

На правах рукописи

Мамаева Людмила Алексеевна

**ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕЧЕНИЯ
ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ СПОНДИЛИТОВ
В РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

14.01.16 – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Екатеринбург.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Скорняков Сергей Николаевич

Официальные оппоненты:

Пантелеев Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально-значимых инфекций, профессор кафедры.

Стаханов Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д.208.040.06 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации (www.sechenov.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. С конца XX века росту заболеваемости туберкулезом способствует появление и быстрое распространение ВИЧ-инфекции, как ведущего фактора развития активной формы болезни у носителей латентной туберкулезной инфекции. Эти два заболевания обладают эффектом усиления: туберкулез способствует ускоренной репликации вируса иммунодефицита человека [55,56,141,142, 148]. Присоединение туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции меняет структуру его клинических форм в сторону преобладания генерализованных процессов, увеличения частоты внелегочных локализаций [20, 24, 29, 40, 41, 43 , 104, 105,114,168]. Следует ожидать увеличения случаев туберкулеза, в том числе внелегочных локализаций [144], у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, что определяет актуальность проблемы своевременного выявления и дифференциальной диагностики туберкулезного спондилита у пациентов с ВИЧ-инфекцией. На фоне иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, диагностика туберкулеза всех локализаций усложняется, что требует изменения тактики ведения таких пациентов, совершенствования диагностического алгоритма, смещения акцентов на иные методы исследования [3,10,14,16,35,36,37,57].

Степень разработанности темы исследования. Проблема коинфекции ВИЧ/ТБ привлекает большое внимание медицинского сообщества, о чем свидетельствуют многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов, но лишь небольшая часть из них посвящена изучению особенностей течения туберкулеза внелегочных локализаций у больных ВИЧ-инфекцией. Ряд исследователей в последние годы отмечают увеличение внелегочных проявлений туберкулеза и усугубление проблемы множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ, связывая эту тенденцию с эпидемией ВИЧ-инфекции [76,77, 86, 102, 103,120,128, 157,186]. V.Jevtik обращает внимание на сложности разграничения заболеваний пиогенными и гранулематозными, прежде всего, туберкулезными спондилитами. Сходство клинико-рентгенологической картины этих заболеваний ведет к высокой частоте ошибок: по данным различных авторов от 35% до 75% [47,61,139, 162, 209] . Возникновение спондилита у больного с ВИЧ-инфекцией еще более осложняет

задачу этиологической диагностики заболевания [8,19,106,107,108,112,149,151,210]. Одна из важнейших задач оказания фтизиатрической помощи в современных условиях – повышение эффективности хирургического лечения спондилита, что возможно лишь при условии раннего выявления и своевременной госпитализации пациентов в специализированные центры по лечению костно-суставного туберкулеза. Необходимость решения этой проблемы для практического здравоохранения определила актуальность данного исследования и позволила сформулировать цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования — научное обоснование мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам со спондилитами туберкулезной и иной этиологии на основе установления особенностей выявления, диагностики и течения спондилитов в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции.

Задачи исследования

1. Изучить динамику эпидемиологических показателей по туберкулезу основных внелегочных локализаций и ВИЧ-инфекции в условиях роста распространенности коинфекции ВИЧ/ТБ на примере территорий с высокой и низкой распространенностью ВИЧ-инфекции.
2. Изучить особенности выявления и клиники спондилитов на этапах оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи.
3. Сравнить диагностическую значимость различных методов исследования в зависимости от этиологии спондилита и ВИЧ-статуса пациента.
4. Разработать рекомендации по совершенствованию выявления, диагностики и тактики ведения больных спондилитами туберкулезной и иной этиологии на этапах оказания медицинской помощи населению.

Научная новизна

1. Впервые доказано, что рост частоты воспалительных поражений позвоночника у больных поздними стадиями ВИЧ-инфекции сопровождается существенными изменениями клинической картины болезни, определяющими необходимость оптимизации тактики выявления и этиологической диагностики спондилитов
2. Впервые установлено, что основные характеристики возбудителя туберкулеза у пациентов со спондилитами, в сочетании с ВИЧ-инфекцией и без нее, существенных

различий не имеют, как по генетическому профилю, так и по лекарственной устойчивости

3. Впервые определена диагностическая значимость современных технологий лучевого, микробиологического и морфологического исследования в зависимости от этиологии спондилита и наличия ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость. В представленном научном исследовании разработаны рекомендации по повышению эффективности выявления и диагностики спондилитов туберкулезной и иной этиологии на этапах первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции на основе установления диагностических возможностей методов лучевой, микробиологической, в т.ч. молекулярно-генетической, и морфологической диагностики спондилитов. Установлены особенности развития туберкулезного спондилита у пациента с ВИЧ-инфекцией, который характеризуется острым началом, яркой клинической картиной, сочетанием с парентеральной наркоманией, гепатитом С, достоверно чаще поражение позвоночника является проявлением генерализованного туберкулезного процесса и сопровождается снижением эффективности традиционных методов выявления и диагностики.

Методология и методы исследования. Научно-исследовательская работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные диагностические методы обследования пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе сопровождается повышением частоты воспалительных поражений позвоночника как туберкулезной, так и нетуберкулезной этиологии, и сближением их характерных клинических проявлений. Особенности существующей системы регистрации и учета туберкулеза не позволяют

получить достоверную статистическую картину о заболеваемости и распространенности его внелегочных локализаций

2. Спондилиты туберкулезной этиологии, развившиеся на фоне ВИЧ-инфекции, характеризуются более острым началом заболевания и яркой клинической картиной, и в большей части случаев являются проявлениями генерализованного поражения.

3. Информативность традиционных лучевых и морфологических методов этиологической диагностики спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией снижается, при этом возрастает диагностическая значимость молекулярно-генетических методов выявления возбудителя

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания по теме НИР «Инновационные технологии повышения качества и доступности медицинской помощи больным туберкулезом в условиях распространения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и коинфекции ВИЧ/ТБ», № гос.регистрации 114032140002 от 2014-03-21.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы внедрены в клиническую практику медицинских учреждений: ГКУ «Курганский областной противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», клиники ФГБУ «УНИИФ» (г. Екатеринбург). Материалы исследований используются в учебном процессе – включены в образовательные программы по подготовке специалистов на кафедре «Фтизиатрия» Пермского медицинского университета, на кафедре «Фтизиатрия и пульмонология» Уральского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора. Личное участие автора выразилось в определении направления исследования, постановке цели и задач, в проведении научно-информационного поиска, анализе и обобщении данных специальной литературы, в разработке дизайна исследования, сборе, математической обработке и систематизации материалов диссертации. Соискатель лично собрал и проанализировал данные о выявлении, течении и клинических особенностях деструктивного воспалительного поражения позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией, а также о методах этиологической диагностики спондилитов,

ранжировал их по уровню диагностической значимости. Автором лично сформулированы основные положения, выводы диссертационной работы и практические рекомендации.

Апробация результатов работы. Основные материалы диссертации были представлены автором и обсуждались на различных научных форумах: научной сессии УНИИФ (Екатеринбург, 2014), трех Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Москва 2013, 2014, Тюмень 2015), Национальном конгрессе Ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург 2014), Международной конференции стран Центральной Азии и Восточной Европы (Москва, 2016). Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета ФГБУ «УНИИФ» Минздрава России (протокол № 5 от 11.05. 2017г.)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.16 «Фтизиатрия».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей, в т.ч. 3 работы – в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, включает 3 рисунка, 30 диаграмм и 68 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 224 источника, из них 150 отечественных, 74 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования – открытое сравнительное, клиническое, нерандомизированное, ретро- и проспективное. Исследованы данные первичной медицинской документации 116 больных воспалительными поражениями позвоночника, находившихся на стационарном обследовании и лечении в клинике УНИИФ за период 2011-2015 гг.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента подтвержденного клинико-лучевыми методами диагностики инфекционного деструктивного воспалительного процесса в позвоночнике.

Критерием исключения - отсутствие достоверных клинико-лабораторных данных, не позволяющее дать объективную оценку этиологии и особенностям течения заболевания.

В соответствии с поставленными задачами проводилось сравнение клинических групп пациентов, сформированных с учетом этиологии воспалительного процесса в позвоночнике и сочетания его с ВИЧ-инфекцией:

Основная группа - пациенты с туберкулезными спондилитами (n=82), развившимися у ВИЧ-положительных (n=25) и ВИЧ-отрицательных лиц (n=57) (рисунок 1).

Группа сравнения - пациенты с неспецифическими спондилитами (n=34), развившимися у ВИЧ-положительных (n=11) и ВИЧ-отрицательных лиц (n=23) (рисунок 2).

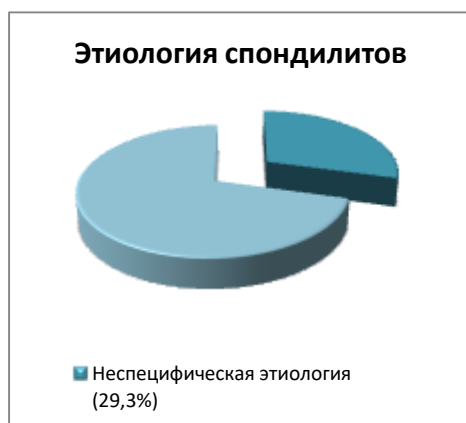


Рисунок 1 - Основная и контрольная группы сравнения



Рисунок 2- Подгруппы сравнения

Для оценки длительности периода выявления, особенностей течения спондилитов вся совокупность больных была разделена на пациентов с наличием (n=36) и отсутствием ВИЧ-инфекции (n=80).

В ходе проведенного исследования на каждого из 116 пациентов была составлена карта персональных данных, содержащая следующие сведения:

1. Анамнез жизни (пол, возраст, указание на туберкулезный контакт, пребывание в местах лишения свободы (МЛС), употребление ПАВ, сопутствующие заболевания)
2. Анамнез развития заболевания (дата первичной госпитализации в УНИИФ, длительность периода от появления жалоб до выявления спондилита, от выявления спондилита до госпитализации в УНИИФ, длительность предшествующей противотуберкулезной химиотерапии, наличие других

локализаций туберкулеза, в т.ч. генерализация процесса, острота начала спондилита, направительный диагноз, окончательный диагноз, вид проведенного оперативного вмешательства в УНИИФ)

3. Данные лучевого обследования позвоночника и легких
4. Стадия ВИЧ-инфекции, получение АРВТ
5. Результаты микробиологического, в т.ч. МГМ, исследования различных биологических материалов
6. Результаты морфологического исследования костной ткани
7. Характеристика поражения позвоночника (локализация, протяженность, наличие натечного абсцесса и неврологического дефицита).

Среди всех больных 69% - пациенты с поздними стадиями ВИЧ-инфекции; 64% имели уровень CD4-лимфоцитов ниже 350; 64% получали АРВТ.

Обследование больных в отделении проводилось по единой методике, включающей стандартное клинико-лабораторное и лучевое обследование позвоночника (мультиспиральная высокоразрешающая КТ) и органов грудной клетки (цифровая рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная высокоразрешающая КТ) с последующей оценкой всех диагностических параметров.

С целью уточнения этиологии воспалительного процесса в позвоночнике были использованы следующие методы: морфологический, микробиологический, в т.ч. молекулярно-генетический. При установлении окончательного диагноза учитывались также данные анамнеза, результаты рентгенологического исследования позвоночника в динамике, эффективность проведения консервативной антибактериальной терапии.

Рентгенологическое исследование позвоночника включало в себя *мультиспиральную компьютерную томографию позвоночника*, выполнялось на аппарате Toshiba Aquilion 32 (2008 года выпуска).

Патоморфологический метод с применением окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону применялся для исследования костной ткани, полученной при биопсии и резекции тел позвонков.

Микробиологический метод исследования включал в себя микроскопию, посевы на плотные, жидкие питательные среды (с проведением ТЛЧ) для выявления

и определения лекарственной чувствительности МБТ и неспецифической флоры из различных биологических материалов. Исследованию подлежало содержимое натечных абсцессов, костная ткань (биоптаты и резектаты тел позвонков), отделяемое из свищей, а также другие биологические материалы пациентов с генерализованными туберкулезными процессами (мокрота, плевральный экссудат, моча).

Молекулярно-генетический метод применялся для исследования всех биологических материалов (костная ткань, содержимое натечного абсцесса, мокрота, плевральный экссудат, моча) с целью обнаружения ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда, и идентификации вида микобактерий с использованием DNA Strip технологии (Hain Lifescience), а также генетического типирования возбудителя туберкулеза (Real-time PCR, MIRU-VNTR-типирование).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы BioStat 2009 Professional 5.8.4.3, Microsoft Excel 2007.

Для оценки статистической значимости рассчитывали показатели непараметрической статистики: критерий «хи-квадрат» для значений более либо равных 5, точный критерий Фишера для значений менее 5. Выборочная средняя (средняя арифметическая) и стандартное отклонение (SD) представлены как $M \pm s$, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилки.

Автором работы проанализированы особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в территориях с различной распространенностью ВИЧ-инфекции на примере Свердловской и Кировской областей. Эпидемиологические показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Свердловской области в десятки раз выше, но в Кировской области (регионе с низкими бременем ТБ и ВИЧ-инфекции) наблюдается значительно более высокие темпы прироста заболеваемости и распространенности коинфекции ВИЧ/ТБ: за 5 лет прирост заболеваемости ВИЧ/ТБ составил там 300%, а распространенности ВИЧ/ТБ - 344,4%, по сравнению со 158,2% и 167,7% в Свердловской области соответственно.

Выявленная особенность свидетельствует, вероятнее всего, о различном содержании и объеме проводимых в регионе профилактических мероприятий по предотвращению распространения ВИЧ-инфекции.

По результатам работы отделения костно-суставного туберкулеза УНИИФ за последние годы отмечается увеличение числа госпитализированных пациентов со спондилитами различной этиологии в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Всего за 6 лет в отделении был пролечен 831 пациент со спондилитами туберкулезной и неспецифической этиологии, при этом доля больных с ВИЧ-инфекцией увеличилась с 6,5% в 2010 году до 45% в 2015 году. За указанный срок в отделении получили помощь 238 пациентов с ВИЧ-инфекцией, что из общего числа пролеченных больных со спондилитами составило 28,6% (рисунок 3).

		2010	2011	2012	2013	2014	2015	всего
(ВИЧ-) ТБ	п	82	31	38	43	51	43	288
	%	59	40,8	33	28	29	25	34,7
(ВИЧ+) ТБ	п	7	13	15	35	56	49	175
	%	5	17,1	13	23	32	29	21
(ВИЧ-) НТ	п	48	30	54	63	59	51	305
	%	34,5	39,5	47	40	34	30	37
(ВИЧ+)НТ	п	2	2	8	14	9	28	63
	%	1,4	2,6	7	9	5	16	7,6
Всего ТБ	п	89	44	53	78	107	92	463
	%	64	31,7	46	50	61	54	55,7
Всего НТ	п	50	32	62	77	68	79	368
	%	36	42,1	54	50	39	46	44,3
Всего ВИЧ+	п	9	15	23	49	63	77	238
	%	6,5	19,7	20	32	37	45	28,6
Итого	п	139	76	115	155	175	171	831

Рисунок 3 – Госпитализация пациентов в ОКСТ

Установлено, что:

1. Достоверно оценить эпидемическую ситуацию по туберкулезу внелегочных локализаций в настоящее время не представляется возможным, в связи с отсутствием соответствующих сведений в федеральных отчетных формах
2. Для регионов с высокими показателями заболеваемости, распространенности ВИЧ-инфекции и туберкулеза, нарастает значимость проблемы ВТ у больных ВИЧ-инфекцией, которая потребует корректировки лечебно-диагностической тактики в отношении данной когорты пациентов
3. Нарастание числа пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ происходит наиболее стремительными темпами в территориях с низкими эпидемиологическими показателями по этим инфекциям, что требует углубленного изучения проблемы и пересмотра направленности профилактических мероприятий в данных субъектах.

Установлена средняя длительность срока от обращения с жалобами до установления диагноза в учреждениях оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи в зависимости от этиологии спондилита и наличия ВИЧ-инфекции (рисунок 4).

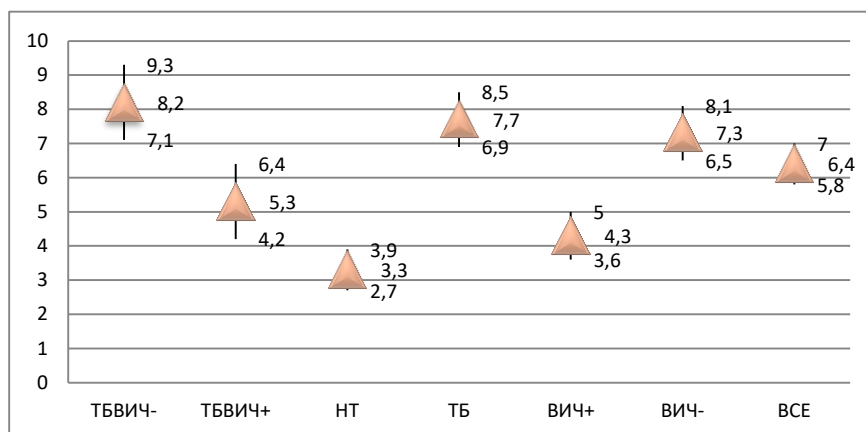


Рисунок 4 – Средняя длительность периода установления диагноза «спондилит» (мес.)

На уровне медицинских организаций первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи при выявлении спондилитов основанием для подозрения туберкулезной этиологии процесса является клинико-рентгенологическая картина, точнее - невозможность уточнения этиологического

фактора заболевания по данным лучевого обследования. В связи с отсутствием патогномоничных рентгенологических признаков, констатируется только сам факт деструктивного воспалительного поражения позвоночника.

Установлена средняя длительность периода от установления диагноза в учреждениях оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи до госпитализации в федеральную клинику в зависимости от этиологии спондилита и наличия ВИЧ-инфекции (рисунок 5).

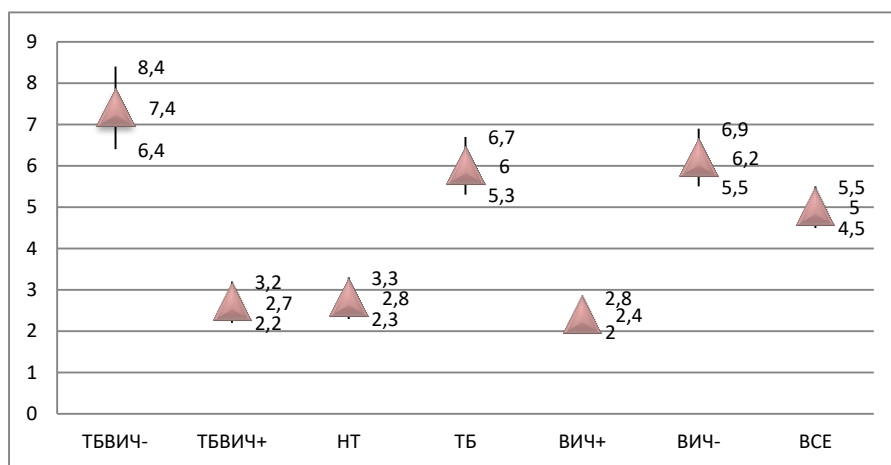


Рисунок 5 – Средняя длительность периода от установления диагноза «спондилит» до госпитализации в федеральную клинику (мес.)

При анализе режимов ХТ, назначавшихся пациентам до госпитализации в специализированное федеральное учреждение, выявлено отсутствие единого подхода и большой разброс по срокам и выбору ПТП.

Установлено, что для **туберкулезного** спондилита характерно постепенное начало заболевания, подострая клиника с длительностью выявления $7,7 \pm 0,8$ мес, а госпитализации - $6,0 \pm 0,7$ мес. Сочетание с активным туберкулезом других органов составило 61%. Контакт по туберкулезу в анамнезе был достоверно чаще, чем у пациентов контрольной группы - 39% ($p=0,002$). Поражение позвоночника при туберкулезном спондилите чаще носило распространенный характер – 3-4 позвоночно-двигательных сегмента (ПДС), более четырех - 42,7%. Для этой группы пациентов характерна высокая частота формирования натечного абсцесса (90,2%) (рисунки 6,7,8).

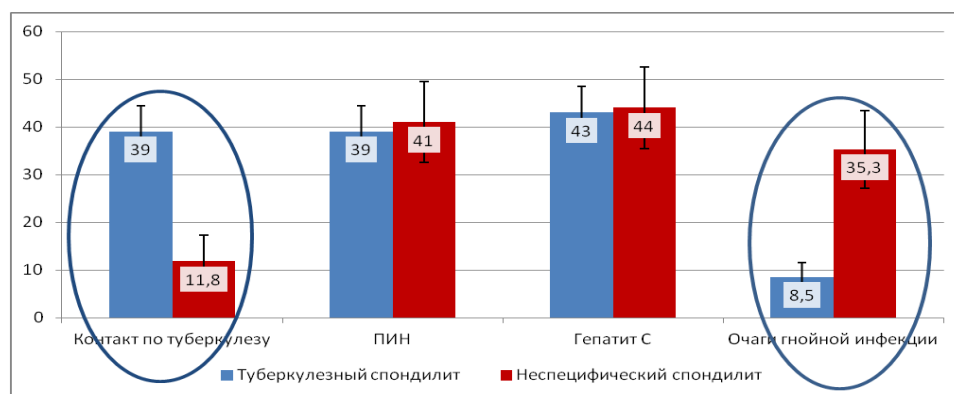


Рисунок 6 – Сравнение основной и контрольной группы по данным анамнеза

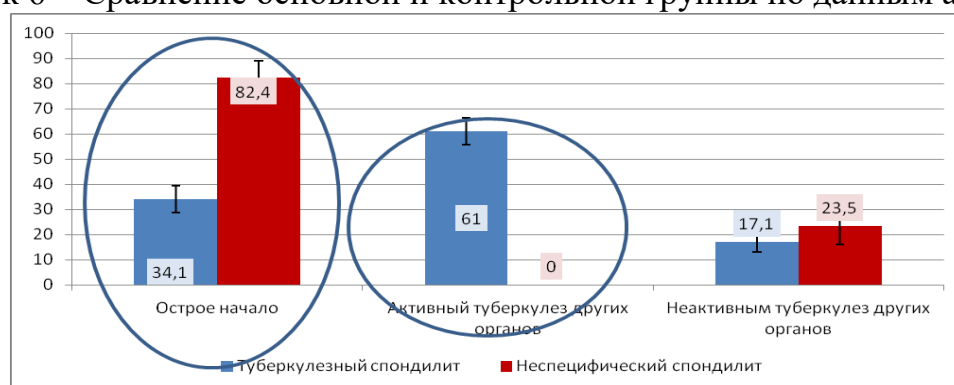


Рисунок 7 – Сравнение основной и контрольной группы по клиническим проявлениям

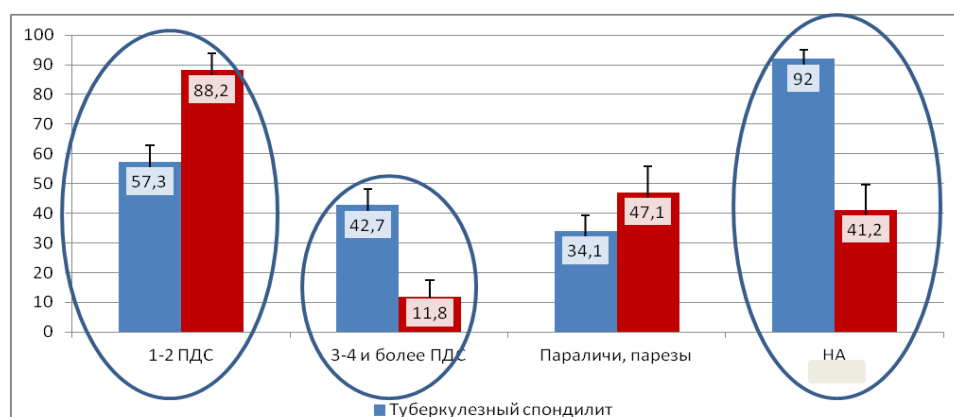


Рисунок 8 – Сравнение основной и контрольной группы по распространенности и тяжести поражения

Установлено, что *неспецифический* спондилит характеризуется более острым началом и яркой клиникой, длительность его выявления составила $3,3 \pm 0,6$ мес, госпитализации - $2,8 \pm 0,5$ мес. В 37,3% ($p=0,0004$) случаев были обнаружены очаги гнойной инфекции. По сравнению с основной группой чаще наблюдалась

ограниченная деструкция в позвоночнике - 1-2 ПДС (в 88,2% случаев) ($p=0,0007$); реже формировался натечный абсцесс - в 41,2%.

Установлено, что *туберкулезный спондилит у больного ВИЧ-инфекцией* достоверно чаще начинается остро, с яркой клиникой - в 56% случаев ($p=0,005$), что сокращает длительность выявления до $5,3 \pm 1,1$ мес и госпитализации - до $2,7 \pm 0,5$ мес. Туберкулезный спондилит у больных ВИЧ-инфекцией достоверно чаще являлся проявлением генерализованного туберкулезного процесса: в 32% ($p=0,04$) и достоверно чаще сочетался с парентеральной наркоманией (100%) и гепатитом С (92%). Поражение позвоночника часто носило распространенный характер – с деструкцией в 3-4 ПДС (44%), однако неврологические осложнения (параличи, парезы) у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались достоверно реже: в 12% против 43,9% у пациентов без ВИЧ-инфекции ($p=0,0001$). Частота формирования натечного абсцесса также была высокой (87,7%) (рисунки 9,10,11)

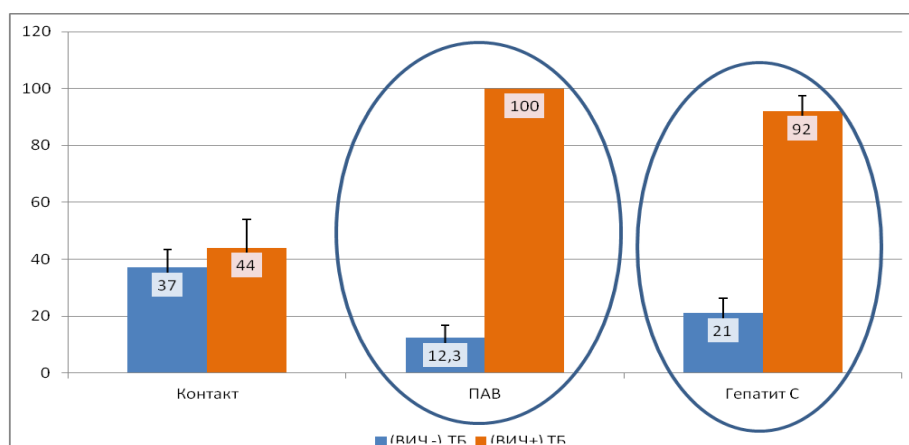


Рисунок 9 – Сравнение подгрупп (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-)ТБ по анамнестическим данным

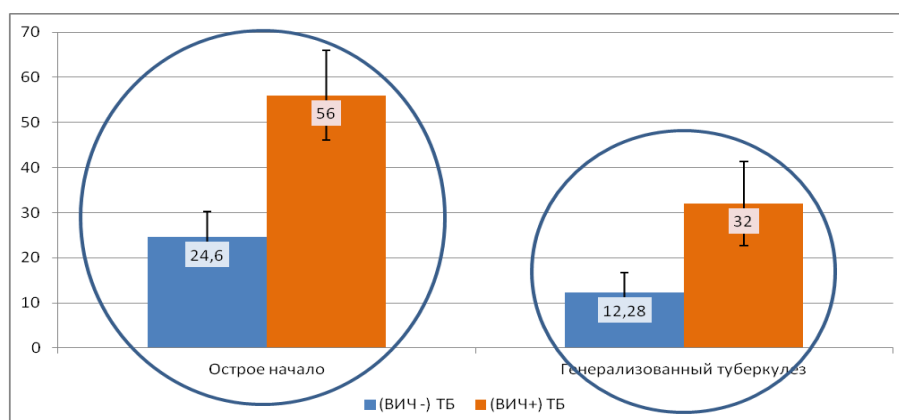


Рисунок 10 – Сравнение подгрупп (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-)ТБ по клиническим проявлениям

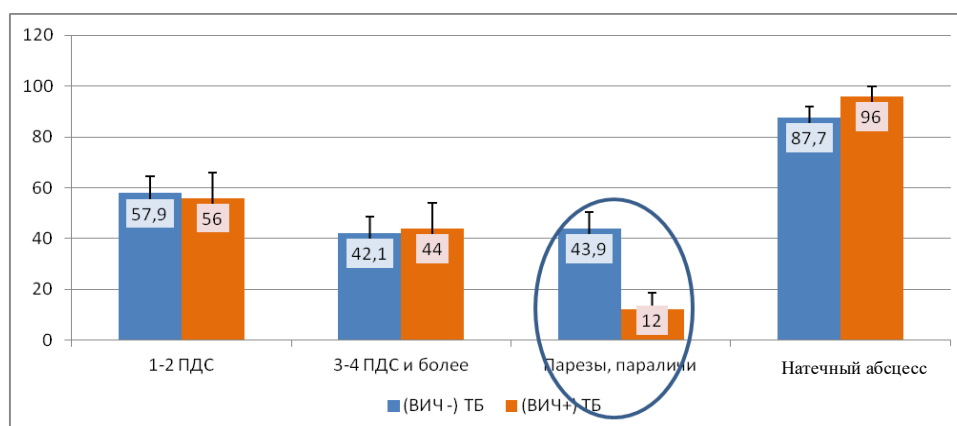


Рисунок 11 – Сравнение подгрупп (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-)ТБ по распространенности и тяжести поражения

В четвертой главе изучены особенности и результаты применения методов этиологической диагностики спондилитов в специализированном учреждении здравоохранения федерального уровня (УНИИФ).

Установлено, что *морфологическое* подтверждение при исследовании материала из очага воспаления для спондилитов **туберкулезной** этиологии получено в 63%, *микробиологическое* подтверждение (посев, микроскопия) - в 17,1% . Частота выявления МБТ с МЛУ при исследовании материала из очага воспаления значительно выше, чем при исследовании мокроты: 26,3% против 8,8%. При исследовании материала из очага воспаления молекулярно-генетическим методом получено подтверждение **туберкулезной** этиологии спондилитов в 54,9% случаев; для генерализованных поражений при МГМ исследования биологических материалов различных локализаций получено подтверждение туберкулезной этиологии в 79,3%. При исследовании генотипической принадлежности выделенных *M.tuberculosis* в 29 случаях был установлен генотип МБТ *Beijing*, в 7 случаях - *non Beijing*.

Установлено, что *морфологическое* подтверждение **неспецифической** этиологии при исследовании материала из очага воспаления получено в 74%, *микробиологическое* подтверждение (посев, микроскопия) - в 32,4% (основные возбудители - *Str.pyogenes*, *Str.haemolyticus*, *St.aureus*, *St.epidermidis*, *St.aureus-MRSA* , *E.coli* , *Proteus vulgaris*)

Установлено, что *морфологическое* подтверждение **туберкулезной этиологии** у **больных ВИЧ-инфекцией** получено в 60% случаев, *микробиологическое* подтверждение (посев, микроскопия) - в 12%; для генерализованных поражений при исследовании материалов из всех локализаций – в 48% случаев (рисунок 12).

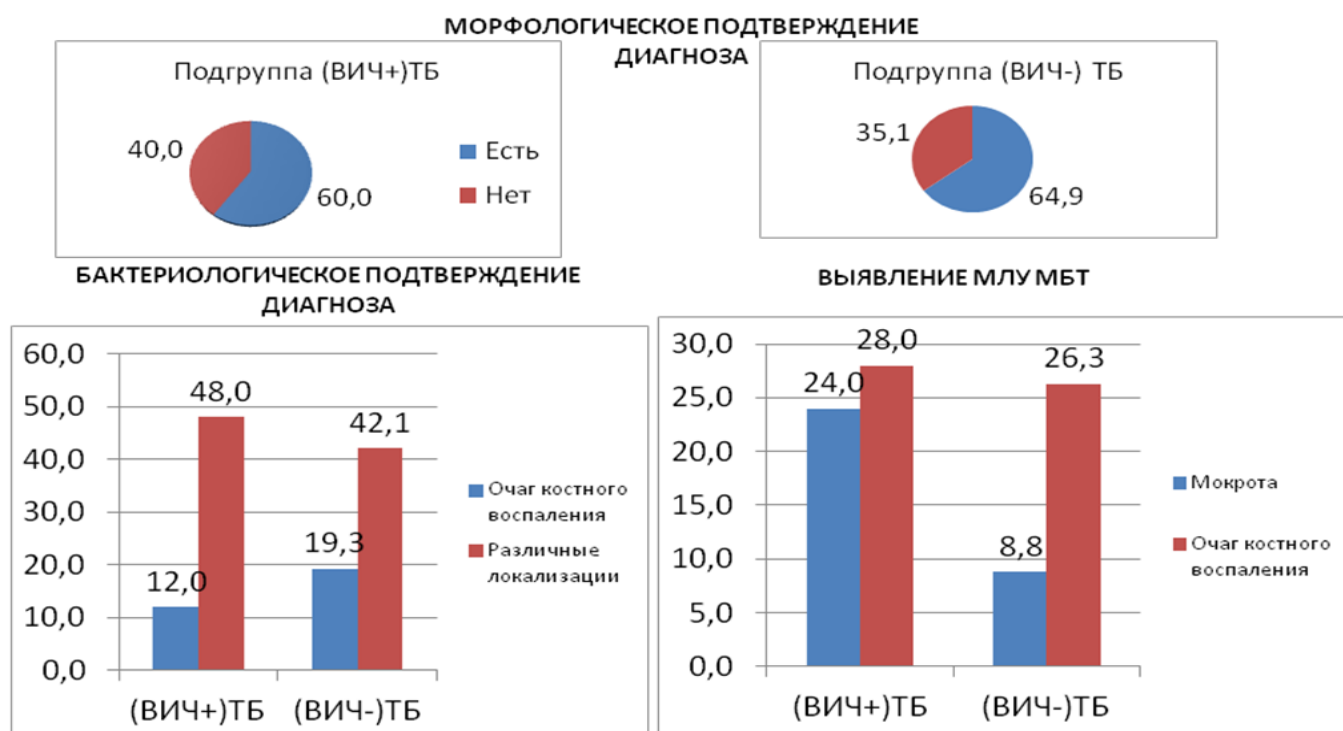


Рисунок 12 – Результаты этиологической диагностики туберкулезных спондилитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ при оказании специализированной медицинской помощи в федеральном центре

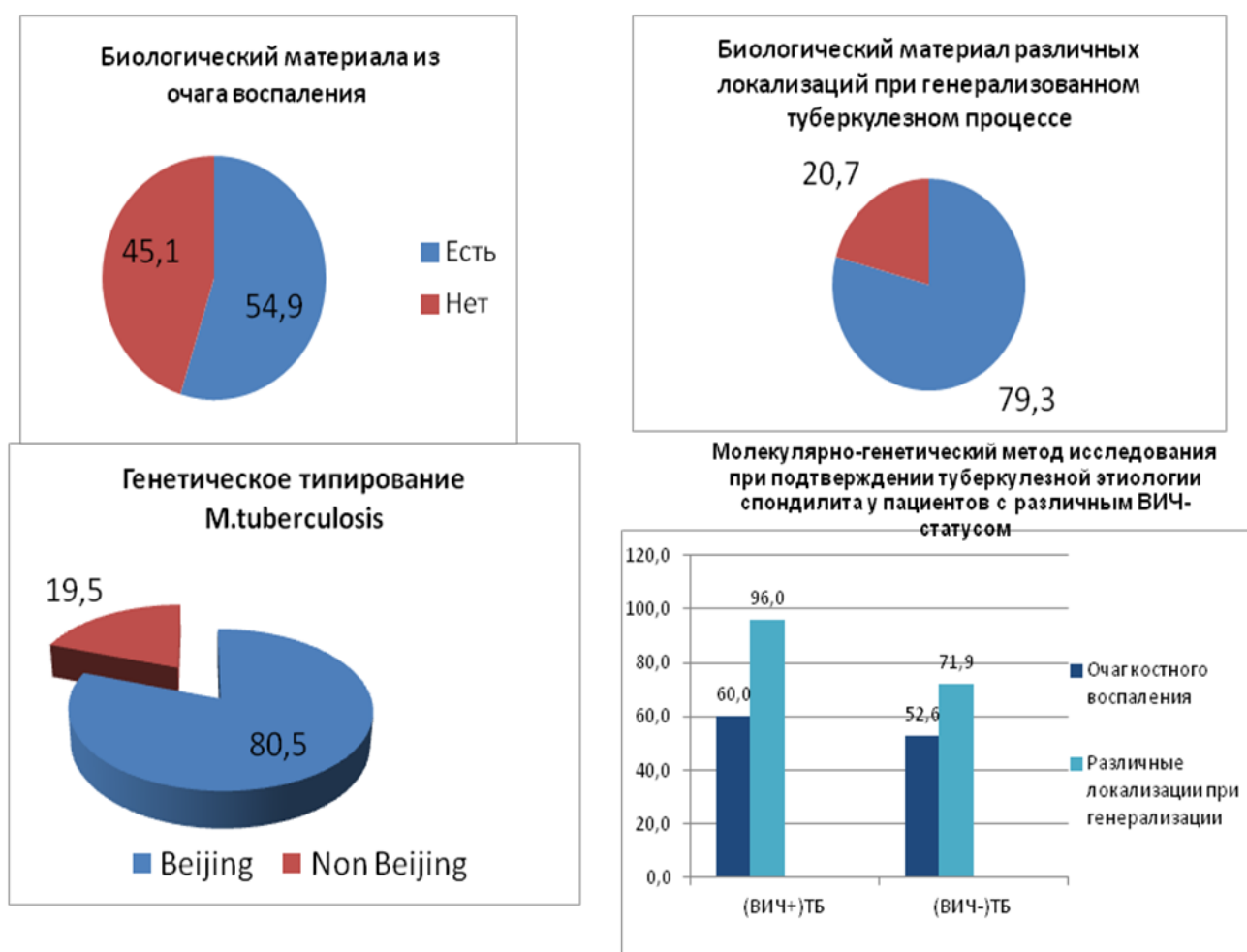


Рисунок 13 – Молекулярно-генетический метод исследования при подтверждении туберкулезной этиологии спондилита

При исследовании материала из очага воспаления в группе (ВИЧ+)ТБ молекулярно-генетическим методом получено подтверждение туберкулезной этиологии в 60 %; для генерализованных и сочетанных поражений при МГМ исследовании материалов из всех локализаций получено подтверждение туберкулезной этиологии в 96% (рисунок 13). Для этой группы при исследовании генотипической принадлежности выделенных *M.tuberculosis* в большинстве случаев был установлен генотип МБТ *Beijing*, в 2 случаях выделены генотипы (*non Beijing* и *Beijing*). Частота выявления МБТ с МЛУ при исследовании мокроты и материала из очага воспаления была практически одинаковой: 24% и 28% соответственно.

Пятая глава содержит заключение по результатам проведенной работы. На основании полученных данных проведено сравнение диагностической значимости методов исследования, примененных для этиологической диагностики спондилита:

Клинико-рентгенологический – позволяет выявить синдром деструктивного воспалительного заболевания позвоночника при обращении пациента на этапе первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи, дифференцировать его от других заболеваний невоспалительного характера (дегенеративных, онкологических и т.д.)

Особенности **морфологической** картины туберкулеза костной ткани при ВИЧ-инфекции обуславливают диагностические трудности на поздних стадиях заболевания: отсутствие продуктивной реакции в зоне поражения приводит к утрате специфических гистологических признаков. Достоверного различия по диагностической значимости морфологического метода исследования для установления этиологии спондилита у пациентов основной и контрольной групп исследования, а также у пациентов подгрупп сравнения (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-)ТБ не выявлено.

Установление этиологии поражения классическими **микробиологическими** методами (микроскопия, посев) затруднено вследствие олигобактериальности костных очагов воспаления и длительности ожидания результатов. Достоверного различия по диагностической значимости микробиологического метода исследования материалов из костного очага воспаления для установления этиологии спондилитов основной и контрольной групп сравнения, а также у (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-)ТБ не выявлено.

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ частота выявления лекарственно-устойчивых МБТ в случаях сочетанных и генерализованных поражений выше при исследовании мокроты, чем у пациентов с туберкулезными спондилитами без ВИЧ-инфекции, а при исследовании других биологических материалов (резектат, биоптат, содержимое НА, моча) частота выявления МБТ с МЛУ, практически, одинаковая.

Произведено генетическое типирование 36 образцов ДНК МБТ, полученных из различных биологических тканей и сред 29 пациентов со спондилитами туберкулезной этиологии, из которых 12 имели ВИЧ-инфекцию. Преобладающим среди выделенных возбудителей МБТ был генотип Beijing .

Молекулярно-генетический метод (МГМ) позволяет установить этиологию специфического воспалительного процесса в позвоночнике с наибольшей частотой и

в кратчайшие сроки. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией использование этого метода особенно актуально, т.к. с учетом достоверно более высокой частоты генерализации туберкулезного поражения МГМ должен быть использован в исследовании различных биологических материалов организма. Выявлены достоверные различия по диагностической значимости МГМ исследования всех биологических материалов (из костного очага воспаления и вне его) для установления этиологии спондилитов основной и контрольной групп сравнения, а также подгрупп (ВИЧ+)ТБ и (ВИЧ-) ТБ, причем в группе спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией (где наиболее часто наблюдался генерализованный процесс) с учетом всех биологических материалов удалось выделить ДНК МБТ методом ПЦР в 96% случаев.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее высокие темпы роста численности пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ характерны для территорий с низкими показателями распространенности этих инфекций, что обуславливает необходимость активизации профилактических мероприятий.

2. В регионах с высокими показателями распространенности ВИЧ-инфекции наблюдается изменение клинических характеристик спондилитов как туберкулезной, так и неспецифической этиологии, что сопровождается ростом обращаемости, количества госпитализаций пациентов с воспалительными деструктивными заболеваниями позвоночника.

3. Особенностью клинического проявления спондилита туберкулезной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией является преобладание острого начала заболевания с развитием более яркой клинической картины, что требует проведения ускоренного обследования в медицинских организациях первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи и своевременной госпитализации в специализированную клинику федерального уровня.

4. Туберкулезный спондилит у ВИЧ-инфицированных пациентов достоверно чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции, является частью генерализованного процесса, сочетается с парентеральной наркоманией, гепатитом С.

5. В сравнении с классическими методами этиологической диагностики (морфологическим, микробиологическим – микроскопия, посев) - молекулярно-

генетический метод исследования продемонстрировал наибольшую диагностическую значимость.

6. У больных ВИЧ-инфекцией установление этиологии спондилитов основано на применении инвазивных методов диагностики с комплексным исследованием биоптата, включающим морфологический, микробиологический, молекулярно-генетический методы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для получения объективной информации о заболеваемости и распространенности внелегочных локализаций туберкулеза необходима коррекция системы регистрации туберкулеза, уточнение его классификации и внесение изменений в формы федеральной отчетности.

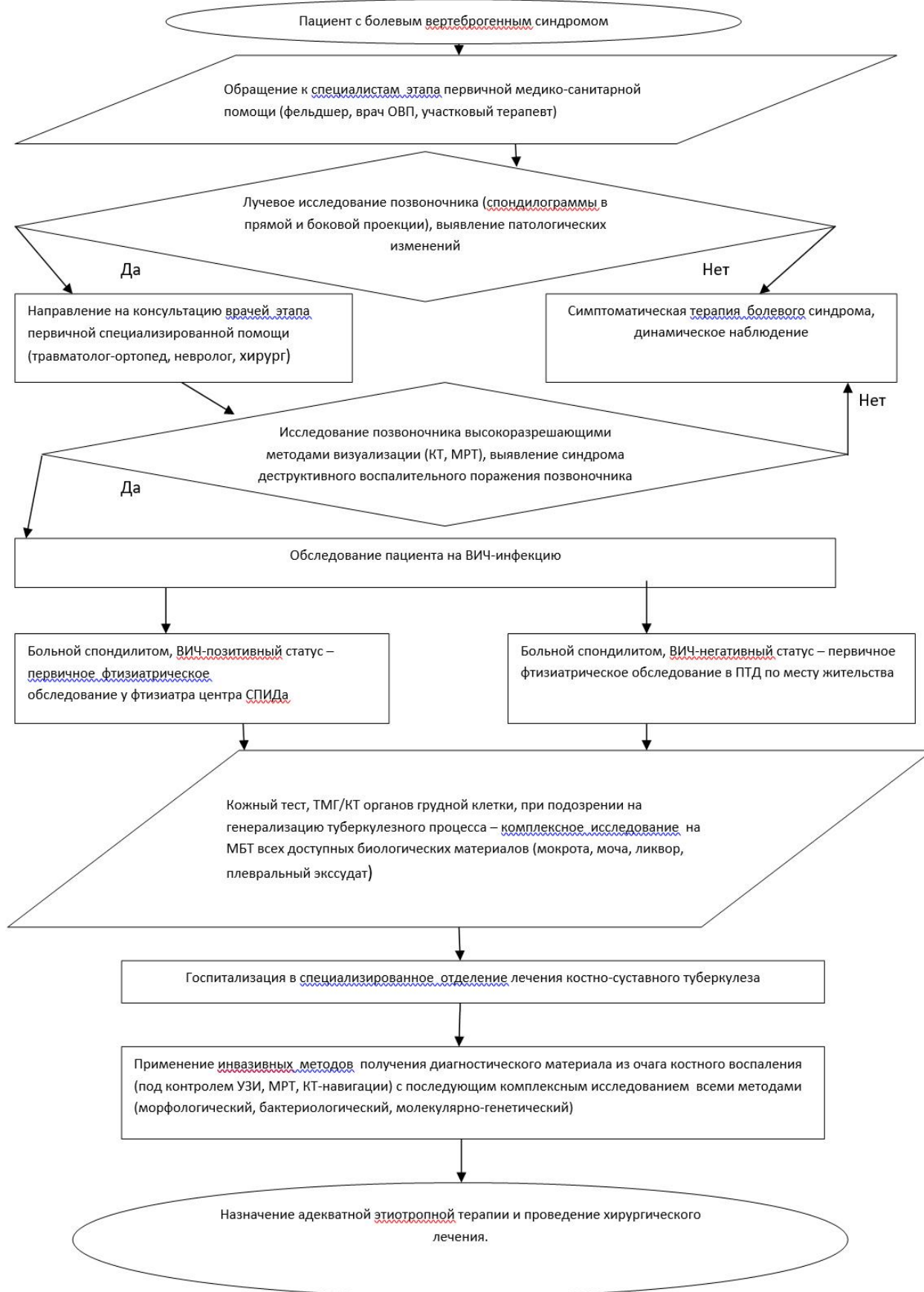
2. На этапе оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи выявляется синдром деструктивного воспалительного поражения позвоночника (целесообразно использование высокоразрешающих лучевых методов исследования – КТ, МРТ). Характерное для больных ВИЧ-инфекцией сближение клинко-рентгенологических проявлений спондилитов различной этиологии не позволяет уточнить диагноз.

3. При выявлении воспалительного деструктивного поражения позвоночника целесообразно направление больного в специализированные центры для проведения инвазивных методов диагностики, в соответствии с прилагаемым алгоритмом, с целью последующего выбора адекватного этиотропного и хирургического лечения.

4. Основой доказательной диагностики в современных эпидемических условиях следует считать инструментальные методы забора диагностического материала с проведением комплексного исследования биологического материала очага костного воспаления (морфологическое, микробиологическое, молекулярно-генетическое)

5. При обследовании больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный спондилит приоритетным методом следует считать молекулярно-генетическое исследование с использованием инвазивных методов получения диагностического материала.

Алгоритм этиологической диагностики спондилита



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Мамаева, Л.А.**, Сидоркина М.Н., Скорняков С.Н., Шапинская С.Б. Порядок оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией / Л.А. Мамаева, М.Н. Сидоркина, С.Н. Скорняков, С.Б. Шапинская // Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией МЗСР РФ: Бюллетень «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». – 2010. – № 10. – С.21-23
2. **Мамаева, Л.А.**, Попкова Г.Г. Организация мероприятий по оказанию противотуберкулезной помощи детям, больным ВИЧ-инфекцией, в Свердловской области / Л.А. Мамаева, Г.Г. Попкова // Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией МЗСР РФ: Бюллетень «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». – 2011. – №11. – С.68-69
3. **Мамаева, Л.А.**, Скорняков, С.С., Бердников, Р.Б., Камаев, Е.Ю. Проблемы этиологической диагностики спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией по материалам отделения костно-суставного туберкулеза Уральского НИИ фтизиопульмонологии / Л.А. Мамаева, С.Н. Скорняков, Р.Б. Бердников, Е.Ю. Камаев // Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией МЗСР РФ: Бюллетень «Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией». – 2013. – №12. – С.36-37
4. **Мамаева, Л.А.**, Подгаева, В.А., Климов М.Е., Доценко И.А. Спондилиты у больных ВИЧ-инфекцией: особенности выявления, клиники, этиологической диагностики / Л.А. Мамаева, В.А. Подгаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко // **Туберкулез и болезни легких.** – 2014. – № 9. – С.36-37
5. **Мамаева, Л.А.**, Подгаева, В.А., Климов М.Е., Доценко И.А. Спондилиты у больных ВИЧ-инфекцией: особенности выявления, клиники, этиологической диагностики / Л.А. Мамаева, В.А. Подгаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко // Сборник тезисов III конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург. – 2014. – 27-29 ноября.
6. **Мамаева, Л.А.**, Подгаева, В.А., Климов М.Е., Доценко И.А., Шулев П.Л. Особенности выявления и клинических проявлений туберкулезного спондилита у больных ВИЧ-инфекцией / Л.А. Мамаева, В.А. Подгаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко П.Л. Шулев // **Уральский медицинский журнал.** – 2016. – № 9. – С.126-129

7. **Мамаева, Л.А.,** Подгаева, В.А., Климов М.Е., Доценко И.А. Спондилиты у больных ВИЧ-инфекцией: особенности выявления, клиники, этиологической диагностики / М.А. Мамаева, В.А. Подгаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко // Сборник тезисов V Международной конференции по проблемам «ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии». – Москва, ЕЕСААС. – 2016. – С. 27-28
8. **Мамаева, Л.А.,** Подгаева, В.А., Климов М.Е., Доценко И.А. Особенности выявления больных ВИЧ-ассоциированными спондилитами туберкулезной этиологии на этапах оказания первичной медико-санитарной и первичной специализированной помощи / Л.А. Мамаева, В.А. Подгаева, М.Е. Климов, И.А. Доценко // Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы». – Москва. – 2017. – С. 30-31
9. **Мамаева, Л.А.** Особенности выявления, течения, диагностики спондилитов у больных ВИЧ-инфекцией / Л.А. Мамаева // **Пермский медицинский журнал.** – 2017. – №1. – С.67-72

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

(ВИЧ+) НТ - группа пациентов со спондилитами нетуберкулезной этиологии в сочетании с ВИЧ-инфекцией

(ВИЧ-) НТ - группа пациентов со спондилитами нетуберкулезной этиологии без ВИЧ-инфекции

(ВИЧ+) ТБ – группа пациентов со спондилитами туберкулезной этиологии в сочетании с ВИЧ-инфекцией

(ВИЧ-) ТБ - группа пациентов со спондилитами туберкулезной этиологии без ВИЧ-инфекции

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МЛС – места лишения свободы

МТС (*M. tuberculosis complex*) – микобактерии туберкулезного комплекса

НА – натечный абсцесс

ОКСТ – отделение костно-суставного туберкулеза

ПАВ - психоактивные вещества

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности

УНИИФ - Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии