На правах рукописи

Гордеева Ольга Михайловна

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ

14.01.16-ФТИЗИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Научный руководитель: доктор медицинских наук Карпина Наталья Леонидовна

Научный консультант: доктор медицинских наук Лядова Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии.

Челнокова Ольга Германовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 27 октября 2020 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, www.ctritub.ru).

Автореферат разослан «___»_____2020

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.052.01,
д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время в России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению. Заболеваемость туберкулезом с 85,1% на 100 тыс. населения в 2008 году снизилась до 44,4% на 100 тыс. населения в 2018 году. В перспективе на эпидемический процесс будут влиять: развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции и рост доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [Нечаева, 2018].

В Российской Федерации в 2018 году впервые выполнено более 2 тысяч трансплантаций (пересадок) органов человека (15,0 на 1 млн населения), из них 60% (1 349 или 9,2 на 1 млн населения) составили пересадки почки. Оценочное число пациентов, состоящих в листах ожидания трансплантации (пересадки) органов человека, в стране превышает 9 000 реципиентов, большинство из них (более 6 000) ожидают пересадки почки. При этом число пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию методом диализа, составляет около 45 000 и ежегодно увеличивается еще на 8-10% [Приказ МЗ РФ от 4 июня 2019 г. № 365].

Увеличение числа больных хронической болезнью почек (ХБП), прирост числа больных, получавших заместительную терапию, успехи в трансплантации почки и нарастание числа реципиентов живущих с функционирующим трансплантатом почки – все эти факторы закономерно ведут к росту числа особой группы иммунодефицитных лиц, подверженных высокому риску заболеть туберкулезом [Bello et al., 2017; Томилина и соавт., 2017; Organ Donation and Transplantation Activity Report 2017/18].

Заболеваемость туберкулезом у больных на диализе превышает таковую в основной популяции в десятки раз [Banaga et al,. 2016; Collier, 2014]. Формирование как клеточного, так и гуморального ятрогенного иммунодефицита у больных ХБП в терминальной стадии (ТХБП) до и после трансплантации почки, несомненно, может привести к развитию туберкулеза, а в дальнейшем к его прогрессированию [Glorieux et al., 2003; Anding et al., 2003; Kato et al., 2008; Щербань, 2011; Sousa et al., 2010]. Диагностика туберкулеза у больных ТХБП является крайне сложной задачей в связи с отсутствием типичной клинико-рентгенологической картины заболевания органов дыхания и низкой информативностью известных иммунологических тестов. Ввиду указанных сложностей время от появления симптомом заболевания органов дыхания (ОД) до постановки диагноза может занимать более 3-х месяцев. По данным многих научных исследований диагноз туберкулеза у больных ТХБП устанавливают на основании исследования диагностического материала методом микроскопии и выделения культуры микобактерий при исследовании диагностического материала методом посева на среду Левенштейна-Йенсена или при обнаружении признаков казеозного некроза при гистологическом исследовании. Однако

верификация туберкулеза вышеперечисленными методами у больных ТХБП редко достигает 50% [Canet, 2008; Rao et al., 2013; Jebali et al., 2017; Kayabasi et al., 2008].

С учетом трудностей в верификации туберкулеза у больных ТХБП, представляет интерес оценка возможности использования кожных (проба Манту с 2 ТЕ-ППД-Л, проба с АТР) и лабораторных (T-SPOT.TB, QuantiFERON®TB Gold In-Tube) иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у данной категории больных. Вместе с тем, сведений об информативности применения иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у больных ХБП в условиях уремии крайне мало, и они не имеют концептуального значения [Inoue T. et al., 2009; Lai C.C. et al., 2009; Mazurek G.H. et al., 2010].

Степень разработанности темы. Согласно литературным данным в России, как и во всем мире, наблюдается увеличение числа больных с вторичным иммунодефицитом, обусловленным ХБП в терминальной стадии. Риск развития туберкулеза среди данной категории больных выше, чем в основной популяции в десятки раз. Сложность диагностики туберкулеза среди у больных ТХБП связана с отсутствием типичной клинической картины и трудностями в интерпретации результатов рентгенологических методов исследования.

Этиологическая верификация диагноза туберкулез у больных ТХБП редко достигает 50% и основана чаще всего на методах микроскопии по Цилю-Нильсену и/или посева на твердую питательную среду, а время от начала симптомом болезни до постановки диагноза может занимать более 3-х месяцев. Данных о возможности применения иммунологических кожных и лабораторных тестов в диагностике туберкулез у больных ТХБП крайне мало, и они не носят системного характера.

Таким образом, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у больных ТХБП с применением современных микробиологических, иммунологических методов, позволяющих своевременно верифицировать диагноз при впервые выявленных изменениях в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационном синдроме неясного генеза является актуальной задачей современной фтизиатрии.

Цель исследования – совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии за счет применения комплекса современных диагностических методов.

Задачи исследования:

1. Установить нозологические формы заболеваний органов дыхания у больных ТХБП с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационным синдромом неясного генеза.

2. Определить характерные клинико-рентгенологические проявления туберкулеза органов дыхания у больных ТХБП.

3. Оценить возможности верификации туберкулеза у больных ТХБП при микробиологическом исследовании (люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы (МГМ), культуральные методы) различного биологического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биоптат, операционный материал) и провести анализ полученных данных лекарственной чувствительности штаммов МБТ.

4. Оценить информативность иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), T-SPOT.TB и QuantiFERON®TB Gold In-Tube) в комплексной диагностике туберкулеза у больных ТХБП.

5. Разработать научно-обоснованный алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии.

Научная новизна исследования. Впервые на статистически значимой выборке установлено, что у больных ТХБП с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационным синдромом неясного генеза превалирует туберкулез органов дыхания – 61,3% наблюдений (локальные формы туберкулеза – 40% и остаточные посттуберкулезные изменения – 21,3%), реже пневмония – 37,5%. Среди клинических форм туберкулеза преобладают инфильтративная – 34,4% и очаговая – 34,4% наблюдений.

Впервые установлено, что у больных ТХБП применение комплексного микробиологического исследования (люминесцентная микроскопия, ПЦР в режиме реального времени и посев на жидкую питательную среду в системе BACTEC MGIT 960) диагностического материала (мокрота, БАЛ, операционный материал) позволяет этиологически верифицировать туберкулез органов дыхания в 75% наблюдений.

Впервые доказано, что у больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания преимущественно (65%) выявляются штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

Впервые предложена научно-обоснованная тактика применения 4-х иммунологических тестов: пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с АТР, T-SPOT.TB, QuantiFERON®TB Gold In-Tube в комплексной диагностике туберкулеза органов дыхания у больных ТХБП, и показана высокая чувствительность (71,4%) и специфичность (100%) теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube.

Впервые доказано, что применение разработанного алгоритма диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ТХБП повышает эффективность этиологической и морфологической верификации туберкулеза до 78,1% наблюдений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Обоснована необходимость применения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) и бронхоскопии с комплексом биопсий при обследовании больных ТХБП с интоксикационным синдромом неясного генеза. Показана эффективность комплексного

микробиологического исследования (люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы (МГМ), культуральные методы) различного биологического материала (мокрота, БАЛ, браш-биоптат, операционный материал) и дана характеристика спектра лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТХБП с туберкулезом. Дана характеристика спектра лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания, показано преобладание лекарственно-устойчивых форм туберкулеза, что имеет принципиально важное значение для назначения противотуберкулезной терапии. Показано, что комплекс иммунологических тестов может быть использован в качестве дополнительного критерия в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза у больных ТХБП с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационным синдромом неясного генеза.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой исследование, в котором решается задача повышения эффективности диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии за счет применения современных диагностических методов и разработки научно-обоснованного алгоритма. Объектом исследования являются 80 больных хронической болезнью почек в терминальной стадии с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ. Для решения поставленных задач проведен анализ результатов клинических, рентгенологических, микробиологических и иммунологических исследований больных ТХБП. После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовали программы «MS Excel», «GraphPad» (GraphPad Software Inc., США) и «MedCalc» (MedCalc Software Inc., Бельгия). Для сравнения относительных показателей использовали непараметрический критерий Фишера, различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ТХБП при впервые выявленных изменениях в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационном синдроме неясной этиологии в большинстве наблюдений диагностируется туберкулез органов дыхания (ОД) – 61,3%, реже заболевания нетуберкулезной этиологии – 38,7% ($p<0.05$). Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания (ОД) превалирует инфильтративная – 34,4% и очаговая – 34,4%. Из заболеваний ОД нетуберкулезной этиологии чаще диагностирована пневмония – 37,5%.

2. У больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания среди жалоб и лабораторных проявлений не выявлено характерных признаков туберкулезной инфекции, при аускультации достоверно чаще отсутствовали хрипы в легких (50% наблюдений). Характерными

рентгенологическими признаками локальных форм туберкулеза органов дыхания по данным МСКТ ОГК являются: очаги мелкого размера (до 1,5 мм) (65,5%) высокой плотности (34,5%), увеличение ВГЛУ (40,6%), сочетание инфильтративных и очаговых изменений в легких (40,6%), правостороннее расположение полостей распада (71,4%) ($p<0.05$).

3. Больным ТХБП при подозрении на патологию органов дыхания необходимо выполнение МСКТ ОГК как наиболее информативного метода по сравнению с обзорной рентгенографией ОГК в выявлении инфильтративных изменений легких (48,8% против 23,8%), очаговых изменений легких (71,3% против 17,5%) и полостей распада в легких (16,3% против 3,8%) ($p<0.05$).

4. У больных ТХБП этиологическая верификация туберкулеза ОД возможна при исследовании мокроты в 31,3% наблюдений, бронхоальвеолярного лаважа в 76,9%, операционного материала в 80% наблюдений. При этом наиболее информативными микробиологическими методами исследования диагностического материала являются ПЦР-исследование (обнаружение ДНК МБТ в 87,5% наблюдений) и культуральное исследование (рост МБТК выявлен в 83% наблюдений).

5. У больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания данные тестирования лекарственной чувствительности возбудителя по результатам комплексного микробиологического исследования согласно разработанному алгоритму получены в 83,3% случаев. Преимущественно выявлены штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (65%), из них с множественной лекарственной устойчивостью в 40% и с широкой в 5%.

6. Иммунологические тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР, T-SPOT.TB) обладают высокой специфичностью (более 90%), но низкой чувствительностью (менее 45%), и только для теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube определена высокая чувствительность – 71,4% и специфичность 100%.

7. Одномоментное применение кожных туберкулиновых тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР) у больных ТХБП повышает чувствительность тестов (50% против 43,8%-42,9% для пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и 50% против 37,5%-28,6% для пробы с АТР), что с учетом высокой специфичности (100%) позволяет рекомендовать эти тесты как дополнительные критерии в диагностике туберкулеза у данной категории больных с иммунодефицитом.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты, полученные автором вследствие проведенного анализа, свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяются

достаточным объемом материала: 80 пациентов с крайне тяжелой и редкой патологией. Для сравнительного анализа привлечено достаточное количество данных отечественной и зарубежной литературы (151 источника). Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом проведенного исследования, использованием методик, адекватных поставленным задачам с применением современных методов статистического анализа. Научные выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Достоверность первичных материалов подтверждена и не вызывает сомнения. Результаты работы обсуждались на выступлениях: на конгрессе национальной ассоциации фтизиатров в Санкт-Петербурге 17 ноября 2017 года, конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ» 2017, 2018, 2019г. Так же, результаты работы были представлены в виде постерных докладов на конференции ERS в Милане в 2017г., в Париже – в 2018 г., в Мадриде – в 2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности: 14.01.16 – фтизиатрия – области медицинской науки о туберкулезе, как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности п. 2., п. 4.

Внедрение в практику результатов исследования.

Материалы диссертационного исследования используются в практике ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза».

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 − в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Диссертационная работа выполнена в рамках темы НИР «0515-2019-0019 «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях», выполняемой в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ».

Личный вклад автора. Автором лично проведено клинико-инструментальное обследование исследуемых пациентов, анализ клинико-лабораторных и иммунологических данных, создание базы данных и их статистическая обработка, анализ результатов исследования и внедрение их в практику, подготовка материала для публикаций. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 195 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 151 источник, среди которых 28 отечественных и 123 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 4 диаграммами, 15 рисунками, в т. ч. с фотографиями компьютерных томограмм и эндофото, выполненных при бронхоскопии, 6 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования В период с 2011 г. по 2019 г. на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» обследовано 80 больных ТХБП по поводу впервые выявленных изменений в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационного синдрома неясного генеза. Тип исследования: обсервационное, когортное проспективное.

Критерии включения в исследование: больные ТХБП, получающие заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ) и реципиенты почечного трансплантата в возрасте 18 лет и старше, с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от исследования, ВИЧ – инфекция, психические заболевания.

Дизайн исследования

1 уровень обследования

1. Сбор жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания. Осмотр и физикальное обследование больного. 2. Изучение данных клинико-лабораторных методов обследования. 3. Изучение данных рентгенологических методов исследования (рентгенография ОГК, МСКТ ОГК) выполненных ранее. 4. Иммунологические исследования: проба с АТР, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, иммунологические лабораторные тесты – IGRA (QuantiFERON®TB Gold In-Tube, T-SPOT.TB). 5. Микробиологическое исследование мокроты для выявления микобактерий туберкулеза: люминесцентная микроскопия, МГМ (ПЦР в режиме реального времени), культуральные методы.

Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на 1 уровне обследования, выполняли 2 уровень обследования.

2 уровень обследования

Бронхоскопия с комплексом биопсий (бронхоальвеолярный смыв, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биопсия, чрезбронхиальная биопсия легких, пункционная биопсия ВГЛУ и образований легкого под контролем эндосонографии), диагностический материал был направлен на микробиологические исследования, перечисленные в I уровне, а также цитологическое и гистологическое исследования.

Пациентам, которым не удалось поставить диагноз на 2 уровне обследования, выполняли 3 уровень обследования.

3 уровень обследования

Диагностические операции (ВАТС резекция легкого, плеврэктомия, резекция печени, биопсия кожи, биопсия ложа трансплантата).

Резецированный материал был направлен на цитологическое, гистологическое и все микробиологические исследования, перечисленные в 1 и 2 уровнях.

Среди обследованных больных разницы в соотношении по гендерному признаку не было: 48,8% – лица мужского пола и 51,2% – женского (p=0,0698). Возраст больных варьировал от 18 до 68 лет, средний возраст составил 40±1,46. (SD=13.3 SEM=1.46).

На момент обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ» больные:

1.получали заместительную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ) – 45/80 чел. (56,2%),

2. реципиенты функционирующего почечного трансплантата – 35/80 чел. (43,8%),

3. не получавшие лечение по поводу заболевания почек до начала заместительной терапии – 63/80 чел. (78,8%) наблюдений.

4. не болевшие раннее туберкулезом – 69/80 чел. (86,2%).

5. без достоверного контакта с больным туберкулезом – 78/80 чел. (97,5%).

Статистические методы обработки. После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовали программы «MS Excel», «GraphPad» (GraphPad Software Inc., США) и «MedCalc» (MedCalc Software Inc., Бельгия). Для сравнения относительных показателей использовали непараметрический критерий Фишера, различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди заболеваний, диагностированных у больных ТХБП с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационным синдромом неясного генеза в большинстве случаев диагностирован туберкулез (49/80 чел, 61,3% наблюдений) различной степени активности. В соответствии с этиологией заболевания выделены группы больных: группа 1 (49 чел.) – больные с установленным диагнозом «туберкулез». В этой группе выделены: группа 1а – больные с локальными формами туберкулеза – 32 чел. (40%) и группа 1б – больные с остаточными посттуберкулезными изменениями органов дыхания – 17 чел. (21,3%). Группа 2 – (31/80 чел., 38,7% наблюдений) – больные, у которых по результатам обследования диагноз «туберкулез» был исключен. В группе 2 выделены: группа 2а – больные с активными заболевания

органов дыхания нетуберкулезной этиологии – 24 чел. (30%) и группа 2б – 7 чел. (8,7%) с поствоспалительными изменениями легких.

Клинические формы туберкулеза, диагностированные у больных ТХБП по результатам обследования представлены в таблице 1.

Таблица 1– Клинические формы туберкулеза у обследованных больных ХБП в терминальной стадии

Клинические формы туберкулеза	Число больных (%) (n=32 чел.)
Очаговый туберкулез легких	11 (34,4%)
Инфильтративный туберкулез легких	11 (34,4%)
Туберкулез множественных локализаций	3 (9,4%)
ТВГЛУ	4 (12,5%)
Диссеминированный туберкулез легких	1 (3,1%)
Множественные туберкулемы легких	1 (3,1%)
Туберкулез бронха	1 (3,1%)

Как видно из таблицы 1, среди клинических форм туберкулеза у больных ТХБП преимущественно диагностирована очаговая и инфильтративная: в 34,4% и в 34,4% наблюдений соответственно.

Спектр заболеваний нетуберкулезной этиологии, диагностированных у больных ТХБП представлен на диаграмме (рисунок 1).

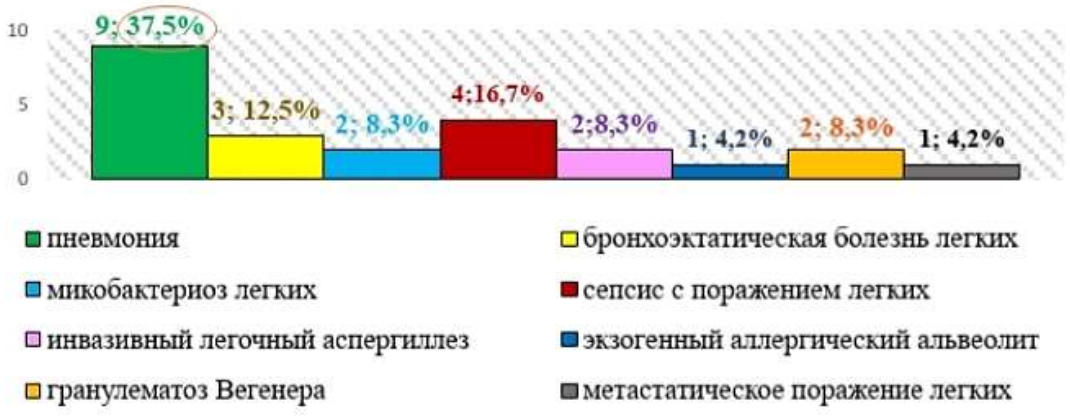


Рисунок 1 – Заболевания органов дыхания нетуберкулезной этиологии, диагностированные у больных ТХБП

Как представлено на диаграмме, среди заболеваний ОД нетуберкулезной этиологии, диагностированных у больных 2а группы, превалировала пневмония – 37,5% наблюдений.

Таким образом, как показали результаты проведенного анализа при наличии у больных ТХБП впервые выявленных изменений в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационного синдрома неясной этиологии в большинстве наблюдений диагностирован туберкулез органов дыхания

(61,3%): локальные формы туберкулеза в 40% наблюдений и остаточные посттуберкулезные изменения органов дыхания – 21,3% наблюдений. Из заболеваний ОД нетуберкулезной этиологии чаще диагностирована пневмония – 37,5% наблюдений.

Клинические симптомы при впервые выявленных изменениях в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах у больных ХБП в терминальной стадии

У преобладающего числа обследованных больных ТХБП (91,3% наблюдений) присутствовала клиническая симптоматика и/или рентгенологические изменения (91,3% наблюдений), которые позволили врачу-нефрологу предположить у больного туберкулез. Среди клинических симптомов у обследованных больных чаще наблюдали фебрильную лихорадку – 37,5% (30/80 чел.), кашель с мокротой – 32,5% (26/80 чел.) и одышку – 32,5% (26/80 чел.) случаев. При сравнительном анализе клинических симптомов установлено, что для больных ТХБП с локальными формами туберкулеза в отличии от больных ТХБП с остаточными посттуберкулезными изменениями ОД характерно наличие фебрильной лихорадки (50% наблюдений), кашля с мокротой (50% наблюдений) и снижения массы тела (40,6% наблюдений). Однако между группами больных с активным туберкулезом и заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии достоверных различий в частоте встречаемости клинических симптомов не было выявлено ($P>0,05$). При физикальном обследовании больных ТХБП в большинстве случаев было везикулярное дыхание в легких (67,5% наблюдений). При анализе данных аускультации установлено, что у больных с локальными формами туберкулеза хрипы отсутствовали в 50% наблюдений, а у больных с посттуберкулезными изменениями ОД в 82,4% наблюдений ($p=0,03$). Также достоверные различия обнаружены в этих группах по частоте встречаемости влажных хрипов, которые определялись у 10 чел. (31,3%) с локальными формами туберкулеза и не были зафиксированы ни у одного больного с посттуберкулезными изменениями ОД (0%) ($p=0,009$). В то же время, обнаружено, что для больных ТХБП с активным туберкулезом более характерно отсутствие хрипов в легких (50%), чем для больных с заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии (41,7%) ($p=0,008$). Среди изменений по данным общего анализа крови у обследованных больных ТХБП чаще всего встречались анемия – 73,8% наблюдений, лимфопения – 70% наблюдений и повышение СОЭ более 30 мм/ч – 68,8% наблюдений, без достоверной разницы между группами наблюдения.

При анализе данных МСКТ ОГК обследованных больных установлено, что у 39/80 чел. (48,8%) выявлены инфильтративные изменения в легочной ткани. При сравнении частоты инфильтративных изменений в легких у больных активными заболеваниями органов дыхания туберкулезной и нетуберкулезной этиологии установлено, что инфильтраты преобладали в обеих группах больных: 62,5% и 70,8%, соответственно. Однако у больных с посттуберкулезными изменениями ОД инфильтраты были обнаружены достоверно реже – 11,8% наблюдений ($p<0,05$)

и для них была характерна высокая плотность в 100% наблюдений. В отличии от группы больных с локальными формами туберкулеза ОД, у которых высокая плотность инфильтратов была выявлена только в 5% наблюдений (p<0,05). При анализе встречаемости очаговых изменений в легких среди больных 1-й группы, выявлено, что наличие очагов в легких является патогномоничным симптомом для больных с локальными формами туберкулеза (1а группа – 90,6% против 2а группа – 52,9% (p=0,005)). Так, по данным МСКТ ОГК очаги мелкого размера чаще были выявлены у больных с локальными формами туберкулеза, чем у больных с заболеваниями нетуберкулезной этиологии: 65,5% и 31,6% соответственно (p=0,04). Низкая плотность очагов в легких чаще встречалась при МСКТ ОГК у больных с заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии по сравнению с больными туберкулезом ОД (47,4% против 10,3% (p=0,006), у которых превалировали очаги высокой плотности – 34,5% против 5,2% (p=0,03). При КТ-исследовании сочетание инфильтративных и очаговых изменений в легких чаще определялось у больных с локальными формами туберкулеза – 40,6%, чем у больных с остаточными посттуберкулезными изменениями ОД – 5,9% (p=0,02). Для больных ТХБП с туберкулезом ОД было характерно расположение полостей распада в правом легком (71,4%), в отличие от больных ТХБП с заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии (0%) (p=0,02).

Сравнительный анализ частоты увеличения ВГЛУ по данным МСКТ ОГК показал, что увеличение ВГЛУ было более характерно для больных с локальными формами туберкулеза – 40,6%, чем для больных с заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии – 12,5% (p=0,04).

Проведен сравнительный анализ результативности рентгенологических методов обследования (обзорная рентгенография ОГК и МСКТ ОГК) (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ результативности обзорной рентгенограммы ОГК и мультиспиральной компьютерной томографии ОГК в выявлении патологических изменений ОД у больных ХБП в терминальной стадии

Основные рентгенологические синдромы поражения легких	Рентгенологические методы обследования		P
	Обзорная рентгенография ОГК N=80 чел.	Мультиспиральная компьютерная томография ОГК N=80 чел.	
Инфильтративные изменения	19 (23,8%)	39 (48,8%)	0,0001
Очаговые изменения	14 (17,5%)	57 (71,3%)	0,008
Полости деструкции	3 (3,8%)	13 (16,3%)	0,004

Как видно из таблицы 2, МСКТ ОГК демонстрирует большую результативность в выявлении инфильтративных изменений в легких у больных ТХБП, чем обзорная рентгенография ОГК: 48,8% против 23,8% (p=0,0001). Такая же тенденция отмечена при обнаружении очаговых изменений в легких: 71,3% против 17,5% (p=0,008) и для выявления полостей распада в легочной ткани – 16,3% против 3,8% (p=0,004). Результаты проведенного

анализа отражают низкую информативность обзорной рентгенографии ОГК для больных ТХБП и необходимость выполнения МСКТ ОГК при подозрении на патологию ОД у данной категории больных.

Верификация туберкулеза органов дыхания у больных ХБП в терминальной стадии

По результатам исследования установлено, что среди больных с перенесенным ранее туберкулезом лишь у 3/10 чел. (30%) диагностирован поздний рецидив заболевания после начала диализа. Таким образом среди больных с верифицированным активным туберкулезом значительно преобладали лица с впервые выявленным процессом – 29/32 чел. (90,6% наблюдений). У большинства больных с диагностированными в ФГБНУ «ЦНИИТ» ОПТИ – 11/17 чел. (64,7% наблюдений) данные изменения были выявлены впервые. У большинства больных – 21/24 чел. (87,5% наблюдений) заболевания ОД нетуберкулезной этиологии были впервые выявленными.

Анализ диагностической информативности уровней обследования согласно группам наблюдения больных ТХБП

С целью определения диагностической ценности уровней обследования проведен анализ согласно группам наблюдения (см. таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ диагностической информативности уровней обследования согласно группам наблюдения больных ХБП в терминальной стадии

Уровень обследования, позволивший установить диагноз	Группы больных/Число больных с верифицированным диагнозом (Абс /%)				P 1а-2а
	1а n=32 чел.	1б n=17 чел.	2а n=24 чел.	2б n=7 чел.	
1 Мокрота	15 46,9%	12 70,6%	14 58,3%	7 100%	0.43
2 Материал бронхобиопсий	12 37,5%	5 29,4%	7 29,2%	–	0.6
3 Операционный материал	5 15,6%	–	3 12,5%	–	1

В результате исследования (см. таблицу 3) было установлено, что у больных 1а группы (больные ТХБП с локальными формами туберкулеза) при исследовании мокроты диагноз был верифицирован менее чем в половине случаев – 46,9% наблюдений (15/32 чел.). Верификация диагноза в 53,1% наблюдений (17/32 чел.) стала возможной у данных больных только после инвазивных вмешательств: при исследовании материала бронхобиопсий (37,5%) и операционного материала (15,6%). Больным 1б группы (больные с остаточными посттуберкулезными изменениями ОГК) в большинстве случаев не потребовались инвазивные вмешательства, диагноз был установлен на первом уровне обследования в 70,6% наблюдений. Только у 5-ти больных с целью уточнения активности туберкулезного процесса была выполнена

бронхоскопия с комплексом биопсий. У большинства больных с нетуберкулезными заболеваниями ОД (группа 2а) диагноз был установлен по результатам 1-го уровня обследования – 14/24 чел. (58,3%) и у 7/24 чел. (29,2%) при исследовании материала бронхобиопсий. Диагностическое хирургическое вмешательство у больных во 2а группе было выполнено у 3/24 чел. (12,5%). Для диагностики поствоспалительных изменений легких больным ТХБП (2б группа) не потребовались инвазивные вмешательства.

При сравнительном анализе эффективности каждого уровня обследования в верификации диагноза у больных с активными заболеваниями ОД туберкулезной и нетуберкулезной этиологии (группы 1а и 2а) статистически значимой разницы не было выявлено ($p>0.05$).

Таким образом, по результатам проведенного анализа установлено, что 1-й уровень обследования имеет диагностическую ценность лишь у половины обследованных больных (46,9% при туберкулезе и 58,3% при нетуберкулезных заболеваниях ОД), т.е. каждый второй больной ТХБП при наличии «активного» заболевания ОД нуждался в инвазивных диагностических исследованиях с целью верификации диагноза.

Возможности этиологической верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии

Результаты микробиологических исследований, позволивших верифицировать туберкулез у обследованных больных представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Возможности микробиологических методов исследования диагностического материала на МБТ согласно уровням обследования у больных ХБП в терминальной стадии

Число больных, от которых был получен данный вид материала	Число больных с (-) результатом всеми 3 методами Абс %	Число больных с положительным результатом исследования на МБТ данным методом					Число больных с обнаруженными МБТ Абс %
		Люм. микр.	ПЦР	посев	ПЦР+ посев	Все 3 метода одновременно	
Мокрота n=32 чел.	4 12,5%	-	1	-	2	7	10 31,2%
Материал бронхобиопсии n=13 чел.	3 23,1%	-	1	3	4	2	10 76,9%
Операционный материал n=5 чел.	1 20%	-	2	-	1	1	4 80%
Всего больных туберкулезом n=32 чел.	8 25%	-	4	3	7	10	24 **75%**

Как видно из данных таблицы 4, при исследовании мокроты туберкулез был этиологически верифицирован только в трети наблюдений (31,2%). В преобладающем числе случаев диагноз был установлен по результатам исследования материала бронхобиопсии и операционного материала: 76,9% и 80% соответственно. Проведенный анализ показал, что у больных ТХБП при последовательном проведении всех 3-х уровней обследования с применением комплекса микробиологических методов исследования диагностического материала (люминесцентная микроскопия, ПЦР в режиме реального времени и посев на жидкую питательную среду в системе BACTEC MGIT 960) этиологическая верификация диагноза возможна в 75% наблюдений (24/32 чел.). Диагноз генерализованный туберкулез был установлен одному больному на основании клинико-рентген-лабораторной картины и данных патоморфологического исследования биоптата кожи.

Таким образом, верификация диагноза – туберкулез в целом, включая результаты микробиологического исследования диагностического материала и результаты морфологического исследования операционного материала была достигнута в 78,1% наблюдений (25/32 чел.).

Среди 24-х больных ТХБП с этиологически верифицированным туберкулезом проведен анализ результатов 3-х микробиологических исследований (люминесцентная микроскопия, ПЦР, посев) диагностического материала, использованных для обнаружения возбудителя у обследованных больных ТХБП с туберкулезом (рисунок 2).

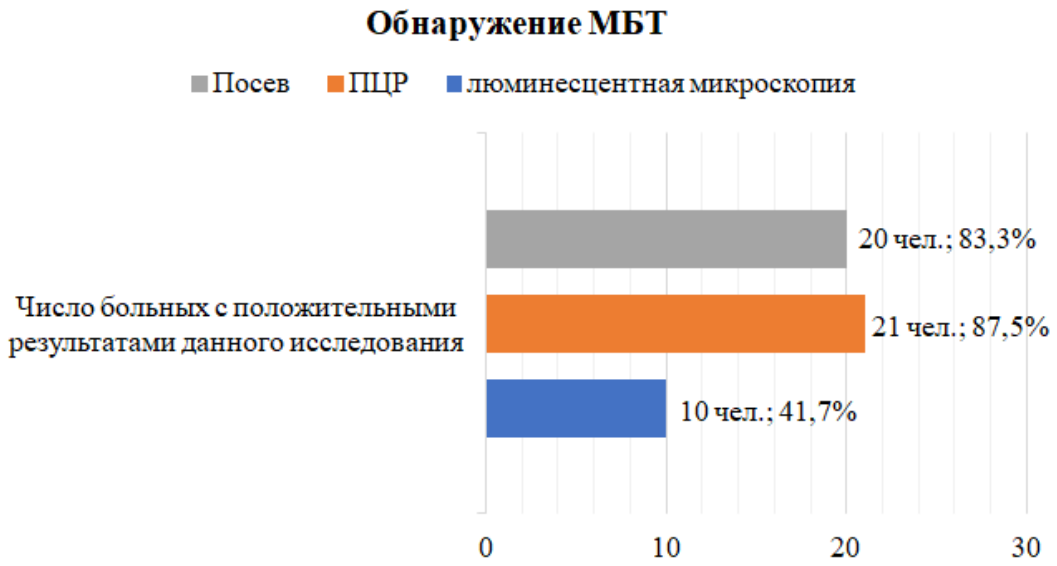


Рисунок 2 – Эффективность микробиологических методов исследования диагностического материала

Как видно из данных диаграммы 3, ПЦР исследование явилось наиболее эффективным и позволило обнаружить ДНК МБТ в 87,5% наблюдений. Также эффективным явилось

культуральное исследование материала, позволившее выявить рост МБТ у 20/24 чел. (83,3%). Результаты люминесцентной микроскопии диагностического материала были положительными в 41,7% наблюдений (10/24 чел.).

Характеристика лекарственной чувствительности штаммов *M. tuberculosis*, выделенных у больных ХБП в терминальной стадии с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания

Впервые у больных ТХБП с этиологически верифицированным туберкулезом органов дыхания данные лекарственной чувствительности (ЛЧ) при культуральных исследованиях были получены 83,3% наблюдений (20/24 чел.) и молекулярно-генетическими методами в 62,5% наблюдений (15/24 чел.). В сравнении по литературным данным тест ЛЧ МБТ был проведен максимум в 30% наблюдений [Canet, 2008]. Анализ данных лекарственной чувствительности МБТ, полученных от больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания молекулярно-генетическими методами представлен в диаграммах (рисунок 3).

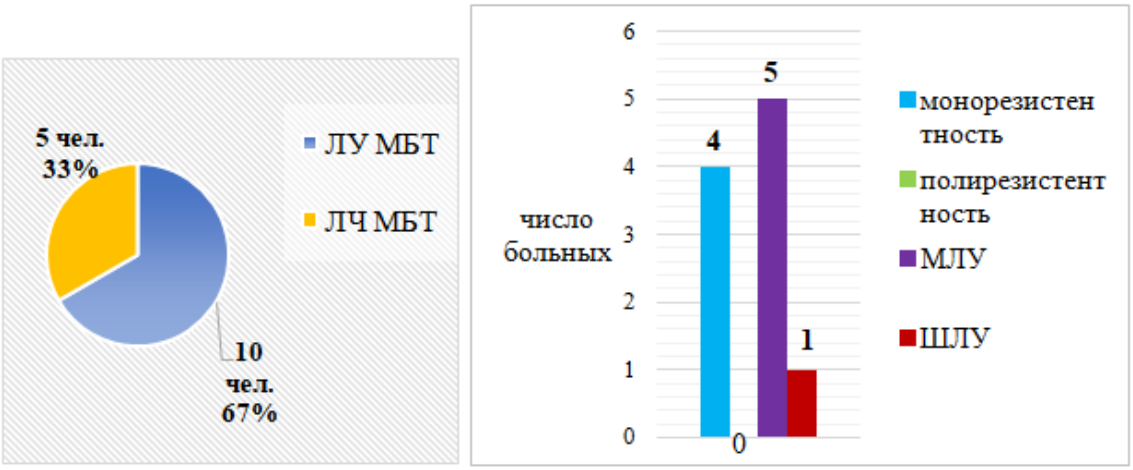


Рисунок 3 – Результаты определения ЛЧ МБТ молекулярно-генетическими методами у больных ТХБП с туберкулезом

Как видно из данных диаграмм (рисунок 3), у больных ТХБП с туберкулезом результаты исследования лекарственной чувствительности МГМ в большинстве наблюдений (67%) свидетельствовали о наличии лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, среди которых у половины больных была определена множественная лекарственная устойчивость возбудителя – 50% случаев.

Анализ данных лекарственной чувствительности МБТ, полученных от больных ТХБП с туберкулезом органов дыхания культуральными методами представлен в диаграммах (рисунок 4).

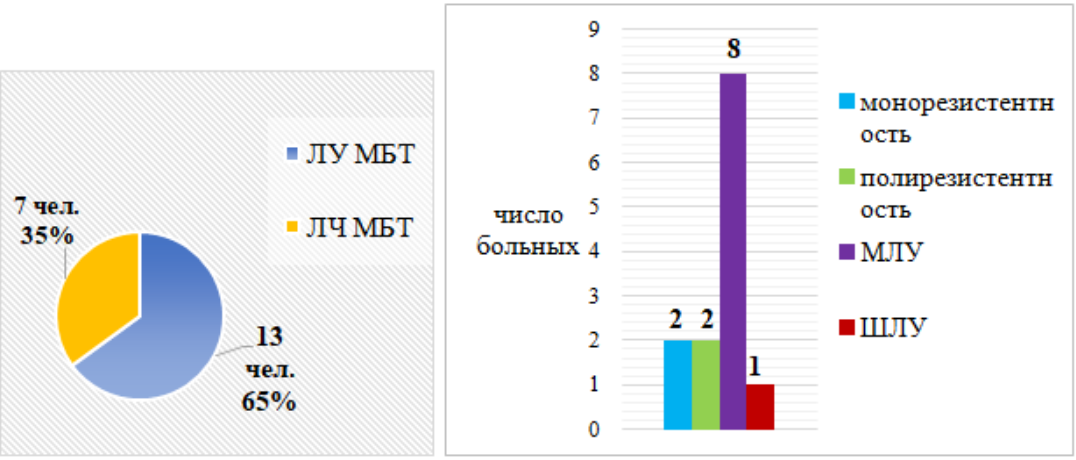


Рисунок 4 – Результаты определения ЛЧ МБТ культуральными методами у больных ТХБП с туберкулезом

Как видно из данных диаграмм (рис. 4), у больных ТХБП с туберкулезом результаты исследования лекарственной чувствительности МБТ культуральными методами также в большинстве наблюдений (65%) свидетельствовали о наличии лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя к противотуберкулезным препаратам, среди которых преобладала множественная лекарственная устойчивость МБТ (61,5%).

Возможности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у больных ХБП в терминальной стадии

Туберкулиновые кожные пробы были выполнены всем 80 больных ТХБП, участвовавшим в исследовании. Тесты T-SPOT.TB и QuantiFERON®TB Gold In-Tube были выполнены 50 и 38 обследованным больным ТХБП соответственно. Сравнительный анализ статистических показателей анализируемых иммунологических тестов у больных ТХБП представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика статистических показателей иммунологических тестов в диагностике активного туберкулеза ОД у обследованных больных ХБП в терминальной стадии

Показатели	Иммунологические тесты			
	Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Проба с АТР	T -SPOT® TB	QuantiFERON®TB Gold In-Tube
	80 чел.	80 чел.	50 чел.	38 чел.
Чувствительность теста	43,8 %	37,5%	42,9%	**71,4**
Специфичность теста	95,8 %	100%	93,8%	**100**
P value	0,0008	0,0006	0,03	0,001

Как видно из данных таблицы 4, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР, T-SPOT.TB обладали высокой специфичностью (более 90%), но низкой чувствительностью (менее 45%). Для

теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube была определена наиболее высокая чувствительность – 71,4%.

Проведен анализ результатов 4 иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР, T-SPOT.TB и QuantiFERON®TB Gold In-Tube) выполненных одномоментно у 21 больного ТХБП с верифицированными активными заболеваниями органов дыхания туберкулезной и нетуберкулезной этиологии. Среди включенных в анализ: 7 чел. (33,3%) с локальными формами туберкулеза и 14 чел. (66,7%) с заболеваниями ОД нетуберкулезной этиологии. Показатели чувствительности и специфичности анализируемых тестов сохранились такими же, как и при одиночном применении. Статистически значимые величины были определены лишь для пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и для теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube ($P \leq 0,05$).

С целью выявления оптимального набора тестов проведен анализ числа больных ТХБП с положительными результатами иммунологических тестов при одномоментном их исполнении по группам без конкретизации вида иммунологического исследования.

Анализ результатов кожных туберкулиновых тестов при их одномоментном исполнении без учета результатов лабораторных иммунологических тестов (включены все 80 обследованных больных ТХБП) показал, что число больных ТХБП с активным туберкулезом, у которых был положительный результат хотя бы одной кожной туберкулиновой пробы больше, чем число больных с положительной реакцией на каждую из проб (50% против 43,8%-42,9% и 37,5%-28,6% для пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР соответственно).

Таким образом, учитывая чувствительность (50%) комплекса кожных туберкулиновых тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР) и их высокую специфичность (100%), целесообразно применение обеих туберкулиновых проб одномоментно при отсутствии возможности выполнения теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube в диагностике туберкулеза у данной категории иммунодефицитных больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных хронической болезнью почек в терминальной стадии с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационным синдромом неясного генеза из заболеваний органов дыхания превалирует туберкулез – 61,3% (локальные формы туберкулеза органов дыхания – 40%, остаточные изменения перенесенного туберкулеза – 21,3%) и пневмония – 37,5%. Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания наиболее часто диагностированы инфильтративная – 34,4% и очаговая – 34,4%.

2. Установлено, что у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии характерными клиническими проявлениями заболеваний органов дыхания как туберкулезной,

так и нетуберкулезной этиологии являются: анемия (73,8%), лимфопения (70%) и повышение СОЭ более 30 мм/час (68,8%) ($p>0,05$).

3. Патогномоничными КТ-признаками туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии являются: мелкие (65,5%) очаги в легких высокой плотности (34,5%), полости деструкции с правосторонней локализацией (71,4%), увеличение ВГЛУ (40,6%), сочетание инфильтративных и очаговых изменений в легких (40,6%) ($p<0,05$).

4. У больных хронической болезнью почек в терминальной стадии при наличии впервые выявленных изменений в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационного синдрома неясного генеза необходимо выполнение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки как наиболее информативного метода по сравнению с обзорной рентгенографией ОГК в выявлении инфильтративных изменений в легких (48,8% против 23,8%), очаговых изменений в легких (71,3% против 17,5%) и полостей распада в легких (16,3% против 3,8%) ($p<0,05$).

5. У больных хронической болезнью почек в терминальной стадии этиологическая верификация туберкулеза ОД возможна при исследовании мокроты в 31,2% наблюдений, бронхоальвеолярного лаважа в 76,9%, операционного материала в 80% наблюдений. При этом наиболее информативными микробиологическими методами исследования диагностического материала являются ПЦР-исследование (обнаружение ДНК МБТ в 87,5% наблюдений) и культуральное исследование (рост МБТК выявлен в 83% наблюдений).

6. У больных хронической болезнью почек в терминальной стадии с туберкулезом органов дыхания данные лекарственной чувствительности возбудителя по результатам микробиологического исследования диагностического материала согласно разработанному алгоритму получены в 83,3% наблюдений. При этом в 65% наблюдений выявлены штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, из них с множественной лекарственной устойчивостью – 40% и широкой – 5% наблюдений.

7. Доказано, что у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии иммунологические тесты (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР, T-SPOT.TB) обладают высокой специфичностью (более 90%), но низкой чувствительностью (менее 45%), и только для теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube определена высокая чувствительность - 71,4% и специфичность 100%.

8. Установлено, что одномоментное применение кожных туберкулиновых тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР) у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии повышает чувствительность тестов (50% против 43,8%-42,9% для пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и 50% против 37,5%-28,6% для пробы с АТР), что с учетом высокой специфичности

(100%) позволяет использовать эти тесты как дополнительные критерии в диагностике туберкулеза у данной категории больных с иммунодефицитом.

9. Применение разработанного научно-обоснованного алгоритма диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии позволяет верифицировать туберкулез органов дыхания в 78,1% наблюдений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ТХБП необходимо руководствоваться алгоритмами №1 и №2, разработанными по результатам настоящего исследования.

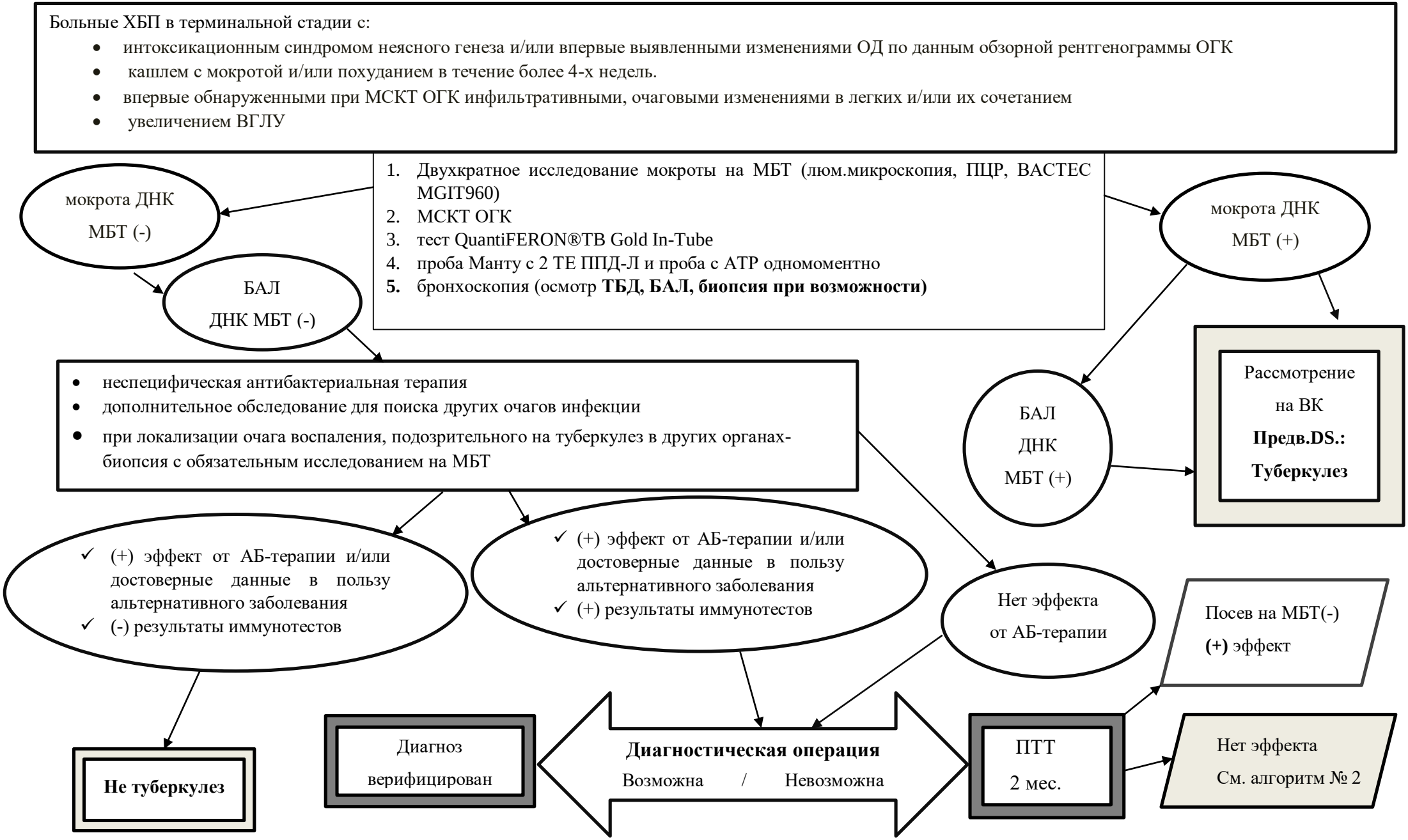
2. Больным ТХБП с длительной фебрильной лихорадкой, кашлем с мокротой и/или снижением массы тела в течение более 4-х недель необходимо в первые сутки провести рентгенологическое и клиническое обследование.

3.У больных ТХБП с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или впервые выявленными изменениями органов дыхания по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки необходимо выполнение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки для определения дифференциально-диагностического ряда заболеваний органов дыхания и дальнейшего диагностического поиска.

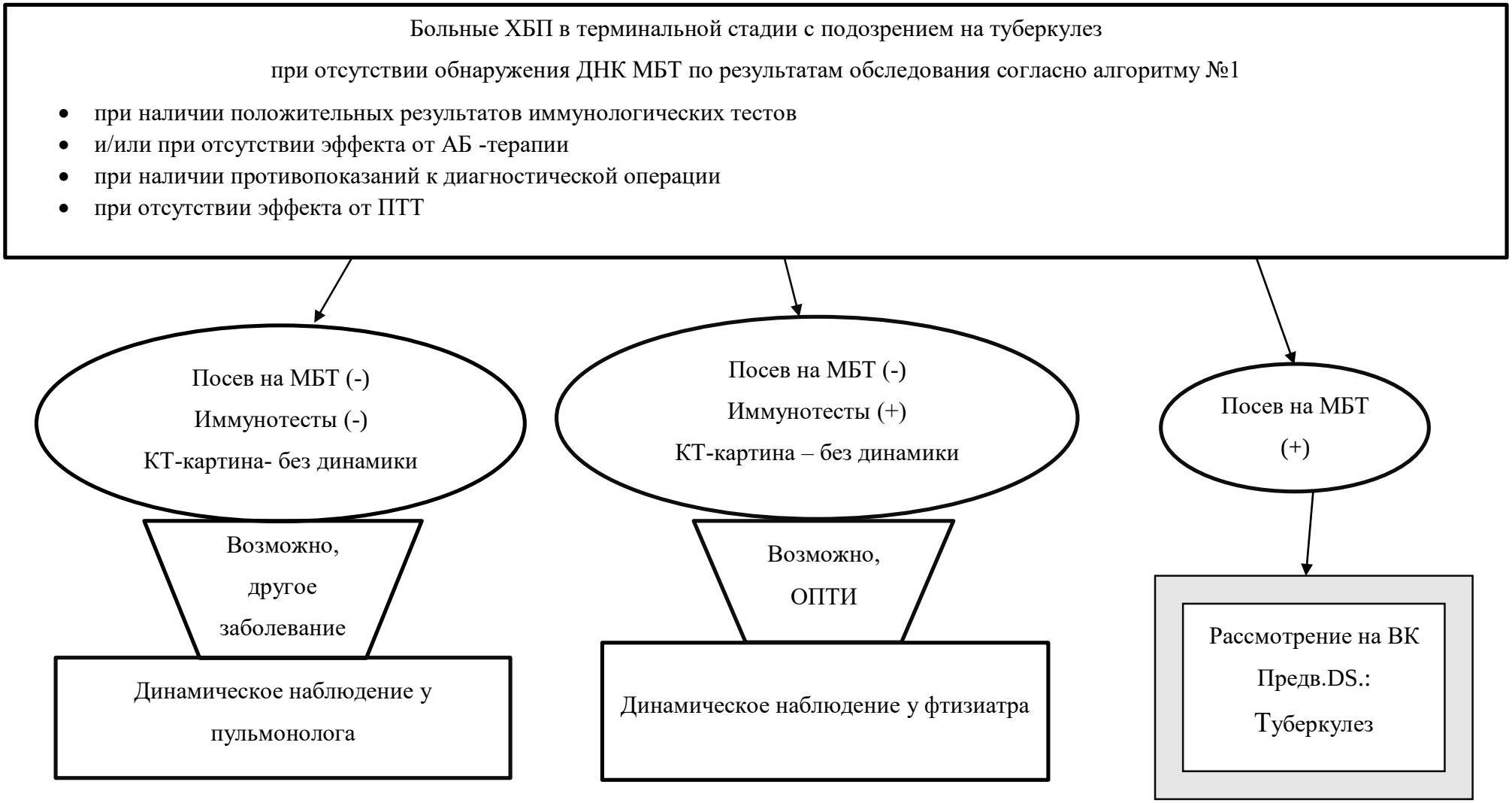
4.Больным ТХБП с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или впервые выявленными изменениями органов дыхания для верификации диагноза необходимо проведение бронхоскопии с комплексом биопсий с гистологическим и микробиологическим исследованием полученного материала на МБТ методом ПЦР и посева на жидкую питательную среду в тест системе BACTEC MGIT 960.

5.У больных ТХБП с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или впервые выявленными изменениями органов дыхания показано выполнение комплекса кожных туберкулиновых тестов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР). Тест QuantiFERON®TB Gold In-Tube может быть использован как дополнительный критерий в комплексной диагностике туберкулеза у больных ТХБП.

Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ХБП в терминальной стадии №1



Алгоритм диагностики туберкулеза органов дыхания у больных ХБП в терминальной стадии №2



СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Карпина, Н.Л. Диагностика и лечения туберкулеза органов дыхания у больного после трансплантации почки / Н.Л. Карпина, **О.М. Гордеева**, Т.С. Набокова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 82-87.

2. **Гордеева, О.М.** Аспекты верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева,** Н.Л. Карпина, Е.Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 5. – С. 14-20.

3. Карпина, Н.Л. Диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / Н.Л. Карпина, **О.М. Гордеева,** Е.Е. Ларионова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 57-58.

4. **Гордеева, О.** Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек / **О. Гордеева,** Н. Карпина // Врач. – 2020. – Т. 31, № 2. – С. 23-29.

Список публикаций в других изданиях

5. Гордеева, О.М. Особенности этиологической верификации туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева**, Е.А. Киселева, Н.Л. Карпина // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященный всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва, 2017. – С. 16-18.

6. Gordeeva, O. The peculiarities of etiological verificatoin of pulmonary TB in patients with chronic renal disease in the terminal stage before and after kidney transplantation / **O. Gordeeva**, N. Karpina // European respiratory journal. – 2017. – Vol. 50, № 61.

7. Gordeeva, O. The role of computed tomography in differential diagnosis of pulmonary TB in patients with chronic renal failure in the terminal stage / **O. Gordeeva**, R. Amansakhedov, I. Limarova [et al.] // European respiratory journal. –2018. – Vol. 52, № 62.

8. Гордеева, О.М. Иммунологические методы диагностики туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева**, А.В. Пантелеев, Н.Л. Карпина [и др.] // Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва, 2018. – С. 82-83.

9. Гордеева, О.М. Диагностика заболеваний органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева**, Е.Е. Ларионова, И.В. Лимарова [и др.]

// Сборник трудов российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей». – Москва, 2018. – С. 84-85.

10. Гордеева, О.М. Эффективность иммунологических методов в комплексной диагностике туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева**, М.В. Телепнев, А.В. Пантелеев [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2018. – № 4. – С. 51-57.

11. Гордеева, О.М. Применение иммунологических методов в комплексной диагностике туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О.М. Гордеева**, М.В. Телепнев, И.Ю. Никитина // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 1. – С. 55-56.

12. Гордеева, О.М. Клинические признаки туберкулеза у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, получающих заместительную терапию диализом, и после трансплантации почки / **О.М. Гордеева**, Р.Н. Ведерникова // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 1. – С. 117-118.

13. Гордеева, О.М. Сложности противотуберкулезной терапии среди больных хронической болезнью почек, получающих заместительную терапию / **О.М. Гордеева**, Р.Н. Ведерникова, И.М. Шульц // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 1. – С. 88-89.

14. Гордеева, О.М. Клинические проявления заболеваний органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О. М. Гордеева**, Н.Л. Карпина, А. И. Попова [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 2. – С. 18-19.

15. Гордеева, О.М. Туберкулез органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии / **О. М. Гордеева**, Н.Л. Карпина, Е.Е. Ларионова [и др.] // Вестник ЦНИИТ. – 2019. – № 2. – С. 20-21.

16. Gordeeva, O. The value of immunological methods in the complex diagnostics of TB in chronic renal failure patients in the terminal stage / **O. Gordeeva**, M. Telepnev, I. Nikitina [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (suppl 63).

17. Gordeeva, O. Adverse effects of anti-tuberculosis drugs in hemodialysis patients / **O. Gordeeva**, N. Karpina, R. Vedernikova [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54 (suppl 63). – P. A2980.

Список сокращений

2 ТЕ – 2 туберкулиновые единицы

АБ – антибактериальный

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

БАЛ – брнхоальвеолярный лаваж

ВАТС – видеоассистированная торакоскопия

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВК – врачебная комиссия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛУ – лекарственная устойчивость

ЛЧ – лекарственная чувствительность

МБТ – микобактерии туберкулеза

МБТК – микобактерии туберкулезного комплекса

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ОГК – органы грудной клетки

ОД – органы дыхания

ОПТИ – остаточные посттуберкулезные изменения

ППД-Л – очищенный туберкулин Линниковой

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ТХБП – хроническая болезнь почек в терминальной стадии

ХБП – хроническая болезнь почек

ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость

DS – диагноз