

Тверская государственная медицинская академия  
Министерство здравоохранения Тверской области  
Тверской областной клинический противотуберкулезный  
диспансер

## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА**

Материалы  
II межрегиональной научно-практической конференции  
с международным участием,  
посвященной 90-летию Тверского областного  
противотуберкулезного диспансера

15 марта 2013 года

*Под общей редакцией  
доктора медицинских наук А. В. Асеева*



Тверь  
Редакционно-издательский центр  
Тверской государственной  
медицинской академии

2013

## Содержание

Предисловие .....	3
АСЕЕВ А. В., РЯСЕНСКИЙ Д. С., ПЛАТОНОВ Ю. Ф., ЧЕРНЫШЕВА Ю. В., БАБУРИНА Т. Е., ЛЕБЕДЕВ В. М. Тактика ведения больных с легочным кровотечением на догоспитальном этапе .....	5
АСЕЕВ А. В., РЯСЕНСКИЙ Д. С., ПЛАТОНОВ Ю. Ф., ЧЕРНЫШЕВА Ю. В., БАБУРИНА Т. Е., ЛЕБЕДЕВ В. М. Лечение остро прогрессирующего туберкулеза легких на современном этапе .....	10
АСЕЕВ А. В., РЯСЕНСКИЙ Д. С., ПЛАТОНОВ Ю. Ф., ЧЕРНЫШЕВА Ю. В., БАБУРИНА Т. Е., ЛЕБЕДЕВ В. М. Возможные технологии лечения больных с легочным кровотечением в условиях стационара .....	15
БАЖОРА Ю. И., ЧЕСНОКОВА М. М., БАБУРИНА Е. А., СМЕТЮК Е. А. Полиморфизм генов человека и влияние его на течение туберкулеза .....	19
БАРНАУЛОВ А. О., ПАВЛОВА М. В., ВИШНЕВСКИЙ Б. И., МАНИЧЕВА О. А., САПОЖНИКОВА Н. В. Влияние цитотоксичности и жизнеспособности возбудителя на клиническое течение больных туберкулезом легких .....	23
БЕЛОВА Е. В., СТАХАНОВ В. А. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) в сочетании с лучевыми методами исследования органов грудной клетки у подростков в первичном звене здравоохранения .....	25
БОБАРЫКИНА О. С., БОБАРЫКИН В. С. Организация работы участкового врача-фтизиатра в условиях модернизации фтизиатрической службы .....	27
БОБАРЫКИНА О. С., БОБАРЫКИН В. С. Становление противотуберкулезной службы во Ржеве .....	30
БОБАРЫКИНА О. С., БОБАРЫКИН В. С. Цветная контактная жидкокристаллическая термография в выявлении бронхолегочной патологии .....	33

БУЛДАКОВА Е. И., АСЕЕВ А. В. Отношение больных туберкулезом к своему заболеванию во время основного курса лечения в условиях областного противотуберкулезного диспансера .....	35
ВОЛЧЕГОРСКИЙ И. А., ДУДАРОВА Т. П., НОВОСЕЛОВ П.Н., БОЛОТОВ А.А. Прогнозирование комплаентности пациентов в отношении фтизиохирургического лечения .....	37
ГЕРМАН А. А., ТОДОРИКО Л. Д., БОЙКО А. В. Тиреоидная функция у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью к химиопрепаратам .....	42
ДЕНИСЕНКО И. А., НОВОСЕЛОВ П. Н. Оптимизация патогенетической терапии туберкулеза легких у детей и подростков .....	47
ДОВГОПОЛЮК Е. С., КОЛОМЕЕЦ А. Н., МОРДЫК А. В., ПЛЕХАНОВА М. А. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза в Сибирском федеральном округе .....	51
ЕРЕМЕНЧУК И. В., ТОДОРИКО Л. Д., ГУМЕННАЯ А. В. Реакция микобактерий при воздействии на них новосинтезированных гетероциклических соединений .....	55
ЕРЕМИНА С. С. Применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест в условиях детского медицинского центра .....	59
КИСЕЛЕВИЧ О. К., КУТУЗОВ И. С., ЮСУБОВА А. Н., БОГДАНОВА Е. В., ВЛАСОВА Е. Е. Значение очага туберкулезной инфекции в развитии локальных форм туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста .....	61
КОПЫЛОВА И. Ф., БАЙБОРОДОВА Т. И., КОБЕЛЕВА Г. В., ПЬЯНЗОВА Т. В. Патоморфоз смертности от туберкулеза в условиях его эпидемии .....	62
КОРНЕВА Н. В., СТАРШИНОВА А. А., ДОВГАЛЮК И. Ф. Сравнение информативности пробы Манту 2 ТЕ и Диаскинтеста в диагностике туберкулезной инфекции у детей .....	66

КРЫЛОВ В. В., АСЕЕВ А. В., МАКАРОВ В. К., ЛЕВЕНЦОВА А. Е., РЯСЕНСКИЙ Д. С. История кафедры фтизиатрии ТГМА .....	68
ЛЕБЕДЬ Л. В. Динамика интоксикационного синдрома у больных туберкулезом легких в период эпидемии .....	73
МИГАЙЛЮК Л. Д., ТОДОРИКО Л. Д. Функциональные изменения щитовидной железы при пневмонических инфильтративных процессах в легких .....	79
ОТТЕН Т. Ф., СТЕКЛОВА Л. Н., ДОГОНАДЗЕ М. З., ЩЕГОЛЕВА Р. А., ЖУРАВЛЕВ В. Ю., СОЛОВЬЕВА Н. С. Практическое применение метода иммунохроматографии для экспресс-идентификации микобактерий туберкулезного комплекса .....	85
ПЛЕХАНОВА М. А., ЗЮЗЬКО С. С., ХАТИПОВА Е. А., КОМАРОВА А. А., НОВОСЕЛОВА Р. М., ВАСИЛЕНКО О. Ю., ФЕЛЬЗИНГЕР Т. П., КОМОВА С. В., ЛАРИОНОВА О. А. Оценка первичного инфицирования микобактериями туберкулеза у детей .....	90
ПОДВЕРБЕЦКАЯ Е. В., СЕМЬЯНИВ И. О. Анализ распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Черновицкой области .....	93
ПУЗЫРЕВА Л. В., МОРДЫК А. В., БАТИЩЕВА Т. Л. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Советском административном округе города Омска за период с 2011 по 2012 год .....	96
СКВОРЦОВА Е. С., БОРОДУЛИНА Е. А., ОСАДЧУК А. М. Эпидемиологические и патогенетические аспекты коморбитности язвенной болезни, инфильтративного туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции .....	101
ТИНАРСКАЯ Н. И. Результаты химиопрофилактики туберкулеза у детей из соматических групп риска .....	102
ФЕСЮК Е. Г., КОКОВИХИНА И. А. Показатели гуморального звена иммунитета и неспецифической защиты организма у больных туберкулезом легких молодого возраста .....	104

ваний. Основным вторичным заболеванием является микобактериальная инфекция — 4 562 случая или 29 % от всех вторичных заболеваний. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции выросла в 3,4 раза с 1348 в 2007 году до 4562 в 2011 году.

Одним из наиболее информативных показателей, используемых для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу, является смертность от туберкулеза. Количество смертей с сочетанной патологией ВИЧ и туберкулез с 2007 по 2011 годы возросло в 3,6 раза. Если в 2007 году умерло 438 пациентов с сочетанной патологией, то в 2011 году их число достигло 1569 человек, что составило 30,9 % от всех умерших от туберкулеза в СФО за 2011 год.

Выводы:

1. В Сибирском Федеральном округе сохраняется высокая заболеваемость как ВИЧ-инфекцией, так и туберкулезом, превышающая в 1,9–1,6 раза уровень общероссийской.
2. Основным вторичным заболеванием у ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном учете в центрах СПИД, является микобактериальная инфекция, доля которой составляет 29 %.
3. В СФО установлено увеличение числа больных с сочетанной патологией ВИЧ и туберкулез с 2007 по 2011 годы в 2,6 раз и увеличение количества смертей в результате сочетанной патологии в 3,6 раз.



УДК 616.24-002.5-097-07-085.28

И. В. Еременчук, Л. Д. Тодорико, А. В. Гуменная

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы,  
Украина

### **РЕАКЦИЯ МИКОБАКТЕРИЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА НИХ НОВОСИНТЕЗИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Введение. Мультирезистентный туберкулез (МРТБ) диагностируют у 102 из 109 стран мира. По данным ВОЗ, в мире около 50 млн людей инфицированы резистентными штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ). Основная причина ухудшения эпидемической ситуации заключается в изменении биологических свойств МБТ

с развитием поли- и мультирезистентности штаммов *M. tuberculosis* к АМБП.

Более чем полувековой опыт химиотерапевтического внедрения в клиническую медицину антибиотиков доказал, что использование этих препаратов закономерно сопровождается прогрессирующим ростом побочных эффектов. При этом особое беспокойство вызывает развитие устойчивых вариантов возбудителей, что негативно отражается на эффективности проведенного лечения.

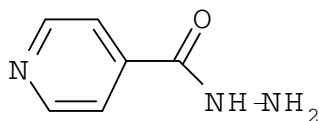
Целью нашего исследования является изучение эффективности новых синтезированных гетероциклических соединений на основе молекулы изониазида, которые обладают выраженным противотуберкулезным действием, особенно при химиорезистентном туберкулезе.

Методы и материалы. В исследование включено 22 гетероциклических соединения и постановка их действия на *M. Tuberculosis*, выделенных из мокроты 10-ти больных с впервые диагностированным туберкулезом легких.

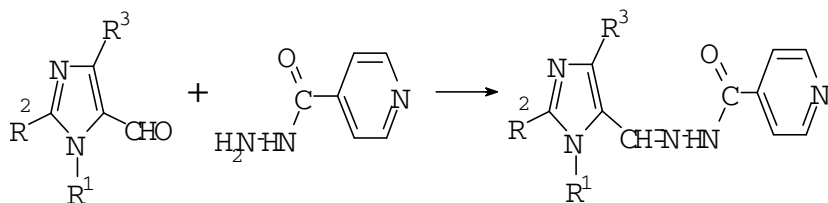
Результаты и обсуждение. Учитывая, что в структуре мультирезистентности штаммов МБТ среди 43 обследуемых пациентов большую часть составляет расширенная устойчивость, установленная у 67,4 % больных, и формируется за счет резистентности: к стрептомицину (HRS, HRSE, HRSZ, HRSEZ, HRSEEt) у 53,5 % пациентов, пипразинамиду (HRZ, HRSZ, HRSEZ) — у 27,9 %, этамбутолу (HRE, HRSEZ, HRSEEt, HRSEZ) — у 37,2 %.

Характерной особенностью МБТ является их чрезвычайная изменчивость, благодаря которой они способны быстро привыкать к антимикобактериальным препаратам (АМБП). Как результат, все чаще появляются больные, которым классическое лечение уже не помогает. За последние годы существенно возрастает частота мультирезистентного туберкулеза легких с устойчивостью к препарату из ряда изониазида. Поэтому разработка и изучение эффективности влияния новых синтезированных гетероциклических соединений (на основе молекулы изониазида) на МБТ является весьма актуальным.

Ближайшим аналогом по терапевтическому действию к соединениям, которые представлены, является гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) — один из недорогих и эффективных лекарственных средств I ряда применяемых при терапии туберкулеза.



Для получения заявленных соединений нами разработана препаративная удобная одностадийная схема, основанная на конденсации доступных 4(2)-замещенных 1-алкил (арил)-5-формилимидазолов. При их нагревании гидразидом изоникотиновой кислоты в уксусной кислоте образуются соответствующие N'-[(1H-имидазол-5-ил)метилен]изоникотиногидразиды (I-VII), процент выхода 75–85 %.



где, R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl (I); R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=SH (II); R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=SCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (III); R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=SCH<sub>2</sub>COOH (IV); R<sup>1</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=Cl, R<sup>3</sup>=Cl (V); R<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup>=N<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=Cl (VI); R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup>=Cl (VII).

Общий способ получения N'-[(1H-имидазол-5-ил)метилен]изоникотиногидразидов (I-VII). К раствору 1 ммоль 4(2)-замещенного 1-алкил (арил)-5-формилимидазола в 20 мл 70 % уксусной кислоты добавляют 0,15 г (1,1 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты и нагревают до кипения в течение 15 мин. Образующийся при охлаждении осадок отфильтровывают, высушивают и кристаллизуют из этанола.

Определение острой токсичности (ЛД<sub>50</sub> — доза, при которой погибает 50 % подопытных животных) проводили стандартным методом на 25 особей белых мышей массой 22–26 г обоих полов. Все работы с животными проводили согласно ОСТ 42 1-88 «Животные лабораторные. Технологический процесс» с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и с другими научными

целями, от 18.03.1986 г., Директивы ЕС № 609 от 24.11.1986 г. и МОЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде и пище в условиях нормального температурного и светового режимов. Исследуемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), вводили утром перорально через желудочный зонд однократно в диапазоне доз от 50,0 мг/кг до 3000 мг/кг массы тела. Токсичность вещества оценивали по показателю выживаемости животных и их поведению. Наблюдения за подопытными животными проводились в течение 2-х недель.

У всех погибших животных смерть наступила в течение первых суток. При введении исследуемых веществ в дозе 1500 мг/кг массы тела у животных наблюдали вялость, снижение двигательной активности, снижение или утрату рефлексов, снижение реакции на раздражители, клонические судороги, после которых животные погибали. Животные, которые остались живыми, были активными. При наблюдении в течение следующей недели состояние животных оставалось удовлетворительным.

Согласно классификации К. К. Сидорова синтезированные соединения являются практически не токсичными. ЛД<sub>50</sub> при пероральном введении мышам составляет 1500 мг/кг (1001 < ЛД<sub>50</sub> < 3000 мг/кг) и относится к 4 классу токсичности (вещества малотоксичные).

Экспериментальная биологическая часть. Исследование противотуберкулезного действия и активности N<sup>2</sup>-[(1H-имидазол-5-ил)-метилени]изоникотиногидразидов (I–VII). Определение активности синтезированных соединений по отношению к штаммам МБТ проводили методом пропорций (метод Канетти), который сводится к выявлению соотношения между чувствительными и устойчивыми особями в популяции штамма МБТ, выделенного от больного. Если количество устойчивых особей к какому-либо АМБП в популяции будет меньше 1,0 %, такой штамм считается чувствительным к данному препарату, если количество устойчивых особей в популяции более 1,0 %, штамм считается устойчивым к данному препарату.

Для исследования использовали штаммы МБТ, выделенные из мокроты 10-ти больных с впервые диагностированным туберкулезом легких с сохраненной чувствительностью к АМБП.



Всего поставлено 250 проб с концентрацией соединений 1 мкг/мл (22 соединения на 10 больных (220) + 2 контроля на 10 больных (20) с разведением  $10^{-2}$  и  $10^{-4}$  (чистая среда) + 1 пробирка на 10 больных (10) с растворителем ДМСО).

По рекомендациям ВОЗ исследовали концентрации, при которых определяют устойчивость МБТ к изониазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл и 0,05 мкг/мл.

Суммированные результаты свидетельствуют о том, что по своей противотуберкулезной активностью новые синтезированные соединения (II, IV, V, VI, VII) при концентрации в питательной среде 0,05 мкг/мл в 4 раза активнее, чем использованный в качестве тест-объекта общеизвестный препарат изониазид.

Таким образом, новые синтезированные соединения могут быть прототипами для создания высокоэффективных противотуберкулезных лекарственных средств и, в частности, для лечения химио-резистентных форм туберкулеза легких.



УДК 616-002.5-08

С. С. Еремина

ФГБУ «Детский медицинский центр» УДП РФ, г. Москва

### **ПРИМЕНЕНИЕ КОЖНОЙ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ ДИАСКИНТЕСТ В УСЛОВИЯХ ДЕТСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА**

Цель: изучить возможности применения кожной пробы с препаратом Диаскинтест и дифференцированного подхода к наблюдению детей из групп риска по туберкулезу в условиях детского медицинского центра.

Материалы и методы: обследовано 78 детей в возрасте 6–15 лет, оценивались данные клинико-рентгенологического обследования, результаты ежегодной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, результаты пробы с препаратом Диаскинтест, наличие сопутствующих заболеваний. Отбор детей в группы риска проводился по результатам пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с препаратом Диаскинтест.

Результаты: средний возраст детей составил  $9,5 \pm 2,3$  года, соотношение мальчиков и девочек — 56 и 44 %, соответственно. В группе детей с впервые положительными результатами пробы Манту