# МИХАЙЛОВСКИЙ АЛЕКСЕЙ МОДЕСТОВИЧ

# ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

14.01.16 – Фтизиатрия

#### **АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

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

# Научные консультанты:

Доктор медицинских наук **Комиссарова Оксана Геннадьевна** Доктор биологических наук, профессор Лепеха **Лариса Николаевна** 

# Официальные оппоненты:

Морозова Татьяна Ивановна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС

Мордык Анна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, ФГБОУ BO «Омский государственный медицинский Министерства здравоохранения Российской университет» Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Челнокова Ольга Германовна, доктор мед. наук, доцент, «Ярославский ФГБОУ BO государственный медицинский Министерства здравоохранения Российской университет» Федерации, заведующий кафедрой фтизиатрии

# Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «23» апреля 2019 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; http://critub.ru)

Автореферат разослан « » 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

# Актуальность проблемы

Туберкулез является наиболее значимым по своим трагическим последствиям для человечества инфекционным заболеванием [Ерохин В.В. и соавт., 2008; WHO.2017]. Недаром «Большая Восьмерка» - международный клуб влиятельнейших стран мира создал «Глобальный фонд по борьбе с ВИЧ/СПИДом, туберкулезом и малярией» (Покровский В.В., 2014). В Российской Федерации к основным показателям здоровья населения, согласно распоряжения Правительства России от 28 декабря 2012 года № 2599-р, отнесены показатели «смертность от туберкулеза» и «заболеваемость туберкулезом» (Нечаева О.Б., 2014).

С успехом решить проблему туберкулеза в современных условиях не позволяют факторы как медико-биологического, так и социального характера. Среди причин, замедляющих темпы снижения заболеваемости туберкулезом, можно выделить устойчивость возбудителя туберкулеза – *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) (Борисов С.Е., 2015; Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г., 2017) и увеличивающийся с каждым годом показатель распространенности ВИЧ-инфекции (Фролова О.П., 2013; Нечаева О.Б., 2017).

Оренбургская область несмотря на значительное улучшение основных эпидемиологических показателей остается достаточно неблагополучным регионом по туберкулезу. По данным областного противотуберкулезного диспансера территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в 2016 составил 75,0 на 100 тыс. населения, распространенности - 177,9 на 100 тыс. населения, а смертности - 7,7 на 100 тыс. населения. (Нечаева О.Б., 2017 ) Неблагополучие эпидемической ситуации по туберкулезу в регионе связано со следующими факторами: сформированное большое ядро туберкулезной инфекции, включая бактериовыделителей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M.tuberculosis* (МБТ), высокая

заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции среди населения, большой приток лиц, освободившихся из мест лишения свободы на территории области, активные миграционные процессы, связанные с географическими особенностями области.

Значительное эпидемиологическое неблагополучие, связанное с распространением ВИЧ-инфекции в регионе (заболеваемость в 2016 году – 117,2, распространенность – 1055 и смертность – 45,8 на 100 тыс. населения), определяют рост сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции (в 2016 году заболеваемость составила 22 на 100 тыс. населения, распространенность 48 на 100 тыс.). (Биллютень Центра СПИД Оренбургской области, 2017; Нечаева О.Б,2017) Это изменило как клиническую картину, так и морфологическое проявление туберкулеза, чему способствовало развитие патологических изменений, вызыванных различными инфекционными агентами, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Патоморфоз туберкулеза в Оренбургской области определяют кроме того определяют такие заболевания как сахарный диабет (СД) и злокачественные новообразования (ЗНО). Так заболеваемость сахарным диабетом в области в 2016 г. составила 248,3 на 100 тыс. населения, распространенность - 2731,3 на 100 тыс. населения и смертность - 77,9 на 100 тыс. населения (Государственный регистр Российской Федерации по сахарному диабету, 2017). Заболеваемость онкопатологией в Оренбургской области в 2016 г. составила 471,6 на 100 тыс. населения, распространенность – 2783,8, а смертность - 221,9 на 100 тыс. населения (Данные областного онкологического диспансера, 2017).

На фоне существования большого ядра туберкулезной инфекции в регионе сочетанная патология сахарного диабета или онкологических заболеваний с туберкулезом довольно распространена. Тем не менее, в доступной научной литературе нет сведений об эпидемиологии этой сочетанной патологии. Отдельные исследования в основном касаются клинического течения туберкулеза при сахарном диабете. В монографии А.И.

Струкова и И.П. Соловьевой (1986 г.) авторы лишь вскользь касаются данной проблемы, хотя и указывают на ее актуальность в будущем.

У больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ), туберкулеза и сахарного диабета (ТБ/СД), а также туберкулеза и злокачественных новообразований (ТБ/ЗНО) отмечаются трудности в диагностике туберкулеза, достаточно тяжелое его течение и малоэффективная терапия, а также высокая смертность. Изучение в сравнительном аспекте эпидемиологии, клиники и морфологии туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области до сих пор не проводилось и представляет большой интерес, поскольку получение данные позволят разработать эффективные мероприятия по снижению смертности от туберкулеза в регионе.

#### Степень разработанности темы

Значительное увеличение числа больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, cсахарным диабетом И злокачественными новообразованиями, в последние годы требует совершенствования как клинической, так и патологоанатомической диагностики туберкулеза у этой категории пациентов, поскольку каждая из этих патологий вносит в патогенез туберкулеза существенные изменения. В литературе имеются лишь отдельные и фрагментарные публикации, освещающие эти проблемы. У больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции можно наблюдать обширный спектр инфекционных патологий, которые могут усугублять течение туберкулеза, а так же составлять ему конкуренцию. Недостаточно полно освещены причины смерти у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Выявляемые у данной категории больных обширные бактериальные и грибковые пневмонии, глубокие и генерализованные формы микозов могут приводить к смерти. В литературе практически отсутствуют данные о морфологических формах туберкулезного процесса при диабете, проявления как «специфического» так и «неспецифического» компонентов воспаления в легких и других органах. Практически не освещен вопрос об особенностях сосудистой патологии у данных пациентов. В литературе так же нет описания сочетанной патологии туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом (ТБ/СД/ВИЧ), хотя туберкулез у данной категории пациентов может иметь свои как клинические, так и морфологические особенности. Имеется определенный объем информации о сочетании туберкулеза и злокачественных новообразований, в частности рака легкого. Вместе с тем, нам не встречались публикации, касающиеся патоморфологии сочетания активных форм туберкулеза и рака легких. До сих пор не определено взаимное влияние этих двух патологий, первичность возникновения и причины смерти этих больных.

# Цель исследования

Совершенствование диагностики туберкулеза в условиях его патоморфоза в Оренбургской области на основе изучения эпидемиологии туберкулеза, клинико-морфологических особенностей процесса при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новобразованиями.

#### Задачи исследования

- 1. Провести анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет.
- 2. Изучить частоту встречаемости сопутствующей туберкулезу патологии в Оренбургской области за последние 10 лет.
- 3. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения прогрессирующего туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, с сопутствующим сахарным диабетом, при одновременном сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также без сопутствующей патологии.
- 4. Изучить морфологические особенности прогрессирующего туберкулеза и причины смерти у больных с ВИЧ-инфекцией, с

сопутствующим сахарным диабетом, при одновременном сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также без сопутствующей патологии на основе секционного материала.

- 5. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения прогрессирующего туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями и без онкопатологии.
- 6. Изучить морфологические особенности прогрессирующего туберкулеза легких и причины смерти больных со злокачественными новообразованиями.
- 7. Разработать рекомендации, направленные на обследование больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом и со злокачественными новообразованиями в условиях патоморфоза.

#### Научная новизна исследования

- Впервые проведен анализ динамики развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет.
- Впервые проведен математический многофакторный анализ обусловленности эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области и выявлены факторы, осложняющие течение туберкулеза в регионе.
- Впервые в сравнительном аспекте изучены клиникоморфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧинфекцией, с сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями.
- Впервые выделена группа больных с одновременным сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сахарного диабета и выявлены её клиникоморфологические особенности.
- Впервые оценена роль сопутствующей инфекционной патологии у больных ТБ/ВИЧ и ее влияние на прогрессирование туберкулеза.
- Впервые установлена роль сопутствующей микобактериальной инфекции у больных ТБ/ВИЧ и установлены критерии морфологической

диагностики микобактериозов, а так же причины смерти при одновременном сочетании туберкулеза, ВИЧ-инфекции и микобактериозов.

- Впервые показано, что выраженная патология сосудистого русла легких, наблюдаемая у больных ТБ/СД, влияет на прогрессирование специфического процесса в результате формирования зон инфарцирования легочной ткани.
- Впервые установлено, что метастазы опухолей из других паренхиматозных органов в легкие, оказывают выраженное влияние на проницаемость сосудистой стенки, что приводит к развитию экссудативно-некротических изменений в легочной паренхиме и прогрессированию туберкулеза.
- Впервые показаны наиболее частые причины смерти у больных туберкулезом при сочетании с сахарным диабетом, при одновременном сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании со злокачественными новообразованиями.

# Теоретическая и практическая значимость

Проведенный анализ факторов, неблагоприятно влияющих на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области позволил выявить причины более низких темпов снижения заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в регионе по сравнению с общероссийскими показателями.

Выявленные клинико-морфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом, при одновременном сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании туберкулеза со злокачественными новообразованиями позволили предложить научно-обоснованные рекомендации по обследованию больных туберкулезом в условиях его патоморфоза в Оренбургской области.

# Методология и методы диссертационного исследования

На первом этапе исследования с целью характеристики изменения эпидемической обстановки в Оренбургской области был проведен мониторинг

основных эпидемиологических показателей по туберкулезу за период 25 лет. Так же был проведен мониторинг напряженности эндемии ВИЧ-инфекции и её сочетания с туберкулезом, мониторинг распространенности лекарственноустойчивого туберкулеза, сахарного диабета и онкологической патологии в Оренбургской области. На втором этапе исследования, с целью выявления влияния на классическое течение туберкулезного воспаления других вторичных, фоновых и сопутствующих заболеваний, а также наличия устойчивости возбудителя, нами ретроспективно был проведен анализ клинико-рентгенологических, лабораторных, а также патоморфологических аутопсийного материала у 868 исследований больных, умерших противотуберкулезных медицинских учреждениях Оренбургской области. Применяли спешиальные методы исследования: морфологические, гистологические, бактериологические, гистохимические, иммуногистохимические, вирусологические и молекулярно-генетические. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Excel. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности (p < 0.05).

# Основные положения, выносимые на защиту

- 1. Многофакторный математический анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за 25 лет показал, что пик неблагополучия в регионе пришелся на 2008 год, после чего эпидемические показатели постоянно улучшались. Тем не менее, на темпы снижения заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза влияли: большое сформировавшееся ядро бациллярного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, рост распространенности ВИЧ-инфекции, высокая доля сахарного диабета и злокачественных новообразований.
- 2. Клиническая картина сочетанной патологии ТБ/ВИЧ проявлялась в основном в виде распространенных форм туберкулеза с малой долей деструкций, бактериовыделением, выраженными респираторными нарушениями, сильной интоксикацией и проявлениями системной

воспалительной реакции. Морфологические проявления туберкулеза у больных сочетанной патологией ТБ/ВИЧ, отличались прогрессирующим характером течения (82,7%). На прогрессирование туберкулеза значительно влияли сопутствующая инфекционная патология, которая в 31,9% случаев выходила на первый план в генезе смерти.

- 3. Среди сопутствующей патологии у больных группы ТБ/ВИЧ были выявлены микобактериозы, которые осложняли течение туберкулеза за счет гистиоцитарно-макрофагальной реакции, продуктивной приводящей диффузному фиброзу различных паренхиматозных органах (генерализованные формы микобактериозов). Критериями морфологической диагностики микобактериозов являлось нахождение в тканях, в основном периваскулярно, неказеифицирующихся гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с диффузным фиброзом, наличием в гистиоцитах значительного количества кислотоустойчивых микобактерий (КУМ).
- 4. Туберкулез легких при сочетании с сахарным диабетом проявлялся распространенными формами с прогрессирующим течением по типу казеозной пневмонии, множественными деструкциями, обильным бактериовыделением, наличием выраженной туберкулезной интоксикации, проявлениями выраженной системной воспалительной реакции. Морфологическим субстратом изменений являлась патология сосудистых стенок, проявлявшаяся тромбоваскулитами и явлениями инфарцирования легочной ткани. При остром прогрессировании преобладали экссудативноальтеративные тканевые реакции и признаки диффузного альвеолярного повреждения респираторного отдела.
- 5. Прогрессирующий туберкулез с сочетанным сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией выявлялся в более молодом возрасте, протекал в виде диссеминированного туберкулеза легких, с объемом поражения более 2 долей, обильным c наличием множественных мелких деструкций, бактериовыделением МЛУ/ШЛУ МБТ, c наличием выраженной туберкулезной интоксикации, проявлениями выраженной системной

воспалительной реакции. При остром прогрессировании туберкулеза у данной больных 90% случаев В легочной категории ткани выявлялась экссудативно-некротическая распространенная тканевая реакция, проявлявшаяся образованием гиалиновых мембран во внутриальвеолярном морфологическим субстратом пространствеострого респираторного дистресс-синдромом взрослых.

Злокачественные новообразования в легких при сочетании с туберкулезом чаще развивались в зонах фиброза при ранее леченных цирротических и фиброзно-кавернозных формах. При этом туберкулез проявлялся поражением до 2 долей легких, множественными деструкциями средних размеров, умеренным бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ МБТ, выраженной интоксикацией смешанного генеза и явлениями системного воспалительного ответа. Причиной смерти у больных этой сочетанной 60% патологией случаев являлась онкологическая патология. Прогрессирование туберкулеза было наиболее выражено при метастазировании опухолей других паренхиматозных органов в легкие, что было связано с поражением сосудистой системы, нарушением проницаемости сосудов и развитием экссудативно-некротических изменений в легких.

# Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 868 больных, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. Апробация диссертации проведена на совместном заседании отдела фтизиатрии с детско-подростковым отделом, отделом патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, а также клинико-диагностического отдела ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации представлены на конференциях и конгрессах в виде устных докладов: I Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития

противотуберкулезной службы в Российской Федерации» Санкт-Петербург, 18-20 октября 2012 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 90-летнему юбилею противотуберкулезной службы Свердловской области «Совершенствование организационных технологий, направленных на повышение результативности противотуберкулезной мероприятий» (Екатеринбург, 20-21 сентября 2013 г.); конференция научно-практическая c международным vчастием «Актуальные проблемы организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией» (Москва, 21-22 ноября 2013 г.); II Конгресс национальной ассоциации фтизиатров. (Санкт-Петербург, 28-30 ноября 2013 г.); VII World asthma, allergy and COPD forum (New York, USA, April 26-29, 2014); Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза, «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 18-20 июня 2014); Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы профилактики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Оренбург, 11 июля 2014 г.); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения» (Москва 2-3 октября 2014 г.); III Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров (Санкт-Петербург, 27-29 ноября 2014 г); Х Съезд фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» (Воронеж 26-28 мая 2015 г.); Зональный семинар по раннему выявлению туберкулеза (Орск 24 июня 2015 г); VIII European conference "Innovations in technical and natural sciences" (Vienna, July 22, 2015). Публикация тезисов; Пятая международная конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 23-25 марта 2016 г.). Доклад на круглом столе; V-й Конгресс Национальной Ассоциации Фтизиатров (17-19 ноября 2016г.); Всероссийская конференция научно-практическая участием международным

«Междисциплинарный подход в решении проблем туберкулеза» (Москва, 14-15 ноября 2017 г.); VI международная Конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 18-20 апреля, 2018 г.).

# Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16 Фтизиатрия» и области исследования: п. 1. Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; п. 2. Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у детей, подростков и взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких; п. 4. статистика туберкулеза, Выявление, эпидемиология И диспансерное наблюдение за контингентами больных туберкулезом, организация борьбы с противотуберкулезная туберкулезом. Профилактика, вакцинация, химиопрофилактика, санитарная профилактика туберкулеза, лучевая диагностика, туберкулинодиагностика, бактериологическая и молекулярногенетическая диагностика В выявлении туберкулеза, эпидемиология туберкулеза в меняющихся условиях, изучение резервуара туберкулезной инфекции и путей заражения, взаимозаражения туберкулезом человека и животных, новые формы противотуберкулезных мероприятий, диспансерной, стационарной и санаторной работы, статистической отчетности и обработки статистических данных.

# Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Оренбургский городской клинический противотуберкулезный диспансер» и используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

# Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки цели и задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

# Публикации:

По теме диссертации опубликованы 49 научных работ, в том числе 18 работ в журналах, включенных в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК РФ.

# <u>Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации</u>

Диссертационная работа является фрагментом исследований НИР «Разработка инновационной стратегии в профилактике и лечении больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом» (уникальный номер 0515-2014-0018), выполняемых в отделе фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

# Объем и структура диссертации

Работа изложена на 250 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 57 таблицами, 5 клиническими примерами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 363 работы, из которых 220 отечественных и 143 зарубежных авторов.

#### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

# Материалы и методы исследования

На первом этапе исследования с целью характеристики изменения эпидемической обстановки в Оренбургской области был проведен мониторинг основных эпидемиологических показателей по туберкулезу за последние 25 лет. Основными официальными документами годовой отчетности для расчета показателей были: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и форма № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении». Так же был проведен мониторинг напряженности эндемии ВИЧ-инфекции и её сочетания с туберкулезом, мониторинг распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, сахарного диабета и онкологической патологии в Оренбургской области. (Государственный регистр Российской Федерации по сахарному диабету, 2017; Данные областного онкологического диспансера, 2017).

Для выявления факторов, влияющих на эпидемическую обстановку по туберкулезу в Оренбургской области и оценки их влияния на основные эпидемиологические показатели нами был проведен математический анализ. Математический анализ включал корреляционный анализ для определения парных обусловленностей. Если коэффициент корреляции был > 0,75 — имелась сильная линейная связь. Все параметры с сильной линейной связью объединялись в факторы с базовым параметром, имевшим наибольшую факторную нагрузку. Факторный анализ применялся для определения

групповых обусловленностей эпидемиологических параметров. Затем с помощью метода Брандона были определены количественные обусловленности (вклады) параметров в базовый фактор.

$$y=b_0+\mathring{a}b_i*X_i+\mathring{a}b_{ij}*X_i*X_j+....; Y=a*\tilde{O}_{|S}|_{S}(X_S)$$

Проведенный нами математический анализ динамики развития эпидемической ситуации с применением корреляционного и факторного анализа, а так же определение количественных обусловленностей, полученных по вкладам в регрессионных моделях, показал обусловленность основных эпидемиологических показателей на примере Оренбургской области и позволил минимизировать количество оцениваемых факторов.

На втором этапе исследования, с целью выявления влияния на классическое течение туберкулезного воспаления других вторичных, фоновых и сопутствующих заболеваний, а так же наличия устойчивости возбудителя, нами было проведено 868 патоморфологических исследований пациентов, умерших в противотуберкулезных медицинских учреждениях Оренбургской области с 2012 по 2016 гг. Посмертное морфологическое, гистологическое, гистохимическое, бактериологическое, иммуногистохимическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследования позволяли наиболее точно выявить все патологические процессы в организме и верифицировать ту или иную патологию, что не всегда удавалось при жизни пациента. Затем проводилась ретроспективная оценка клинических проявлений заболевания. Больные были разделены на 5 групп: 562 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (группа ТБ/ВИЧ), 102 больных с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета (группа ТБ/СД), 32 больных с сочетанием туберкулеза, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции (группа ТБ/СД/ВИЧ), 38 больных с сочетанием туберкулеза и злокачественных новообразований (группа ТБ/ЗНО) и 134 больных прогрессирующим туберкулезом. Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 года) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года).

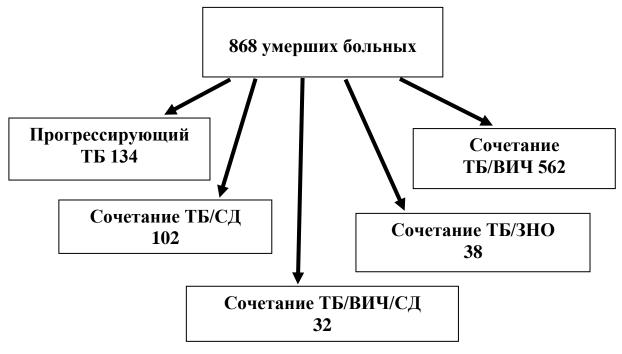


Рис.1 – Дизайн исследования

Многоплановое изучение пациентов исследуемых групп проводилось в следующих направлениях: общеклиническом, рентгенологическом, иммунологическом, бактериологическом, молекулярно-генетическом, вирусологическом и патоморфологическом.

Бактериологические методы включали в себя исследование мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии мазка мокроты, посев на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна и жидкие питательные среды в системе ВАСТЕС МСПТ 960 с последующим определением чувствительности полученных культур МБТ к ПТП, молекулярно-генетические методы исследования на МБТ.

Патоморфологическое исследование включало проведение аутопсий умерших больных с детальным описанием изменений в органах и последующее гистологическое исследование с применением рутинных окрасок, а так же гистохимических и иммуногистохимических методов исследования. Для верификации неспецифической инфекционной патологии

проводились бактериологические, вирусологические, молекулярногенетические исследования патологического материала.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIOSTAT.Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (т). Проверку гипотезы о равенстве средневыборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении p<0,05. Оценку взаимосвязей изучаемых показателей проводили путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона, величину которого считали статистически значимой при р<0,05.

# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведенный эпидемиологический анализ основных показателей по туберкулезу за 25 лет в Оренбургской области позволил определить наиболее неблагоприятные периоды эпидемического процесса и их причины. Эпидемическая ситуация по туберкулезу ухудшалась в регионе с 1995 г. и достигла пика неблагополучия в 2008 г., когда территориальный показатель заболеваемости составил 113 на 100 000 населения, распространенности – 218,7 на 100 000, а смертности – 17,1 на 100 000 населения (табл.1). После 2008 г. эпидемиологические показатели постоянно улучшались. В 2016 г. заболеваемость составила 63,5 на 100 000, распространенность – 177,5 на  $100\ 000$ , а смертность -7.7 на  $100\ 000$  населения. Тем не менее, они остаются хуже, чем в среднем по РФ, где заболеваемость туберкулезом составила 53,3 на 100 000, распространенность – 121,3, а смертность – 6,3 на 100 000 населения. В Оренбургской области высока распространенность туберкулеза, особенно его наиболее опасных в эпидемиологическом плане форм, таких как бациллярного туберкулеза (72,1)100 000) распространенность на распространенность ФКТ (12,6 на 100 000 населения). К 2016 г. несмотря на некоторую положительную динамику, они остаются хуже, чем в РФ, что

создает большой резервуар туберкулезной инфекции. В РФ в 2016 году эти показатели составили 50,7 и 11,5 на 100 000 населения).

Таблица 1 - Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в

Оренбургской области (на 100 тысяч населения)

Показатели	Оренбургская область		Россия	
	2008	2016	2008	2016
Заболеваемость туберкулезом по ф. №33	85,6	63,5	70,2	45,6
Заболеваемость туберкулезом по ф. №8	113,3	74,8	85,1	53,3
Распространенность туберкулеза	218,7	177,5	190,5	121,3
Распространенность бациллярного туберкулеза	89,2	72,1	80,2	50,7
Распространенность ФКТ	11,8	12,6	22,8	11,5
Смертность от туберкулеза по РКС	17,1	7,7	18,4	7,8
Смертность от туберкулеза по ф. 33	12,7	6,1	16,7	6,3

Таким образом, развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за анализируемые 25 лет можно разделить на два периода: это ухудшение основных эпидемиологических показателей вплоть до 2008 года, и наметившаяся стабилизация и улучшение до настоящего момента (2016 r).

Многофакторный математический анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области до 2008 г. выявил основные факторы, оказывающие отрицательное влияние на ситуацию. Это «бациллярное ядро», эпидемическую представленное фиброзно-кавернозным туберкулезом (распространенность 12,4 на 100 000) и бациллярным туберкулезом (распространенность 83,3 на 100 000 населения) (табл. 2). Показатель смертности более всего до 2008 г. был обусловлен распространенностью туберкулеза с МЛУ МБТ (41,3 на 100 000).

В Оренбургской области продолжается рост показателей первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Ухудшается их структура за счет роста множественной и широкой лекарственной устойчивости. Показатель первичной лекарственной устойчивости за последние 10 лет вырос на 38,6% и продолжает ухудшаться за счет роста на 35,8% количества МЛУ штаммов. Показатель первичной ШЛУ увеличился на 120,8%. Показатель первичной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции ниже, чем у больных ТБ/ВИЧ, но нарастает более высокими темпами.

Таблица 2 - Факторы, отрицательно влияющие на снижение бремени

туберкулеза в Оренбургской области

До 2008 г После 2008 г			
Распространенность ФКТ	12,4 на 100 000	Заболеваемость ВИЧ-инфекцией	117,2 на 100 000
Распространенность бациллярного туберкулеза	83,3 на 100 000	Распространенность ВИЧ-инфекцией	1055 на 100 000
Распространенность туберкулеза с МЛУ	41,3 на 100 000	Распространенность туберкулеза с МЛУ/ШЛУ	43,5 на 100 000
Заболеваемость СД	Не изучалось	Заболеваемость СД	258,8 на 100 000
Заболеваемость ЗНО	Не изучалось	Заболеваемость ЗНО	471,6 на 100 000
Заболеваемость ТБ/ВИЧ	Не изучалось	Заболеваемость ТБ/ВИЧ	18,0 на 100 000
Распространенность ТБ/ВИЧ	Не изучалось	Распространенность ТБ/ВИЧ	48,5 на 100 000
Распространенность СД	Не изучалось	Распространенность СД	3226,4 на 100 000
Распространенность ЗНО	He изучалось	Распространенность ЗНО	2783,8 на 100 000

Структура первичной и вторичной лекарственной устойчивости у больных ТБ/ВИЧ ухудшается за счет роста количества культур с ШЛУ МБТ при практически не изменяющемся по годам количестве культур с МЛУ.

Показатели вторичной лекарственной устойчивости значительно выше показателей первичной лекарственной устойчивости. Структура вторичной

лекарственной устойчивости продолжает ухудшаться за счет расширения спектра лекарственной устойчивости культуры. При сохраненных на уровне 2008 года количестве монорезистентной культуры (5,8%-6,5%), полирезистентной культуры (79,0%-78,3%), МЛУ-штаммов (67,5%-67,3%), количество штаммов с ШЛУ выросло на 59,6% (с 19,6% в 2008 г до 31,3% в 2016г).

Математический анализ развития эпидемической ситуации туберкулезу после 2008 г. и по настоящее время показал, что территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в Оренбургской области более всего заболеваемостью ВИЧ-инфекцией (117,2)100 000), обусловлен на распространенностью бациллярного туберкулеза (72,1)100 000), на заболеваемостью сахарным диабетом обоих типов (258,8 на 100 000) и заболеваемостью злокачественными новообразованиями (471,6 на 100 000 населения) (см табл.2). В свою очередь показатель смертности от туберкулеза в регионе более всего обусловлен распространенностью сочетанной патологии ТБ/ВИЧ (48,5 на 100 000), распространенностью сахарного диабета обоих типов (3226,4 на 100 000) и распространенностью ЗНО (2783,8 на 100 000 населения).

Эпидемиологический анализ показал, что за последние 10 лет в Оренбургской области существует отрицательная эпидемическая ситуация по основным сопутствующим туберкулезу заболеваниям.

В 2016 году в Оренбургской области сложилась крайне неблагоприятная эпидемическая обстановка по распространению ВИЧ-инфекции. Сохраняется высокий уровень заболеваемости (117,2 на 100 000 населения), увеличивается общее число больных (2354 человек) и число смертей (303 человека), а так же выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции увеличился на 31,4% за последние 10 лет и составил в 2016 году 1055 на 100 000 населения. Большая инфицированность населения области микобактериями туберкулеза, приводит к тому, что основным вторичным заболеванием у больных ВИЧ-инфекцией

является туберкулез, он же является и основной причиной смерти у лиц с ВИЧ-инфекцией (80%). Заболеваемость сочетанной патологией ТБ/ВИЧ в 2016 году составила 18,0 на 100 000, а распространенность 48,5 на 100 000 населения.

За последние 10 лет выявлен значительный рост заболеваемости и распространенности СД, в основном за счет СД 2 типа. Рост составил 28%. Высокие показатели заболеваемости и распространенности СД обоих типов в Оренбургской области (как фактора риска развития туберкулеза), а так же высокий уровень осложнений СД делает проблему сочетанной патологии туберкулеза и сахарного диабета актуальной. Заболеваемость СД обоих типов в 2016 г. в Оренбургской области составила 258,8 на 100 000, а распространенность – 3226,4 на 100 000 населения.

На фоне роста заболеваемости и распространенности онкологических заболеваний в Оренбургской области, сочетание этой патологии с туберкулезом встречается все чаще. Заболеваемость ЗНО в Оренбургской области в 2016 г. составила 471,6 на 100 000 населения, а распространенность — 406,2 на 100 000 (рост за 10 лет — 23%). Таким образом, наиболее важные эпидемиологические показатели по туберкулезу в Оренбургской области на протяжении исследуемого нами временного интервала, обусловлены разными параметрами, которые так же изменяются во времени. Наибольшую обеспокоенность в настоящее время вызывает распространение ВИЧ-инфекции, распространенность бациллярного туберкулеза, нарастающее число больных сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями.

Однако ни в РФ, ни в Оренбургской области нет статистических данных о заболеваемости, распространенности и смертности от сочетанной патологии ТБ/СД и ТБ/ЗНО.

Нами были изучены в сравнительном аспекте клиникоморфологические появления туберкулеза в следующих группах наблюдения: ТБ/ВИЧ, ТБ/СД и прогрессирующий ТБ. А так же впервые выделена группа больных сочетанной патологией ТБ/СД/ВИЧ. При изучении групп больных по полу и возрасту было выявлено, что в группах ТБ/ВИЧ, ТБ/СД/ВИЧ и ТБ

преобладали мужчины молодого возраста. В группе ТБ/СД с одинаковой частотой встречались как мужчины, так и женщины старше 40 лет.

При распределении больных по клиническим формам туберкулеза легких было установлено, что диссеминированный туберкулез достоверно чаще диагностировался в группах больных ТБ/СД/ВИЧ и ТБ/ВИЧ (рис.2). В группе больных ТБ/СД у большинства пациентов наблюдалась казеозная пневмония (53,9%). Фиброзно-кавернозный туберкулез легких чаще наблюдался в группе больных туберкулезом без СД и ВИЧ (46,3%). Милиарный туберкулез диагностировался в группах больных ТБ/ВИЧ (15,1%) и ТБ (3,7%).

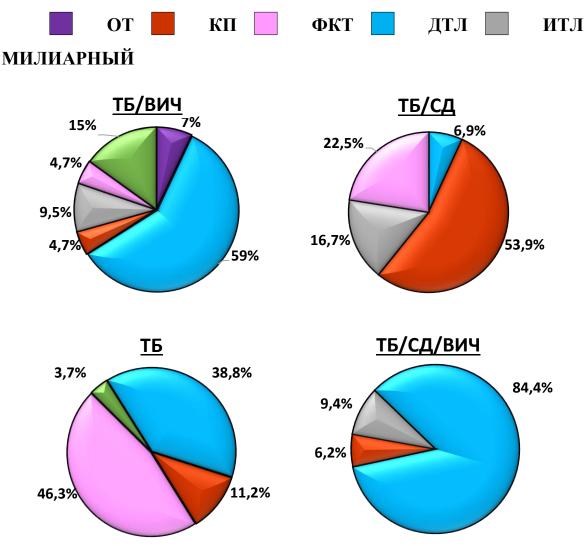


Рис. 2 - Распределение больных по формам ТБ

Несмотря на то, что генерализованный туберкулез считается маркером ВИЧ-инфекции, в нашем исследовании он встречался во всех группах

больных. Наибольшее число генерализаций наблюдалось в группе ТБ/СД/ВИЧ (90,6%) и ТБ/ВИЧ (82,9%). В группе ТБ генерализованные процессы выявлялись в 12,7%, а в группе ТБ/СД в 10,7% случаев.

Наличие полостей распада легочной ткани встречалось во всех исследуемых группах. При этом у больных групп ТБ и ТБ/СД деструкции наблюдались в 100% случаев, тогда как в группах ТБ/ВИЧ и ТБ/СД/ВИЧ полости распада наблюдались в 13% и 31,5% соответственно.

Наличие бактериовыделения регистрировалось так же во всех группах больных. В группах ТБ/СД и ТБ оно выявлялось в 100% случаев. В группах ТБ/ВИЧ и ТБ/СД/ВИЧ в 16% и 32% соответственно. Сравнительный анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у обследованных групп пациентов показал, что подавляющее большинство больных во всех четырех группах выделяли МБТ с МЛУ/ШЛУ к ПТП. Вместе с тем, МЛУ МБТ с наибольшей частотой наблюдалась в группе больных ТБ/СД/ВИЧ (72,7%), ШЛУ - в группе пациентов ТБ (64,2%).

У подавляющего большинства пациентов во всех четырех группах наблюдалась выраженная туберкулезная интоксикация, наиболее значительная в группах ТБ/ВИЧ и ТБ/СД/ВИЧ.

При исследовании параметров системного воспалительного ответа было установлено, что увеличение числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов наблюдалось у небольшого количества больных во всех четырех группах. Достоверных различий по частоте изменения вышеуказанных показателей и СОЭ в сравниваемых группах не наблюдалось. Наиболее значимая разница наблюдалась в показателях СРБ, который был достоверно выше у больных группы ТБ/СД/ВИЧ (рис. 3). Сравнительный анализ проявлений бронхолегочных симптомов показал, что кашель с мокротой, хрипы и отдышка при физической нагрузке достоверно чаще наблюдались в группах больных ТБ и ТБ/СД.

Среди сопутствующей инфекционной патологии бактериальные пневмонии в группе ТБ/СД/ВИЧ встречались у всех (100,0%) больных, а в

группе ТБ/ВИЧ – у половине пациентов (50,0%). Глубокие микозы встречались во всех группах, наиболее часто в группе ТБ/ВИЧ/СД (90,6%) (рис. 4).

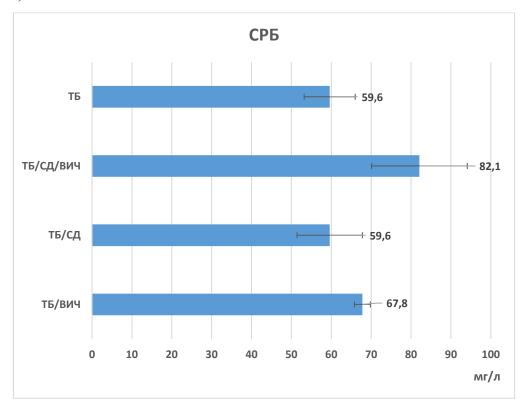


Рис. 3 - Уровень СРБ у больных сравниваемых групп

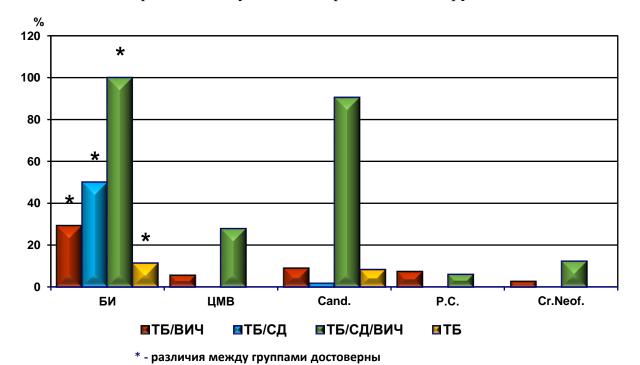


Рис. 4 - Частота встречаемости сопутствующих инфекций у больных сравниваемых групп

Было проведено сравнительное изучение морфологических проявлений прогрессирующего туберкулеза V исследованных групп больных. картина туберкулеза в группе ТБ/ВИЧ отличалась Морфологические прогрессирующим характером течения. Это проявлялось отсутствием специфического выраженных признаков отграничения воспаления, преобладанием экссудативной тканевой реакции над продуктивной и наличием множественных гематогенных очагов отсева. Генерализованные формы туберкулеза встречались в этой группе в 82,9% случаев. В этой же группе больных в 3,1% случаев выявлялись микобактериозы, Это осложняло диффузного фиброза течение туберкулеза 3a счет паренхиматозных органах и в 2,1% случаев приводило больных к летальному исходу. Критерием морфологической диагностики микобактериозов являлось нахождение в тканях, в основном периваскулярно, неказеифицирующихся гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с диффузным фиброзом разной степени выраженности и наличием в гистиоцитах значительного количества КУМ.

Морфологическим субстратом изменений в легочной паренхиме у больных группы ТБ/СД являлась патология сосудистых стенок, приводящая к периваскулярному отеку, деструктивным изменениям эндотелия, тромбоваскулитами и инфаркт-пневмониям, что способствовало быстрому распространению туберкулезного воспаления в тканях.

У больных группы ТБ/СД/ВИЧ прогрессированию туберкулеза способствовала, встречаемая в 90% наблюдений патология сосудов, в 28% случаев туберкулезной этиологии. Нарушение проницаемости межальвеолярных перегородок, распространение экссудативной тканевой реакции, деструкция альвеоцитов 2-го типа приводили в диффузному альвеолярному повреждению с формированием в ряде случаев гиалиновых мембран и развитию у больных респираторного дистресс-синдрома. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых в 75% случаев являлся основной причиной смерти у данных больных.

Морфологические особенности прогрессирования туберкулеза в группе ТБ характеризовались преобладанием эксудативно-некротического компонента воспаления над продуктивным.

Нами были впервые проанализированы в сравнительном аспекте причины смерти пациентов исследуемых групп. Причинами смерти в группах ТБ и ТБ/СД достоверно чаще было прогрессирование туберкулеза (соответственно 68,8% и 82,5%). В группе ТБ/СД/ВИЧ в 75% случаев причинами смерти являлась респираторный дистресс-синдром взрослых (рис.5). Другая инфекционная патология как причина смерти чаще наблюдалась в группе ТБ/ВИЧ (31,9%).

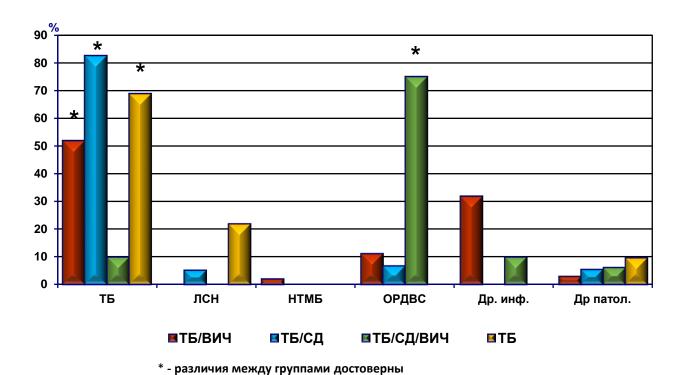


Рис. 5 - Причины смерти в исследуемых группах

Отдельно нами была изучена группа больных с сочетанной патологией - туберкулеза и злокачественных новообразований в сравнении с группой прогрессирующего туберкулеза. При изучении группы ТБ/ЗНО по полу и возрасту было выявлено достоверное преобладание больных старше 50 лет (81,6%) в отличие от группы ТБ (29,9%; p<0,01).

При анализе клинических форм туберкулеза легких было выявлено, что в группе ТБ/ЗНО достоверно чаще встречался цирротический туберкулез легких (42,1%) с выраженным склерозом и фиброзом легочной паренхимы, а так же фиброзно-кавернозный туберкулез (26,3%) (рис. 6). У 65,8% таких больных ЗНО легких обнаружены в зонах фиброзных изменений легочной ткани. ЗНО были представлены плоскоклеточным раком и умеренно дифференцированными аденокарциномами.

У 34,2 % больных с наличием опухолей другой локализации (опухолями печени, желудка, лимфоидной ткани, почек) характер специфического процесса был представлен очаговым (7,9%) и инфильтративным туберкулезом (23,7%).

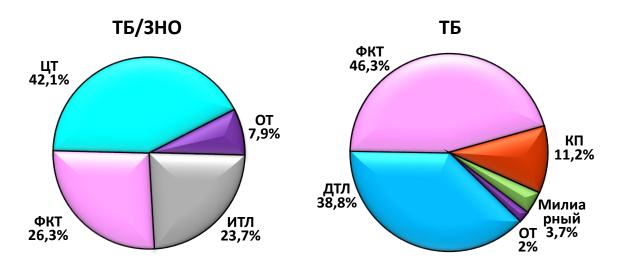


Рис. 6 - Распределение больных сравниваемых групп по формам ТБ

Наличие полостей распада в группах ТБ/ЗНО и ТБ выявлялось с одинаковой частотой (71,4% и 76,4%), при этом распад в легочной ткани в обеих группах достоверно чаще носил множественный характер. Единичные полости распада имели место в группе ТБ/ЗНО у больных с инфильтративным туберкулезом (28,6%) и в группе ТБ у части пациентов с диссеминированным туберкулезом легких (22,4%).

При сравнительном анализе бактериовыделения было выявлено его наличие в 44,7% случаев в группе ТБ/ЗНО и в 100% случаев в группе ТБ.

Частота встречаемости больных с обильным бактериовыделением в сравниваемых группах достоверно не различалась. Сравнительный анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ у обследованных групп пациентов показал, что в группе ТБ/ЗНО среди бактериовыделителей чувствительность МБТ к ПТП была сохранена у 9,5%. В остальных случаях имели место полирезистентность (47,6%) и множественная лекарственная устойчивость МБТ (42,9%). В группе ТБ преобладали бактериовыделители с широкой лекарственной устойчивостью МБТ (64,2%). Пациентов с МЛУ было 35,8%. ШЛУ выявлена во всех случаях казеозной пневмонии, диссеминированного туберкулеза легких и у части больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

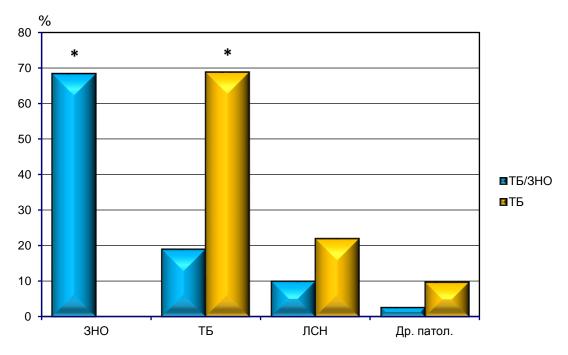
В группе ТБ/ЗНО интоксикационный синдром, проявляющийся слабостью, утомляемостью, непостоянным субфебрилитетом, потерей веса, раздражительностью, головной болью, нарушением сна был выражен у всех обследованных больных. У данной категории пациентов достоверно чаще (92,1%) выявлялся выраженный интоксикационный синдром, как результат двойного воздействия: туберкулезного воспаления и онкопатологии.

Сравнительный анализ бронхолегочных проявлений туберкулеза, таких как кашель, отхождение большого количества мокроты, хрипы и одышка показал, что они достоверно более выражены в группе ТБ/ЗНО.

При анализе выраженности показателей системного воспалительного ответа было установлено, что увеличение числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов наблюдалось в контрольной группе ТБ, в то время как в группе ТБ/ЗНО количество лейкоцитов у большинства пациентов было в пределах нормы, а процент палочкоядерных нейтрофилов ниже нормы. Однако, показатели СОЭ и классического маркера системного воспалительного ответа - СРБ были достоверно выше в группе ТБ/ЗНО.

Нами были впервые определены причины смерти больных сочетанной патологией ТБ/ЗНО. При развитии опухолей в зонах фиброза ранее леченного фиброзно-кавернозного туберкулеза и цирротического туберкулеза смерть

наступила в 68,4% случаев от прогрессирования опухоли, при развитии ЗНО внелегочной локализации и метастазировании опухолей в легкие в 19% случаев к смерти приводило прогрессирование туберкулеза (Рис. 7.)



\* - различия между группами достоверны

Рис. 7 - Причины смерти в исследуемых группах ТБ/ЗНО и ТБ

У 68,4% больных с сочетанием ТБ/ЗНО мы наблюдали легочные формы рака. У этих пациентов смерть наступила от опухолевой интоксикации при прогрессирующем течении онкозаболевания. Это были лица с фибрознокавернозным и цирротическим туберкулезом. Опухоли легких были представлены плоскоклеточным ороговевающим раком, аденокарциномами низкой степени дифференцировки и мелкоклеточным раком.

В большинстве случаев рядом с опухолевой тканью наблюдалась реактивация и прогрессирование туберкулезного процесса с появлением очагов отсева в участках легких отдаленных от «старых» очагов и наличием обширных фокусов казеозного некроза без образования фиброзной капсулы. При гистологическом исследовании отмечалось преобладание экссудатиного и альтеративного компонентов воспаления над продуктивным. При

реактивации цирротического туберкулеза у больных с онкопатологией имелись признаки прогрессирования туберкулезного процесса по типу казеозной пневмонии. В легочной ткани наблюдались фокусы ацинозного, лобулярного, сегментарного некроза, «замурованные» в опухолевой ткани. Опухоль давала активный рост по контакту и метастазы в лимфатические узлы грудной полости. При развитии рака легких на фоне цирротического и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, было обнаружен рост опухоли по типу «рака в рубце».

Другая морфологическая картина наблюдалась при опухолях внелегочной локализации с метастазированием в легкие. При этом в легочной паренхиме выявлялась выраженная сосудистая реакция с поражением стенок сосудов мелкого и среднего калибра. В этих случаях в легочной ткани наблюдались признаки острого прогрессирования туберкулеза c капсул расплавлением вокруг очагов специфического воспаления, распространение казеозного некроза по контакту. В зонах удаленных от крупных очагов некроза выявлялись очаги отсева без признаков отграничения, наблюдалось поражение стенок сосудов с наличием тромбов в просветах, в том числе опухолевой природы с наличием обильной лимфогистиоцитарной инфильтрации стенок сосудов. Это приводило к выраженной экссудативной реакции и инфарцированию участков легочной ткани с формированием некрозов, что способствовало прогрессированию туберкулеза. На месте инфарктов образовывались острые пневмониогенные каверны с большим количеством КУМ как на внутренней поверхности, так и в перифокальной зоне.

#### Выводы

1. Многофакторный математический анализ показал, что развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет можно разделить на два периода: это ухудшение основных эпидемиологических показателей до 2008 года, и наметившаяся стабилизация до 2016 года. До 2008 года отрицательное влияние на эпидситуацию

оказаывало «бацилярное ядро» представленное фиброзно-кавернозным туберкулезом распространение с МЛУ МБТ. После 2008 года показатели заболеваемости и сметрности туберкулез обусловлены ростом в регионе сопутствующей патологии: ВИЧ-инфекции, сахарного диабета, злокачественных нообразований.

- 2. В Оренбургской области за последние 10 лет регистрировалась распространенность отрицательная высокая И динамика основных эпидемиологических показателей ПО сопутствующим туберкулезу заболеваниям - ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и злокачественных новообразований, которые влияют на его течение И исход. распространенности ВИЧ-инфекции составил 31,4%, сахарного диабета 28%, злокачественных новообразований 23%.
- 3.Туберкулез легких у умерших больных с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдался у мужчин в возрасте до 40 лет (77,9%) и проявлялся в виде впервые выявленного (66,4%) диссеминированного туберкулеза легких (59,0%), с признаками выраженного прогрессирования, с объемом поражения в более 2 долей легких (77,9%), наличием выраженной туберкулезной интоксикации (100%) и в 67,8% проявлениями выраженной системной воспалительной реакции.
- 4.Морфологические особенности туберкулеза у больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ отражали развитие в 82,7% случаев в легких экссудативно-некротической тканевой реакции, распространённость которой зависело от наличия сопутствующей инфекционной патологии, где наиболее значимыми являлись бактериальные пневмонии (29,2%) и глубокие микозы (19,3%), которые в 31,9% случаев были непосредственной причиной смерти.
- 5. Среди сопутствующей патологии у умерших больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ, были выявлены микобактериозы (3,1%), которые осложняли течение туберкулеза за счет диффузного фиброза в различных паренхиматозных органах и в 2,1% случаев приводили к летальному исходу за счет полиорганной недостаточности. Критерием морфологической

диагностики микобактериозов являлось нахождение в тканях неказеифицирующихся гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с диффузным фиброзом, наличием в макрофагах значительного количества КУМ.

- 6. Туберкулез легких у больных с сочетанным сахарным диабетом наблюдался с одинаковой частотой, как у мужчин, так и у женщин в возрасте старше 40 лет (71,6%) и проявлялся чаще в виде казеозной пневмонии (53,9%), с объемом поражения более 1 доли (84,3%), наличием множественных диаметром 2-4 см (71,6%), бактериовыделением (100%) с деструкций широкой лекарственной устойчивостью МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации (95,0%), а также проявлениями в 59,6% воспалительной реакции. Морфологическим выраженной системной субстратом распространения туберкулезного воспаления легочной В паренхиме являлась патология сосудистой системы, деструктивные изменения эндотелия, тромбоваскулиты и инфаркт-пневмонии.
- 7. Туберкулез у больных с сочетанным сахарным диабетом и ВИЧчаще наблюдался у мужчин в возрасте до 40 лет (87,5%), инфекцией проявлялся в виде впервые выявленного (87,5%) диссеминированного туберкулеза легких (84,4%), с объемом поражения более 2 долей (77,9%), наличием множественных деструкций диаметром до 2 см (84,4%), (68,7%)бактериовыделением c МЛУ МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации (100%), а также проявлениями в 82,1% системной воспалительной реакции. При прогрессировании туберкулеза у таких больных в 90% случаев патология сосудов и распространенные экссудативные тканевые реакции приводили к диффузному альвеолярному повреждению и развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых, который в 75% случаев являлся основной причиной смерти.
- 8. У больных с прогрессирующим туберкулеза без сахарного диабета и ВИЧ-инфекции специфический процесс в легких наблюдался у мужчин в возрасте до 50 лет (70,2%) и проявлялся в виде ранее леченного (64,9%)

фиброзно-кавернозного или диссеминированного туберкулеза, с объемом поражения более 2 долей (70,9%), наличием множественных деструкций диаметром более 4 см (77,9%), бактериовыделением (100%) с широкой лекарственной устойчивостью МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации (86,6%), а также проявлениями в 59,6% выраженной системной воспалительной реакцией. Морфологические особенности прогрессирования туберкулеза в этой группе больных характеризовались преобладанием эксудативно-некротического воспаления над продуктивным.

Туберкулез легких при сочетании co злокачественными новобразованиями чаще наблюдался у мужчин старше 50 лет (81,6%) и проявлялся в виде ранее леченного (65,8%) цирротического (42,1%) или фиброзно-кавернозного туберкулеза (26,3%), с объемом поражения более 1 доли (60,5%), наличием множественных деструкций (71,4%) диаметром до 4 cm (65,7%), с умеренным бактериовыделением (50,%), с полирезистентностью МБТ (47,6%), с выраженной интоксикацией смешанного генеза (92,1%) и проявлениями в 73,2% выраженной системной воспалительной реакции. Опухоли легких выявлялись в зонах фиброза и в 68,4% случаев являлись основной причиной смерти. Прогрессирование туберкулеза наблюдалось при метастазировании в легкие опухолей других органови и было связано с поражением сосудистой системы.

# Практические рекомендации

- Больным туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией необходимо обязательно проводить обследование на наличие и идентификацию бактериальной, грибковой инфекции, нетуберкулезных микобактерий с целью назначения своевременного комплексного лечения.
- У больных туберкулезом и сахарным диабетом необходимо постоянно контролировать уровень целевых показателей углеводного обмена с целью предотвращения серьезных сосудистых нарушений, которые являются главной причиной прогрессирования туберкулеза у данной категории больных.

- Для больных туберкулезом с сочетанием СД и ВИЧ-инфекции рекомендуется проведения интенсивной терапии в условиях реанимационных отделений в виду наличия глубоких структурно-функциональных изменений респираторного отдела и угрозы развития сттрого респираторного дистресссиндрома.
- Учитывая эпидемиологические, клинико-морфологические особенности течения сочетания ТБ/СД и ТБ/ЗНО рекомендуется в регистр заболеваемости по туберкулезу ввести отдельный статистический учет этих патологий.
- В Оренбургской области, где эпидемическая ситуация по туберкулезу остается напряженной, всем больным со ЗНО любой локализации и высоким риском метастазирования необходимо проведение консультации фтизиатра.
- Учитывая возможность развития ЗНО легких в зонах фиброза, в отношении ранее леченного фиброзно-кавернозного и цирротического туберкулеза должна проявляться онконастороженность.
- В каждом случае выявления сочетанной рекомендуется подтверждать диагноз туберкулеза как причины смерти на ЦВКК региона с участием фтизиатров, инфекционистов, онкологов и организаторов здравоохранения.

# СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Михайловский А.М, Лепеха Л.Н., Сазыкин В.Л. Частота выявления и признаки диффузного альвеолярного повреждения при остропрогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких − 2013. №2. С.56-60.
- 2. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Корреляционный и факторный анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области// Вестник Оренбургского государственного университета 2013. №1. С.126-131.
- 3. Михайловский А.М., Петрищев А.В. Математические методы анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области //научно-практический электронный журнал «Фтизиатрия и пульмонология» 2013. №2. С.51.

- 4. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Статистический анализ факторов, эпидемиологическую ситуацию туберкулезу ПО Оренбургской области// Материалы І-ой международной научной «Формирование конференции направлений развития основных современной статистики и эконометрики». – Том II (26-28 сентября 2013 г.). – Оренбург: ООО ИПК «Университет», 2013. – С.194-201.
- 5. Михайлова Н.Р., Ермак Т.Н., Михайловский А.М. Пневмоцистная пневмония и генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией// Терапевтический архив 2013. №11. С.67-68.
- 6. Михайловский А.М., Башкиров А.И. Пневмоцистная пневмония у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по данным патоморфологических исследований// Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ Под общей редакцией О.П. Фроловой. Бюллетень №2. М. Тверь: ООО «Издательство «Триада». 2013. С.37-40.
- 7. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Петрищев А.В. Сочетание коинфекции ВИЧ-ТБ с другими вторичными заболеваниями по данным патоморфологических исследований// Материалы II КОНГРЕССА национальной ассоциации фтизиатров. Спб., 2013. С. 189-191.
- 8. Михайловский А.М. Наблюдения пневмоцистоза у больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции по данным патоморфологических исследований// Вестник Оренбургского государственного университета 2013. №12. С.154-158.
- 9. Михайлова Н.Р., Михайловский А.М., Вяльцин С.В., Калинина Т.Н. Характеристика летальных случаев больных с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа в городе Оренбурге в 2012 г.// Вестник Оренбургского государственного университета 2014. №1. С. 130-135.
- 10.A. M. Mihailovsky, S. A. Churkin. Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-TB co-infection // International journal on immunorehabilitation -2014 Volume 16  $N_21$  P. 54.
- 11. Михайловский А.М. Пневмоцистоз у больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции// Успехи медицинской микологии. Т.13. М.: Национальная академия микологии, 2014. С. 270-272.
- 12. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Пневмоцистная пневмония при коинфекции ТБ-ВИЧ //Аллергология и иммунология 2014. Т.15. №1. С. 67.
- 13. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Анализ факторов, определяющих эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области// Оренбургский медицинский вестник 2014. Т. II. № 2 (6). С. 41-44.
- 14. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Математические методы анализа эпидемической ситуации по туберкулезу у детей и подростков в Оренбургской области// Туберкулез и болезни легких 2014. №8. С.69-70.
- 15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией/ В.И. Васильева [и др.] М. —

- Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. 56 с.
- 16. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Диффузное альвеолярное повреждение при остропрогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией// Сборник тезисов III-го Конгресса Национальной Ассоциации Фтизиатров. Спб. 2014. 0072.
- 17. Михайловский А.М, Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патологоанатомического исследования)// Туберкулез и болезни легких 2014. №10. С.65-70.
- 18.Михайловский А.М. Патоморфология туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией (по данным патологоанатомического исследования)// Информационный архив -2014. Т. 8. №1-2. С. 59-62.
- 19.Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Патоморфология туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни 2015. T. 13. приложение N21. C. 228.
- 20. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Пневмоцистная пневмония у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекцей по данным патоморфологических исследований// Вестник современной клинической медицины 2015. Т. 8. выпуск 2. С. 28-32.
- 21. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Особенности современной эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области// Материалы VIII съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Ташкент. 2015. С. 70.
- 22.Михайловский А.М., Лепеха Л.Н.Диффузное альвеолярное повреждение у больных с остропрогрессирующими формами туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции// Туберкулез и болезни легких 2015. №5. С. 119-120.
- 23. Михайловский А.М., Чуркин С.А. Факторы, определяющие современную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области //Аллергология и иммунология 2015. Т.16. №2. С. 226.
- 24. Михайловский А.М., Чепасов В.И. Качественные и количественные обусловленности основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области // Вестник Оренбургского государственного университета 2015. №1. С.145-149.
- 25.Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Глубокие микозы при сочетании туберкулез и ВИЧ-инфекции (по данным патологоанатомических исследований)// Успехи медицинской микологии (под общей научной редакцией Ю.В. Сергеева). Т.14. М.: Национальная академия микологии, 2015. С. 152-155.
- 26.Mihailovskiy A.M., Churkin S.A. Patomorphology of tuberculosis concurrent with HIV infection // Busch P. (Ed). (2015). European Conference on Innovation in Technical and Natural Sciences. The 8<sup>th</sup> International scientific conference proceeding (July 22, 2015), Vienna, OR: "East West" Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH, Vienna. P/49-54
- 27. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Морфологические проявления

- туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией // Актуальные вопросы военной фтизиатрии: Сборник научных трудов. Вып. VI. Пушкино, МО, 2015. С.76-80.
- 28. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Диффузное альвеолярное повреждение при остропрогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией // Медицинский альянс 2015. №1. С.71-72.
- 29. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Чуркин С.А. Патоморфология туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией (по данным патоморфологических исследований) // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2015. №4. С. 67-68.
- 30.Михайловский А.М., Чуркин С.А. Характеристика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области // Оренбургская фтизиатрия и пульмонология / Ред. В.Р. Межебовский Оренбург.: издательство ООО «ИНЭЛ Принт», 2015. С. 26-29.
- 31.Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Бурцева С.А., Михайловский А.М., Березовский Ю.С. Функциональная морфология легких: современные аспекты // Туберкулез в XXI веке: проблемы и пути решения: труды ФГБНУ «ЦНИИТ» /под редакцией профессора А.Э. Эргешова. М.: ФГБНУ «ЦНИИТ». 2015. С. 20-34.
- 32. Михайловский А.М. Лепеха Л.Н. Диффузное альвеолярное повреждение у больных остропрогрессирующими формами туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Сборник тезисов Пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. М.: EECAAC, 2016. С. 28-29.
- 33.Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Л.Н., Лепеха Л.Н. Первый случай посмертной диагностики генерализованного нетуберкулезного микобактериоза у больного на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области // Вестник современной клинической медицины 2016. Т.9. выпуск 5. С. 88-93.
- 34. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А., Лепеха Л.Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области) // Туберкулез и болезни легких − 2016. Т. 94. № 12. С. 57-61.
- 35. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Сравнительный анализ морфологических признаков пневмоцистоза у больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Актуальные вопросы военной фтизиатрии: сборник научных трудов. Выпуск VII. Пушкино, МО, 2016. С. 100-109.
- 36.Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Комиссарова О.Г. Морфологические особенности туберкулеза и других вторичных заболеваний у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // 95 лет Центральному НИИ туберкулеза. Научные труды и очерки истории института / под редакцией профессора А.Э.Эргешова. М.: ФГБНУ «ЦНИИТ». 2016. С. 435-447.
- 37. Комиссарова О.Г., Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Особенности прогрессирования туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и

- ВИЧ-инфекцией (по данным патоморфологического исследования) // Актуальные вопросы военной фтизиатрии: сборник научных трудов. Выпуск VIII. Пушкино, МО, 2017. С. 130-135.
- 38.Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции // Актуальные вопросы военной фтизиатрии: сборник научных трудов. Выпуск VIII. Пушкино, МО, 2017. С. 165-168.
- 39. Комиссарова О.Г., Абдулаев Р.Ю., Коняева О.О., Бережная О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом // Врач -2017. №2. -C. 24-28.
- 40. Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Особенности течения туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом в Оренбургской области // Материалы IX ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием / Инфекционные болезни − 2017. Т. 15. приложение №1. С. 131.
- 41. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н., Особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции / Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов М.: Группа МДВ, 2017. С. 202-203.
- 42. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А. Морфологическая диагностика генерализованного микобактериоза у больного на поздней стадии ВИЧ-инфекции в Оренбургской области // Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию образования Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера / под ред. С.А. Чуркина. Оренбург, 2017. С. 67-73.
- 43. Михайловский А.М. Морфологические особенности прогрессирования туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом / Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию образования Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера / под ред. С.А. Чуркина. Оренбург, 2017. С. 73-77.
- 44. Михайловский А.М. Морфологические признаки пневмоцистоза у больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции / Актуальные вопросы фтизиатрии: материалы научно-практической конференции, посвященной 95-летию образования Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера / под ред. С.А. Чуркина. Оренбург, 2017. С. 78-82.
- 45. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор развития туберкулеза: патофизиологические аспекты / Медицинский альянс 2017. №3. С. 28-34.
- 46. Патоморфология туберкулеза органов дыхания / Л.Н. Лепеха, Ю.С. Березовский, Л.А. Семенова, А.М. Михайловский // Туберкулез

органов дыхания руководство для врачей. – Москва 2017. – С. 45-74.

- 47. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Михайловский А.М. Иммунологические и биохимические механизмы восприимчивости туберкулеза при сахарном диабете /РМЖ. 2017. №18. С.1324—1327.
- 48. Комиссарова О.Г. Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Течение туберкулеза у умерших больных с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом /Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием М., 2018 С107-108.
- 49. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Герасимов Л.Н., Михайловский А.М., Терентьева О.Р. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (обзор литературы) /Уральский медицинский журнал − 2018 − №8. − С.41-46

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

вич - вирус иммунодефицита человеказно - злокачественное новообразованиекум - кислотоустойчивые микобактерии

МБТ - микобактерии туберкулеза

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

НТМБ - нетуберкулезные микобактерииПТП - противотуберкулезные препаратыРКС - работники коммерческого секса

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СД - сахарный диабет СРБ - С-реактивный белок

СОЭ - скорость оседание эритроцитов

ТБ - туберкулез

ТБ/ВИЧ - больные сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-

инфекции

ТБ/СД - больные сочетанной патологией туберкулеза и сахарного диабета

ТБ/ВИЧ/СД - сочетание туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сахарного диабета

ТБ/ЗНО - сочетание туберкулеза и злокачественных

новообразований

HbA<sub>1c</sub> - гликированный гемогобин

ФКТ - фиброзно-кавернозный туберкулез