

На правах рукописи

Попик Оксана Владимировна

**СТРУКТУРА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Русак Юрий Эдуардович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Кузьмина Наталья Владимировна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Зуев Андрей Викторович**

(Балтийский федеральный университет им. И. Канта, г. Калининград, директор научно-практического центра повышения квалификации по дерматовенерологии и косметологии)

доктор медицинских наук, доцент **Дмитрук Вадим Степанович**

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» декабря 2013 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «_____» ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Т.Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. Последнее десятилетие ситуация по туберкулезу в РФ продолжает оставаться весьма напряженной (Шилова М. В., 2009). Рост заболеваемости ТК идет параллельно увеличению других его форм (Довжанский С. И. и соавт., 1991), в связи с чем увеличение заболеваемости туберкулезом легких вызывает обоснованные опасения появления и роста заболеваемости ТК. Тем не менее, убедительных подтверждений в настоящее время тому нет (Motta A. et al., 2003; Русак Ю. Э. и соавт., 2009). Возможно, это связано со сложностями клинического распознавания ТК (Беллендир Э. Н. и соавт., 2005). Отсутствие убедительных данных об увеличении числа случаев ТК на фоне высокой заболеваемости туберкулезом легких дают основание предположить возможность развития патоморфоза туберкулезной инфекции (Ерохин В. В., 2000; Русак Ю. Э. и соавт., 2009), в связи с чем изучение вопросов эпидемиологии, клиники и особенностей диагностики ТК в настоящее время является особенно актуальными. Неудовлетворительное качество распознавания ТК требует совершенствования принципов его диагностики. В диагностический минимум входит туберкулинодиагностика (проба Манту) – тест для определения специфической сенсибилизации организма к МБТ. Проба Манту характеризует не столько наличие заболевания туберкулезом, сколько состояние поствакционного иммунитета и инфицированности МБТ вообще, что затрудняет диагностику локального туберкулеза, в связи с чем некоторые авторы не относят ее к разряду достаточно информативных тестов (Чужов А. Л., 2007; Вулф К. и соавт., 2007). В настоящее время с целью определения чувствительности к туберкулезной инфекции используется препарат диаскинтест, представляющий собой рекомбинантный белок, содержащий два связанных между собой антигена – ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*). Данные антигены отсутствуют в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG и у большинства нетуберкулезных микобактерий, поэтому диаскинтест вызывает иммунную реакцию только на микобактерии туберкулеза и не дает реакции, связанной с вакцинацией. Благодаря данным качествам, диаскинтест обладает практически 100 % чувствительностью и специфичностью, сводя к минимуму развитие ложноположительных реакций (Приказ Минздрава и социального развития РФ № 855 от 29.10.2009 "О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03"). Данный препарат внедряется в клиническую практику

с целью диагностики, прежде всего, туберкулеза органов дыхания, однако опыт его использования в диагностике ТК отсутствует.

На фоне хронического течения туберкулезной инфекции повышается риск развития и более агрессивного течения сопутствующих неспецифических кожных заболеваний различной этиологии (Горбачева Е. В., 2000). Это приобретает особый смысл в условиях длительного лечения больных туберкулезом, так как сопутствующая неспецифическая кожная патология может влиять не только на течение основного заболевания, эффективность проводимого лечения, но и способствовать развитию нежелательных эффектов при лечении (Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В., 2003). Изучение структуры дерматологической заболеваемости и особенностей клинической картины сопутствующей неспецифической кожной патологии у больных туберкулезом является необходимым для проведения такой категории больных эффективной терапии. Лекарственная аллергия, развивающаяся у больных туберкулезом при проведении специфической противотуберкулезной терапии представляет серьезную проблему в современной фтизиатрии, которая становится все более значимой в связи с расширением спектра противотуберкулезных препаратов (Аникина Н. Е., 1995; Чернушенко Е. Ф., 1998; Колпакова Т. А., 2002). Тем не менее, сведения о клинических формах лекарственных токсикодермий и вопросах их профилактики у больных туберкулезной инфекцией крайне скудны (Мордык А. В. и соавт., 2010). Вышесказанное свидетельствует об актуальности настоящего исследования и определяет его цель.

Цель исследования. Определить структуру, особенности клинического течения, диагностики и профилактики дерматологической патологии у больных туберкулезом внутренних органов.

Задачи исследования

1. Изучить структуру дерматологической патологии у больных туберкулезной инфекцией, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.
2. Изучить клинические характеристики лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом внутренних органов.
3. Разработать метод профилактики лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом внутренних органов.
4. Проанализировать клинические особенности выявленных случаев ТК.
5. Оценить перспективность использования диаскинтеста в диагностике ТК.

Научная новизна. Впервые изучены структура и клинические особенности сопутствующих дерматологических заболеваний у больных туберкулезом на

территории Тюменского Севера: преобладающей патологией явились онихомикозы, микозы стоп (68 %).

Показано, что частота лекарственных аллергий у больных туберкулезом легких составила 12,4 %.

Впервые проведен корреляционный анализ между отдельными признаками при лекарственных токсикодермиях, который показал, что наличие вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, сопутствующей грибковой инфекции, лекарственной устойчивости МБТ повышают риск развития лекарственной аллергии у больных туберкулезом.

Практическая значимость. Разработан метод профилактического назначения антигистаминных препаратов больным туберкулезом из группы риска на начальных этапах химиотерапии, приводящий к снижению частоты развития лекарственных токсикодермий. Обосновано использование диаскинтеста как высокоспецифичного и высокочувствительного метода диагностики в случаях, подозрительных на ТК.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре дерматологической патологии у больных туберкулезом, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных пациентов, на первом месте находятся инфекционные дерматозы (микозы).

2. Преобладающими клиническими формами лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом легких являются пятнисто-папулезная (36 %) и папулезно-пустулезная (30,5 %).

3. Назначение больным туберкулезом при проведении противотуберкулезной терапии антигистаминных препаратов с профилактической целью приводит к снижению частоты развития лекарственных токсикодермий в 1,5 раза.

4. ТК в настоящее время встречается значительно чаще, чем диагностируется.

Апробация материалов работы. Материалы диссертации докладывались на 15-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2005), на 6-й Научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.Л. Машкиллейсона (Москва, 2010), на Научно-практической конференции по медицинской микологии (14-е Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 2011), на 1-х Дерматовенерологических чтениях Балтийского федерального университета им. И. Канта "Пути решения актуальных вопросов дерматовенерологии и косметологии" (Калининград, 2013); обсуждены на заседании научного общества

дерматовенерологов г. Караганды (Караганда, 2012), на заседаниях кафедры акушерства и гинекологии с курсом дерматовенерологии ГБОУ ВПО "Сургутский государственный университет ХМАО-Югры" (2009-2013 гг.)

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в клинической практике Казенного Учреждения ХМАО-Югры "СПТД", областного кожно-венерологического диспансера г. Караганды (Республика Казахстан), а также внедрены в учебный процесс медицинского института Сургутского государственного университета ХМАО-Югры.

Публикации. Основные положения диссертационной работы освещены в 8 печатных работах, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована 34 рисунками, содержит 22 таблицы. Библиографический список включает 161 работу (114 источников на русском языке и 47 иностранных источников).

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором. Исследование одобрено комитетом по этике Сургутского государственного университета (протокол № 18 от 18.04.2013).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач было обследовано 290 больных туберкулезом различных органов, находившихся на лечении в СПТД и СККВД в 2005-2011 гг. Из 290 обследованных у 139 больных была выявлена сопутствующая кожная патология (рис. 1.)

В соответствии с целями работы, 139 пациентов были разделены на следующие группы: 1 группа (97 человек) – больные туберкулезом внутренних органов, ассоциированным с неспецифическими дерматозами (из них 4 человека – с сочетанной кожной патологией); 2 группа (36 человек) – больные туберкулезом различных органов (кроме туберкулеза кожи) с кожными проявлениями лекарственных токсикодермий (в том числе 10 больных лекарственными токсикодермиями в сочетании с микозами); 3 группа (6 человек) – больные туберкулезом кожи.

Критерием включения в исследование было выявление у больного

туберкулезом поражения кожи или ее придатков. Критерии исключения: лекарственная непереносимость; беременность, лактация; соматические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные опухоли.

В целом, среди больных большую часть составляли мужчины – 120 чел. (86,3 %), женщин было 19 чел. (13,7 %).

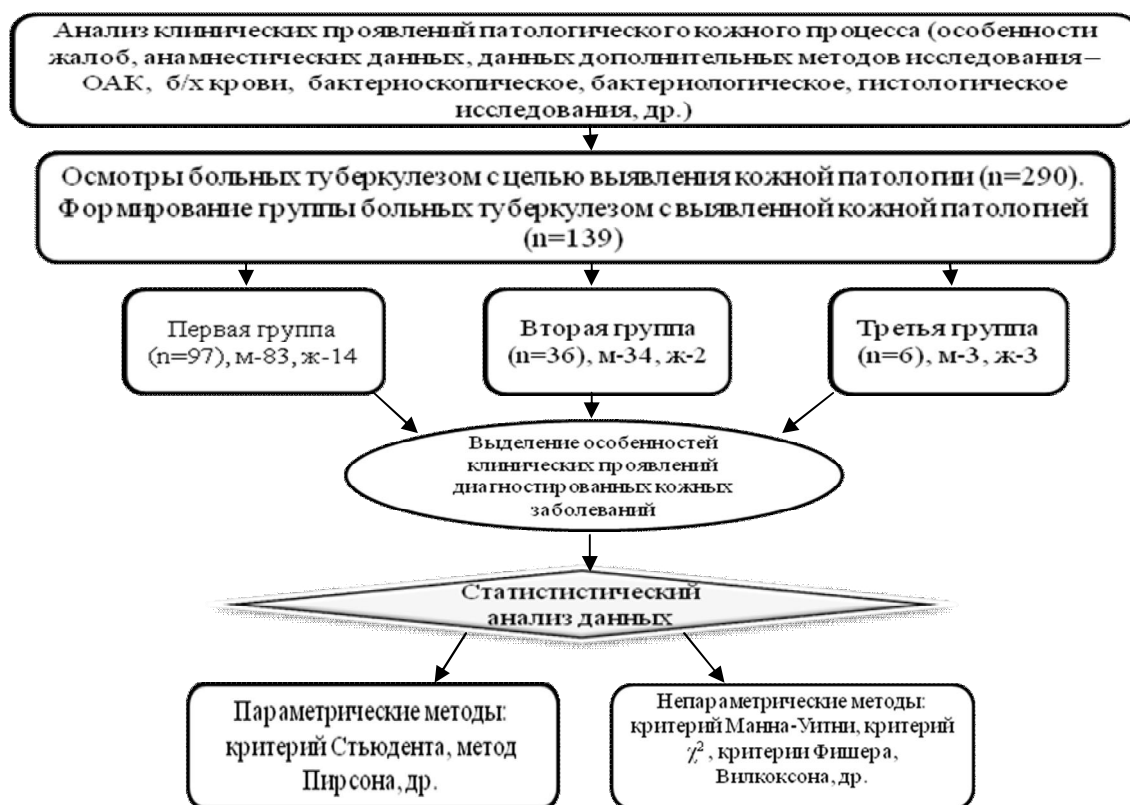


Рис. 1. Дизайн исследования

В 1 и 2 группах также заметно преобладали мужчины: в группе больных неспецифическими дерматозами их было 87 %, в группе больных лекарственными токсикодермиями – 94,4 %. В 3 группе (больные туберкулезом кожи) соотношение мужчин и женщин было одинаковое (трое мужчин и трое женщин). Возраст больных колебался от 20 лет до 60 и старше. Наибольшее число больных выявлено в возрасте от 30 до 39 лет – 30,2 % и 40-49 лет 28,8 %.

Всем обследованным больным (139 человек) проведен общепринятый в дерматологии и фтизиатрии комплекс исследований, включающий клинικο-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы.

С целью изучения чувствительности и специфичности диаскинтеста были сформированы следующие группы исследования: группа пациентов стационарного отделения СККВД с кожными высыпаниями нетуберкулезной природы (диагнозы: псориаз – 3 человека, экзема – 3, розацеа – 3, атопический

дерматит – 2, красный плоский лишай – 2, многоформная экссудативная эритема – 1, очаговая склеродермия – 1, сифилис – 5 человек), группа больных туберкулезом легких, группа здоровых добровольцев; для изучения чувствительности пробы Манту - группа пациентов стационарного отделения СККВД с кожными высыпаниями нетуберкулезной природы (диагнозы: псориаз – 8 человек, экзема – 5, пиодермия – 3, дерматит аллергический контактный – 1, сифилис – 3 человека) и группа здоровых добровольцев (рис. 2.) В каждой из групп было по 20 человек, по 10 мужчин и 10 женщин, группы были сопоставимы по возрасту.



Рис. 2. Дизайн исследования

Диаскинтест. Использовался для изучения его чувствительности и специфичности у пациентов с кожной патологией (нетуберкулезной природы) в сравнении с группой здоровых добровольцев.

Проба Манту. Для проведения туберкулинодиагностики использовали единую внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении (готовая форма). Туберкулин, используемый при пробе, представляет собой вытяжку культуры микобактерий туберкулеза, не содержащую микобактерий туберкулеза. Пациентам вышеуказанных групп была проведена постановка пробы Манту или диаскинтеста, оценка результатов проводилась согласно Инструкции по применению туберкулиновых проб (Приложение № 4 к приказу Минздрава России от 2.03.2003 № 109) и Приложению № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (Приказ Минздрава и социального развития РФ № 855 от

29.10.2009 "О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.03").

Статистические методы. Обработку материала проводили с использованием программных пакетов «Microsoft Excel 7.0», «Statistica 6.0» и «Биостатистика 4.03». Достоверность коэффициентов различий принимали при значении $p < 0,05$. К данным, подчиняющимся нормальному закону распределения, применялся параметрический метод статистического анализа (t-критерий Стьюдента) для сравнения групп по количественному признаку и метод Пирсона для корреляционного анализа. Если выборки не подчинялись нормальному закону распределения (гауссовскому) по тесту Колмогорова-Смирнова, то вычисляли медианы и использовали непараметрический тест Вилкоксона. При анализе таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 , при сравнении качественных признаков при небольшом числе наблюдений применялся односторонний вариант точного критерия Фишера (ϕ). Сравнение двух независимых выборок осуществлялось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (T). Для анализа зависимостей вычислялся коэффициент корреляции r_s .

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 1 группе исследования мужчин было в 6,7 раз больше, чем женщин. 62,9 % пациентов приходилось на возрастную категорию 30 – 50 лет. Преобладающей формой туберкулеза у пациентов данной группы являлся инфильтративный туберкулез легких (40,2 %). Выделение МБТ отмечено у 75 %. Преобладающей кожной патологией явились микозы, онихомикозы стоп – 68 % (в том числе в сочетании с отрубевидным лишаем – 1 чел., с опоясывающим герпесом – 1 чел., с экземой – 1 чел., с себорейным дерматитом – 1 чел.), из них у 79 % диагноз был подтвержден положительными данными микроскопического исследования, что соответствует данным литературы (Жарикова Н. Е. и соавт., 2002). У больных онихомикозами, микозами стоп сочетанное поражение ногтей и кожи стоп отмечено у 33,3 %, изолированное поражение ногтей стоп – у 4,6 %, изолированное поражение кожи стоп – у 62,1 %. Наиболее распространенной формой онихомикоза стоп была гипертрофическая форма с выраженным подногтевым гиперкератозом – выявлена у 16 больных, реже встречалось поражение ногтей по смешанному типу – у 9 больных. У 13 чел. ногти были изменены дистально-латерально, у 12 – тотально.

Отрубевидный лишай диагностирован у 11,3 % больных. Среди больных экземой (7,2 %) у 6 пациентов была выявлена истинная экзема (у 4 человек –

дисгидротическая, у 2 человек – пруригинозная), у 1 – микробная экзема. Псориаз диагностирован у 5,2 %. Группа вирусных дерматозов была представлена опоясывающим герпесом, который был обнаружен у 3 %, все пациенты были ВИЧ-инфицированными мужчинами. Пиодермия лица была выявлена у 1 больного (1 %) в форме стрептококкового импетиго. Среди других нозологий диагностированы ксероз кожи (2,1 %), а также крапивница, кератодермия стоп, ангулярный хейлит, витилиго, вульгарные угри, себорейный дерматит в сочетании с микозом стоп – по 1 %.

В целом, выявленные сопутствующие неспецифические кожные заболевания у большинства больных туберкулезом внутренних органов по течению, клиническим проявлениям выраженных особенностей не имели.

Во 2 группе мужчины преобладали почти в 17 раз. Наибольшее количество больных относилось к возрастной группе 50 – 59 лет (33 %). Все больные туберкулезом с выявленными лекарственными токсикодермиями отрицали факт наличия аллергических реакций в прошлом. Появление высыпаний все пациенты связывали с проводимым противотуберкулезным лечением, сроки лечения на момент обследования варьировали от 1 недели до 10 месяцев. Лекарственные токсикодермии были зарегистрированы у больных различными формами туберкулеза легких (инфильтративный туберкулез – 61,1 %, диссеминированный – 22,2 %, фиброзно-кавернозный – 8,3 %, туберкулома – 5,6 %, очаговый туберкулез – 2,8 %). Выделение МБТ было отмечено у 69,4 %. У 47 % больных лекарственными токсикодермиями была выявлена лекарственная устойчивость МБТ. У 36 % больных была сопутствующая патология в виде хронических вирусных гепатитов С, В и ВИЧ-инфекции (в том числе у 5 человек – сочетание вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции, у 7 – вирусный гепатит С, у 1 – ВИЧ-инфекция).

Большинство больных туберкулезом легких с выявленной лекарственной аллергией (41,7 %) получали противотуберкулезные препараты резервного ряда. Таким образом, выявленные лекарственные токсикодермии чаще развивались на фоне химиотерапии, предусматривающей назначение резервных противотуберкулезных препаратов, чем противотуберкулезных препаратов основного ряда ($p < 0,05$).

У 66,7 % обследованных больных лекарственными токсикодермиями кожные высыпания носили распространенный характер. У 33,3 % больных наблюдался ограниченный характер высыпаний (изолированное поражение кожи лица, спины, груди, верхних или нижних конечностей). У 72,2 % элементы сыпи были

выявлены на коже спины (изолированно или в сочетании с другими локализациями). В зависимости от клинической картина лекарственные токсикодермии были разделены на 7 форм: пятнисто-папулезные (36 %), папулезно-пустулезные (30,5 %), папулезные (13,9 %), пятнистые (5,6%), уртикартные (5,6 %), везикулезные (5,6 %) и смешанные (2,8 %) (рис.3) Зуд в области высыпаний беспокоил 39 % больных лекарственными токсикодермиями, вследствие чего формировались вторичные элементы сыпи в виде эскориаций, геморрагических корочек, вторичных пятен гиперпигментации. У остальных пациентов зуд отсутствовал или был только в первые дни заболевания.

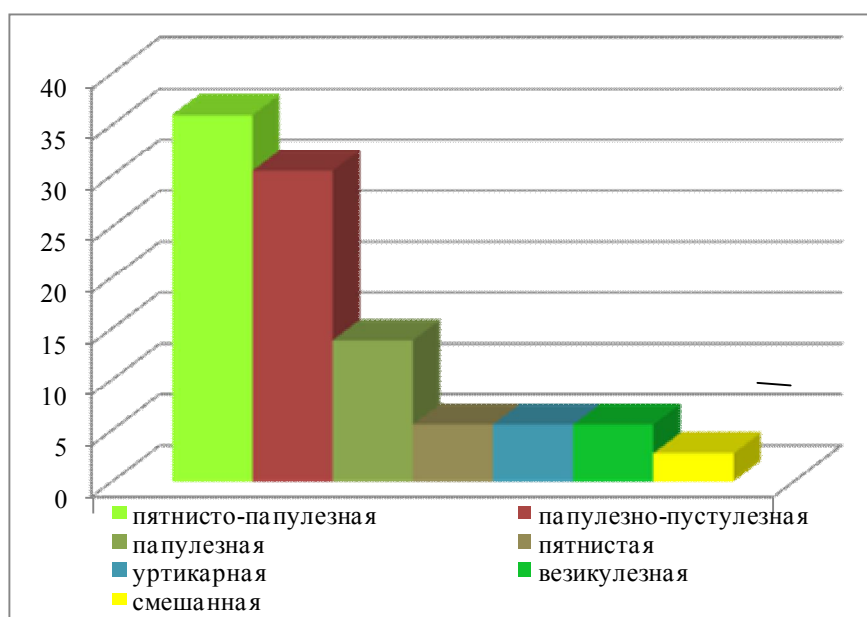


Рис. 3. Клинические формы лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом (2 группа, n = 36), %

У 72 % больных токсикодермии протекали изолированно, у 25 % – в сочетании с онихомикозами, микозами стоп. Известно, что грибковая сенсibilизация может предрасполагать к развитию гиперчувствительности к другим факторам. Сенсibilизированные к некоторым грибам лица могут оказаться чувствительными к ряду антибиотиков, что объясняется, с одной стороны, антигенным сходством продуцентов антибиотиков и возбудителей микозов, а также способностью грибов реализовывать свой эффект в виде «усиления и последующей стабилизации» иммунно-аллергического процесса, индуцированного иными факторами (инфекционными, лекарственными и др.). Следует помнить и о взаимодействии между патогенными грибами и иными микроорганизмами (МБТ и др.) (Кулага В. В., Романенко И. М., 2005). Учитывая

выявленное сочетание лекарственных токсикодермий и микозов (онихомикозов) стоп, можно предположить, что наличие сопутствующей патологии грибковой этиологии способствует развитию лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом. В связи с этим при обследовании больных с непереносимостью антибиотиков следует особое внимание обращать на наличие микоза как источника длительной сенсибилизации организма.

С целью минимизации риска развития лекарственной аллергии у больных туберкулезом было предложено назначение антигистаминных препаратов на ранних этапах химиотерапии. Учитывая результаты проведенного корреляционного анализа (рис. 4.) и литературные данные были разработаны и предложены критерии раннего назначения антигистаминных препаратов больным туберкулезом с профилактической целью:

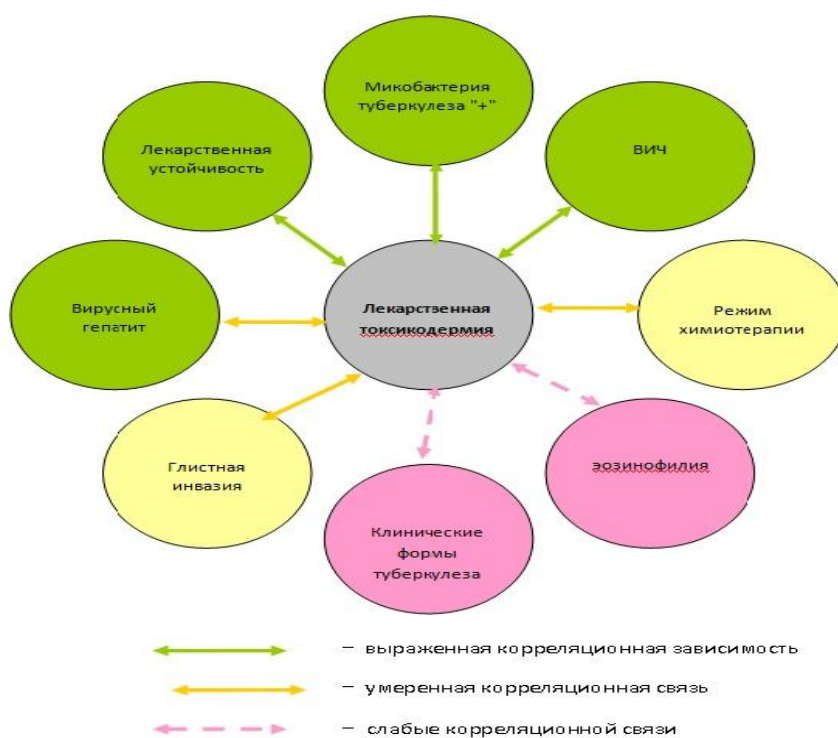


Рис. 4. Дизайн графической иллюстрации корреляционных связей между признаками в группе больных туберкулезом с лекарственными токсикодермиями

1. Отягощенный аллергологический анамнез, в том числе аллергодерматозы в анамнезе.
2. Сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.
3. Сопутствующие хронические заболевания почек.
4. Сопутствующие хронические вирусные гепатиты.

5. Сопутствующие заболевания грибковой этиологии (онихомикозы, микозы стоп и др.).
6. Сопутствующие заболевания паразитарного характера (описторхоз и др.).
7. Сопутствующие заболевания вирусной этиологии (ВИЧ-инфекция и др.);
8. Наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза.

Раннее назначение больным туберкулезом из группы риска антигистаминных препаратов I поколения привело к снижению числа случаев лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты с 14,5 % (данные осмотра 2005, 2007 гг.) до 9,8 % (данные осмотра 2010, 2011 гг.), $p < 0,05$.

Третью группу исследования составили 6 больных ТК, обследованные за период 2005 – 2010 гг.. (клинические формы: туберкулезная волчанка, индуративная эритема Базена, милиарная диссеминированная волчанка лица, скрофулодерма (2 случая) и сочетание папулонекротического туберкулеза кожи и скрофулодермы). Время от появления первых клинических симптомов до установления диагноза ТК варьировало от 7 месяцев до 25 лет. Контакт с больными туберкулезом, по данным анамнеза, ни у одного из пациентов установлен не был. У одного больного (ВИЧ-инфицированного) ТК сочетался с активным туберкулезом других органов, у остальных 5 человек туберкулез других локализаций выявлен не был, данные за перенесенный туберкулез в анамнезе отсутствовали. Клиническая картина наблюдаемых случаев туберкулеза кожи в целом соответствовала классической, но необходимо отметить некоторые нетипичные признаки, выявленные у данных пациентов: у больного индуративной эритемой Базена нехарактерными являются мужской пол пациента и локализация высыпаний не только на голенях, но и на плечах; для папулонекротического туберкулеза кожи нетипичны мужской пол больного и выраженный кожный зуд. У всех больных туберкулезом кожи реакция Манту была положительной.

Увеличение количества случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, первоначально наводит на мысль о вероятности роста и числа случаев туберкулеза кожи среди этой группы больных. По мнению ряда авторов, в ближайшем будущем можно ожидать увеличения числа больных туберкулезом кожи в связи с ростом распространенности ВИЧ-инфекции (Смит П. Ж., 2002; Fernandes, C. et al., 2004). В течение данного исследования не было выявлено доказательств этого предположения – только у одного ВИЧ-инфицированного больного туберкулезом внутренних органов из 28 был диагностирован ТК (отмеченное выше сочетание папулонекротического туберкулеза кожи и скрофулодермы). Основной же кожной патологией у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом внутренних органов

явились микозы (онихомикозы, микозы стоп и отрубевидный лишай) (42 %). Выявленной особенностью онхомикозов у данной группы больных было тотальное поражением 1-5 ногтевых пластинок обеих стоп с выраженным подногтевым гиперкератозом.

На основании полученных данных о течении, клинических характеристиках, этапах диагностики ТК можно сделать заключение, что:

- существующая в настоящее время проблема ранней диагностики ТК во многом связана с утратой базовых знаний об особенностях клинического течения и диагностики различных его форм. Для ее решения необходимо восстановление утраченных в настоящее время основ диагностики ТК, разработанных отечественной фтизиатрической школой, возвращение внимания врачей всех специальностей к данному заболеванию, а также совершенствования навыков диагностики ТК. Все это возможно при условии объединения усилий учреждений противотуберкулезной службы, общей лечебной сети и медицинских ВУЗов;

- при ТК нередко является отсутствие специфического поражения легких и других органов, а также анамнестических данных о ранее перенесенном туберкулезе или наличии контакта с больным туберкулезом, в связи с чем больные длительное время находятся вне сферы интересов фтизиатров;

- ТК нередко "маскируется" под неспецифические дерматозы, не вызывая опасений у дерматологов, несмотря на торпидное, резистентное к стандартной терапии течение, что свидетельствует об отсутствии фтизиатрической настороженности у специалистов;

- в настоящее время может отмечаться рост числа атипичных случаев ТК, особенно при его сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследования чувствительности и специфичности диаскинтеста представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты диаскинтеста

Результат диаскинтеста	Пациенты СККВД		Больные туберкулезом легких		Здоровые добровольцы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Положительный	3	15	14	70	1	5
Сомнительный	2	10	3	15	1	5
Отрицательный	15	75	3	15*	18	90*

*Примечание: $p < 0,05$.

В анамнезе все больные с кожной патологией и здоровые добровольцы отрицали наличие туберкулеза или контакт с больными туберкулезом, туберкулез при обследовании выявлен не был.

Лица с сомнительным и положительным результатом пробы (пациенты СККВД и здоровые добровольцы) прошли флюорографическое исследование сразу после проведения теста и повторно – через год. Патологии в легких выявлено не было, симптомов поражения других органов или систем не отмечено.

Таким образом, данное исследование демонстрирует высокую чувствительность диаскинтеста: только у 15 % больных туберкулезом легких были выявлены отрицательные (ложноотрицательные) результаты исследования ($p < 0,05$).

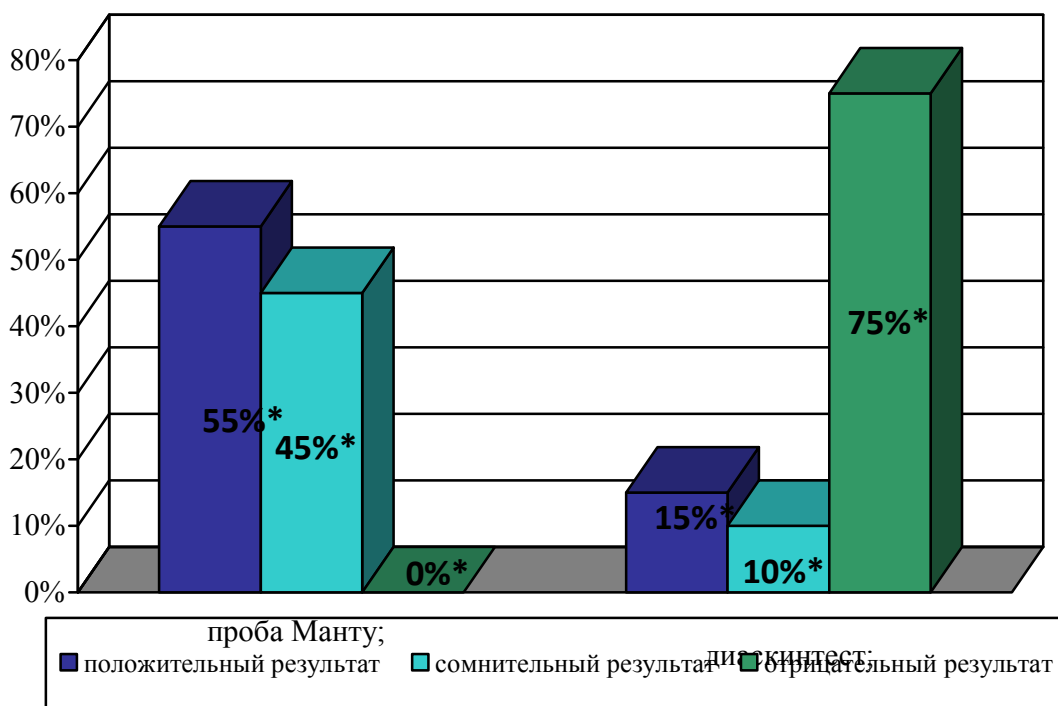
Сравнительный анализ результатов туберкулинодиагностики двух групп (табл. 2) показал, что если у здоровых лиц чаще встречается положительный результат пробы Манту (95 %), то у пациентов СККВД положительные пробы отмечены только в 55 % случаев ($p < 0,05$) (табл. 4). В анамнезе все пациенты отрицали наличие туберкулеза или контакт с больными туберкулезом, при обследовании туберкулез выявлен не был.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика результатов пробы Манту у больных с кожными высыпаниями без туберкулеза (пациенты СККВД) и здоровых добровольцев

Результат теста	Пациенты СККВД (%)	Здоровые добровольцы (%)
Положительный	55*	95*
Сомнительный	45*	5*
Отрицательный	0	0

*Примечание: $p < 0,05$.

На рис. 5 приведена сравнительная характеристика полученных результатов диаскинтеста и пробы Манту у больных с кожными высыпаниями без туберкулеза. Таким образом, только у 15 % больных с кожными высыпаниями без туберкулеза диаскинтест был положительным (ложноположительным), что в данном случае демонстрирует его достаточно высокую специфичность (в 3,5 раза выше в сравнении с пробой Манту).



*Примечание: $p < 0,05$.

Рис. 5. Сравнительная характеристика результатов пробы Манту и диаскинтеста у больных кожными заболеваниями без туберкулеза

Выявленные в данном исследовании высокие чувствительность и специфичность диаскинтеста позволяют рекомендовать его к использованию в комплексном обследовании больных с подозрением на ТК. Особенно важным это является в следующих случаях: 1) при наличии длительно сохраняющихся свищей, торпидных к проводимой неспецифической терапии; 2) при неэффективности использования топических глюкокортикостероидов в течение нескольких месяцев; 3) при проведении дифференциальной диагностики между ТК и следующими дерматозами: дискоидная красная волчанка, хроническая узловатая эритема и другие неинфекционные эритемы, акнеформные дерматозы.

ВЫВОДЫ

1. В структуре сопутствующих дерматологических заболеваний у больных туберкулезом, в т.ч. у ВИЧ-инфицированных, превалируют инфекционные дерматозы (микотической, вирусной и бактериальной этиологии), среди которых преобладающими являются онихомикозы, микозы стоп (68 % пациентов).

2. Лекарственные токсикодермии у больных туберкулезом на фоне проводимой противотуберкулезной терапии выявлены у 12,4 % пациентов и характеризуются полиморфизмом высыпаний (66,5 %), отсутствием зуда (61 %),

распространенностью (66,7 %). Преимущественной локализацией высыпаний является кожа спины (72,2 %), в т.ч. в сочетании с другими локализациями (плечи, грудь, верхние конечности, лицо).

Наличие вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, сопутствующей грибковой инфекции, лекарственной устойчивости МБТ повышают риск развития лекарственной аллергии у больных туберкулезом.

3. Профилактическое назначение антигистаминных препаратов больным туберкулезом из группы риска при проведении противотуберкулезной терапии приводит к снижению частоты развития лекарственных токсикодермий в 1,5 раза.

4. К выявленным особенностям диагностированных случаев ТК можно отнести мужской пол больных ИЭБ и папулонекротическим ТК, а также нетипичную для ИЭБ локализацию высыпаний в области верхних конечностей.

5. Показано, что диаскинтест является высокочувствительным и высокоспецифичным (в 3,5 раза в сравнении с пробой Манту) методом диагностики туберкулеза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении противотуберкулезной терапии больным туберкулезом из группы риска (наличие у больного хронических вирусных гепатитов, сопутствующих заболеваний грибковой этиологии (онихомикозы, микозы стоп), сопутствующих заболеваний паразитарного характера (описторхоз и др.), сопутствующих заболеваний вирусной этиологии (ВИЧ-инфекция), наличие лекарственной устойчивости МБТ, др.) с целью профилактики развития лекарственных токсикодермий рекомендуется раннее назначение антигистаминных препаратов 1 поколения (супрастин, тавегил).

2. При подозрении ТК наряду с гистологическим методом исследования рекомендуется использовать диаскинтест в следующих случаях:

- при наличии длительно сохраняющихся свищей, торпидных к проводимой неспецифической терапии;
- при неэффективности использования топических кортикостероидов в течение нескольких месяцев;
- при проведении дифференциальной диагностики между ТК и следующими дерматозами: дискоидная красная волчанка, хроническая узловатая эритема и другие неинфекционные эритемы, акнеформные дерматозы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Туберкулез кожи: существует ли проблема? / Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, И.В. Улитина, С.Л. Власова, **О.В. Голованова (Попик)**, С.П. Тянь, К.Ш.

Садвакасов, М.М. Цой, О.В. Адоньева // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2009. – № 1. – С. 4-5.

2. Колликувативный туберкулез кожи / Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, Ю.Е. Анциферова, И.В. Улитина, **О.В. Попик** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2011. - № 4. – С.21-23.

3. Индуративная эритема Базена / **О.В. Попик**, Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, В.И. Альбанова, Ю.Е. Анциферова, И.В. Улитина // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2012. – № 1. – С.47-49.

4. Заболеваемость микозами и лекарственные токсикодермии у больных туберкулезом легких / **О.В. Попик**, Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, И.В. Улитина // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №2. – С.103.

5. Кожная патология у больных туберкулезом легких / Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, О.В. Адоньева, **О.В. Голованова (Попик)** // Естественные науки : сб. науч. тр. Выпуск 27. – Сургут, 2007. – С.236-238.

6. Дерматологическая заболеваемость у больных легочным туберкулезом / Н.В. Кузьмина, Ю.Э. Русак, О.В. Адоньева, **О.В. Голованова (Попик)** // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тезисов. – М., 2005. – С.201.

7. Лекарственные токсикодермии у больных туберкулезом / Ю.Э. Русак, Н.В. Кузьмина, **О.В. Голованова (Попик)**, О.В. Адоньева // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии: сб. тр. научно-практической конференции. – Узбекистан, 2005. – С.257.

8. Профилактика лекарственных токсикодермий у больных туберкулезом легких / Ю.Э. Русак, **О.В. Попик**, Н.В. Кузьмина, И.В. Улитина // 6-я Научно-практическая конференция памяти профессора Машкиллейсона Асафа Львовича: сб. материалов. – М., 2010. – С.62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ИЭБ	индуративная эритема Базена
МБТ	микобактерии туберкулеза
ТК	туберкулез кожи
СККВД	Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер
СПТД	Сургутский противотуберкулезный диспансер