

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОМАТИЧЕСКИХ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ СТАЦИОНАРАХ Г. ИРКУТСКА В ПЕРИОД 2008-2011 Г. ПО ДАННЫМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙВладимир Владимирович Свистунов^{1,2}, Олег Борисович Огарков³,
Людмила Петровна Гришина⁴, Олег Витославович Каня⁴¹Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач — Л.А. Павлюк, патологоанатомическое отделение, зав. — к.м.н. В.В. Свистунов; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов;³Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор — член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Колесникова, лаборатория эпидемики и социально значимых инфекций, зав. — к.б.н. О.Б. Огарков; ⁴Иркутское областное патологоанатомическое бюро, зав. — к.м.н. Л.П. Гришина)**Резюме.** В статье приведена статистика летальных исходов от туберкулеза взрослого населения г. Иркутска в соматических и специализированных стационарах, основанная на анализе аутопсий. Затронуты вопросы этиологии, форм заболевания, качества клинической диагностики.**Ключевые слова:** Туберкулез, статистика, этиология, формы, клиническая диагностика.**COMPARATIVE DESCRIPTION OF LETHAL OUTCOMES FROM TUBERCULOSIS IN SOMATIC AND SPECIALIZED HOSPITALS OF IRKUTSK-CITY DURING 2008 — 2011 YEARS ON THE DATA OF ANATOMICAL INVESTIGATIONS**

V.V. Svistunov, O.B. Ogarkov, L.P. Grishina, O.V. Kanja

(Clinical Hospital №1, Irkutsk, Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Health Problems and Human Reproduction SD of RAMS, Irkutsk Regional Pathological Bureau)

Summary. Based on the autopsy analysis, the paper represents the statistics of deaths from tuberculosis among the adult population of Irkutsk in somatic and special hospitals. Also the issues of etiology, forms of the disease and the quality of clinical diagnosis are touched upon.**Key words:** tuberculosis, statistics, etiology, forms, clinical diagnosis.

Конец прошлого и начало нынешнего века характеризуются возрастанием показателей уровня заболеваемости и смертности населения земного шара от инфекционных заболеваний, в том числе от туберкулеза. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2007г. в мире было зарегистрировано 9,3 млн. новых случаев этого заболевания, что дало повод расценивать сложившуюся ситуацию как полномасштабную эпидемию[1]. Ухудшение ситуации в отношении показателей уровня заболеваемости и смертности от туберкулеза отмечены не только в странах со слабыми экономиками и низким социальным уровнем жизни, но и в экономически развитых государствах, включая страны Европы, США и Канаду [2]. В России, в том числе и в Иркутске, ситуация в отношении этих показателей так же ухудшилась. По данным статического отдела департамента здравоохранения и социальной помощи населению г. Иркутска уровень смертности от туберкулеза за период 2008-2011 гг. колебался в пределах 36-42 случая на 100 тыс. населения, что превышает среднероссийский показатель (18,1) более чем в 2 раза [3]. Общее число патологоанатомических исследований умерших от туберкулеза в г. Иркутске за эти годы в абсолютных цифрах составило 618 случаев. Из них 390 умерли в специализированных лечебных учреждениях, 228 в соматических стационарах. Поверхностное сравнение результатов аутопсий умерших в специализированных лечебных учреждениях и соматических стационарах выявило некоторые различия в этих группах. Они касаются особенностей этиологии, форм заболевания, показателей досуточной летальности, процента расхождений и т.д. И хотя большое число публикаций, посвященных различным проблемам туберкулеза так или иначе затрагивают эти вопросы, подобного сравнительного анализа мы не встретили. Это и послужило основанием для его проведения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ умерших от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах города по результатам аутопсий, выполненных в патологоанатомическом отделении Клинической больницы №1 и Областном патологоана-

томическом бюро. В ходе анализа установить соотношение числа умерших от туберкулеза в специализированных и соматических стационарах, распределить их на группы и определить процент ВИЧ-инфицированных в обеих группах. Провести сравнение выявленных форм заболевания, показателей досуточной и 3-х суточной летальности, оценить качество клинической диагностики. В части наблюдений, из обеих групп, на основе метода ПЦР, определить разновидности генотипов микобактерий, вызвавших заболевание, определить ведущий и установить возможную зависимость выявления тех или иных генотипов от возраста умерших. При подозрении на не туберкулезный микобактериоз провести дополнительное исследование для выявления возможного присутствия ДНК нетуберкулезных микобактерий.

Сравнить спектр генотипов микобактерий выделенных у живых лиц с генотипами микобактерий выделенных в группе умерших и выявить возможные различия.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 618 случаев аутопсий умерших от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах города Иркутска, выполненные в патологоанатомическом отделении (ПАО) Клинической больницы №1 г. Иркутска и Областном патологоанатомическом бюро в период с 2008 по 2011 г. Поскольку в сферу обслуживания этих прозектур входят все городские стационары, результаты, полученные в ходе исследования можно считать репрезентативными для г. Иркутска. Вскрытия производились в полном объеме с обязательным микроскопическим исследованием. Весь материал был разделен на 2 группы: I — умершие от туберкулеза в соматических стационарах, II — умершие в специализированных стационарах. При обработке случая учитывались: пол, возраст, наличие/отсутствие ВИЧ-инфекции, число дней проведенных в стационаре, в заключении проводилось сличение заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов. Формы заболевания выявленные при аутопсии сопоставлялись с формами дей-

ствующей классификации туберкулеза. В 163 случаях из обеих групп (26,4% от общего числа аутопсий), для подтверждения этиологии заболевания и установления генотипа микобактерий производился забор нативного материала для постановки ПЦР. В 23 наблюдениях (14%), у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на нетуберкулезный микобактериоз были проведены дополнительные исследования с помощью тестов Speed-oligo для выявления возможного присутствия ДНК нетуберкулезных микобактерий. Исследования выполнялись в лаборатории эпидемически и социально значимых инфекций НИИЭИ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН методом MIRU-VNTR генотипирования по 12-ти локусам, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [World Health Organization, Annual Meeting of the European Network for TB Surveillance in Europe, Dubrovnik, Croatia 25-26 May: Tech. rep.: WHO, — 2009]. Идентификацию полученных MIRU-VNTR профилей проводили по открытой базе данных MIRU-VNTRplus [http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces]. Для подтверждения принадлежности исследованной микобактериальной ДНК к штаммам высоковирулентного пандемического генотипа «Пекин» проводилось дополнительное исследование на наличие/отсутствие делеции в регионе RD207 в геноме *M. tuberculosis* по методу Reed [Reed M., et al. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin. // J. Clin. Microbiol. — 2009. Vol. 47(4). — P.1119-1128]. Полученные результаты сравнивались с базой данных MIRU-VNTR профилей штаммов МБТ циркулирующих в Иркутской области собственной редакции и с глобальной базой данных SITVIT [URL: http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/query].

Результаты и обсуждение

За отчетный период было выполнено 618 вскрытий умерших от туберкулеза в стационарах различного профиля г. Иркутска. Из них 390 — 63% аутопсий составили умершие в специализированных лечебных учреждениях и 228 — 37% в соматических. 477 вскрытий выполнено в ОПАБ и 141 в ПАО МАУЗ КБ№1 (табл. 1).

Таблица 1

Распределение аутопсий в зависимости от типа стационара и места вскрытия

№п/п	Стационар	Число аутопсий
1	ПАО МАУЗ КБ№1	141
	ОПАБ	477
2	Всего	618
из них		
3	Аутопсии из специализированных стационаров	390 (63%)
4	Аутопсии из соматических стационаров	228 (37%)

В исследовании преобладали мужчины — 437 случаев — 71%, женщин было 181 (29%). Большинство умерших составили лица в возрасте от 20 до 39 лет — 435 случаев — 71%, умерших работоспособного возраста — 584 случая — 94% (табл. 2).

Соматические стационары. По данным медицинской документации около 95% больных поступали в соматические стационары в экстренном порядке, 69 были переведены из ОПТД с болевым абдоминальным синдромом, и в последующем оперированы по поводу перитонита, обусловленного перфорациями туберкулезных язв кишечника. Лиц с положительным ВИЧ-статусом в этой группе было 51 (22,3%), кроме того, в 46 наблюдениях (20%), в медицинской документации имелись анамнестические сведения о ВИЧ-инфекции,

однако документального подтверждения при этом не было.

Формы заболевания: Удельный вес легочного туберкулеза без поражения других органов в этой группе был небольшим и составил около 11% (табл. 3). Преобладали генерализованные формы заболевания — 89%, куда вошли: легочный туберкулез с прогрессированием и различными видами диссеминации, острейший туберкулезный сепсис (ОТС), общий милиарный туберкулез (ОМТ) и т.н. генерализованный крупноочаговый туберкулез, удельный вес которого составил более 2/3 от общего числа аутопсий. Основными характеристиками этой формы были крупные очаги казеоза (более 0,5 см) и распространенный характер поражения, причем не редко процесс приобретал тотальный характер. Микроскопическая картина изменений в этих случаях была нетипичной и в большинстве случаев характеризовалась крупными фокусами творожистых некрозов без клеточных и тканевых реакций. В некоторых наблюдениях в очагах казеоза обнаруживались лейкоциты. Иногда с трудом обнаруживались единичные гигантские клетки, которые в отличие от классических были меньших размеров, угловатой или треугольной формы, число ядер в них было снижено. Окраска срезов по Циль-Нильсену для выявления микобактерий зачастую была либо отрицательной, либо сомнительной. В целом макро- и микроскопическая картина изменений в этих случаях не давали представлений ни о динамике структурных изменений ни о первичности поражения. По сути, эта форма больше напоминала первично генерализованный туберкулез взрослых.

Таблица 3

Формы туберкулеза, выявленные при аутопсиях в соматических стационарах

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
1	Легочный туберкулез без поражения других органов	26(11,5%)
Генерализованные формы:		
2	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	37 (16,5%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС и ОМТ)	7 (3%)
4	Костно-суставной с гематогенной диссеминацией	5(2%)
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	153(67,5%)
6	Всего	228 (100%)

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток в этой группе были высокими и составили 32% и 50% соответственно. Преобладание генерализованных форм и короткие сроки пребывания в стационаре обеспечили в итоге высокую большую летальность, которая составляла в различные годы от 42 до 68%, а в некоторых стационарах превысила 75%.

Сличение клинического и патологоанатомического диагнозов. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в этой группе было 87 — 38%. Чаще в рубрике основного заболевания фигурировал клинический диагноз внебольничной пневмонии — 35 случаев (40%), токсический гепатит и цирроз — 17 наблюдений (19,5%), сепсис — 7 (8%), рак легкого, менингит и острый панкреатит по 3 случая (суммарно 10,3%). Язва желудка, хронический отит, ИБС, сахарный диа-

Таблица 2

Распределение умерших по возрасту

Прозектура	Возраст и число аутопсий								Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и >	
МАУЗ КБ№1	1	42	58	19	11	5	1	4	141
ОПАБ	3	134	201	64	51	19	4	1	477
Всего	4	176	259	83	62	24	5	5	618

Таблица 5

Результаты генотипирования

№ п/п	Генотип	Число и процент
1	Beiging	108 (65%)
2	non-Beiging	55 (35%)
Из них:		
3	LAM	17 (10, 4%)
4	T	14 (8,5%)
5	Orphan	11 (6,7%)
	Ural	6 (3,7%)
6	Harlem	5 (3%)
7	S	2 (1,2%)

Таблица 6

Результаты генотипирования больных (живые лица)

№ п/п	Генотип	Число и процент
1	Beiging	101 (58%)
2	non-Beiging	73 (42%)
Из них:		
3	Orphan	23 (13%)
4	Ural	20 (11%)
5	LAM	17 (10%)
	Harlem	9 (5%)
6	T	4 (2%)

бет, колит, забрюшинная флегмона, и ОНМК по 1-2 наблюдения, суммарно 19 случаев (22%).

Специализированные стационары. В специализированные стационары пациенты поступали в плановом порядке по направлениям поликлиник, или переводились из соматических стационаров после консультации врача-фтизиатра. Из 390 умерших 238 (61%), имели ВИЧ-положительный статус.

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток были низкими и не превышали соответственно 6% и 13%.

Сличение клинического и патологоанатомического диагнозов. Расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в этой группе было 28 (7%). Чаще других при аутопсиях выявлялись опухолевые поражения легких, пневмонии и генерализованные бактериальные инфекции 24 случая (86%), микотические поражения легких — 4 (14%).

Формы заболевания. Преобладали случаи туберкулеза легких без поражения других органов — 116 наблюдений — 43% (табл. 4). Общее число случаев легочного туберкулеза в этой группе было 245 (63%). Генерализованные формы заболевания встретились в 224 наблюдениях (57%), из них на долю генерализованного крупноочагового туберкулеза пришлось около 1/3 от общего числа случаев.

Таблица 4

Формы туберкулеза, выявленные в соматических стационарах

№ п/п	Формы туберкулеза	Число и процент случаев
1	Легочный туберкулез без поражения других органов	166(43%)
Генерализованные формы:		
2	Туберкулез легких с прогрессированием и генерализацией	79 (20%)
3	Гематогенный туберкулез (ОТС, ОМТ и др **)	24(6%)
5	Генерализованный крупноочаговый туберкулез	121 (31%)
6	Всего	390 (100%)

**1 случай туберкулеза селезенки (только) и 14 случаев туберкулеза головного мозга (только).

Этиология

В 163 наблюдениях (26,4%) методом ПЦР был определен генотип микобактерий туберкулеза, ставшие причиной заболевания. В 77 случаях забор производился в группе умерших в соматических стационарах и в 86 наблюдениях в специализированных. В общей сложности было выделено 7 генотипов. Значительных различий в группах не было, поэтому результаты приведены в общей таблице (табл. 5). В обеих группах преобладал наиболее вирулентный пандемический штамм «Пекин» (Beiging). Среди умерших в специализированных стационарах он выявлен в 63% наблюдений, в соматических в 66%.

При сравнении генотипов микобактерий туберкулеза, выделенных в различных возрастных группах, было установлено, что наименее вирулентные штаммы микобактерий (не пекинские генотипы) чаще становились причиной развития заболевания в возрастной группе от 40 лет и старше (74%). В то время как наиболее вирулентный генотип «Пекин» (Beiging) чаще выявлялся в возрастной группе от 20 до 39 лет, где его удельный вес был более 80%. В 23 наблюдениях, исследованных с помощью тестов Speed-oligo, ДНК нетуберкулезных микобактерий не обнаружена.

Мы располагаем результатами генотипирования 174 пациентов (живых лиц), находившихся на лечении в исследуемый период в ОПТД (табл. 6). Из них мужчин — 141 (81%) и женщин 33 (19%).

При сопоставлении результатов генотипирования в группе живых лиц и в группе умерших от туберкулеза выявлены некоторые различия. Соотношение числа наиболее вирулентного штамма «Пекин» (Beiging) и не пекинских генотипов в группе умерших, значительно выше (65% против 35%), чем у живых (58% и 42% соответственно). Однако эта тенденция в анализируемой выборке не достигает значимых величин при уровне достоверности 95% ($\chi^2=2,4$; $p=0,06$).

Из 618 аутопсий умерших от туберкулеза в различных стационарах г. Иркутска в период 2008-2011 гг., 390 вскрытий (63%) пришлось на умерших в специализированных лечебных учреждениях (ИОИКБ и ИОПТД) и 228 (37%) на умерших в соматических стационарах.

Число ВИЧ-инфицированных, в группе умерших в соматических стационарах ниже в сравнении с умершими в специализированных лечебных учреждениях (22,3 % против 61%). Это можно объяснить несколькими причинами: отсутствием соответствующей документации на момент госпитализации и намеренным сокрытием информации о своем ВИЧ-статусе. Кроме того, по данным медицинской документации часть больных, до поступления в стационар, не обращались за медицинской помощью и не были обследованы.

В обеих группах преобладали генерализованные формы заболевания. Однако чаще они выявлялись среди умерших в соматических стационарах — 89% против 57% в специализированных.

Досуточная летальность и летальность в первые 3-е суток в соматических стационарах были выше и составили 32% и 50% соответственно, против 6% и 13% в специализированных. Это может свидетельствовать о запущенности случаев и неудовлетворительном качестве клинической диагностики туберкулеза на догоспитальном этапе.

Процент расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов в соматических стационарах был значительно выше чем в специализированных (38% против 7%). Основной причиной расхождений диагнозов была краткость пребывания в стационаре. А наиболее частой нозологической единицей, которая фигурировала в заключительном клиническом диагнозе в качестве основного заболевания, была пневмония.

Значительных различий по этиологии в обеих группах не было. Чаще заболевание вызывалось эндемичным генотипом Beiging — 65%. Однако, при сравнении

генотипов микобактерий, выявленных в различных возрастных группах установлено, что не пекинские штаммы, чаще встречались в возрастной группе от 40

лет и старше (74%), в то время как в возрастной группе до 39 лет этиология заболевания более чем в 80% была связана с генотипом «Пекин».

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная борьба с туберкулезом (доклад) / ВОЗ. — 2009. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/index.html.
2. Онищенко Г.А. Глобальная профилактика туберкулеза и малярии в свете решений «Большой восьмерки» // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2008. — Т. 3. — С. 19-22.
3. Погодаева С.В., Белялов Ф.И., Свистунов В.В. и др. Медицинская демография и причины смертности населения Иркутска. Изд.3, перераб. и доп. Иркутск, 2010. 42 с.

Информация об авторах:

Владимир Владимирович Свистунов — заведующий отделением, к.м.н., 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118;
Олег Борисович Огарков — к.м.н.;
Людмила Петровна Гришина — начальник, доцент, к.м.н.;
Олег Витославович Каня — заведующий отделением.

© БОЯРЧУК О.Р., БАНАДЫГА Н.В., ГАРИЯН Т.В. — 2013

УДК: 616.98:578.825.11+616-002.77

ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА И ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА *HERPESVIRIDAE* — СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ?

Оксана Романовна Боярчук, Наталья Васильевна Банадыга, Татьяна Викторовна Гариян

(Тернопольский государственный медицинский университет, ректор — чл.-корр. НАМН, д.м.н., проф. Л.А.Ковальчук, кафедра педиатрии факультета последипломного образования, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Банадыга)

Резюме. У 123 детей (16 — с острой ревматической лихорадкой, 62 — с хронической ревматической болезнью сердца и у 45 с выздоровлением после острой ревматической лихорадки) в возрасте от 4 до 17 лет определяли IgG и IgM антитела к вирусам семейства *Herpesviridae*: цитомегаловирусу, вирусу герпеса I-II типа и Эпштейна-Барр вирусу. У 37,1% детей с хронической ревматической болезнью сердца отмечали реактивацию Эпштейна-Барр вирусной инфекции, что может иметь значение в развитии и течении болезни. Инфицированность вирусами семейства *Herpesviridae* коррелировала с возрастом детей и продолжительностью болезни.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, вирусы семейства *Herpesviridae*, дети.

ACUTE RHEUMATIC FEVER AND HERPESVIRIDAE VIRUSES — IS THERE A RELATION?

O.R. Boyarchuk, N.V. Banadyga, T.V. Hariyan

(Ternopil State Medical University named after I.Ya.Horobachevsky)

Summary. In 123 children (16 — with acute rheumatic fever, 62 — with chronic rheumatic heart disease and 45 with recovery after acute rheumatic fever) at the age of 4 to 17 years were determined IgG and IgM antibodies to the Herpesviridae viruses: cytomegalovirus, herpes virus I-II and Epstein-Barr virus. In 37.1% of children with rheumatic heart disease the reactivation of Epstein-Barr virus infection was determined, which may be important in the development and course of the disease. Persistence of Herpesviridae viruses correlated with children's age and duration of illness.

Key words: acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, Herpesviridae viruses, children.

На сегодня ни у кого не возникает сомнений роль стрептококковой инфекции в развитии острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у детей [1, 10]. Однако, незначительный процент формирования болезни даже при попадании в организм человека ревматогенных штаммов стрептококка [5] побудили ученых к поиску и других причин развития заболевания. Вирусная теория возникла еще в 30-х годах прошлого века [10] и поиск вирусов, способствующих развитию болезни остается актуальным до сих пор [6, 8, 9].

Большое значение придается вирусам семейства *Herpesviridae* и выявлению их влияния на развитие ряда заболеваний, в том числе аутоиммунных и кардиальной патологии [2, 3, 7]. Персистенция вирусов в организме человека требует напряжения ее регулирующих систем, обуславливая их повышенную функциональную активность [4].

На сегодня не до конца остаются выясненными механизмы формирования хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). У 65,6% больных с ХРБС было выявлено наличие вирусного антигена простого герпеса в структуре клапана, а ДНК вируса наблюдали у 46,9% больных против 20% и 0% соответственно пациентов контрольной группы [6, 9].

Целью нашего исследования было определить частоту инфицированности вирусами семейства *Herpesviridae* у больных с ОРЛ и ХРБС для установления возможного влияния на развитие болезни.

Материалы и методы

Проведено комплексное исследование у 123 детей с ОРЛ и ХРБС в возрасте от 4 до 17 лет, которые находились на стационарном лечении в Тернопольской городской и обласной детских больницах на протяжении последних 6 лет. У 16 пациентов было диагностировано ОРЛ, у 62 — ХРБС и у 45 детей была перенесена ОРЛ, без формирования порока сердца или других признаков ревматического поражения сердца (у этих детей было констатировано выздоровление). В группе больных с ХРБС период от момента ОРЛ составлял от 1 до 13 лет, средняя продолжительность — $(5,80 \pm 0,36)$ лет. У детей с выздоровлением период после перенесенной ОРЛ составлял от 2 до 10 лет, средняя продолжительность — $(4,96 \pm 0,36)$ лет. Контрольную группу составили 25 относительно здоровых школьников, сопоставимых по возрасту и полу основной группе.