кордичева С.Ю., Сороко-Новицкая А.Н., Маленко А.Ф., Поспелов А.Л., Чистякова Н.И., Кызыл-оол М.М., Матрашкин А.Г., Поспелов Л.Е. Изучение маркеров хромосомы 6 человека в связи с генетической устойчивостью к туберкулезу легких у коренного населения Республики Тыва. // Материалы XVI Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии». – 2008. – С. 45-47.
4. Кордичева С.Ю., Гергерт В.Я., Кызыл-оол М.М., Чистякова Н.И., Поспелов Л.Е., Удина И.Г. «Полиморфизм генов PARK2 и PACRG в связи с заболеванием туберкулезом легких у коренного населения республики Тыва». // Материалы второй международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биоэкологии». – 2008. – С. 84-85
5. Сороко-Новицкая А.Н., Кордичева С.Ю., Гергерт В.Я., Кызыл-оол М.М., Чистякова Н.И., Поспелов Л.Е., Удина И.Г. Полиморфные маркеры гена TNF α в связи с заболеванием туберкулезом легких у коренного населения республики Тыва. // Материалы II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы биоэкологии». – М. – 2008. – С. 95-96.
6. Кордичева С.Ю., Маленко А.Ф., Гергерт В.Я., Матрашкин А.Г., Кызыл-оол М.М., Чистякова Н.И., Поспелов Л.Е., Удина И.Г. Полиморфные маркеры общего промоторного участка генов PARK2 и PACRG в связи с заболеванием туберкулезом легких в республике Тыва. // Материалы X Всероссийского популяционного семинара «Современное состояние и пути развития популяционной биологии». – Ижевск. – 2008. – С. 341-343.
7. Мишин В.Ю., Кызыл-Оол М.М., Амараева Л.В., Осинцева И.Ю., Ломова Л.А., Чурина Е.Г., Лузина Н.В., Мишина А.В. Эффективность химиотерапии больных рецидивами деструктивного туберкулеза легких с высоким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя. // XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. – М. – 2009. – С 268.

8. Мишин В.Ю., Кызыл-Олл М.М., Амараева Л.В., Боровицкий В.П., Мишина А.В. Течение и эффективность лечения туберкулеза легких с обширной лекарственной устойчивостью возбудителя (XDR TB). // XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. – М. – 2009. – С 270.

9. Мишин В.Ю., Кызыл-Олл М.М., Амараева Л.В., Осинцева И.Ю., Ломова Л.А., Чурина Е.Г., Лузина Н.В., Мишина А.В. Эффективность химиотерапии впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с высоким уровнем лекарственной устойчивости возбудителя. // XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. – М. – 2009. – С 271.