

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Махмудова З.П., Парпиева Н.Н., Назиров П.Х.

ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СПОНДИЛИТА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Монография

Ташкент – 2026

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ

«УТВЕРЖДАЮ»
Председатель научно-
технического совета
Министерства здравоохранения
_____ Ш.К. Атаджанов
« _____ » _____ 2026г.

Махмудова З.П., Парпиева Н.Н., Назиров П.Х.

ФАКТОРЫ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СПОНДИЛИТА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Монография

Ташкент – 2026

Основное учреждение разработчик: Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии.

Авторы:

Махмудова Зулфия Примкуловна - PhD, докторант Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А. Алимова РУз;

Парпиева Н.Н.- д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А. Алимова РУз;

Назиров Примкул Хужамович – д.м.н., профессор, руководитель отделения костно-суставного туберкулеза Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А. Алимова РУз;

Рецензенты:

- 1. Алиджанов Сарвар Кашипович** – PhD., Доцент кафедры Фтизиатрии и пульмонологии центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.
- 2. Усмонов Исомиддин Хайдарович** – д.м.н., Доцент, ведущий научный сотрудник РСНПМЦ Ф и П, заведующий отделением эндовизуальной диагностики и лечения внелегочных патологий

В монографии проведенные основные положения во фтизиатрии и фтизиоортопедом, актуальной тяжелой проблеме туберкулеза легких и осложненного специфическим спондилитом и анализ факторов риска возникновения спондилита туберкулезной этиологии у пациентов с туберкулезом легких. Монография позволяет ознакомиться организационными мероприятиями по раннему выявлению специфического спондилита у больных с туберкулезом легких, преимущественно, основанным на комплексном функциональном, клинико-иммунологическом обследовании лиц,отягощенных факторами повышенного риска развития заболевания и имеющих начальные клинические симптомы заболевания позвоночника неясной этиологии. Освещены наиболее важные факторы риска развития специфического спондилита. Подробно изложены критерии прогноза развития спондилита у больных с туберкулезом легких, использованием разработанной «прогностической матрицы» позволяет врачам общей лечебной сети, фтизиатрам и фтизиоортопедам количественно оценить вероятность развития спондилита при различных сочетаниях факторов риска. Освещены разработка прогностических критерий развития спондилита у больных туберкулезом легких, которые могут быть использованы в деятельности общей лечебной сети и выявить таких больных на раннем этапе заболевания для предотвращения необратимых осложнений. В монографии представлен алгоритм диагностики и критерии риска развития специфического спондилита у пациентов с туберкулезом легких. Подробно изложен рейтинговый алгоритм, индивидуальный подход к каждому пациенту, определены диагностические коэффициенты.

Монография предназначена для врачей всех специальностей, студентов магистратуры, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов и преподавателей кафедр фтизиатрии и пульмонологии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
 РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОПРОСОВ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА У БОЛЬНЫХ ТУ- БЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	 11
§1.1. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе туберкулезного спондилита.	11
§1.2. Современные представления об изменениях иммунного статуса у больных туберкулезным спондилитом и туберкулезом легких...	18
§1.3. Клиническая структура туберкулезного спондилита и причины их развития спондилита у больных с туберкулезом легких	23
 РАЗДЕЛ II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	 32
§2.1. Общая характеристика	32
§2.2. Методы исследования	34
2.2.1. Дизайн исследований, проведенных у обследованных боль- ных	34
2.2.2. Общеклинические исследования	35
2.2.3. Инструментальные исследования	36
2.2.4. Иммунологические методы исследования	38
2.2.5. Определение степени эндогенной интоксикации у обследо- ванных больных	
2.2.6. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных туберкулезом	
§2.3. Оценка степени иммунных нарушений и эффективности имму-	46

нокоррекции	
§2.4. Статистическая обработка результатов исследований	51
РАЗДЕЛ III. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА	52
§3.1. Клинико-анамнестические особенности течения болезни у больных туберкулезом легких и с туберкулезом легких сочетанного со спондилитом позвоночника	52
§3.2. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных туберкулезом	63
§3.3. Эндогенная интоксикация у больных туберкулезом	67
§3.4. Выявление факторов риска развития спондилита на фоне туберкулеза	70
РАЗДЕЛ IV. СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ	78
4.1. Перестройка клеточного звена иммунитета у больных	78
§4.2. Оценка степени расстройств иммунной системы	85
§4.3. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе	89
§4.4. Прогноз развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОЗ	- антиоксидатная защита
ГП	- глутатионпероксидаза
ГР	- глутатионредуктаза
ГТ	- глутатион
ДДЗ	- дегенеративно-дистрофические заболевания
ДК	- диеновый конъюгат
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
КСС	- костно-суставная система
КТ	- каталаза
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА	- малоновый диальдегид
МСМ	- молекула средней массы
НИП	- нормированный интенсивный показатель
ОЛ	- общие липиды
СОД	- супероксиддисмутаза
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
ТБ	- туберкулез
ТБЛ	- туберкулез легких
Фа ₂	- фосфолипаза
ФРИС	- формула расстройств иммунной системы
ХЛ	- люминесценция
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЭИ	- эндогенная интоксикация
RR	- relative risk (относительный риск)

РАЗДЕЛ I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВОПРОСОВ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе туберкулезного спондилита.

В начале третьего тысячелетия проблемы диагностики, лечения и профилактики туберкулеза актуальны во многих странах мира. Туберкулез - одна из самых распространенных инфекций в мире: по данным ВОЗ, к настоящему времени треть населения планеты инфицирована туберкулезом, общая численность больных превышает 20 млн, ежегодно туберкулезом заболевают 8-9 млн и умирают 3 млн человек [55]. 95% больных туберкулезом живут в развивающихся странах [142, с. 569].

Туберкулёзный спондилит (ТС) в структуре костно-суставного туберкулеза (КСТ) занимает первое место, составляя от 45,2 % до 82,4 % [60, с.12-15; 136, с. 2]. Распространённые и осложнённые формы ТС встречаются у 70% взрослых и у 100% детей [54, с. 23; 60, с. 248-347]. Это ведет к росту инвалидности, которая составляет до 85 % среди инвалидности других форм внелегочного туберкулеза (ТВЛ) [2, с. 17]. Туберкулёзный спондилит часто осложняется: неврологическими синдромами до 90,7% случаев [51, с. 15-25; 142, с. 565-567], причем в 28% с компрессией спинного мозга [141, с.11; 140, с.128], абсцессами в 62,5%-99,0%, свищами в 4,0%-18,8% [75, с. 46].

Современные представления о патогенезе туберкулеза основаны на существовании нескольких уровней взаимодействия между МБТ и макроорганизмом. Выделяют как минимум три уровня: клеточный, тканевый и системный.

На клеточном уровне наблюдают фагоцитоз МБТ макрофагами и ряд биологических процессов, следующих за ним и направленных на выживание или гибель микроорганизмов. К таким процессам относятся взаимодействия

микозидов и липоарабиноманнана микробной клетки с рецепторами макрофага, участие в нейтрализации фагоцитов мембранотоксичного комплекса МБТ— корд-фактора с сульфатидами и т.д. [144, с.6175]

На тканевом уровне формируется специфическая туберкулезная гранулема, основными элементами которой являются макрофаги, эпителиоидные клетки, клетки Лангханса, лимфоциты. Под влиянием активированных макрофагов в гранулемах вырабатывается цитокин - фактор некроза опухолей, который обеспечивает обновление клеточного состава гранулемы. Кроме этого, в гранулемах образуются флогогенные цитокины, которые обуславливают в организме больного интоксикационную реакцию. Вырабатывается также α -тumor-некротизирующий фактор кахектин, усиливающий липидную активность адипоцитов и приводящий к кахексии [60, с. 131].

По современным представлениям, воспалительный туберкулезный процесс в ЦНС возникает в связи с выходом возбудителя из небольших туберкулем, субпиаальных очагов и фокусов Рича, развившихся в результате первичной гематогенной диссеминации бактерий [85. с. 184].

Системный уровень объясняет общие причины взаимодействия инфекции с организмом. Туберкулезный очаг, например, в легких контролируется иммунной системой, а дальнейшее распространение возбудителя возможно гематогенным, лимфогенным или бронхогенным путем. Выделяют четыре стадии развития внелегочного туберкулеза: первая - первичный очаг туберкулезного воспаления в пораженном органе; вторая - начальное распространение туберкулезного процесса из первичного очага на другие отделы пораженного органа; третья — выраженное распространение (разгар) туберкулезного процесса в пораженном органе; четвертая - субтотальное или тотальное поражение органа [86, с. 178].

По данным В. Н. Лаврова (2011) больные, страдающие туберкулезным спондилитом, составляют от 53,7% до 80,7% среди инвалидов по костно-суставному туберкулезу. Туберкулезный спондилит позвоночника в настоя-

щее время остается одним из самых тяжелых калечащих ортопедических заболеваний с высоким процентом инвалидности (до 85%) [57, с. 40].

Н. А. Рогожина и соавт. (2003) выявили, что больные с впервые выявленным туберкулезом позвоночника составляют 70% случаев инвалидов I и II группы. Широкое применение при лечении спондилитов антибактериальными препаратами изменило реактивность микро- и макроорганизма, в результате чего увеличилось количество вяло протекающих, атипичных форм заболевания и, соответственно, возрос процент диагностических ошибок и осложненных форм [132, с. 12].

К. М. Зиятдинов (2009) исследовал причины поздней диагностики и типичных врачебных ошибок у 270 больных туберкулезным спондилитом. Разработал и апробировал метод раннего выявления туберкулезного спондилита, основанный на организационно-управленческих профилактических мероприятиях и методах сравнительного анализа. В результате работы выявляемость костно-суставного туберкулеза увеличилась в 1,5 раза, а число больных, нуждавшихся в дорогостоящих оперативных лечениях, уменьшилось на 66% [39, с. 36].

В связи с патоморфозом туберкулезного и неспецифического остеомиелита, нередким стало атипичное течение заболевания, клинические симптомы которого не соответствуют привычной картине туберкулезного или неспецифического спондилита. Многие авторы вообще подчеркивают, что любое воспаление кости (специфическое или неспецифическое) по существу является остеомиелитом, поскольку начинается с поражения красного костного мозга и затем распространяется на кость [107, с. 11; 89, с. 13].

Деформации грудной клетки, кифозы, образующиеся при ТС, являются одной из причин сердечно-легочных нарушений и поздней параплегии [74, с. 72-76; 129, с. 620].

В последние годы отмечается рост случаев туберкулезной инфекции и увеличение внелегочных ее проявлений, которые связывают с эпидемией СПИДа и проблемой множественной лекарственной резистентности

Micobacterium tuberculosis [107, с. 12]. В связи с чем, клиническая картина заболевания за последнее десятилетие стала более многообразной, увеличилась длительность болезни, и изменился прогноз [114, с. 118]. Диагноз «туберкулез позвоночника», как правило, основывается на комплексной оценке клинических проявлений, данных лабораторных методов и результатов лучевых исследований. Тем не менее, даже при наличии высокотехнологичных методов диагностики, туберкулезный спондилит до сих пор выявляют в 40% случаев на поздних стадиях, а распространенные и осложненные формы встречаются у 70% взрослых пациентов [36, с. 12].

По данным П. Х. Назирова (2015) схожесть клинико-рентгенологических данных этих пограничных заболеваний приводит к тому, что большинство больных с неспецифическим остеомиелитом позвоночника направляются на лечение в специализированные стационары с предварительным ошибочным диагнозом «туберкулезный спондилит». В то же время, необходимо отметить, что накопленный опыт лечения туберкулезного спондилита в противотуберкулезных стационарах может быть использован и в лечении больных с воспалительными заболеваниями позвоночника неспецифического характера [84, с. 363].

Возникает это заболевание чаще в детском возрасте, в течение первых пяти лет жизни ребенка. Однако в последнее время увеличилось число больных, впервые заболевших в пожилом возрасте. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины.

По данным П. Г. Корнева, грудной отдел позвоночника поражается в 60%, поясничный 30%, шейный и крестцовый отделы 5% случаев. Количество пораженных позвонков может быть различно, но, как правило, поражается не менее двух позвонков. В детском возрасте туберкулезный процесс в позвоночнике носит более распространенный характер, поражается 3 и более, иногда до 6 позвонков. У взрослых больных процесс носит более ограниченный характер, и чаще поражаются лишь два позвонка. В течение туберкулезного спондилита выделяют три фазы: преспондилитическую фазу - период

возникновения первичного очага, спондилитическую фазу - период прогрессирования заболевания и постспондилитическую фазу [52, с. 56].

Преспондилитическая фаза клинически проявляется неопределенными общими симптомами: недомогание, похудание, потеря аппетита, неопределенная болезненность в области позвоночника. При рентгенологическом обследовании лишь в редких случаях могут быть обнаружены изменения в теле позвонка в виде очага деструкции костной ткани с нечеткими контурами, или с достаточно четкими контурами и неясным ободком склероза вокруг [53, с. 148].

Спондилитическая фаза характеризуется явно выраженными клиническими симптомами в виде явлений интоксикации, болей, сначала неопределенных, затем четко локализованных, усиливающихся при нагрузке и надавливании на пораженные позвонки. Характерным является ограничение подвижности в пораженном отделе позвоночника и симптомы защитного напряжения мышц спины (в виде симптома «вожжей») и туловища. Характерным так же является искривление позвоночника, которое может иметь различную форму и степень выраженности. Вначале появляется лишь «пуговчатое выпячивание», а в дальнейшем - угловое искривление (гиббус) [57, с. 31].

Переход процесса с одного позвонка на другой может происходить двумя путями - внедисковым и внутридисковым. При внедисковом пути распространения первичный очаг располагается ближе к передней, боковой, реже - к задней поверхности тела позвонка. При распространении кпереди туберкулезной гранулемы наблюдается отслоение передней продольной связки, поверхностное разрушение передних поверхностей тел позвонков (поверхностный кариес) и образуется превертебральный натечный абсцесс. В задних отделах тел позвонков процесс распространяется по задней продольной связке и может вызвать осложнения в виде спинномозговых расстройств [68, с. 9].

Внутридисковый путь распространения характеризуется вовлечением в процесс межпозвонкового диска. Причем при субхондральном расположении костного очага нарушается питание диска. В нем возникают дистрофические изменения. В дальнейшем отмечается поражение туберкулезной тканью гиалиновой пластинки, пульпозного ядра и переход процесса на соседний позвонок [145, с. 47].

Н. А. Советова (2014) считает, что наиболее ранним рентгенологическим симптомом спондилитической фазы туберкулезного спондилита является снижение высоты межпозвонкового диска. Замыкательные пластинки тел позвонков представляются нечеткими, неровными, узурированными. В отдельных случаях выявляются очаги деструкции костной ткани с нечеткими, неровными контурами, содержащие несколько мелких секвестров [105, с. 45].

Остеопороз, который характерен для туберкулезного процесса вообще, при поражении позвоночника появляется поздно и выявляется с трудом. К рентгенологическим симптомам, свидетельствующим об остеопорозе, можно отнести истончение кортикального слоя и замыкательных пластинок горизонтальных площадок тел позвонков и подчеркнутость контуров тел позвонков. Нарастание деструктивных изменений в телах позвонков приводит к их компрессионному перелому. Позвонок принимает форму клина, вершина которого обращена кпереди. Тень компрессионно-измененного позвонка представляется плотной и малоструктурной. При компрессионном переломе позвонка и контактном вовлечении в процесс двух соседних позвонков возникает угловое искривление позвоночника [106, с. 120].

Натечные абсцессы являются частым спутником туберкулезного спондилита, они обнаруживаются при вскрытии у 80% умерших больных с туберкулезным спондилитом. Натечный абсцесс представляет собой активную реакцию окружающих тканей на некротические и гнойные массы. Натечный абсцесс может располагаться как на уровне очага гноеобразования, так и вдали от него, соединяясь с последним каналом. Форма натечного абсцесса раз-

лична: грушевидная, шаровидная, веретенообразная. На рентгенограммах тень натечного абсцесса гомогенная с ровными, четкими наружными контурами, чаще располагается с двух сторон от позвоночника. Наибольшая ширина его обычно располагается на уровне наиболее разрушенных позвонков. При поражении верхне-шейных позвонков натечные абсцессы локализуются в заглоточном пространстве и выявляются на боковых рентгенограммах в виде смещения кпереди воздушного столба трахеи и увеличения расстояния между задней стенкой трахеи и передней поверхностью тел позвонков [121, с. 318].

При поражении средне-грудного отдела позвоночника тень холодного натечника имеет округлую или грушевидную форму и хорошо выявляется на рентгенограммах. При локализации в верхне-грудном и нижне-грудном отделах - тень натечного абсцесса может вырисовываться в виде «полуфигуры», т. е. приближаться по форме к треугольнику, так как верхняя или нижняя часть его сливается с тенью органов шеи или органов брюшной полости. При локализации натечного абсцесса на уровне поясничных позвонков - тень его, как правило, не видна. Косвенным симптомом может являться выбухание и асимметрия наружных контуров больших поясничных мышц [123, с. 50].

Затихание процесса проявляется исчезновением клинических симптомов воспаления. Рентгенологически выявляется стабилизация костных изменений. Контур очагов деструкции становятся более четкими, а структура тел позвонков - более однородной. Намечается сращение позвонков с образованием костного блока. Тень натечного абсцесса уменьшается и становится неомогенной. На рентгенограммах появляются тени остеофитов за счет окостенения связок [59].

Для внелегочного туберкулеза научно обоснованной и практически значимой является эволюционно-патогенетическая классификация органного туберкулеза [14, с. 37; 51, с. 63]. Она отражает: 1 - определение ведущей роли первичного очага поражения, характеризующего все последующее развитие заболевания и 2 - выделение фаз и стадий, отражающих эволюцию процесса,

исходящее из первичного очага. Различают 4 стадии: 1 - возникновение очага (первичный, вторичный); 2 - прогрессирование процесса с распространением на орган; 3 - разрушение органа и утрата его функции; 4 - анатомо-функциональные последствия (сморщенная почка, разрушение тел позвонков, деформации и т.д.). Диагноз внелегочного туберкулеза формируется в следующей последовательности: локализация поражения, его форма и распространенность, стадия процесса и его фаза, осложнения. Безусловно, допускаются уточнения и добавления по всем структурным формам органного туберкулеза.

§1.2. Современные представления об изменениях иммунного статуса у больных туберкулезным спондилитом и туберкулезом легких

Организм человека высоко восприимчив к туберкулезной инфекции. Вместе с тем из массы инфицированных микобактериями людей болеют немногие. Иммунопатогенетические механизмы, приводящие к манифестации туберкулезной инфекции до настоящего времени изучены недостаточно полно и остаются актуальной задачей [13, с. 25; 118, с. 3].

Огромное число исследований посвящено изучению роли факторов неспецифической реактивности и специфического противотуберкулезного иммунитета, а также механизмов индукции различных феноменов иммунитета при туберкулезе и их взаимосвязи с резистентностью к туберкулезной инфекции. Полученные результаты позволяют сформулировать ряд общих положений. Установлено, что антигенным компонентом микобактерий, индуцирующим и обнаруживающим ГЗТ, являются белки; полисахариды и липиды таким действием не обладают. Вероятно, во всех работах, в которых сообщалось о роли в данном феномене небелковых препаратов, соответствующий эффект обусловлен присутствием примесей. Напротив, антителообразование могут стимулировать и выявлять

самые различные компоненты микобактерий [139, с. 1088; 131, с. 35]. Микобактерии обладают мощным адьювантным действием, что широко используется для усиления иммунного ответа на слабоиммуногенные антигены. Основной адьювантный эффект микобактерий осуществляется за счет гликолипидов (мурамиллипептид, димиколат трегалозы) клеточной стенки [134, с. 95]. Показано, что клеточный противотуберкулезный иммунитет, тестируемый как *in vivo* (туберкулиновые пробы), так и *in vitro* (как правило, реакция бласттрансформации), наиболее выражен в тех ситуациях, когда можно говорить о высокой (относительно) резистентности к инфекции: у иммунизированных людей и животных, на ранних стадиях вирулентной инфекции у животных и при тех моделях (например, у кроликов), когда инфекция протекает благоприятно [138, с. 177].

У человека наиболее высокий клеточный противотуберкулезный иммунитет также обнаруживается при благоприятном течении процесса, успешном его лечении и ограниченных формах заболевания. Что касается уровня антител, то такой четкой закономерности обнаружить не удастся, поскольку антитела к разным антигенам микобактерий имеют неодинаковую динамику при туберкулезном процессе, а часто природа антигена, использованного теми или иными авторами, неясна. Например, PPD (очищенный белковый дериват туберкулина) на самом деле в основном состоит из полисахаридов и полипептидов. Можно отметить также, что, вероятно, концентрация антипротеиновых антител наиболее высокая при относительно неблагоприятном течении туберкулезного процесса, а антиполисахаридных, наоборот, — при благоприятном [140, с. 128].

Установлено, что нет полного параллелизма между «общим» состоянием Т-системы иммунитета и специфическим клеточным иммунитетом, как и состоянием В-клеточного иммунитета и уровнем противотуберкулезных антител, хотя в обоих случаях отмечаются сходные тенденции в изменении соответствующих показателей. В частности, данные о количестве иммуноглобулинов при туберкулезе противоречивы, хотя

многие авторы отмечают тенденцию (часто статистически недостоверную) к увеличению уровня IgG и IgA и противотуберкулезных антител соответствующего класса при активном процессе. При наиболее тяжелом течении туберкулеза имеется подавление как Т-клеточного (вообще), так и специфического клеточного противотуберкулезного иммунитета [139, с. 1088].

Однако выраженная депрессия Т-клеточного иммунитета определяется лишь в редких случаях; при очень тяжелых распространенных формах заболевания, в ситуации, напоминающей таковую при лепроматозной лепре. Гуморальный и клеточный противотуберкулезный иммунитет часто находится как бы в конкурентных взаимоотношениях при туберкулезе, точнее, возникновение высокого антителообразования может ингибировать клеточный иммунитет - феномен иммунологического отклонения, возможно подобный иммунологическому усилению роста опухоли. Механизмы этого явления изучены недостаточно, однако, вероятно, данный феномен определяется действием Т-супрессоров [137, с. 628].

Особенно актуальным является изучение механизмов супрессии иммунного ответа при туберкулезе. И у людей, и у экспериментальных животных ареактивность (или гипореактивность) к микобактериальным антигенам ассоциируется, по-видимому, с активностью клеток-супрессоров. При этом обнаружены 2 типа супрессоров: Т-клетки — Tj+ОКТ8+ (у человека), Lyt1+2+ (у мышей) и макрофаги-супрессоры. Механизмы супрессии хорошо изучены при системном (внутривенном) введении вакцинного штамма мышам. Показано, что в разных ситуациях могут стимулироваться антигенспецифические и антигеннеспецифические механизмы супрессии, опосредованные соответствующими супрессорными медиаторами, которые влияют на синтез и рецепцию интерлейкинов (IL) [144, с. 6175]. Одним из посредников активации лимфоцитов в реакции на митогены (как специфической, так и неспецифической) является IL-2. В этом плане представляют интерес исследования Z. М. Наое и соавт. (2016). Показано, что лимфоциты больных туберкулезом

(«свежевыявленным») в ответ на стимуляцию PPD вырабатывали IL-2 на 81,2% меньше, чем лимфоциты здоровых туберкулинположительных доноров. У этих больных в 3 раза была снижена пролиферативная реакция на PPD в культурах лимфоцитов. Вместе с тем в таких культурах не содержались супрессивные факторы. Однако макрофаги были частично или полностью (у разных больных) ответственны за снижение синтеза IL-2 и бластогенеза в культурах с PPD (макрофаги больных, в частности, подавляли синтез IL-2 в культурах лимфоцитов здоровых людей) [132, с. 114].

Экзогенный IL-2 усиливает пролиферацию лимфоцитов как в присутствии PPD, так и без него. С помощью моноклональных антител было обнаружено снижение числа рецепторов для IL-2 на лимфоцитах периферической крови больных. Следовательно, в данном случае супрессорный эффект был обусловлен как действием макрофагов-супрессоров, так и снижением реакции лимфоцитов на IL-2. Все эти данные в целом свидетельствуют о том, что супрессия иммунного ответа при туберкулезе является сложным процессом, в котором участвуют макрофаги и Т-лимфоциты (вероятно, и В-лимфоциты, и иммунные комплексы), действующие в разных ситуациях на различные этапы иммуногенеза [133, с. 1748].

В защите от туберкулеза немаловажная роль, прежде всего, принадлежит естественной резистентности организма, которая обеспечивается самыми различными клеточными и гуморальными факторами, физико-химическими особенностями тканей, гиперплазией стромы и клетками лимфоидных органов, лейкоцитарной и макрофагальной реакциями, генетической устойчивостью [134, с. 193]. При проникновении микобактерий туберкулеза (МБТ) в организм главными фагоцитирующими клетками являются полиморфно-ядерные лейкоциты, моноциты и макрофаги. Нейтрофилы, обладая большим набором бактериостатических, бактерицидных веществ и ферментов, оказывают переваривающее действие на микроорганизмы. Часть МБТ погибает, но многие из них избегают действия нейтрофилов, тем не менее, рядом авторов признается значительная роль нейтрофилов в развитии протективного имму-

нитета при туберкулезе [137, с. 630]. При взаимодействии с МБТ, нейтрофилы выделяют IL-8, становясь эффекторными клетками, и стимулируют выработку макрофагами воспалительного протеина 1- α . Вслед за этим значительно возрастает активность моноклеарных фагоцитов, осуществляющих фагоцитоз, процессинг и презентацию ими антигена, а также происходит каскад цитокиновой продукции [14].

Туберкулез относится к группе хронических заболеваний, характер и патогенетические особенности которых зависят от чрезвычайной сложности взаимоотношений между макроорганизмом и микобактериями [13, с. 25].

Течение туберкулезной инфекции определяет в основном состояние иммунитета, как врожденного, так и приобретенного. Иммунная система организма объединяет множество циркулирующих в крови и оседлых клеток (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты и др.). Все эти клетки активно взаимодействуют друг с другом, препятствуя внедрению и распространению в организме чужеродных агентов. Это взаимодействие осуществляется как путем прямых контактов клеток, так и благодаря способности клеток иммунной системы и других систем организма продуцировать и выделять в окружающую среду разнообразные регуляторные эффекторные молекулы, так называемые медиаторы воспаления и иммунного ответа. Среди этих молекул ключевая роль принадлежит цитокинам [119, с. 125].

Цитокины играют значительную роль в защите организма от туберкулезной инфекции. Макрофаги и нейтрофилы, активированные микобактериями туберкулеза, начинают продуцировать значительные количества цитокинов, способных вызвать самые разные, вплоть до противоположных, эффекты в разных клетках. В первую очередь происходит индукция синтеза и секреции провоспалительных цитокинов. Но уже через сутки в очаге инфекции среди секреторных продуктов макрофагов появляются противовоспалительные цитокины. Далее на смену раннему воспалительному ответу приходит специфический иммунный ответ, и секреция цитокинов осуществляется при взаимодействии всех клеточных элементов (Т-, В-лимфоциты, НК-

клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные, эпителиальные клетки и др.). Основными цитокинпродуцирующими лимфоцитами являются Т-хелперы [119, с. 125].

В целом иммуносупрессивные цитокины (IL-10, TGF- β , IL-4), продуцируемые в зоне развития специфического воспаления, снижают интенсивность иммунных реакций. Результатом этого является ингибция избыточной воспалительной реакции и ограничение степени тканевых повреждений. С другой стороны, избыточная продукция иммуносупрессивных цитокинов может привести к недостаточному подавлению туберкулезной инфекции и диссеминации процесса [151, с. 200].

Таким образом, прогноз заболевания определяет не сам факт повышения или снижения уровня отдельных цитокинов, а соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Неконтролируемый дисбаланс в системах цитокинов и их ингибиторов является стимулом к развитию патологии. Поэтому определение уровней продукции цитокинов является важным показателем в оценке иммунного статуса и может служить существенным дополнением в понимании различных патологических состояний и методов их коррекции.

§1.3. Клиническая структура туберкулезного спондилита и причины их развития спондилита у больных с туберкулезом легких

В условиях современной эпидемиологической обстановки костно-суставной туберкулез занимает первое место в структуре заболеваемости и болезненности внелегочным туберкулезом в Республике Узбекистан [1, с. 109; 113, с. 7-9].

Костно-суставной туберкулез, как и другие локализации внелегочного туберкулеза, возникает в результате гематогенной диссеминации микобактерий туберкулеза, которая происходит либо при первичном инфицировании

организма, либо в более поздние сроки, когда его источником является активные и скрытые многолетние туберкулезные очаги, локализующиеся в том, или ином органе [3, с. 17].

Костные фокусы возникают первично в губчатом веществе костей, которые в наибольшей степени сосредоточены в телах позвонков и эпиметафизарных зонах трубчатых костей [12, с. 48].

Сложность современной диагностики и дифференцирования костно-суставного туберкулеза обуславливается рядом причин: смещением первичной заболеваемости туберкулезом в сторону старших возрастных групп, появлением монооссальных и полилокальных поражений, относительной частотой стертых и атипичных форм. Высокий уровень инфицированности туберкулезом населения в целом создает дополнительные диагностические трудности. Вместе с тем, в изменившейся экологической ситуации в патоморфозе и в патогенезе туберкулеза наряду с эндогенными факторами все большее значение приобретают и экзогенные факторы [19, с. 49].

Модель современной медицины, прежде всего экологические болезни, характеризуются тем, что они поражают не каждого индивидуума, а лишь какую-то их группу, причем есть надежда, что с помощью определенных профилактических мер можно будет значительно уменьшить число лиц, поражаемых экологическими болезнями [88, с. 144].

Известно, что экологическая ситуация, сложившиеся в зоне Приаралья, негативно сказывается на состоянии здоровья проживающего здесь населения, на развитие и течении инфекционных процессов, в частности туберкулеза [101, с. 12].

П. Х. Назировым (2000) установлено, что у больных, проживающих в экологически неблагополучных зонах (с наличием хлорорганических пестицидов в крови), туберкулезный процесс протекал тяжело и носил более распространенный характер. Со стороны периферической крови отмечалась выраженная гипохромная анемия, лейкоцитоз, лимфопения, эозинофилез с по-

вышением СОЭ, а также увеличение уровня сывороточных ферментов в крови (АСТ, АЛТ) [86, с. 178].

Особенности клинических проявлений туберкулеза костей и суставов довольно хорошо изучены Б. М. Джураевым (2000). Он установил, что у больных из северных районов Каракалпакстана по сравнению с больными из центральных и южных районов туберкулезный процесс протекал тяжелее и носил более распространенный характер. Рентгенологически у 17,5% больных из северных районов определялось поражение трех, у 12,5% - четырех и более позвонков. Такие поражения у больных центральной и южной зон наблюдались в 2,0-2,5 раза реже. У больных из северных районов сравнительно чаще имели место несостоятельности позвоночного столба, внутригрудные, забрюшинные, паравертебральные абсцессы и другие. У 47,5% больных из северных районов наблюдались спинномозговые расстройства в виде параличей и др. Этот показатель был сравнительно ниже в центральных и южных районах (соответственно 31,3% и 39,9%). Указанные изменения сочетались с выраженной анемией, лейкоцитозом, лимфопенией и повышением уровня трансаминазы в периферической крови [32, с. 62-65].

Наряду с отрицательными экологическими факторами немаловажную роль в эпидемиологии туберкулеза играет питание. Следует признать очевидное и научно обоснованной взаимосвязь неполноценного питания с высокой заболеваемостью туберкулезом, т.к. при этом тяжелом инфекционном заболевании в организме больного происходят глубокие нарушения обмена веществ, извращение клеточного метаболизма, приводящие к нарушению усвоения пищи [37, с. 35].

Одним из неблагоприятных экологических факторов, вредно влияющих на человека и животных, является фтористые соединения, выбрасываемые алюминиевыми и другими криолитовыми заводами, производящими фосфорные удобрения [38, с. 26].

Профпатологам давно известен индустриальный флюороз, который нередко приводит к очень тяжелым заболеваниям. Отмечено, что отравление

фторидами может наблюдаться не только у лиц, непосредственно контактирующими с ними, но и у лиц, не связанных с ним [52, с. 55].

Т. Т. Аллаяровым (2000) в результате многоплановых обследований населения у больных туберкулезом костей и суставов установил, что в зоне с высокой загрязненностью окружающей среды фторидами заболеваемость туберкулезом костей и суставов за 5 лет (1991-1996гг.) возросла на 19%. У больных туберкулезом костей и суставов имело место высокое содержание фторидов в крови ($0,56 \pm 0,02\%$ мг/л) и в моче ($5,28 \pm 0,26\%$ мг/л). У таких больных туберкулезный процесс в костях носил более распространенный характер и чаще сопровождался различными осложнениями, сопутствующими неспецифическими заболеваниями внутренних органов, развитием непереносимости к антибактериальным препаратам [112, с. 7-13].

Ухудшение эпидемиологической ситуации и структуры туберкулеза позвоночника привело к увеличению частоты спинальных нарушений. Спинномозговые расстройства по данным разных авторов сопровождают туберкулезный спондилит в 11-69,5% случаев [15, с. 23; 52, с. 55; 25, с. 90].

По данным П. Х. Назирова (2003), наряду с ростом заболеваемости туберкулезным спондилитом, частота поражения спинного мозга также значительно возросла. Это объясняется ухудшением клинической структуры туберкулеза позвоночника, то есть увеличением запущенных форм туберкулезного спондилита и его последствия [83, с. 72].

Наиболее частой локализацией спондилита, при которой возникает это тяжелое осложнение, является грудной отдел позвоночника. Возникновение параличей при грудной локализации заболевания обусловлено особенностями строения этого отдела, положением спинного мозга, анатомическим сужением позвоночного канала, отсутствием путей для распространения натечных абсцессов [15, с. 23; 52, с. 55; 145, с. 47].

Представления о патогенезе параличей при спондилите тесно связаны с их классификацией. Авторы различали два основных типа параличей в зависимости от сроков их появления: ранние и поздние [67, с. 54]. Представления

этих авторов о том, что почти единственной причиной поздних параличей является пахименингит и что вызываемые им спинномозговые расстройства, как правило, необратимы, являются ошибочными и подвергаются как в прошлом, так и в настоящем сомнениям [15, с. 23; 68, с. 43].

По данным А. Е. Гарбуза (1987) даже при массивном сдавлении спинного мозга проба Квикенштедта может показать полную проходимость ликворных путей, так как субарахноидальное пространство остается открытым сзади или с боку. В связи с этим не совсем правильно относить к необратимым, обусловленным поперечным миелитом и дегенеративным перерождением спинного мозга, все параличи, при которых отмечается полная или частичная проходимость ликворных путей. Прямой параллелизм между степенью блока субарахноидального пространства и тяжестью компрессионного синдрома может существовать только в случаях ранних параличей и то, очевидно, не всегда [23, с. 15].

Представления о патогенезе поздних параличей при туберкулезном спондилите тесно связаны с представлениями о причинах спинномозговых расстройств, развивающихся в активной стадии заболевания.

В настоящее время, несмотря на описанные разногласия, представления о происхождении ранних параличей при туберкулезном спондилите в основном утвердились. Главное значение отводится компрессионному синдрому. Спинной мозг сдавливается содержимым костного очага, пролабирующего в позвоночный канал и развивающимся при этом абсцессом. Наступает крово- и лимфостаз, отек и дистрофические изменения вещества спинного мозга и вместе с этим нарушение его функций [24, с. 28; 153, с. 660].

Наряду с этим, генез поздних поражений во многом остается неясным и спорным. Так, в работах многих авторов, касающихся происхождения поздних параличей при туберкулезном спондилите, существенное значение также придается сдавлению спинного мозга содержимым паравертебральных абсцессов, гноем, казеозными массами [74, с 63-69; 125, с. 28].

Какова бы ни была причина поздней параплегии, эпидуральное сдавление абсцессом или костью, перерастяжение спинного мозга, перипахименингит или фиброз, большинство исследователей выдвигают предположение, что конечным звеном в генезе дисфункции спинного мозга должно являться нарушение его васкуляризации [67, с. 54].

Следовательно, патогенез параличей, развивающихся при затихании или излечении процесса, остается переменным. Однако наиболее часто называется причиной нарушения функции спинного мозга деформация позвоночного столба. При этом, по мнению одних авторов в механизме параплегии главное значение отводится сужению позвоночного канала на протяжении патологической дислокации тел позвонков. Другие усматривают причину спинномозговых расстройств этих больных в натяжении спинного мозга. Деформация позвоночника, как причина паралича, признается только при затихшем спондилите [87, с. 260].

Туберкулез является наиболее частой причиной инфекционного поражения позвоночника и более чем в половине случаев поражает поясничные позвонки. В дебюте это проявляется болями в поясничном отделе позвоночника и часто симулирует неврологические осложнения поясничного остеохондроза, тем более что при рентгенологическом исследовании позвоночника на начальных этапах чаще всего находят признаки остеохондроза. Туберкулезный спондилит — наиболее тяжелая и частая локализация костно-суставного туберкулеза. Клиническая картина ТС, включающая гибус, натечный абсцесс и паралич ног, впервые была описана Поттом в 1779 г., поэтому туберкулезный спондилит был назван болезнью Потта, а спинальные осложнения — параплегией Пота [129, с. 615].

Поражение СМ при туберкулезном спондилите наблюдается при прогрессировании туберкулезного процесса позвоночника. Туберкулезная этиология характерна почти для 40% бактериальных спондилитов [132, с. 12]. Вследствие разрушения и смещения позвонков, развития грануляционной ткани и образования холодного абсцесса, из-за которого казеозные массы

распространяются под заднюю продольную связку позвоночника (натечник), может компримироваться спинной мозг и сосуды, его питающие. Развиваются расстройства кровообращения, эндофлебит, тромбоз, специфический васкулит и компрессионный миелит. Твердая оболочка СМ препятствует распространению туберкулезного процесса на его ткань. Лишь в очень редких случаях возможен непосредственный переход на твердую оболочку и развитие пахименингита [87, с. 260].

Клиническая картина туберкулезного спондилита складывается из следующих основных симптомов [5, с. 36; 8, с. 12; 153, с. 660]:

- признаки туберкулезной интоксикации (повышение температуры тела, слабость, потливость, похудание);
- выстояние одного из остистых отростков при осмотре позвоночника (так называемое пуговчатое выстояние);
- кифотическая деформация позвоночника с углообразным кифозом;
- появление флюктуирующих безболезненных припухлостей в области позвоночника - натечников. Кожа над ними вначале не изменена, однако затем вовлекается в воспалительный процесс;
- рентгенологические признаки: уменьшение высоты межпозвонкового диска, причем в передних отделах сдавление больше; узурирование участков позвонка (синдром «тающего сахара»); натечный абсцесс; клиновидное оседание одного или двух позвонков;
- локальные и радикулярные боли, усиливающиеся при осевой нагрузке на позвоночник, которые могут быть также следствием развития вторичного стенозирующего процесса при туберкулезе двух, трех и более позвонков;
- расстройства чувствительности, болевые точки;
- нижние спастические нарушения, сопровождающиеся в некоторых случаях тазовыми расстройствами в виде нарушения мочеиспускания и дефекации;
- параличи, парезы.

Формирования кифотической деформации наряду с высокой частотой неврологических нарушений является характерной особенностью туберкулезного спондилита [74, с. 73-79].

Резюме. С современных позиций патология туберкулезного спондилита должна рассматриваться в рамках не одной, а трех медицинских специальностей: инфекционных болезней, ортопедии (вертебрологии) и неврологии. Соответственно и оценка этой патологии должна основываться на методах, используемых в каждой из названных дисциплин, а проводимое лечение должно быть направлено на все проявления заболевания.

В последние годы во многих странах, независимо от уровня их экономического развития, отмечается увеличение заболеваемости и распространенности туберкулеза, который все чаще упоминается среди так называемых «возрождающихся» инфекций. Заметное ухудшение эпидемиологической обстановки в России и странах СНГ позволило ряду авторитетных специалистов оценить ситуацию как весьма неблагоприятную. В пенитенциарных учреждениях (ПУ) заболеваемость и смертность от туберкулеза в десятки раз превышает аналогичные показатели в общей лечебной сети, распространенность лекарственно-устойчивого полирезистентного туберкулеза в некоторых случаях превышает треть всех впервые выявленных больных, что представляет опасность для здоровья общества в целом и является важной социальной и медицинской проблемой.

Анализ литературы позволил сделать вывод о наличии таких нерешенных проблем, возникающих при диагностике спондилита позвоночника, как:

- несвоевременная и часто ошибочная диагностика, недостаточное применение современных методов обследования;
- отсутствие четких показаний к методикам оперативного лечения спондилитов с использованием фиксирующих конструкций и разработанной тактики их применения при различных формах заболевания.

Несмотря на очевидную необходимость решения данных проблем, фундаментальных исследований, посвященных этим вопросам, в доступной

нам литературе мы не встретили. Имеющиеся публикации по диагностике, дифференциальной диагностике и хирургическому лечению воспалительных заболеваний позвоночника представлены немногочисленными журнальными статьями, содержащими описание незначительного количества клинических наблюдений.

В доступной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные систематизации методов диагностики и дифференциальной диагностики спондилитов. Совершенствование и стандартизация методов диагностики и дифференциальной диагностики спондилитов на ранних этапах позволят осуществлять раннюю санацию деструктивных очагов в позвоночнике.

РАЗДЕЛ II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика

Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании - 100 больных с различными формами туберкулеза легких, из которых 45 больных туберкулезом легких сочетанного с туберкулезным спондилитом, находившихся на стационарном лечении в отделениях туберкулеза легких и костно-суставного туберкулеза Республиканского Специализированного научно-практического Медицинского Центра Фтизиатрии и Пульмонологии МЗ РУз.

Критериями включения в обследование были:

- наличие диагноза туберкулез легких различных форм, а также сочетанного с туберкулезным спондилитом;
- наличие интоксикационного синдрома;
- наличие генерализованных-полиорганных поражений.

Для адекватной оценки данных лабораторных исследований были обследованы 30 практически здоровых людей, составивших контрольную группу.

Все обследованные 100 больных были разделены на 2 группы по диагнозу (рис. 2.1):

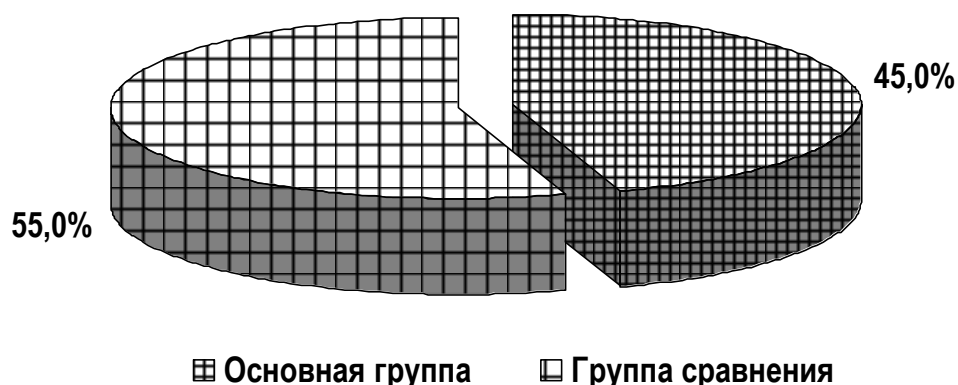


Рис. 2.1. Распределение обследованных больных по группам

- группу сравнения составили 55 (55,0%) больных туберкулезом легких;
- основную группу – 45 (45,0%) больных туберкулезом легких сочетанного со спондилитом.

Анализ обследованных больных по возрасту показал, что ТБ чаще заболевают после 30 лет до 60 лет. Средний возраст в 1 группе составил $39,2 \pm 0,7$, во 2 группе – $41,6 \pm 0,8$ года (рис. 2.2).

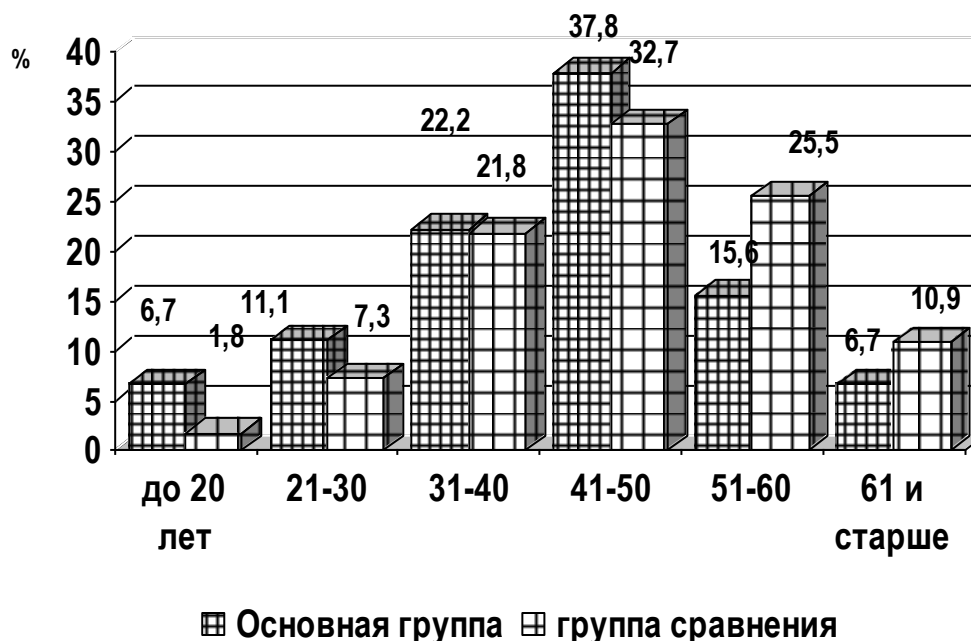


Рис. 2.2. Распределение обследованных больных по возрасту

Основная группа состояла из 20 (44,4%) мужчин и 25 (55,6%) женщин, а группа сравнения – 25 (45,5%) мужчин и 30 (54,5%) женщин (рис. 2.3).

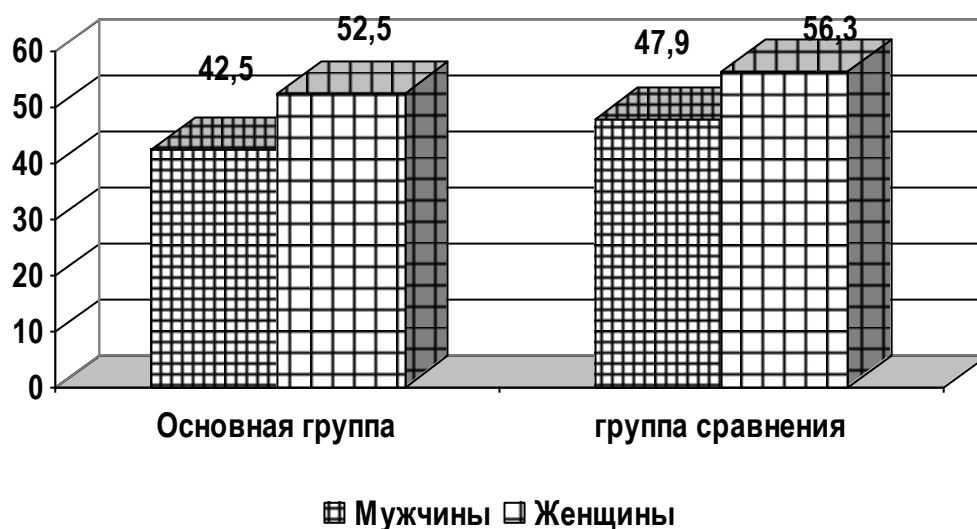


Рис. 2.3. Распределение обследованных больных по полу.

§2.2. Методы исследования

Обследованным больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование: оценка физического развития, исследование периферической крови, МРТ позвоночника, КТ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ почек, печени, а также были проведены иммунологические, бактериологические и биохимические исследования.

2.2.1. Дизайн исследований, проведенных у обследованных больных

Таблица 2.1

Дизайн исследований, проведенных у обследованных больных

Наименование исследования	Цель исследования	Материалы	Используемый метод
Общеклинические			
Гематологическое	Определение показателей периферической крови	Кровь	Общий клинический анализ крови
Исследование мочи	Определение показателей мочи	Моча	Общий клинический анализ мочи
Инструментальные			

Флюорография			
Бронхоскопия			
Рентгенологическое	Оценка состояния легких		Рентгенография легких
Лабораторные			
Вирусология		Клетки эпителия нижних носовых ходов, носоглоточные секреты и аспираты	ИФА
Иммунологические	Определение показателей общего и местного иммунитета	Сыворотка крови	Гариб Ф.Ю.
Бактериоскопическое	Определение патогенной флоры		Метод Романовского-Гимзы
Биохимическое	Определение ПОЛ-АОЗ	Сыворотка крови	Владимиров Ю.А., Арчаков А. И.
	Определение активности лизоцима слюны	Слюна	Метод В.М. Шубика

2.2.2. Общеклинические исследования

Клинические исследования: проводился ежедневный осмотр больных, регистрация и оценка особенностей клинического течения заболевания, выраженность температурной реакции, симптомов интоксикации.

Клинический анализ крови проводили всем больным в момент поступления больного и в динамике. Общий клинический анализ крови включал определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, цветового показателя, количества лейкоцитов, тромбоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы, определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и некоторых других показателей, которые были сделаны по клиническим показаниям. Гемограмма приобретала диагностическое значение в совокупности с клиническими признаками [Н. Л. Шапранова].

Общий клинический анализ мочи проводили всем больным в момент поступления в стационар и в динамике. Исследование мочи заключалось в измерении количества, определении физических свойств, химического состава, а также в изучении микроскопической картины осадка. Показатели клинического анализа мочи оценивали при совокупности с другими лабораторными данными и клиническим течением заболевания (Козловская Л.В., 1975 и Сыромятников Д.Б. (1994).

При клиническом обследовании больных спондилитом особое место занимали оценка неврологического статуса, топическая диагностика спинномозговых расстройств. Определялись степень и характер спинальных и корешковых расстройств, клинические проявления уровня поражения спинного мозга. Изучение неврологического статуса проводилось с обязательным участием невропатолога и нейрохирурга. В основу распределения больных по степени выраженности компрессии спинного мозга была положена клиническая классификация P.Stagnera (1968) с дополнительным выделением группы больных с синдромом пирамидной недостаточности и уровня поражения позвонков.

2.2.3. Инструментальные исследования

При рентгенологическом исследовании больного производились обзорная рентгенограмма легких, рентгенограммы, томография позвоночника, по показаниям – абсцессо-фистулография с контрастом (уротропин и др.). При топической диагностике спинномозговых нарушений исследовалась ликвородинамика, производилась контрастная миелография омнипаком-300.

Исследования проводили по обычной методике: рентгенограммы грудной клетки в прямой и боковой проекциях в вертикальном положении больного. При необходимости - исследования с наклоном рентгеновской трубки.

В динамике лечения, особенно в послеоперационном периоде рентгенологические исследования являлись решающим при оценке исхода хирургического лечения, его эффективности, результатов реконструкции позво-

ночника, исходов костной пластики. Эффективность декомпрессионных вмешательств на спинном мозге изучалась с помощью контрастной миелографии или компьютерной томографии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ является методом выбора при туберкулёзном спондилите, чувствительность метода достигает 96%, а специфичность – 92%. Картина экстрадурального абсцесса при этом будет в виде удлинённой формы вдавления, сигнал умеренной интенсивности на T1 и гиперинтенсный на T2 взвешенных сканах. Остеолитический процесс – гипоинтенсный сигнал T1 и очаг высокой интенсивности на T2 взвешенных сканах. Одним из методов исследования была магнитно-резонансная томография. Диагноз при помощи магнитно-резонансной томографии был установлен у 96 больных. Она выполнялась на аппаратах «Magnetom Open Viva» Siemens, Германия при следующих технических условиях: напряженность магнитного поля 0,2 Тл, шаг сканирования 4-7 мм. Исследование выполняли в режимах T1 и T2 с временными параметрами для T1 (TR=680 ms; TE=24 ms), для T2 (TR=4000 ms; TE=117 ms). В задачу МРТ в дооперационном периоде входила оценка состояния позвоночного канала и, прежде всего, выявления компримирования субарахноидального пространства, спинного мозга и его корешков.

Исследование начинали с выполнения сагиттальных срезов на уровне поврежденного отдела позвоночника с шагом сканирования 5 мм. После этого выполняли трансверзальные срезы параллельно плоскости поврежденных двигательных сегментов. Шаг трансверзального сканирования на уровне позвонков равнялся 5 мм. Использовались сагиттальные и аксиальные срезы.

С помощью магнитно-резонансной томографии получена возможность прямой визуализации мягкотканого органа (спинного мозга) без необходимости эндолумбального введения контрастного вещества, а также проведена оценка влияния на спинной мозг и корешки спинномозговых нервов окружающих патологических образований. На T1-взвешенных изображениях определялись зоны патологического снижения сигнала, сочетающиеся с

утолщением спинного мозга в этой области. Т2-томограммы выявляли изо- или гиперинтенсивные спинному мозгу участки. Использование контрастного усиления существенно повышало чувствительность и специфичность диагностики. Преимуществом МР-томографии являлось то, что при помощи этого метода мы имели возможность исследования позвоночного столба на большом протяжении.

Контрастная миелография. Топическая диагностика спинномозговых нарушений состояла из исследований: ликвородинамики, контрастной миелографией омнипаком-300.

2.2.4. Иммунологические методы исследования

Иммунный статус был изучен у 100 больных с помощью показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а именно: определение процентного содержания лимфоцитов; определение количества Т- и В-лимфоцитов; определение субпопуляции Т-лимфоцитов – Т-хелперов и Т-супрессоров; фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD25, CD95 и другие производства «Сорбент-LTD» по методу Ф. Ю. Гариба и соавт. (1988).

Оценка клеточного звена иммунитета. Мы провели комплексное изучение состояния иммунного статуса у больных туберкулезом. В комплекс исследований входило изучение общего гуморального иммунитета путем определения уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М и G и клеточного иммунитета путем определения количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций и В-лимфоцитов.

Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов А, М и G и иммуноглобулинов в составе секретов проводили методом простой радиальной иммунодиффузии по методу Mancini G et.al. (1965) с использованием стандартных моноспецифических антисывороток российского производства (НИИ микробиологии им. Н. И. Мечникова, г. Москва).

При определении общего количества Т-лимфоцитов и основных их субпопуляций, общего количества В-лимфоцитов и естественных киллеров в периферической крови был использован нами метод розеткообразования (Гариб Ф. Ю. и соавт., 1995; Залялиева М. В., 2004). Для постановки реакции розеткообразования предварительно готовили эритроцитарные диагностикумы с использованием формализированных эритроцитов человека 1(0) группы Rh+, которые нагружали моноклональными антителами с помощью 0,3%-го хлорного хрома. Для выявления Т (CD3) - лимфоцитов использовали LT3, Т-хелперов (CD4) – LT4, Т-супрессоров (CD8) – LT8, зрелых В-лимфоцитов (CD19) – LT19 и естественных киллеров (CD16) – LT16 моноклональные

Иммуноферментный метод: определение интерферона α и γ : уровень противовирусных (α -ИФН) и провоспалительных (γ -ИФН) интерферонов в сыворотке периферической крови изучены иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Определение общего IgE и аллергенспецифических IgE-антител проводили также методом иммуноферментного анализа (Овсянникова И. Г. и соавт., 1985; Гервазиева В. Б., 1987).

2.2.5. Определение степени эндогенной интоксикации у обследованных больных

С целью диагностики характера и выраженности синдрома интоксикации нами проведены динамичное исследование показателей: СМП - по методу Н. И. Габриэлян (1982), токсического фактора крови с помощью специфических антигенных биологических тестов – парameцийный тест-определение времени гибели парameций в сыворотке крови больного (Пафомов В. В. и др., 1980), также определяли циркулирующие иммунные комплексы - ЦИК (Haskova, 1978) и подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации - ЛИИ (Кальф-Калифа Я. Я., 1975).

Степень эндогенной интоксикации организма оценивали по содержанию молекул средней массы в сыворотке крови и по индексу Кальф-Калифа (лейкоцитарный индекс интоксикации - ЛИИ), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{М} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С})(\text{Пл} + 1)}{(\text{лимф.} + \text{мон.})(\text{Э} + 1)}$$

где: М - миелоциты; Ю, П и С - соответственно юные, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы; Пл - плазматические клетки; Л - лимфоциты; М-моноциты; Э - эозинофилы.

2.2.6. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных туберкулезом

Определение в сыворотке крови процессов ПОЛ по уровню МДА.

Интенсивность ХЛ изучали по методике Ю. А. Владимирова, А. И. Арчакова (1972). Кровь из кубитальной вены собирали утром. К 4,0 мл крови добавляли по 2,0 мл 0,28% раствора CaCl_2 и 0,04 мл 1% раствора гепарина, затем пробирку осторожно встряхивали и оставляли на 5 мин при комнатной температуре. Образовавшуюся суспензию эритроцитов центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, после чего убирали надосадочную жидкость, а к осадку прибавляли 18,9 мл фосфатного буфера pH 7,45 (60,0 мл KH_2PO_4 и 105 мМ KCl). Кювету с полученной суспензией помещали в измерительную камеру прибора ХЛМЦ-01 (Россия) и снимали показатели фоновой величины. Для инициации ХЛ с помощью диспенсера вводили 0,1 мл 25мМ раствора двухвалентного железа ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$). Сразу после добавления железа происходит быстрая вспышка хемилюминесценции (h), которая длится несколько секунд, ее длительность и интенсивность соответствуют концентрации гидроперекисей липидов. Далее наступает латентный период (τ), длительность которого зависит от соотношения про- и антиоксидантов в изучаемой системе. Об интенсивности ХЛ судили по величине светосуммы быстрой вспышки за единицу времени. Измерение каждого исследуемого образца проводили в двух параллельных исследованиях, затем выводили среднюю величину. Интенсивность хемилюминесценции выражали в импульсах в секунду (имп/с). Следует дополнить, что необходимыми условиями прохождения реакции являются постоянное перемешивание реакционной смеси, стационарная температура раствора, равная 37°C.

Определение МДА проводили по методу Н. А. Андреевой и соавт. (1999). К 0,3 мл мембран эритроцитов добавляли 3,0 мл 1% ортофосфорной кислоты, 1,0 мл 0,6% тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и 0,1 мл раствора сернокислого железа (28 мг $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, растворенного в 10,0 мл дистиллированной воды). Пробирки с каплеуловителями ставили в кипящую водяную баню на 1 час, затем охлаждали в холодной воде, добавляли по 4,0 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Оптическую плотность ($E_{\text{оп}}$) верхней (бутанольной) фазы измеряли против бутанола при длине волны 535 нм. Расчет содержания продуктов, реагирующих с ТБК, проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного $1,56 \cdot 10^5$ моль \cdot см $^{-1}$ по формуле:

$$A = \frac{E_{\text{оп}} \cdot 10^6 \cdot 4,0}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,3} = E_{\text{оп}} \cdot 85,47$$

где А – содержание МДА (в нмоль/л или нМ/мл), 4,0 – объем бутанольной фазы (мл), 0,3 – объем образца.

Активность СОД определяли по методу Е. Е. Дубининой и соавт. (1983).

К 2,0 мл предварительно гемолизированных и отмытых в физиологическом растворе при $t=4^{\circ}\text{C}$ эритроцитов (или КВВ) добавляли 0,6 мл этилового спирта, 0,3 мл хлороформа и 600 мг кристаллического KH_2PO_4 . Вещества, мешающие определению активности СОД, осаждали перемешиванием раствора стеклянной палочкой с последующим центрифугированием при 12000 g на центрифуге К-24 (Германия) при температуре 4°C в течение 15 мин. Образовавшийся супернатант добавляли в инкубационную смесь в количестве 0,2 мл. В состав инкубационной смеси входили 1 мкМ ЭДТА, 1 мг желатина, 0,407 мМ нитросинего тетразолия (НСТ), 1,8 мкМ феназинметасульфата (ФМС), 0,1 мл 1 мМ НАД \cdot Н. НАД \cdot Н растворяли в 1 М трис-ЭДТА, рН 8,0. Общий объем инкубационной смеси доводили до 3,0 мл фосфатным буфером (0,15 М), рН 7,8. Инкубацию осуществляли в течение 10 мин в темноте при комнатной температуре (20-22 $^{\circ}\text{C}$) в аэробных условиях. Через 10 мин изме-

ряли величину оптической плотности исследуемых проб на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАД·Н. Для расчета активности СОД вначале определяли процент торможения реакции восстановления НСТ в опытной пробе за 1 мин (Т%). Принято считать, что 50% инкубирования этой реакции соответствует одной условной единице активности СОД. По формуле $A = T\% / (100\% - T\%)$ рассчитывали величину активности фермента, внесенного в кювету, которую выражали в условных единицах, рассчитанных на 1,0 мл исследуемого биологического раствора (УЕ/мл).

Активность КТ оценивали по методу М. А. Корольюк и соавт. (1988).

К 0,1 мл эритроцитов (КВВ) прибавляли 2,0 мл 0,03% раствора перекиси водорода (H_2O_2). В холостую пробу вместо плазмы вносили 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливали через 10 мин добавлением 1,0 мл 4% молибдата аммония. Интенсивность развившейся окраски измеряли на СФ-46 при длине волны 410 нм против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода вносили 2,0 мл воды.

Активность КТ рассчитывали по формуле:

$$A = (E_{хол} - E_{оп}) \cdot V \cdot t \cdot k \text{ (мкат/л)},$$

где А – активность каталазы (мкат/л), $E_{хол}$ и $E_{оп}$ – экстинкция холостой и опытной проб, V – объем плазмы (0,1 мл), t – время инкубации 600 с, k – коэффициент молярной экстинкции $22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Активность фермента глутатионпероксидазы (ГП) определяли по методу С. Н. Власова и соавт. по накоплению глутатиона (1990).

В состав реакционной смеси входили 1,0 мл фосфатного буфера (0,3 М, рН 7,4; азид натрия 12 мМ; ЭДТА 6 мМ), 0,5 мл 2,5 мМ глутатиона восстановленного, 0,2 мл гемолизата эритроцитов, 0,5 мл 1,8 мМ H_2O_2 . Гемолизат эритроцитов готовили следующим методом: взятую утром натощак венозную кровь в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:10 центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Полученную плазму отделяли от эритроцитарной массы, оставшиеся эритроциты отмывали физиоло-

гическим раствором, помещали в морозильную камеру на 1 час, после чего эритроциты размораживали при 37°C, получая, таким образом гемолизат, который разводили дистиллятом в соотношении 1:40. Реакцию запускали добавлением H₂O₂, останавливали через 2 минуты добавлением 1,0 мл 10% ТХУК. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин определяли экстинкцию окисленного глутатиона при длине волны 260 нм на СФ-46 (Россия). Расчет производили по формуле:

$$A = \frac{E \cdot 500}{2 \cdot Hb \cdot 10^3} \text{ (мкМ GSSG/Hb/мин),}$$

где E – показатель экстинкции пробы, Hb – $4,95 \cdot 10^{-6}$ (гемоглобин определяемый цианметгемоглобиновым методом), 10^3 – объем кюветы, 2 – время реакции в минутах, 500 – объем разведения. Активность ГП выражали в нмоль НАДФ/мин/мг белка или Hb.

Метод определения фосфолипазы A₂ - установление количества отщепившейся жирной кислоты от лецитина. В качестве субстрата для определения фермента была предложена эмульсия яичного желтка, содержащая большое количество лецитина. Для устранения действия липазы мы прогревали сыворотку, при этом фосфолипаза A₂ в отличие от липазы не разрушается.

Ход реакции: сыворотку предварительно инкубировали 15 мин при температуре 60° С, затем к 1 мл 1% раствора трипсина и выдерживали 1 час при 0° С. К 1 мл инкубированной смеси добавляют 2 мл рабочего раствора субстрата и выдерживают в течение 1 ч при 37°C. Затем добавляли 1 мл раствора хлористого кальция для прекращения реакции и титрировали 0,1н NaOH в присутствии фенолфталеина. Холостой опыт: 2 мл рабочего раствора субстрата плюс 1 мл раствора хлористого кальция, плюс 1 мл сыворотки.

Расчет: $((O - XO)/XO) \times 2 \times 1 = \text{ед. фосфолипазы A}_2 \text{ в 1 мл сыворотки.}$

§2.3. Оценка степени иммунных нарушений и эффективности иммунокоррекции

Оптимальное число больных в группе. Для получения достоверных результатов клинико-иммунное исследование необходимо проводить, анализируя оптимальное количество больных. Для этого проводят предварительное ограниченное наблюдение на небольшом количестве пациентов (5-6 человек в группе), осуществляют традиционную первичную статистическую обработку полученных данных, вычисляют средние значения параметров в сравниваемых группах, определяют их стандартное отклонение. По формуле Л.Е. Холодова и В.П. Яковлева приближённо рассчитывают требуемое число больных в группах для получения объективных выводов:

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(M_1 - M_2)^2}$$

Величины M_1 и M_2 — средние значения показателей в группе, σ_1 , и σ_2 , — среднее квадратическое отклонение.

При оценке иммунного статуса производится сравнение показателей иммунограммы больного с параметрами здоровых людей. Каждая лаборатория должна иметь свой собственный контроль (норму) людей аналогичного возраста, разовых, но не профессиональных доноров, с учетом групп крови, наличия или отсутствия резус-фактора, времени года проведения исследования. При интерпретации данных иммунного обследования необходимо учитывать зависимость изменения показателей от возраста, биологических ритмов и т.д.

При анализе полученных данных следует учитывать существование связей уровня иммунной реактивности с генетическими маркерами крови у больного, например, групп крови. Выявление этих особенностей при различных заболеваниях позволяет выявить иммунокомпromетированных лиц без проведения углубленного обследования.

Рейтинговый алгоритм. С помощью коэффициента диагностической ценности или по величине степени иммунных расстройств, исследованные параметры иммунного статуса выстраиваются в порядке снижающейся зна-

чимости отличий от заданных значений. Суммировав степени иммунной недостаточности и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета, делают заключение о супрессии или стимуляции иммунного статуса.

Частотный анализ. Анализ средних величин показателей является неточным, т.к. усредняет вариации параметров отдельных лиц в группе, а они могут быть весьма различными. Суть частотного анализа заключается в определении количества пациентов, имеющих показатели определённой величины (например, содержание Т-клеток со 2-й или 3-й степенью иммунной недостаточности). Данный подход наиболее точно характеризует расстройство иммунной системы у больных в группе.

Коэффициент диагностической ценности. Вычисление коэффициента диагностической ценности по формуле А. Д. Горелика и В. А. Скрипкина (1974),

$$K_j = \frac{2 \cdot (V_1^2 - V_2^2)}{M_1 - M_2}, \text{ где}$$

V_1, V_2 - среднее значения квадратического отклонения, M_1, M_2 - средние величины показателей. Учитывая, что чем меньше величина K_j , тем в большей степени данный показатель отличается от нормы, отобрав три наиболее значимых параметра, можно определить формулу расстройств иммунной системы (Земсков А. М., Земсков В. М., 1993).

Расчет формулы расстройств иммунной системы (ФРИС) – с помощью коэффициента диагностической ценности, позволяющей с учетом средних величин параметров и их дисперсии отбирались из всех изученных параметров иммунного статуса три ведущих, наиболее отличных от уровня нормы, с указанием направления (стимуляция, снижение), степени иммунных расстройств.

У обследованных больных дополнительно была проведена оценка эффективности комплексной терапии путем определение указанной величины по формуле стимуляции иммунных показателей с учетом результатов проведенной терапии:

$$\frac{\% \text{ больных с 2-3 СИН после}}{\% \text{ больных с 2-3 СИН до}} \times 100\%$$

Если полученная величина имеет знак + и лежит в интервале от 1 до 33% - первая степень стимуляции, 34-66% - вторая, более 66% - третья.

Оценка иммуностимулирующего действия модуляторов является важной, однако её определение представляется достаточно сложным, поскольку иммунокорректоры, как правило, используют вместе с традиционными лекарственными средствами, которые тоже обуславливают определенную динамику величин иммунных параметров. У больных, получивших иммунокорректор на фоне базисного лечения, проведена оценка эффективности иммунокорректирующей терапии – способом определения собственного эффекта данного модулятора по абсолютным значениям показателей (SE) по формуле (Земсков А. М., 1994):

$$SE = \frac{P_{ис} - P_m}{P_{ис}} - \frac{P_{ис} - P_m}{P_{ис}} \cdot 100\%$$

где $P_{ис}$ - значение параметра в абсолютных величинах до начала лечения; P_m - значение параметра после традиционной терапии; P_m - значение параметра после проведения традиционного лечения иммуномодулятором.

Относительный риск (relative risk - RR).

В результате исследований специалист располагает данными по количеству заболевших в двух сравниваемых группах - в основной и контрольной. В дальнейшем проводят расчет ряда показателей для установления статистически значимой связи между причиной (фактором риска) и следствием (заболеванием). Для начала полученные результаты группируются в четырехпольной таблице (таблица «2 на 2», таблица сопряженности), представленной на в таблице 2.2.

- группа а - заболевшие, на которых воздействовал фактор риска;
- группа b - здоровые, на которых фактор риска также действовал;
- группа с - заболевшие из контрольной группы;

группа d - здоровые люди, на которых фактор риска действие не оказывал

Таблица 2.2

Макет четырехпольной таблицы для когортных исследований

Группы	Случаи болезни		всего
	есть	нет	
Основная группа (экспонированные)	a	b	a+b
Контрольная группа (не-экспонированные)	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+c+d=N

Такую таблицу заполняют только абсолютными величинами. По существующим правилам заполнения таблиц в строках указывают подлежащие (то, что подлежит сравнению). В столбцах таблицы указывают признаки, по которым в результате исследования проводят сравнение: наличие или отсутствие болезни. Заполнение таблицы завершают подсчетом сумм в столбцах и строках. Затем проводят расчет ряда показателей.

Значение относительного риска используется для оценки наличия связи между фактором риска и возникновением болезни.

Расчет относительного риска проводят по формулам

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

При относительном риске равном единице ($RR=1$) связь между фактором и болезнью отсутствует.

Ситуация, при которой относительный риск больше единицы ($RR>1$), указывает на то, что риск заболеть при наличии изучаемого фактора больше, чем при его отсутствии. Данные результаты дают основание считать изучаемый фактор вредным, который приводит к болезни, т. е. фактором риска. Если величина относительного риска меньше единицы ($RR<1$), значит, риск заболеть экспонированных лиц ниже, чем у тех, на кого изучаемый фактор не

воздействовал, следовательно, данный фактор, вероятно, оказывает благоприятное воздействие на здоровье (защитный фактор).

§2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z -критерий (Гланц) по следующей формуле:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

где $p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ сравниваемые опытные частоты, а $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ средняя частота появления признака по обеим группам.

Для количественной оценки взаимосвязи показателей исследований была проведена парная корреляция по Пирсону.

РАЗДЕЛ III. ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ СПЕЦИФИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА

§3.1. Клинико-анамнестические особенности течения болезни у больных туберкулезом легких и с туберкулезом легких сочетанного со спондилитом позвоночника

Признаки туберкулёза лёгких на ранних стадиях варьируют в зависимости от формы, стадии и локализации процесса. В 88% случаев инфекция принимает лёгочную форму.

Одной из таких сопутствующих патологий являются респираторно-вирусные инфекции. В сочетании с туберкулезом органов дыхания, частые острые респираторно-вирусные заболевания поддерживают патологический процесс, замедляют репарацию, осложняют течение туберкулеза и приводят к неблагоприятному прогнозу его развития.

Практически все обследованные группы в детстве болели различного рода детскими болезнями, а также в анамнезе неоднократно болели ОРВИ. В результате перенесенных инфекций у свыше половины больных отмечалась анемия разных степеней тяжести. Сравнительно чаще встречались ССЗ заболевания среди больных основной группы 13 (28,9%) и группы сравнения - 18 (32,7%).

Обращает на себя внимание высокий инфекционный индекс во всех обследуемых группах. Так, все больные в различные периоды жизни перенесли детские инфекции, ОРВИ, болезни органов дыхания, ЛОР-органов, заболевания почек, которые могли оказать отрицательное влияние на состояние различных систем организма, необходимых для правильного формирования здоровья человека. Причем, у большей части больных выявлялись не менее 3 из указанных заболеваний (табл. 3.1, табл 3.2)

Таблица 3.1

Перенесенные заболевания у обследованных больных

Диагнозы	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)	
	абс	%	абс	%
Детские инфекции	45	100,0	55	100,0
ОРВИ	45	100,0	55	100,0
Анемия	28	62,2	33	60,0
Сердечно-сосудистые заболевания	13	28,9	18	32,7
Заболевания ЖКТ	7	15,6	8	14,5
Вирусный гепатит	2	4,4	10	18,2*
Ожирение	4	8,9	8	14,5

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Заболевания дыхательной системы в анамнезе играли не последнюю роль в развития туберкулеза, ослабляя организм и снижая иммунорезистентность к туберкулезу легких. Заболевания дыхательной системы вносят свою лепту в сочетании с туберкулезом органов дыхания, поддерживают патологический процесс, осложняя течение туберкулеза, приводят к неблагоприятному прогнозу его развития, особенно бронхит, пневмония, плеврит.

Полученные результаты свидетельствуют, что лица, страдающие частыми респираторно-вирусными инфекциями, являются группой риска неблагоприятного развития туберкулезной инфекции.

А заболевания костно-суставной системы в основной группе встречаются гораздо чаще: в частности дегенеративно-дистрофические изменения в костно-суставной системе (КСС) в основной группе в 38 раз чаще встречается, чем в группе сравнения ($P<0,001$).

Воспалительные процессы в КСС также во 2 группе в 6,3 раза встречаются чаще, чем у больных основной группы как бы само собой разумеющееся служат причиной развития спондилита ($P<0,001$).

Индекс перенесенных заболеваний в основной группе составил 3,6, в группе сравнения – 3,0, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развития туберкулеза (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Перенесенные заболевания дыхательной и костно-суставной системы
у обследованных больных

Диагнозы	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)	
	абс	%	абс	%
Заболевание дыхательной системы				
Гайморит	9	20,0	11	20,0
Отит	5	11,1	4	7,3
Тонзиллит	38	84,4	46	83,6
Ларингит	14	31,1	18	32,7
Трахеит	15	33,3	12	21,8
Бронхит	20	44,4	27	49,1
Пневмония	19	42,2	23	41,8
Плеврит	5	11,1	14	25,5
Заболевания костно-суставной системы				
Травмы различного характера	16	29,1*	6	13,3
Дегенеративно-дистрофические изменения в КСС	38	69,1***	1	2,2
Воспалительные процессы в КСС	19	34,5***	3	6,7
Врожденные заболевания КСС	9	16,4	6	13,3

Примечание: * - различия относительно данных группы сравнения значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

В сроки до 6 месяцев в стационар обратились 31 (68,9%) больных основной группы и 21 (38,2%) – группы сравнения. Большинство больных этой группы 52,7% обратились в сроки от 6 месяцев до года (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Давность заболевания до момента первого обращения

Сроки	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		Р
	абс	%	абс	%	
До 6 мес.	31	68,9	21	38,2	<0,01
6 мес. до 1-го года	10	22,2	29	52,7	<0,01
Более 1 го года	4	8,9	5	9,1	>0,05

Показатели красной крови у больных туберкулезом существенно не менялись. Однако со стороны белой крови выявлен лейкоцитоз. При ТБЛ количество лейкоцитов превышало на 64,0% показатели у здоровых людей, а при сочетанных формах ТБЛ со спондилитом – в 2,2 раза. Лейкоцитоз характеризовался увеличением сегментоядерных нейтрофилов на 13,1% при сочетанных формах ТБЛ со спондилитом и на 10,1% с ТБЛ легких по сравнению с контрольной группой.

Кроме этого изменения состава периферической крови сопровождалось лимфоцитозом. Так при ТБЛ уровень лимфоцитов увеличивался на 6,8% в группе сравнения, а в основной группе – на 37,6% по сравнению с контрольной группой. Общепринято рассматривать эозинофилию как один из признаков аллергической реакции организма: уровень эозинофилов повысилось по сравнению со здоровыми на 55,0% и 51,5%, моноцитов - 84,4% и 62,9% соответственно по группам (табл. 3.4).

Особый интерес вызывает повышение уровня тромбоцитов, который указывает на активацию тромбогенного потенциала крови: на 20,5% у больных группы сравнения и на 25,5% - основной группы, что свидетельствует о возможности тромботических осложнений.

Таким образом, изменение физико-химических свойств крови в виде увеличения СОЭ, особенно при сочетанных формах ТБЛ со спондилитом (СОЭ увеличилось в 5,5 раза) свидетельствует о наличии специфических процессов в организме.

Таблица 3.4

Показатели периферической крови обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=55)
Гемоглобин, г/л	126,5±6,1	118,6±2,31	122,1±2,10
Эритроциты, ×10 ¹² / л	3,50±0,41	3,48±0,07	3,38±0,06
Цветовой показатель	0,94±0,05	0,94±0,02	0,95±0,01
Лейкоциты, ×10 ⁹	4,22±0,21	6,92±0,15***	8,97±0,16
п/я	1,48±0,11	1,53±0,03	1,54±0,03
с/я	58,6±2,1	66,3±1,10	60,2±1,27
Эозинофилы, %	1,69±0,08	2,62±0,05***	2,56±0,05**
Лимфоциты, ×10 ⁹	31,1±1,84	42,8±0,73	33,2±0,66
Моноциты, %	2,56±0,12	4,17±0,08***	4,72±0,09***^
Тромбоциты, ×10 ⁹	256,1±11,6	321,3±5,33***	308,5±6,53***
СОЭ, мм/ч	4,59±0,09	11,92±0,24	25,41±0,45***^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001); ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

Анализируя изменения, произошедшие в периферической крови у обследованных больных, мы видим, что изменения носят характер общего процесса, отражая его остроту, распространенность и течение, выявляют специфические его закономерности. Анализ полученных результатов биохимических показателей сыворотки крови обследованных больных показали, что у этих больных гепатобилиарная система находилась в состоянии компенсации: содержание АлАТ и АсАТ и общего билирубина мало отличались от показателей здоровых людей. Однако были отдельные больные, у которых имели место функциональные отклонения со стороны печени, не сопровождающиеся увеличением (табл. 3.5).

Лучевое исследование пораженных позвонков показало, что у больных 2 группы поражение 2 позвонков наблюдалось в 30 (31,3%) случаях. Чаще всего отмечалось поражение 3 позвонков, которое наблюдалось у 42 (43,8%) больных.

Таблица 3.5

Биохимические показатели сыворотки крови обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=55)
Билирубин, мкмоль/л	14,2±0,1	16,2±0,7***	16,4±0,6***
АЛАТ, мкмоль/л	0,33±0,02	0,43±0,02***	0,45±0,02***
АсАТ, мкмоль/л,	0,39±0,02	0,42±0,02	0,45±0,02*
Мочевина, моль/л	6,42±0,37	6,61±0,06	6,59±0,28
Креатинин, моль/л	0,58±0,03	0,91±0,08***	0,88±0,04***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Наиболее реже встречались поражение четырех позвонков, у 17 (17,7%), и у 9 (9,4%) больных отмечалось поражение четырех и более позвонков (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Число пораженных позвонков у обследованных больных с туберкулезом позвоночника

Количество	Основная группа (n=45)	
	абс	%
Поражение двух позвонков	30	31,3
Поражение трех позвонков	42	43,8
Поражение четырех позвонков	17	17,7
Поражение четырех и более	9	9,4

Рентген, КТ и МРТ данные больных позволило нам определить уровень поражения позвонков. Так, поражение грудного отдела позвоночника наблюдалось чаще, чем другие локализации, и составило 34 (35,4%) больных, затем следующие место занял поражение поясничных отделов позвонков, которое составил 27 (28,1%). После поражения грудных и поясничных отделов позвонков, у 21 (21,9%) больных установили поражения грудо-поясничных позвонков, а поражение пояснично-крестцовых позвон-

ков наблюдалось у 11 (11,5%) больных. Поражение шейных отделов позвонков наблюдалось гораздо реже, а именно в 2 (2,1%) случаев.

Таблица 3.7

Локализация специфического процесса в позвоночнике

Показатели	Основная группа (n=45)	
	абс	%
Шейный отдел позвоночника	2	2,1
Грудной отдел	34	35,4
Грудо-поясничный	21	21,9
Поясничный	27	28,1
Пояснично-крестцовый	11	11,5
Крестцовый	1	1,0

Следовательно, нестабильность позвоночного столба установлена у 30 (66,7%) больных. Ограничение подвижности позвоночника имело место у 18 (40,0%) больных, которое сопровождалось выраженным болевым симптомом, даже при небольшой нагрузке. Боли в покое встречались у 22 (48,9%) больных, а у 44 (97,8%) больных боли отмечались при нагрузке различного характера. Наличие паравертебральных абсцессов, на фоне выраженной интоксикации и нарушение функции паренхиматозных органов усиливает деструкцию костной ткани [87].

К ним относятся, прежде всего, нагноительный процесс большой продолжительности в виде холодных абсцессов и свищей, которые на фоне выраженной интоксикации и нарушения функции паренхиматозных органов усиливает деструкцию костей и др.

Паравертебральные грудные абсцессы отмечались у 40 (88,9%) больных, а псоас абсцессы - у 25 (56,6%) больных. Свищевые формы процесса наблюдались у 7 (15,6%) больных. Прогрессирование деструктивных изменений в телах пораженных позвонков на фоне паравертебральных абсцессов

и эпидуритов приводит к компрессии спинного мозга, особенно на отдаленных этапах развития туберкулезного процесса.

Следовательно, быстро распространяющийся процесс сопровождается обильным распадом и обширными некрозами костного вещества с секвестрацией, вследствие чего пораженное тело позвонка сдавливается и разрушается на довольно ранних стадиях процесса.

Более того, выраженное разрушение тел позвонков у больных с распространенным костным процессом приводили к полному разрушению хрящевого диска, ведущему к точке, определяемой на рентгенограммах деформации позвоночного столба, т.е. образуется типичный угловой горб.

У обследованных нами 8 (17,6%) больных угол кифоза составлял менее 120 °, а у 12 (26,7%) более 120 ° (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Частота и характер осложнений туберкулеза позвоночника

Характер осложнений	Основная группа (n=45)	
	абс	%
Болезненность в покое	22	48,9
Болезненность при нагрузке	44	97,8
Горб: угол менее 120°	8	17,8
Горб: угол более 120°	12	26,7
Нестабильность	30	66,7
Ограничение подвижности	18	40,0
Грудные паравертебральные абсцессы	40	88,9
Псоас абсцессы	25	55,6
Пресакральные абсцессы	11	24,4
Свищи	7	15,6

Легкий спастический парапарез по типу пирамидной недостаточности наблюдался у 11 (24,4%), средний спастический парапарез - у 15 (33,3%), глубокий спастический парапарез – у 8 (17,8%), нижняя спастическая парап-

легия - у 4 (8,9%) и вялые спинномозговые расстройства наблюдались у 7 (15,6%) больных (табл. 3.9).

Таблица 3.9

Частота и характер спинномозговых расстройств у больных с туберкулезом позвоночника

	Основная группа (n=45)	
	абс	%
Легкий спастический парапарез	11	24,4
Средний спастический парапарез	15	33,3
Глубокий спастический парапарез	8	17,8
Нижняя спастическая параплегия	4	8,9
Вялые спинномозговые расстройства	7	15,6

Тяжесть спинномозговых нарушений определяется наличием нарушений функции тазовых органов. Нарушение функции тазовых органов отмечалось у 23 (51,1%) больных. Частичная задержка мочеиспускания имело место соответственно у 26 (57,8%), императивность позывов, чередующаяся с задержкой у 10 (22,2%), парадоксальное мочеиспускание отмечалось соответственно у 2 (4,4%) больных.

На основании проведенного анализа рентгенограмм и КТ и МРТ позвоночника при туберкулезном спондилите по характеру деструкции выделены 3 основных вида:

- очаговая деструкция в телах позвонков;
- образование межтеловой костной каверны с секвестрами или казеозными массами, периферические отделы тел при этом сохранены и образуют своеобразную «костную коробку» вокруг полости деструкции;
- плоскостная контактная деструкция, когда смежные отделы тел разрушены равномерно по всей площади. По глубине деструкции тел выделено 4 варианта разрушения позвонков:

- тела позвонков разрушены поверхностно и до 1/3 высоты;
- тела позвонков разрушены на 1/2 или 2/3 высоты (встречался наиболее часто);
- субтотальное и тотальное разрушение позвонков;
- деструкция по типу кариеса.

При вовлечении в процесс большого числа позвонков наблюдалось сочетание видов и вариантов деструкции. В редких случаях атипичного течения туберкулезного спондилита характер деструкции не укладывался в указанные виды. Костную компрессию спинного мозга и эпидуральный абсцесс по обзорным рентгенограммам и КТ без контрастирования дурального мешка можно было предположить при выявлении обызвествленных казеозных масс и секвестров в просвете позвоночного канала только в 31,8% случаев. В остальных случаях достоверно оценить уровень, степень и протяженность компрессии без контрастирования дурального мешка было невозможно. На контрастных миелограммах наличие эпидурального абсцесса определялось по компрессии, которую абсцесс оказывал на контрастированные оболочки спинного мозга, образуя на их фоне дефекты наполнения либо вызывая блок ликворных путей. Дуральный мешок на уровне компрессии повторял форму кифотической деформации позвоночного канала, отклонялся и смешался назад в результате давления извне, насколько позволяло резервное пространство позвоночного канала. Полный блок ликворных путей свидетельствовал о выраженных патологических проявлениях туберкулезного спондилита. На КМГ в сагиттальной проекции нами выделено 4 варианта компрессии дурального мешка при эволютивных формах туберкулезного спондилита:

- локальная или протяженная компрессия дурального мешка абсцессом с визуализацией контура и протяженности абсцесса 20 (44,4%);
- локальная костная компрессия остатком тела позвонка 11 (11,5%);

- неравномерное контрастирование дурального мешка, когда на уровне компрессии контур его не прослеживался, но на фронтальных миелограммах определялось контрастное средство выше и ниже компрессии 3 (3,1%);
- полный блок ликворных путей, остановка контрастного вещества 9 (20,0%);

У 2 (2,1%) больных наблюдалось смешанная костная компрессия дурального мешка с компрессией эпидуральным абсцессом. Остановка контрастного вещества при полном блоке ликворных путей была либо постепенной по вогнутой дуге, которая огибала и подчеркивала нижний полюс абсцесса, либо наблюдался резкий «обрыв» контрастированного участка дурального мешка. Полный блок ликворных путей с резкой поперечной остановкой контрастного вещества, по нашему мнению, связан либо с высоким давлением в эпидуральном абсцессе, либо с вовлечением в воспалительный процесс оболочек спинного мозга. Анализ нашего материала показал, что процент ошибочной трактовки результатов лучевого обследования туберкулезного спондилита на начальных этапах все еще велик, преобладает поздняя диагностика туберкулезного спондилита. В 14 (31,1%) случаев процесс был выявлен в период разгара спондилитической фазы, в 15 (33,3%) на фоне развившихся неврологических расстройств. Наиболее часто в процесс были вовлечены 2–3–4–5–6 позвонки. Инфильтрация в позвоночном канале выявлялась у 19 (42,8%) больных. На рентгенограммах абсцессы хорошо выявлялись в грудном отделе позвоночника, где они видны на фоне воздушной легочной ткани.

Забрюшинные абсцессы выявлялись по косвенному признаку расширения контуров *m. iliopsoas major*, когда достигали значительных размеров. Невозможно было увидеть абсцесс мягких тканей спины и небольшие паравертебральные абсцессы в поясничном отделе позвоночника. Контур абсцессов и их соотношения с окружающими органами на рентгенограммах и томограммах удавалось определить не всегда. КТ и МРТ в равной степени хорошо выявляли абсцессы, их камеры, соотношения

с позвонками и окружающими органами и тканями, особенно после внутреннего контрастирования. На ранней стадии формирования абсцесса отмечалась инфильтрация жировой прослойки вокруг тела позвонка.

Преимущество МРТ - возможность многопроекционного исследования, что позволяло выявить соотношения абсцессов не только с окружающими тканями, но и связь их между собой. Комплексная оценка изменений костной структуры, выявляемых на рентгеномограммах и КТ, и патологических изменений сигнала на МРТ, давала представление о морфологических изменениях в позвоночнике и о фазе туберкулезного спондилита.

§3.2. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у обследованных больных туберкулезом

У больных туберкулезом в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, во всех группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза.

Актуальность проблемы туберкулезом определяется значительной частотой возникновения и осложнениями. Доказано, что туберкулез оказывает неблагоприятный эффект на системы организма и является мощным фактором активации окислительных процессов, главным проявлением которых являются эндотелиальная дисфункция.

Главным механизмом антиоксидантной защиты в естественных условиях является фермент супероксиддисмутаза (СОД), оксидность которой позволяет инактивировать свободные радикалы в месте образования, не допуская их диффузии. Действительно, огромное число данных показывает, что СОД – важная компонента антиоксидантной защиты человека []. СОД содержат металлы, необходимые для их каталитической функции - медь и цинк.

При туберкулезе в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать

унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, в обеих группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза. Для оценки состояния нарушений про- и антиоксидантного гомеостаза были изучены их показатели у больных туберкулезом (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Характеристика показателей про- и антиоксидантной системы больных

Показатели		КГ (n=20)	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=55)
ПОЛ	ХЛ, имп/с	57,79±1,42	122,48±1,29***	124,80±0,61***
	МДА, нмоль/л	14,58±1,51	50,57±0,59***	51,30±0,47***
	Общие липиды, г/л	16,19±1,18	29,12±0,47***	30,22±0,35***
	ФА ₂ , нмоль/мин/мг	4,89±0,28	8,10±0,05***	8,32±0,07***^
АОЗ	СОД УЕ/мл	98,50±0,27	53,18±0,33***	52,23±0,19***^
	КТ, мкат/л	72,02±0,05	38,81±0,32***	37,41±0,20***^^
	ГП, мкмоль/л	774,5±11,24	1226,7±2,03***	1215,3±1,92***^^
	ГР, мкмоль/л	4,52±0,13	8,35±0,07***	8,43±0,07***
	ГТ, мкмоль/мин/мг	2,55±0,18	5,42±0,38***	5,49±0,40***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** - P<0,001); ^ - различия относительно данных группы сравнения значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

Интенсивность ХЛ возрастает в среднем в 1,85 раза по сравнению с контролем, также значительно в 2,4 раза увеличивается МДА, чуть меньше в 1,9 раза возрастает уровень ПГЭ и в 1,7 раза возрастает активность фосфолипазы А₂.

Фосфолипаза А₂ участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном счете функциональное состояние клетки.

Продукты фосфолипазной реакции - лизофосфатидилхолин и жирные кислоты - являются мощными эффекторами мембранных процессов. Кроме того, фосфолипаза А₂ выполняет ключевую роль в биосинтезе простагландинов,

лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Одним из ранних этапов патологического процесса является нарушение структуры и функции мембранных комплексов клетки. Механизмы повреждения мембран клетки различны, причем один из главных путей - ферментативный (фосфолипаза A_2 расщепляет сложноэфирную связь в молекуле фосфоглицерида — основного липидного компонента мембран клетки).

Таким образом, в основе эндотелиальной дисфункции лежит каскад патохимических реакций, обусловленных активизацией фосфолипазы A_2 и соответственно усилением синтеза биологических активных веществ, причем активность фосфолипазы A_2 может служить тонким диагностическим и прогностическим маркером состояния патологического объекта.

На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ (интенсивности ХЛ, содержания МДА, уровня ПГЭ, активности FA_2), отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.

При этом уменьшается активность СОД в 1,7 раза у больных обеих групп, КТ в 1,9 раза, ГП – в 1,5 раза, а ГР увеличился в 1,3 раза и ГТ в 2,1 раза.

Следует полагать, что интенсификация ПОЛ в данном случае могла быть обусловлена двумя основными факторами. В первую очередь, высокая интенсивность ПОЛ могла быть связана с высокой активностью фосфолипазы A_2 , основным субстратом окисления которой служат полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидного матрикса мембран клеток, которые в результате разрыва двойных связей и отрыва от фосфатидной головки превращаются в источник свободнорадикального окисления. Образующиеся свободные радикалы в мембранах клеток в дальнейшем поступают в кровоток, что регистрируется увеличением интенсивности сверхслабого свечения и содержания конечного продукта липопероксидации - МДА. Интенсификация процессов ПОЛ, сопровождающая процессы биodeградации фосфолипидов является одним из основных факторов нарушения функционирования мембранных белков, в том числе ионных каналов, приводящих к дисбалансу со-

держания ионов K^+ и Ca^{2+} в клетке, что, как известно, в конечном счете, ведет к деструктуризации клеточных мембран и увеличению их проницаемости с последующим некрозом. Важным показателем нарушения стабильности мембранных структур является ПГЭ, который у больных 1 и 2 групп до проводимого лечения был существенно повышен. Вторым, не менее важным фактором интенсификации ПОЛ у больных с туберкулезом было выраженное снижение активности ферментов АОЗ - СОД, КТ и ГП.

Очевидно, в ответ на подавление активности ГП происходило увеличение активности остальных ферментов глутатионзависимой системы - ГТ и ГР, что следует рассматривать как адаптивный механизм поддержания нормального уровня глутатиона, усиленно расходуемого в мембранных структурах на функционирование ГП. Высокий уровень ГТ - фермента, участвующего в процессах детоксикации продуктов нарушенного метаболизма и ПОЛ тоже мог быть обусловлен активацией ГР, служащей основным поставщиком глутатиона для ГП и ГТ. Дисбаланс активности ферментов глутатионзависимой системы окисления может явиться важным фактором накопления цитотоксических продуктов обмена, влияющих на генетический аппарат клеток, приводя к различным мутациям.

§3.3. Эндогенная интоксикация у больных туберкулезом

При благоприятном течении выявленные изменения в лейкограмме регрессируют, снижение общего числа лейкоцитов с увеличением процентного содержания нейтрофильных форм свидетельствует об увеличенном потреблении лейкоцитов в очагах повреждения и неблагоприятном прогнозе.

Сопоставительный анализ интегральных индексов клеточной реактивности крови у послеоперационных больных выявляет выраженные изменения показателей до начала лечения и в динамике наблюдения. Развитие туберкулеза сопровождается увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ по Кальф-Калифу), инициацией процессов неспецифической защиты и реак-

ций гиперчувствительности немедленного типа, что характеризуется понижением уровня гематологического индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов. Биохимические сдвиги в организме больных, сопровождающиеся развитием синдрома эндогенной интоксикации, обуславливают преобладание в гемограмме популяции клеток неспецифической защиты над клеточным составом специфической защиты организма и сложное нарушение микрофагально-макрофагальной системы.

В оценке состояния больных туберкулезом существенное значение имеет системный анализ соотношения клеточных элементов лейкоцитарной формулы крови. Данному положению соответствуют лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Повышение ЛИИ связано с исчезновением эозинофилов, снижением числа лимфоцитов и моноцитов, появлением плазматических клеток. Учитывая дезинтоксикационную направленность эозинофильных лейкоцитов можно предположить, что они вносят значимый вклад в местные реактивные процессы. Уменьшение числа моноцитов и лимфоцитов можно расценивать как угнетение иммуно-защитных сил, а появление в крови молодых и незрелых форм свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов, обеспечивающих дезактивацию токсинов из организма. Уровень значений параметрического теста в среднем у больных 1 группы уменьшился на 16,0%, у больных 2 группы на 12,0%, показатель ЛИИ – у больных 1 группы увеличился в 8,8 раз, а у больных 2 группы в 9,2 раза.

Повышение уровня МСМ в крови обусловлено нарушением их элиминации из организма, усилением образования в тканях, либо сочетанием обоих механизмов. Отмечается, что эндотоксемия различного генеза сопровождается увеличением концентрации МСМ, при этом уровень МСМ коррелирует с тяжестью состояния больных и может служить показателем степени интоксикации. В наших исследованиях МСМ увеличился в 6,6 и 6,4 раза, мочевины – в 2,2 и 2,0 раза соответственно по группам (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Показатели эндогенной интоксикации наблюдаемых больных

Показатели	Контроль- ная группа	Основная группа (n=45)	Группа сравне- ния (n=55)
Парацетимольный тест, мин	18,2±0,46	15,1±0,47	15,6±0,37^^
ЛИИ	0,85±0,02	7,7±0,24***	7,7±0,18***
МСМ	0,26±0,01	1,63±0,05***	1,55±0,03***
Мочевина	6,2±0,19	13,8±0,45***	12,5±0,29***^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$; ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^^ - $P < 0,01$)

Это у больных сопровождалось нарушением гемодинамики и обменных процессов в организме, что свидетельствовало о нарастании эндогенной интоксикации.

Учитывая, что изменения происходящие в про- и антиоксидантной системе в мембранах эритроцитов, которые вполне естественно влекут за собой изменения во всем организме был проведен корреляционный анализ между показателями про- и антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации. Данные таблицы 3.12 демонстрируют наличие прямой и обратной связи, в основном средней силы. Практически почти все данные обладают достаточно высокой степенью достоверности ($P < 0,01-0,001$).

Но нельзя подходить к интерпретации этих связей однозначно, необходимо учитывать ее в купе с другими показателями (табл. 3.12).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что факторами, приводящими к развитию мембранодестабилизирующих процессов, является активация свободно-радикального окисления мембранных липидов, которому может способствовать дефицит антиоксидантной защиты. Результаты полученных исследований могут служить показанием для назначения антиоксидантной и мембраностабилизирующей терапии, являющейся элементом антирадикальной защиты клетки и способствующей восстановлению поврежденных цитомембран (табл. 3.12)

Таблица 3.12

**Корреляционные связи между показателями про- и антиоксидантного
системы и эндогенной интоксикации**

Показатели	ХЛ	МДА	ОЛ	ФА ₂	СОД	КТ	ГП	ГР
	1 группа							
ПТ	0,57	-0,42	0,49	-0,46	-0,49	-0,41	-0,58	0,49
ЛИИ	0,41	-0,46	-0,48	0,52	0,58	0,42	0,43	-0,45
МСМ	-0,41	-0,41	0,43	-0,57	0,53	-0,55	-0,48	0,51
Мочевина	0,48	0,40	0,42	-0,56	-0,53	0,40	-0,52	0,47
	2 группа							
ПТ	-0,41	-0,46	0,56	-0,59	-0,53	0,41	-0,53	-0,41
ЛИИ	0,58	0,63	0,45	-0,41	-0,46	0,53	0,55	0,44
МСМ	-0,56	0,58	-0,41	0,51	0,50	0,52	-0,43	0,40
Мочевина	0,59	0,63	0,45	-0,41	-0,46	0,53	0,55	0,44

§3.4. Выявление факторов риска развития спондилита на фоне туберкулеза

Основной задачей на 1 этапе исследований было выявление факторов риска развития спондилита на фоне туберкулеза легких и их оценке, на 2 этапе - его прогнозирование.

Нами был рассчитан относительный риск развития спондилита на каждый показатель состояния обследуемых больных. Ситуация, при которой относительный риск больше ($RR > 1$), указывает на то, что риск заболеть при изучаемом факторе больше чем при его отсутствии. При относительном риске равном единице ($RR = 1$) связь между фактором и болезнью отсутствует. Из больных группы сравнения с туберкулезом легких, большинство 46 (83,6%) госпитализировано по неотложным показаниям. Однако у всех из

них выявлены респираторные жалобы, длительность которых колебалась от месяца до года.

При поступлении на повышение температуры тела до 38–39°C предъявляли жалобы 17 (30,9%), на субфебрильную - 21 (37,2%) больных, так как наиболее характерным является нарушение терморегуляции в виде субфебрильной температуры, с подъемом во второй половине дня или поздним вечером.

Таблица 3.13

Жалобы, предъявляемые обследованными больными

Факторы риска	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		P	RR
	абс	%	абс	%		
Кашель сухой	12	26,7	3	5,5	<0,001	4,89
К-ль с выделением мокроты	31	68,9	21	38,2	<0,001	1,80
Одышка	28	62,2	33	60,0	<0,05	1,51
Повышенная температура	12	26,7	17	30,9	<0,001	1,94
Субфебрильная температура	33	73,3	21	38,2	<0,001	2,92
Снижение аппетита	26	57,8	22	40,0	<0,05	1,44
Снижение массы тела	21	46,7	18	32,7	<0,05	1,43
Общая слабость	45	100,0	35	63,6	<0,001	1,54
Раздражительность	34	75,6	29	52,7	<0,001	1,43
Головные боли	18	40,0	12	21,8	<0,05	1,83
Кровохарканье	10	22,2	2	3,6	<0,01	6,11
Выделения из носа	9	20,0	2	3,6	<0,01	5,50

Больные жаловались также на кашель – 24 (43,6%) (P<0,01) (в т.ч. с выделением мокроты – у 21 (38,2%) или сухой – у 3 (5,5%)), на одышку 33 (60,0%) и 2 (3,6%) больных – на кровохарканье.

У больных основной группы, острое начало заболевания отмечено у 21 (46,7%): повышение температуры тела до 38–39°C имело место у 12 (26,7%)

относительный риск развития спондилита ($RR=1,94$), субфебрилитет 33 (73,3%) ($RR=2,92$), кашель – 43 (95,6%) ($P<0,01$) (в т.ч. с выделением мокроты – у 31 (68,9%) ($RR>1,80$) или сухой – у 12 (26,7%) ($RR=4,89$)), что свидетельствует, что у больного с сухим кашлем высокий риск развития спондилита. Одышка отмечалась у 28 (62,2%) с относительным риском ($RR>1,51$).

У 10 больных - 22,2% ($RR>6,61$) одним из начальных проявлений заболевания было кровохарканье, обусловленное перифокальным воспалением вокруг очагов и/или их распадом и формированием небольших каверн. Наличие этих признаков в различных сочетаниях, нарастание симптоматики, а также остро возникшее кровохарканье послужило поводом для госпитализации.

24 (53,3%) больных указывали на постепенное начало заболевания в виде появления (или усиления) респираторной симптоматики в сочетании с астеническими симптомами. Характерна жалоба на быструю утомляемость, снижение трудоспособности, раздражительность, плохой сон. Больные отмечают снижение аппетита ($RR=1,44$), снижение массы тела ($RR=1,43$), общую слабость ($RR=1,54$), раздражительность ($RR=1,43$).

Больные с острым началом заболевания обращались к врачу в течение нескольких дней от момента появления первых признаков из-за неэффективности лечения или ухудшения состояния, в то время как пациенты с постепенным развитием болезни до обращения к врачу отмечали наличие жалоб в различных сочетаниях от месяца до года (табл. 3.13).

Таблица 3.14

Сопутствующие заболевания у обследованных больных

Заболевания	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		P	RR
	абс	%	абс	%		
ВИЧ	3	6,7	1	1,8	$>0,05$	3,67
Заболевания ССС	18	40,0	5	9,1	$<0,01$	4,40
ЖКТ патология	19	42,2	4	7,3	$<0,001$	5,81

Урогенитальные	27	60,0	6	10,9	<0,001	5,50
Патология гепатобиллиарной системы	8	17,8	18	32,7	>0,05	0,54
Анемия	19	42,2	52	94,5	<0,001	0,45
Патология щитовидной железы	9	20,0	1	1,8	<0,01	11,00
ДДЗ позвоночника с вовлечением спинного мозга	38	84,4	1	1,8	<0,001	46,44
Боли неясного генеза	17	37,8	3	5,5	<0,001	6,93
Патологические переломы позвоночника	11	24,4	1	1,8	<0,001	13,44
Радикулярный синдром	41	91,1	8	14,5	<0,001	7,86
Миелиты	1	2,2	7	12,7	<0,05	0,17

Как известно, сопутствующие заболевания отягощают течение основного заболевания и усложняют его лечение. Такое тяжелое заболевание как ВИЧ был обнаружен у 3 (6,7%) больных основной группы и у 1 (1,8%) группы сравнения и имеет достаточно высокий относительный риск ($RR=4.40$). И как видно из таблицы 3.14 такие заболевания как: заболевания ССС, ЖКТ патология, урогенитальные, щитовидной железы имеют высокий риск развития спондилита у больных с туберкулезом легких.

Практически все виды заболеваний связанных с позвоночником дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) позвоночника с вовлечением спинного мозга и радикулярный синдром обладают высоким риском развития спондилита и колеблется в пределах 7,30 до 46,44 (табл. 3.14).

Очень большую роль в развитии спондилита играют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике, воспалительные процессы в позвоночнике ($RR=3,26$; $RR=3,81$).

Пути передачи инфекции различны. Чаще заражение происходит капельным путем через мокроту, выделяемую больным при кашле воздушно-капельным путем, разговоре, чиханье, а также.

Таблица 3.15

Этиологические факторы риска развития спондилита у обследованных больных

Факторы риска	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		P	RR
	абс	%	абс	%		
Травмы в позвоночнике различного характера	42	93,3	22	40,0	<0,001	1,03
ДД -изменения в позвоночнике	40	88,9	35	63,6	<0,01	3,81
Ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике	32	71,1	12	21,8	<0,001	3,26
Воспалительные процессы в позвоночнике	38	84,4	22	40,0	<0,001	2,11
Контакт с больными туберкулезом	14	31,1	23	41,8	>0,05	0,74
Тяжелый физический труд	43	95,6	30	54,5	<0,001	1,75
Скудное питание	28	62,2	18	32,7	<0,01	1,90
Прием гормональных препаратов	18	40,0	8	14,5	<0,001	2,75
Сопутствующие заболевания (СД, ЖКТ и т.д.)	28	62,2	12	21,8	<0,001	2,85

Немаловажную роль играет и контактно-бытовой путь распространения инфекции как непосредственно от больного (испачканные мокротой руки), так и через различные предметы обихода, загрязненные мокротой. Пищевые продукты может инфицировать больной туберкулезом; кроме того, инфекция может передаваться от больных туберкулезом животных через их молоко, молочные продукты и мясо (RR=0,74).

Восприимчивость к туберкулезу абсолютная. Течение инфекционного процесса зависит от состояния организма и его сопротивляемости, питания, жилищно-бытовой обстановки, тяжелого физического труда ($RR=1,75$). Также прием гормональных препаратов ($RR=2,75$) и сопутствующие заболевания (СД, ЖКТ и т.д.) ($RR=2,85$), которые, ослабляя организм, уменьшают его сопротивление.

Развитие спондилита у больных туберкулезом легких зависит от формы легочной патологии. Наши расчеты показали, что инфильтративная, цирротическая, а также диссеминированная формы ТБЛ имеют самое высокое значение относительного риска развития спондилита ($RR=5,89$, $RR=6,11$, $RR=6,11$).

Диссеминированная форма ТБЛ ($RR=5,89$) характеризуется развитием в лёгких множественных очагов поражения. Инфекция при этой форме распространяется либо с током крови, либо по лимфатическим сосудам и бронхам. Чаще всего микобактерии начинают распространяться гематогенным путём из лимфатических узлов средостения в другие органы, в частности в позвоночник.

Инфильтративный туберкулёз лёгких ($RR=6,11$) встречается при первичном заражении и хронической форме у взрослых. Формируются казеозные очаги, вокруг которых образуется зона воспаления. Инфекция может распространиться на всю долю лёгкого. Если инфекция прогрессирует, казеозное содержимое расплавляется и поступает в бронх, а освободившаяся полость становится источником образования новых очагов.

Цирротический туберкулёз — это проявление вторичного туберкулёза. При этом в результате давности заболевания имеются обширные образования фиброзной ткани в лёгких и плевре. Наряду с фиброзом, имеются новые очаги воспаления в лёгочной ткани, а также старые каверны ($RR=6,11$) (табл. 3.17).

Таблица 3. 17

Формы туберкулеза легких у обследованных больных

Формы легочных патологий	Основная группа (n=45)		Группа сравнения (n=55)		P	RR
	абс	%	абс	%		
Диссеминированный	10	22,2	5	9,1	<0,05	5,89
Инфильтративный ТБ	14	31,1	8	14,5	<0,01	6,11
Очаговый ТБ	6	13,3	13	23,6	<0,01	3,67
Туберкулома	5	11,1	12	21,8	<0,05	1,83
Кавернозный ТБ	2	4,4	9	16,4	<0,01	3,67
Фиброзно-кавернозный ТБ	4	8,9	10	18,2	<0,01	2,17
Цирротический ТБ	4	8,9	3	5,5	<0,05	6,11

Самый низкий показатель у лиц с туберкуломой легких, это видимо, связано с тем, что туберкулома характеризуется наличием вяло текущих крупных (в диаметре более 1 см), округлых, инкапсулированных соединительной тканью очагов казеозного некроза в легких, четко ограниченных от окружающей легочной ткани, что уменьшает риск развития спондилита.

При очаговой (RR=3,67) и кавернозной формах (RR=3,67) ТБЛ относительный риск в 1,6 раз ниже, чем при диссеминированной и инфильтративной формах.

Резюме. Как известно, сопутствующие заболевания отягощают течение основного заболевания и усложняют его лечение. Очень большую роль в развитии спондилита играют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике, воспалительные процессы в позвоночнике (RR=3,26; RR=3,81).

Одной из таких сопутствующих патологий являются респираторно-вирусные инфекции. В сочетании с туберкулезом органов дыхания, частые острые респираторно-вирусные заболевания поддерживают патологический процесс, замедляют репарацию, усложняют течение туберкулеза и приводят к неблагоприятному прогнозу его развития

Комплексная оценка изученных показателей системы «ПОЛ-АОЗ», наиболее объективно отражает состояние этих процессов в организме больных туберкулезом, позволила сделать вывод об усилении процессов ПОЛ и снижении

АОЗ. Степень нарушений, особенно повышение уровня МДА и снижение активности СОД в сыворотке больных туберкулезом, находилась в прямой зависимости от тяжести заболевания туберкулезом

Нами был рассчитан относительный риск каждого показателя состояния обследуемых больных, который позволит выявить степень его влияния на развития спондилита у больных туберкулезом легких.

РАЗДЕЛ IV. СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МАТРИЦЫ РАЗВИТИЯ СПОН- ДИЛИТА У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

4.1. Перестройка клеточного звена иммунитета у больных

В клинической практике, как правило, заключение о состоянии иммунитета у конкретного больного дается на основании изучения основных популяций иммунокомпетентных клеток (CD3 - Т-лимфоциты, CD4 - Т-хелперы, CD8 - Т-супрессоры и CD20 - В-лимфоциты, NK-клеток и др.). Кроме этого учитывается иммунорегуляторный индекс (ИРИ) - отношение CD4/CD8. По данному показателю можно судить, в какой из двух иммунорегуляторных популяциях (Т-хелперы и Т-супрессоры) происходят более выраженные изменения. Однако вышеуказанные показатели отражают только количественные показатели Т- и В-звена иммунитета. Полученные результаты показывают, что статистически значимо ($P < 0,001$) повысилось абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови больных обеих групп. Так у больных с ТБЛ количество лейкоцитов возросло в среднем на 62,8%, а количество лимфоцитов увеличилось на 75,2%.

Более выраженная динамика изменений наблюдались у больных 2 группы с ТС, у которых количество лейкоцитов возросло в 2 раза. Это приблизительно на треть выше изучаемых показателей группы сравнения больных с ТБЛ. Отсюда вытекает, что наличие лейкоцитоза и лимфоцитоза в остром периоде подтверждает развитие воспалительного процесса в организме.

Основным компонентом регуляции в иммунной системе является взаимодействие лимфоцитов Т- и В-классов и их субпопуляций. Из данных таблицы 4.1 очевидно, что патологический процесс при ТБЛ и ТС сопровождался компенсаторной стимуляцией клеточных механизмов иммунной системы. Так как абсолютное число общих Т-лимфоцитов достоверно выросло в 1,3 раза при ТБЛ и в 1,7 раза ТС, также наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания Т-лимфоцитов в обеих группах.

Как видно из анализа полученных результатов наблюдается значимое увеличение Т-хелперов ($P < 0,001$) у больных с ТБЛ, а при ТС мало отличался от контрольных значений.

Кроме того абсолютное количество Т-супрессоров, как и процентное было статистически значимо повышено у больных 1 группы ($P < 0,001$), а у больных 2 группы снизилось по сравнению с контрольными значениями.

При ТБЛ и ТС ИРИ возрос соответственно в 1,6 и 1,9 раз, что указывает на развитие аутоиммунных процессов в организме (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Некоторые показатели клеточного иммунитета у обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=55)
Лейкоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	$4,19 \pm 0,21$	$6,83 \pm 0,18^{***}$	$8,83 \pm 0,43^{***\wedge\wedge}$
Лимфоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	$1,31 \pm 0,11$	$2,31 \pm 0,09^{***}$	$2,89 \pm 0,07^{***\wedge\wedge}$
Лимфоциты %	$31,19 \pm 1,36$	$31,99 \pm 1,08$	$40,41 \pm 5,31$
Т-лимфоциты $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,75 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,08$	$1,33 \pm 0,05^{***\wedge\wedge}$
Т-лимфоциты, %	$57,87 \pm 5,78$	$89,11 \pm 4,38^{***}$	$66,29 \pm 8,33^{\wedge}$

CD4+ (Т-хелперы) · 10 ⁹ /л	0,25±0,09	0,64±0,025***	0,31±0,02^^^
CD4+ (Т-хелперы), %	34,89±2,67	41,22±2,62	51,14±3,98***^
CD8+ (Т-супрессоры), %	27,3±0,41	42,18±0,22***	23,18±0,91***^^^
ИРИ	1,32±0,22	2,08±0,05***	2,56±0,03***^^^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (*** - P<0,001), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - P<0,05, ^^ - P<0,001)

Выявлена нарушенная сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров, которая сопровождалась резкой стимуляцией хелперной субпопуляции при обеих формах ТБ и на этом фоне отмечалось достоверное увеличение Т-супрессоров при ТБЛ и снижение - при ТС.

При оценке изменений в гуморальном звене иммунитета у обследованных больных выявлено значимое повышение В-лимфоцитов по сравнению с контрольными значениями в 1,3 раза при ТБЛ и 1,5 раза при ТС. Аналогичная картина наблюдалась и в процентном отношении в обеих группах.

Одной из самых существенных характеристик В-системы иммунитета является концентрация сывороточных иммуноглобулинов.

Нами было установлено, что при ТБ в крови повышено содержание иммуноглобулина А (превышает нормальные показатели в 2,0-2,9 раза), преобладающего в составе иммунных комплексов (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Изменения показателей гуморального звена иммунитета у обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=55)
В-лимфоциты, %	13,2±0,42	19,9±0,19***^^^	17,3±0,17***
В-лимфоциты · 10 ⁹ /л	0,45±0,07	0,64±0,013***^	0,86±0,09***
IgA (г/л)	2,93±0,09	8,58±0,10***^^^	5,89±0,07***
IgM (г/л)	1,66±0,08	3,86±0,0***^^^	1,96±0,09*
IgG (г/л)	15,98±0,51	21,87±0,84***^	19,47±0,36***
ЦИК, усл.ед	50,0±2,5	176,5±3,9***^^^	127,6±2,3***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,01$, ^^^ - $P < 0,001$)

Определение содержания в плазме циркулирующих иммунных комплексов подтверждает связь заболевания с этим базисным механизмом. При ТБ уровень этих комплексов в плазме, как правило, повышен, у больных с ТБЛ 127,6 усл. ед, что выше показателей здоровых в 2,5 раза, у больных с ТС в 3,5 раз, хотя не выявляется соответствие между степенью этого повышения и тяжестью болезни.

Причиной формирования иммунных комплексов может быть инфицирование, прием лекарственных препаратов, изменение белкового состава плазмы. Структурные изменения сосудистой стенки и нарушение синтеза коллагена приводят к контактной стимуляции тромбоцитов и провоцируют микротромбирование. Локализация и выраженность клинических проявлений определяется зоной и массивностью поражения сосудов.

Телеангиэктатические геморрагии патогенетически связаны с неполноценностью или структурным изменением соединительной ткани, уменьшением содержания коллагена в сосудистой стенке, приводящим к очаговому истончению стенок микрососудов и расширению их просвета, и неполноценностью локального гемостаза в связи с недостаточностью субэндотелия.

Представляет интерес изучение показателей иммунитета в зависимости от давности патологического процесса, что позволило выявить некоторые закономерности динамики их изменения. Для решения этого вопроса из 1 и 2 групп было выделены больные с длительностью заболевания 1-3 года, 4-6 лет и свыше 6 лет.

Изучение иммунных показателей в зависимости от длительности заболевания показало существенные различия между группами обследуемых больных ТБ.

Так, у больных с длительностью заболевания 1-3 года происходит достоверное уменьшение лишь со стороны относительного количества Т-

лимфоцитов ($P<0,05$), остальные показатели были в пределах нормы. У больных группы сравнения с длительностью заболевания 4-6 лет по сравнению со здоровыми лицами уменьшается относительное и абсолютное количество лимфоцитов (на 13,7 и 32,8% соответственно, $P<0,05$ и $P<0,01$), абсолютное количество В-лимфоцитов уменьшается на 39,3% ($P<0,01$), относительное и абсолютное число Т-лимфоцитов на - 12,4 и 40,1% ($P<0,01$ и $P<0,001$) и Т-хелперов уменьшается на 13,8% ($P<0,05$).

У больных группы сравнения с длительностью заболевания свыше 6 лет иммуноклеточные показатели существенно не отличались от показателей предыдущей группы.

Показатели клеточного иммунитета больных основной группы отличаются от аналогичных данных не только здоровых лиц, но и больных группы сравнения. В гораздо более высокой степени снижено общее количество лейкоцитов, количество лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, и Т-хелперов. Показатели у больных с длительностью заболевания 1-3 года количество лейкоцитов уменьшалось на 12,1%, 38,1% и 48,8% соответственно по сравнению с периодом 1-3 года группы сравнения. Прослеживается тенденция усугубления иммунного статуса. Снижен иммунорегуляторный индекс до 0,79, что на 56,9% выше, чем у больных группы сравнения с длительностью заболевания свыше 6 лет, повышено количество Т-супрессоров на 16,4% и несколько ($P<0,05$) увеличено количество естественных киллеров.

Изучение этих показателей в зависимости от давности патологического процесса позволило выявить некоторые закономерности динамики их изменения (табл. 4.3).

Так, в первые три года заболевания у больных основной группы общее количество лейкоцитов, относительное и абсолютное количество лимфоцитов, относительное количество В-лимфоцитов, Т-супрессоров и естественных киллеров практически не изменяется по сравнению с показателями здоровых людей. В то же время, уменьшается абсолютное количество В-лимфоцитов ($P<0,05$), относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов (соответ-

ственно, $P<0,001$ и $P<0,01$), Т-хелперов ($P<0,001$), а также индекс иммунорегуляции ($P<0,01$).

У больных ТБ с длительностью патологического процесса 4-6 лет происходит уменьшение практически всех иммунокомпетентных клеток по сравнению с показателями здоровых лиц.

Исключение составляют Т-супрессоры и естественные киллеры, число которых увеличивается по сравнению со сравниваемыми группами.

У больных основной группы с давностью заболевания свыше 6 лет происходят более глубокие нарушения клеточного иммунитета, что отражается в средних числовых показателях, однако, эти изменения в сравнении группой сравнения больных 2 группа не были достоверно значимыми, за исключением снижения индекса иммунорегуляции ($P<0,05$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Состояние клеточного звена иммунитета у больных АВ в зависимости от длительности заболевания

Показатели	КГ	Группа сравнения		
		1-3 года	4-6 лет	Свыше 6 лет
Лейкоциты·10 ⁹ /л	4,19±0,21	5,33±0,25***	6,28±0,15***	7,29±0,21***
Лимфоциты·10 ⁹ /л	1,31±0,11	2,01±0,09***	2,41±0,08***	2,96±0,18***
Лимфоциты %	31,19±1,36	32,06±0,08	30,75±1,0	33,26±1,6
Т-лимф. ·10 ⁹ /л	0,75±0,09	0,82±1,2	0,97±0,03*	1,15±0,08**
Т-лимфоциты, %	57,87±5,78	63,56±2,81	87,11±1,31***	88,03±1,78***
CD4+·10 ⁹ /л	0,25±0,09	0,44±0,02*	0,66±0,05***	0,89±0,07***
CD4+, %	34,89±2,67	36,47±2,44	42,00±2,11*	44,26±2,08*
CD8+, %	27,3±0,41	35,4±0,61***	43,85±0,29***	46,72±1,23***
ИРИ	1,32±0,22	1,62±0,21	2,12±0,05***	2,28±0,06***
Основная группа				
Показатели	КГ	1-3 года	4-6 лет	Свыше 6 лет
Лейкоциты·10 ⁹ /л	4,19±0,21	5,96±0,16***	8,76±0,17***	9,22±0,19***
Лимфоциты·10 ⁹ /л	1,31±0,11	1,74±0,05***	2,39±0,07***	2,92±0,08***

Лимфоциты %	31,19±1,36	35,19±1,22*	39,47±2,11**	42,11±1,96***
Т-лимф. · 10 ⁹ /л	0,75±0,09	0,96±0,08	1,35±0,04***	1,92±0,07***
Т-лимфоциты, %	57,87±5,78	61,25±3,47	67,30±3,21	75,21±3,01**
CD4+ · 10 ⁹ /л	0,25±0,09	0,29±0,07	0,32±0,02	0,39±0,05
CD4+, %	34,89±2,67	38,16±1,12	45,14±2,11**	48,12±2,10***
CD8+, %	27,3±0,41	24,15±1,08**	23,2±0,71***	20,55±0,82***
ИРИ	1,32±0,22	1,76±0,14	2,56±0,03***	2,72±0,09***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Таблица 4.4

Содержание сывороточных иммуноглобулинов у больных ТБ в зависимости от длительности заболевания

Классы Иммуногло- булинов	Контрольная группа	Длительность болезни:		
		Группа сравнения		
		1-3 года	4-6 лет	Свыше 6 лет
IgA (г/л)	2,93±0,09	4,42±0,05***	5,86±0,08***♦♦	7,85±0,25***♦♦♦
IgM (г/л)	1,66±0,08	1,81±0,06	1,99±0,07**	2,18±0,06***♦
IgG (г/л)	15,98±0,51	17,37±0,41*	19,82±0,33***♦♦♦	21,3±0,45***♦♦♦
		Основная группа		
IgA (г/л)	2,93±0,09	5,01±0,18***	6,41±0,09***♦♦♦	8,24±0,07***♦♦♦
IgM (г/л)	1,66±0,08	1,98±0,08**	3,06±0,06***♦♦♦	4,12±0,05***♦♦
IgG (г/л)	15,98±0,51	17,42±0,59	18,14±0,54**	22,34±0,86***♦♦♦

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001); ♦ - различия относительно показателей с предыдущей длительностью заболевания значимы (♦ - P<0,05; ♦♦ - P<0,01; ♦♦♦ - P<0,001)

Таким образом, наши исследования выявили у больных ТБ значительные изменения со стороны клеточного иммунитета, которые проявляются в уменьшении количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов и увеличении Т-супрессоров при снижении индекса иммунорегуляции. Эти измене-

ния зависели от длительности заболевания и были более выраженными у больных основной группы, чем у больных группы сравнения.

Известно, что полноценный иммунный ответ организма обеспечивается кооперацией Т- и В- лимфоцитов. В связи с этим следует отметить, что выявленные нами нарушения свидетельствуют о нарушении кооперации иммунокомпетентных клеток.

Изменения иммунологических показателей у больных ТБ связаны как с нарушением регуляции иммуногенеза, так и с непосредственным влиянием сосудистых нарушений на состояние иммунной системы. На сегодняшний день остаются недостаточно изученными вопросы функционального состояния иммунной системы у данной категории больных, связи иммунного статуса и титров антител против специфических процессов. Изучение этих вопросов представляет как научный, так и практический интерес, так как имеет конечной целью не только обнаружение определенных закономерностей развития иммунной системы у данной группы больных, но и дифференцированный подход к их лечению в плане повышения эффективности.

§4.2. Оценка степени расстройств иммунной системы

Так как иммунологические показатели очень лабильны, то возможны случаи, когда они могут существенно отличаться от нормы, но при этом быть адекватными состоянию пациента (перенесенная или хроническая инфекция, сопутствующие заболевания и т.д.).

Поэтому оценка гемо-и иммунограммы должна производиться с учетом клинической картины и расчетом степени иммунных расстройств по формуле (Земсков А. М., 1995):

$$\text{Степень расстройства} = \frac{(\text{Исследованное значение}) - (\text{Нормальное значение})}{\text{Нормальное значение}}$$

Если полученная величина имеет знак "минус", у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке "плюс" - гиперфункция соответ-

ствующего звена иммунитета. Полученные результаты указывают также на степень иммунного расстройства:

- 1 степень - 1-33% (не требует иммунокоррекции),
- 2 степень - 34-66%,
- 3 степень - более 66% (2 и 3 степень требуют обязательной иммунокоррекции).

Наиболее информативным показателем является концентрация Т-лимфоцитов различных субпопуляций, в первую очередь, Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), а также коэффициента Т-х/Д-с (чем тяжелее расстройство, тем он ниже).

Для более детальной оценки иммунных нарушений оценивалась степень иммунологических расстройств по формуле А. М. Земскова и методом частотного анализа, характеризующего процент больных с изменениями значимых степеней (2-3 степени) по каждому исследуемому параметру.

По результатам частотного анализа у больных ТБЛ выявлено снижение как Т-лимфоцитов у 6% так и В-лимфоцитов – у 8% на уровне первой степени. Количество CD4 было снижено в пределах первой степени у 7% обследуемых, что является транзиторным состоянием у данной категории больных. Уровень CD8 второй степени наблюдался у 8%. При исследовании иммуноглобулинов выявлено достоверное снижение IgM в пределах второй степени у 14% и IgG – у 16% больных. Отмечался транзиторный дефицит иммуноглобулинов А у 7%.

Таблица 4.5

Показатели иммунного статуса больных группы сравнения по итогам частотного анализа

Показатели	Степень иммунных расстройств (СИР)					
	Иммунная недостаточность			Гиперфункция иммунной системы		
	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)

Лейкоциты	18	0	0	19	13	50
Лимфоциты, абс	17	6	0	21	14	42
Т-лимфоциты (CD3-клетки), абс	6	0	0	10	10	74
CD ₄ абс.	7	3	0	5	4	81
CD ₈ абс.	10	8	0	10	15	57
В-лимфоциты, абс	8	0	0	18	14	60
IgA	7	0	0	18	11	64
IgM	23	14	0	26	20	17
IgG	24	16	0	25	19	16

А гиперфункция Т-лимфоцитов III степени наблюдалась у 74% больных, и В-лимфоцитов – у 60 (47,6%). Уровень CD4 увеличился до уровня III степени у 81%, а CD8 – у 57%.

Среди иммуноглобулинов отмечалось наибольшее увеличение IgA, его уровень достигал III степени у 64% (табл. 4.5).

У больных ТБЛ дополнительную информацию дает выстраивание рейтинга изменений параметров из расчета коэффициента диагностической ценности, на основании которого определена формула расстройств иммунной системы (ФРИС) позволяющая выявить ключевые показатели гипо- и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA^{3+} $Вл^{3+}$ $CD8_3^+$ $Лимф_3^+$ IgM_1^+ IgG_1^+ .

Зависимость выраженности и характера иммунных нарушений у больных с ТС показана в таблице 4.6.

Таблица 4.6

Показатели иммунного статуса основной группы больных по итогам частотного анализа

Показатели	Степень иммунных расстройств (СИР)	
	Иммунная недостаточность	Гиперфункция иммунной системы

	I степень (%)	II степень (%)	III сте- пень (%)	I степень (%)	II степень (%)	III степень (%)
Лейкоциты	0	0	0	0	18	82
Лимфоциты, абс	0	0	0	0	8	92
Т-лимфоциты (CD3-клетки), абс	0	0	0	0	5	95
CD ₄ абс.	0	0	0	0	0	100
CD ₈ абс.	0	0	0	0	3	97
В-лим., абс	0	0	0	0	0	100
IgA	0	0	0	0	0	100
IgM	0	0	0	0	0	100
IgG	5	0	0	41	40	19

При ТБЛ преобладала гиперфункция II и III степени, единственное исключение составил IgG, который у 41% больных отмечалась I степень иммунных нарушений.

Формула расстройств иммунной системы у больных с ТС имела вид:
 $CD4_3^+ IgA_3^+ В-лим._3^+ IgM_3^+ CD8_3^+ CD3_3^+ Лимф_3^+ IgG_1^+$.

Ведущими параметрами, составляющими исходную формулу расстройств иммунной системы, оказались $CD4_3^+ В-лим._3^+ IgA_3^+ IgM_3^+ CD8_3^+ CD3_3^+ Т-лимф_3^+ Лимф_3^-$ характеризующие наличие у больных с данным состоянием дисбаланса иммунной системы.

Анализ средних величин показателей является неточным, поскольку усредняют вариации параметров отдельных лиц в группе, они могут быть различными. Суть частотного анализа заключается в определении количества пациентов имеющих показатели определенной величины. Данный подход наиболее точно характеризует расстройство иммунной системы у больных.

При подсчете степени иммунных расстройств (СИР) по основным показателям иммунного статуса установлено, что у больных ТБЛ по различным показателям II-III степень СИР, выявлена от 8% (по Т-супрессорам) до 43%, у больных основной группы были выявлены более выраженные нарушения по-

казателей иммунного статуса у 30-62% больных практически по всем исследованным показателям.

В гуморальном звене отмечалась иммунная гиперфункция иммунных расстройств до III степени IgA у 100% больных с ТБЛ, транзиторное повышение I степени IgG у 41,0% обследуемых и II степени у 40,0%.

При определении степени иммунных расстройств по данным частотного анализа был выявлен дисбаланс клеточного звена иммунитета (рис. 4.1, 4.2). Заболевание сопровождалось недостаточностью Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов второй степени у 35% больных, характеризовался снижением содержания, CD4 у 52,5% и CD8 76,3% третьей степени.

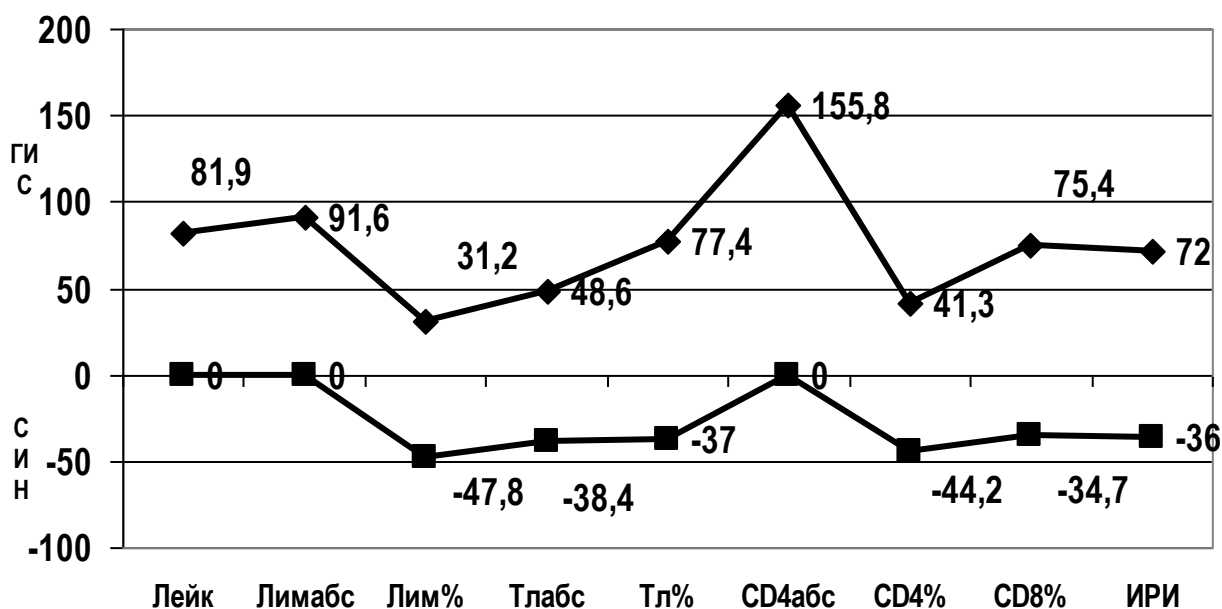


Рис. 4.1. Степень иммунных расстройств у больных ТБЛ по данным частотного анализа

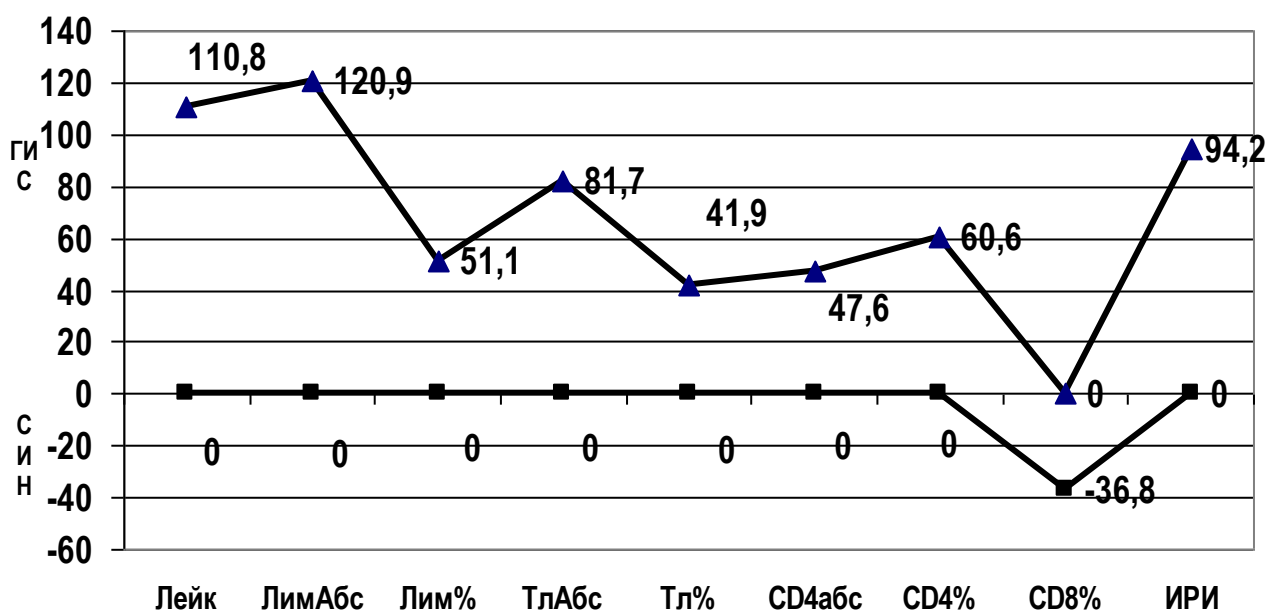


Рис. 4.2. Степень иммунных расстройств у больных с ТС по данным частотного анализа

§4.4. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе туберкулеза

В патогенезе ТБ цитокины играют существенную роль. Цитокины регулируют развитие местных защитных реакций организма в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия [119, с. 125]. TNF-α является провоспалительным цитокином, продуцируемым различными клетками, включая активированные Т-клетки, кератиноциты и клетки Лангерганса. TNF-α оказывает многочисленные эффекты при развитии иммунного ответа, запуская активацию и набор воспалительных клеток, увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8, и активацию факторов ядерной транскрипции, таких как NF-κB для поддержания иммунного ответа. При ТБ, отмечаются повышенные уровни TNF-α и экспрессии рецепторов TNF-α. TNF-α индуцирует созревание клеток Лангерганса, также стимулирует миграцию зрелых клеток Лангерганса из кожи в лимфатические узлы, где происходит взаимодействие между антиген-

презентирующими клетками и Т-клетками. TNF-а повышает пролиферацию кератиноцитов *in vitro*. Предполагается, что TNF-а блокирует апоптоз кератиноцитов и способствует более долгой продолжительности жизни кератиноцитов в коже больных ТБ. TNF-а влияет на васкуляризацию кожи и способствует повышенной экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, вовлеченных в миграцию Т-клеток. В дополнении TNF-а повышает продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), который ведет к пролиферации сосудов.

Главная роль в патогенезе развития спондилита у больных ТБ, отводится Т-клеткам, особенно CD4⁺клеткам, которые способствуют повышенной продукции цитокинов, включая IL-1, IL-2, IL-10, TNF-а, в синовиальных жидкостях у больных АВ. Эти цитокины индуцируют пролиферацию и активацию синовиальных и эпидермальных фибробластов, что ведет к образованию фиброза у пациентов с длительно существующим артритом. TNF-а ассоциируется с костной и хрящевой деструкцией при артрите. Провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF-а также играют важную роль в костном метаболизме путем повышения остеокластогенеза через *up-regulation of osteoprotegerin ligand (OPGL)*, новой молекулы, которая является рецептором TNF-а, экспрессируемым активированными Т-клетками. Эрозивные изменения, ассоциированы с повышенными уровнями предшественников остеокластов в периферической крови.

Таким образом, TNF-а и IL-1 β играют ключевую роль среди медиаторов воспаления в патогенезе ТБ.

Интерлейкин-1 β увеличился до 157,8 пкг/мл, что составляет увеличение уровня в 4,4 раза при поверхностной форме и до 199,1 пкг/мл – в 5,6 раза у больных основной группы по сравнению с контрольной группой. Фактор некроза опухоли (TNF- α) при поверхностной форме АВ возрос в 1,28 раза, а у больных основной группы – в 1,94 раз. Очевидно, четко прослеживается тенденция увеличения величины показателей цитокинов при хронизации процесса (табл. 4.7).

Показатели IL-1 β и TNF- α при туберкулезе

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группа сравнения (n=55)	Основная группа (n=45)
IL-1 β пг/мл	35,3 \pm 0,5	157,8 \pm 0,7***	199,1 \pm 1,4***^^^
TNF- α , пг/мл	3,73 \pm 0,91	4,77 \pm 0,73	7,26 \pm 0,89**^

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$), ^ - различия относительно данных 1 группы значимы (^ - $P < 0,05$, ^^ - $P < 0,001$)

Воспаление развивается в ответ на повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов. Эти цитокины синтезируются в очаге воспаления макрофагальными клетками. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагуляторной активности. Происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких, как гистамин, простагландины. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани.

Очаги воспаления, образующиеся при ТБ, включают со стороны организма целый каскад метаболических реакций, направленных на ограничение очага воспаления и восстановление локального гомеостаза. В результате воспалительной реакции вокруг очага воспаления преобладает синтез острофазных белков, уровень которых регулируется различными индукторами. К таким индукторам относятся провоспалительные цитокины в первую очередь IL-1 β и фактор некроза опухоли, которые синтезируются различными клетками, окружающими ишемический очаг - фибробластами, эндотелием сосудов, активированными макрофагами и Т-лимфоцитами. При высокой концентрации IL-1 β становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки TNF- α , который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

В клинической практике иммунологические исследования у больных туберкулезом используются не только для целей диагностики и выяснения состояния иммунной системы пациента, но могут иметь значение и для определения прогноза течения заболевания, выявления возможного рецидива. Особое значение имеет анализ неспецифических и специфических показателей, продолжительности сохранения значительных нарушений, сопоставление их и: клинико-рентгенологической симптоматикой процесса. Длительное сохранение Т-клеточного дефицита, высоких уровней ауто- и противотуберкулезных антител, отсутствующей или пониженной реакции лимфоцитов на туберкулин характерно для прогрессирующего течения туберкулеза. Наличие указанных признаков еще на ранних этапах наблюдения должно быть основой для включения патогенетических средств в комплексную терапию туберкулеза.

Иммунологические исследования могут быть использованы и для определения эффективности лечения и полноты выздоровления больных. Сравнивая характер нарушений в иммунной системе к лечению, в процессе проведения терапии и после ее завершения, можно выявить определенную динамику изменений. В большинстве случаев при эффективной терапии происходит улучшение иммунологических показателей, а в некоторых больных — их нормализация. Однако клиническое выздоровление обычно опережает нормализацию иммунного статуса.

§4.4. Прогноз развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких

В настоящее время разработаны вычислительные методы диагностики и прогнозирования ряда соматических заболеваний [3, 6], однако прогнозирование заболеваний туберкулезом, в частности туберкулезом легких сочетанного с спондилитом (ТЛсС), по комплексу факторов не проводилось.

На наш взгляд, очень важным в профилактике туберкулеза является выявление факторов риска развития спондилита у больных туберкулезом легких путем сопоставления различных прогностических критериев. Используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е. Н. Шигана, который основан на вероятностном методе Байеса, были разработаны прогностические матрицы по данным анамнеза, клинической симптоматике [14].

Для составления прогностической таблицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R). Этот показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (с) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ($R=c/d$).

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии.

Суть метода заключается в том, что вместо обычных интенсивных показателей используют НИП, который можно рассчитать по формуле: $N=r/M$, где: N – нормированный интенсивный показатель (НИП), r – интенсивный показатель ТЛ со С на сто обследованных, M – «нормирующий показатель».

В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота ТЛ со С по данным всего исследования (на 100 обследованных).

Например, у больных ТЛ частота возникновения спондилита (r) составила 46,7, а ТЛ с С – 54,5. Тот же показатель среди всех обследованных составил 51,0. Эта величина была взята как «нормирующий» показатель (M). Подставив в приведенную формулу соответствующие величины, мы получили следующие нормированные интенсивные показатели: у больных ТЛ с С $НИП1 = 46,7/51,0=0,934$, а ТЛ с С – $НИП2=54,5/51,0=1,069$. Показатель относительного риска (R) = $1,032/0,934=1,167$.

Аналогично рассчитывались НИП по всем остальным факторам риска. Полученные НИП и являются тем исходным стандартом, с помощью которо-

го можно дать интегрированную оценку риска развития спондилита у больных туберкулезом легких, как по отдельному фактору, так и по их комплексу.

Как известно, факторы имеют различную силу влияния на развитие спондилита у больных туберкулезом легких. Поэтому мы учли и значение показателя относительного риска по каждому фактору. Зная показатель относительного риска (R) возникновения заболевания и нормированный интенсивный показатель (N), можно определить силу влияния на развитие спондилита у больных туберкулезом легких каждого отдельно взятого фактора, т.е. прогностический коэффициент (X).

Эта величина определяется так: $X=R \cdot N$, где X – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностический коэффициент); N – НИП на развитие спондилита у больных туберкулезом легких; R – показатель относительного риска.

Если учесть, что в нашем примере показатель относительного риска (R) составлял 1,17, НИП1 – 0,916, НИП2 – 1,069, то интегрированный показатель силы влияния каждого отдельного фактора, т.е. прогностический коэффициент, составил:

$$1,17 \cdot 0,916 = 1,072, \text{ если больной ТЛ};$$

$$1,17 \cdot 1,069 = 1,25, \text{ если больной ТЛ с С.}$$

Ниже приведена прогностическая матрица по данным анамнеза, клинической симптоматики (табл. 4.8).

Прогностическая матрица включает все выявленные для прогнозирования факторы риска развития спондилита с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X), показателя относительного риска по каждому фактору (R) и их сумму по комплексу факторов (RN), а также нормирующую величину – средний показатель частоты ТЛ с С по данным всего исследования (N).

Таблица 4.8

**Прогностическая матрица для комплексной оценки риска
развития спондилита**

Факторы риска		%	НИП	R	X
---------------	--	---	-----	---	---

						мин	max
Перенесенные заболевания дыхательной системы	есть	42,1	0,598	6,75	4,01	4,01	11,2
	нет	15,3	1,118		11,2		
Кашель с мокротой	есть	26,7	0,367	4,85	1,88	1,88	8,63
	нет	5,5	1,78		8,63		
Субфебрильная температура	есть	73,3	0,707	1,92	1,36	1,36	2,61
	нет	38,2	1,357		2,61		
Кровохарканье	есть	22,2	0,300	6,17	1,85	1,85	11,4
	нет	3,6	1,850		11,4		
Ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике	есть	71,1	0,496	3,26	1,62	1,62	5,26
	нет	21,8	1,616		5,26		
Воспалительные процессы в позвоночнике	есть	84,4	0,667	2,10	1,40	1,40	2,95
	нет	40,0	1,407		2,95		
Прием гормональных препаратов	есть	40,0	0,586	6,74	3,95	3,95	10,37
	нет	14,5	1,538		10,37		
Травмы в позвоночнике различного характера	есть	93,3	1,414	2,33	1,41	1,41	3,29
	нет	40,0	0,606		3,29		
Дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике	есть	88,9	2,22	2,44	2,22	2,22	5,42
	нет	36,4	0,91		5,42		
	нет	10,9	0,45		1,67		
Тяжелый физический труд	есть	95,6	1,31	2,39	3,13	1,31	6,12
	нет	40,0	0,55		1,31		
Сопутствующие заболевания (СД, ЖКТ и т.д.)	есть	62,2	1,56	2,85	4,44	1,55	4,44
	нет	21,8	0,55		1,55		
	нет	38,2	0,76		1,29		
Т-лимфоциты	>4,19	55,6	1,25	1,67	2,25	1,25	2,25
	<4,19	33,3	0,75		1,25		
CD4	>31,2	53,3	1,14	1,50	1,71	1,14	1,71
	<31,2	35,6	0,76		1,14		
IgA	>2,93	66,7	2,0	3,75	7,51	2,0	7,51
	<2,93	17,8	0,53		2,0		
TNF- α	>3,73	95,1	1,16	1,93	2,24	1,16	2,24
	<3,73	4,9	0,60		1,16		

ЛИИ	>7,7	73,3	1,63	2,76	4,50	1,63	4,50
	<7,7	26,7	0,59		1,63		
МСМ	>1,08	0,84	1,87	5,19	9,71	1,89	9,71
	<1,08	0,16	0,36		1,89		
Мочевина	>13,8	0,73	1,32	2,67	3,53	1,32	3,53
	<13,8	0,27	0,50		1,32		
МДА	>14,6	0,782	1,42	3,58	5,09	1,42	5,09
	<14,6	0,218	0,40		1,42		
Общие липиды	>16,2	0,673	1,22	2,06	2,51	1,22	2,51
	<16,2	0,327	0,60		1,22		
СОД	>98,5	0,71	1,29	2,44	3,14	1,29	3,14
	<98,5	0,29	0,53		1,29		
КТ	>72,0	0,80	1,45	4,0	5,82	1,45	5,82
	<72,0	0,20	0,36		1,45		

Кроме прогностической таблицы мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. Определение возможного диапазона риска проводилось следующим образом.

В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммируем их. Эта величина является начальным значением риска данной патологии.

Так, например, в таблице 1 для интегрированной оценки риска возникновения РПС минимальные значения прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими:

$$1,88+1,36+1,85+1,62+1,40+3,95+1,41+2,22+1,31+1,55+1,25+1,14+2,0+1,16+1,63+1,89+1,32+1,42+1,22+1,29+1,45=34,3$$

В данном случае минимальное начальное значение риска равно 34,3

Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору.

$$8,63+2,61+11,4+5,26+2,95+10,37+3,29+5,42+6,12+4,44+2,25+1,71+7,51+2,24+4,50+9,71+3,53+5,09+2,51+3,14+5,82=108,5$$

В данном случае диапазон риска находится в пределах $34,3 \div 108,5$.

Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска развития спондилита

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	11,4-36,2	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	36,3-72,4	Внимание
Высокая вероятность	72,5-108,5	Неблагоприятный прогноз

Отсюда следует, что чем выше величина нормированного интегрированного показателя риска развития спондилита у больных туберкулезом легких в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска развития ТЛ с С у данного человека и больше оснований для выделения его в группу неблагоприятного прогноза.

В связи с этим, нами был выделен возможный диапазон риска (31,4-92,8), а также поддиапазоны. Практически, лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая ($11,4 \div 36,2$), средняя ($22,8 \div 72,4$) и высокая ($34,3 \div 108,5$) вероятность риска развития ТЛ с С.

Таким образом, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения патологии (табл. 4.9).

Для иллюстрации результатов приведем клинический пример: поступил в стационар больной Ж.Р., 1962 года рождения. Дата поступления - 27.01.2016 дата выписки 23.03.2016 г. № истории болезни 471/37.

Клинический диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и распада БК + (пол.).

Сопутствующий д/з: анемия смешанной этиологии (R=2,85)

Жалобы при поступлении: (R=4,85), периодическое повышение температуры до субфебрильных цифр (R=2,61), слабость.

Перенесенные заболевания дыхательной системы – (6,75).

Этиологические факторы риска развития спондилита: компрессионный перелом позвоночника (R=2.44).

Лабораторные данные оценивались:

Лейко- ци- ты·10 ⁹ /л	Лимфо- циты ·10 ⁹ /л	Лимфо- циты %	Т-лимфо- циты ·10 ⁹ /л	Т- лимфо- циты, %	CD4+	CD4	CD8	ИРИ
7,04	37,7	2,65	111,6	2,96	44,2	1,31	43,7	1,01
-	-	-	1,67	1,67	1,50	1,5	-	-

Показатели гуморального звена иммунитета у обследованных больных

В-лим- фоциты, %	В- лимфоциты·10 ⁹ /л	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	ЦИК, усл.ед
14	1,11	5,7	2,49	20,8	131,9
1,43	1,43	3,75	1,61	-	-

Показатели IL-1 β и TNF- α при ТБ

IL-1 β пг/мл	TNF- α , пг/мл
156,3	4,9
5,78	3,75

Биохимические показатели сыворотки крови обследованных больных

Билирубин	АлАТ	АсАТ
7,3	0,28	0,21
-	-	-

Характеристика показателей про- и антиоксидантного системы

ХЛ	МДА	ОЛ	ФА ₂	СОД	КТ	ГП	ГР	ГТ
117,6	45,8	29,9	7,5	47,2	39,1	1223,1	8,3	7,7
-	3,58	2,06	-	2,44	4,00	-	-	-

Показатели эндогенной интоксикации наблюдаемых больных

Парамецийный тест	ЛИИ	МСМ	Мочевина
10,4	6,6	0,98	16,9
-	2,76	5,19	2,67

Суммируем полученные показатели риска:

$$2,85+4,85+2,61+6,75+2,44+1,67+1,50+1,43+3,75+1,61+3,58+2,06+4,00+2,76+5,19+2,67=52,16$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения поддиапазонов риска 36,3-72,4

Индивидуальный прогноза риска развития спондилита – 52,16, что соответствует средней вероятности и относится к группе риска.

Клинический пример №2: Больной З.Н., 1957 г.р. поступил 17.11.15 г, история болезни №4255/321.

Диагноз: Фиброзно-кавернозный туберкулез левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, БК + (пол.).

Жалобы: кашель с мокротой (R=6,17), одышку при физической нагрузке, боли в грудной клетке слева, слабость, понижение аппетита, общую слабость, температура (R=1,92). Сопутствующие заболевания (СД, ЖКТ и т.д.) (R=2,85).

Показатели клеточного иммунитета

Лейкоциты · 10 ⁹ /л	Лимфоциты · 10 ⁹ /л	Лимфоциты %	Т-лимфоциты · 10 ⁹ /л	Т-лимфоциты, %	CD4+	CD4	CD8	ИРИ
6,73	29,8	2,01	72,3	1,45	37,6	0,55	35,9	1,05
-	-	-	1,67	1,67	1,50	1,5	-	-

Показатели гуморального звена иммунитета у обследованных больных

В-лимфоциты, %	В-лимфоциты · 10 ⁹ /л	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	ЦИК, усл.ед
20,3	1,15	5,99	2,55	25,2	99,3
1,43	1,43	3,75	1,61	-	-

Показатели IL-1β и TNF- α при ТБ

IL-1β пг/мл	TNF- α, пг/мл
150,2	5,7
5,78	3,75

Биохимические показатели сыворотки крови обследованных больных

Билирубин	АлАТ	АсАТ	Мочевина	Креатинин
10,5	0,36	0,28		
-	-	-	-	-

Характеристика показателей про- и антиоксидантной системы

ХЛ	МДА	ОЛ	ФА ₂	СОД	КТ	ГП	ГР	ГТ
123,6	45,9	31,4	7,5	51,9	39,8	1232,1	9,4	4,2
-	3,58	2,06	-	2,44	4,00	-	-	-

Показатели эндогенной интоксикации наблюдаемых больных

Парацетимольный тест	ЛИИ	МСМ	Мочевина
16,6	10,5	2,19	18
-	2,76	5,19	2,67

$$6,17+1,92+2,85+1,67+1,50+1,43+3,75+1,61+3,58+2,06+4,00+2,76+5,19+2,67=43,6$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значения поддиапазонов риска 36,3-72,4

Индивидуальный прогноза риска развития спондилита – 43,6, что соответствует средней вероятности и относится к группе риска.

Резюме.

Наши исследования выявили у больных ТБ значительные изменения со стороны клеточного иммунитета, которые зависели от длительности заболевания, также, что полноценный иммунный ответ организма обеспечивается кооперацией Т- и В- лимфоцитов. В связи с этим следует отметить, что выявленные нами нарушения свидетельствуют о нарушении кооперации иммунокомпетентных клеток.

Изучение концентрации таких медиаторов иммунного ответа, как TNF- α и IL-1 β , показало, что у больных ТБ уровень изученных цитокинов досто-

верно повышается ($P < 0,001$). Полученные нами данные позволяют сделать вывод о роли TNF- α и IL-1 β в механизмах нарушения в тканях организма.

Прогностическая карта позволяет предусмотреть возможный риск развития спондилита и своевременно принять меры по его профилактике.

ВЫВОДЫ

1. Определены наиболее значимые факторы риска развития туберкулезного спондилита у больных с туберкулезом легких. К ним относятся: дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике, ранее проведенные оперативные вмешательства на позвоночнике ($RR=3,81$), сопутствующие заболевания (СД, патологии ЖКТ и т.д.) ($RR=2,85$)

2. Доказано, что, развитие специфического спондилита у больных с туберкулезом легких зависит от формы легочной патологии. Инфильтративная, цирротическая, а также диссеминированные формы туберкулеза легких имеют самое высокое значение относительного риска развития спондилита ($RR=5,89$; $RR=6,11$; $RR=6,11$). При туберкулезе легких отмечается дисбаланс ферментов глутатионзависимой системы окисления и активация свободно-радикального окисления мембранных липидов.

3. Установлено, что у больных туберкулезом легких формируется однотипные иммунные реакции в виде активизации клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне лейко- лимфоцитоза и выявлена нарушения сбалансированность Т-хелперов и Т-супрессоров сопровождалась резкой стимуляцией хелперной субпопуляции в обеих группах и на этом фоне отмечалось достоверное увеличение Т-супрессоров у больных группы сравнения и снижение в основной группе.

У больных группы сравнения определена формула расстройств иммунной системы, позволяющая выявить, ключевые показатели гипо – и гиперфункции иммунной системы по звеньям иммунитета: $CD4_3^+$ $CD3_3^+$ IgA^{3+} $Вл^{3+}$

CD8₃⁺ Лимф₃⁺ IgM₁⁺ IgG₁⁺, а у больных основной группы имела вид: CD4₃⁺В-лим.₃⁺ IgA₃⁺ IgM₃⁺ CD8₃⁺ CD3₃⁺ Лимф₃⁺ IgG₁⁺.

4. Доказано, что противовоспалительные цитокины позволяют заблаговременно прогнозировать состояние местных защитных реакций организма. Интерлейкин - 1 β увеличился в 5,6 раза у больных основной группы. TNF – α вырос в 1,94 раз. При высокой концентрации интерлейкина - 1 β становится медиатором тканевого повреждения, запускает механизм повышенной выработки TNF – α , который в свою очередь оказывает повреждающее действие на ткани организма.

5. Установлено, что прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития спондилита позволяет количественно оценить вероятность развития специфического спондилита у больных с туберкулезом легких при различных сочетаниях факторов риска. Вероятность что спондилит не разовьется, имеет место тогда, когда суммарный показатель риска лежит в диапазоне от 11,4 до 36,2, в диапазоне 36,3-72,4 вероятность развития спондилита средняя, в диапазоне 72,5-108,5 вероятность развития спондилита максимальна.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенные исследования позволили нам рекомендовать следующий алгоритм мероприятий при поступлении в стационар больного с туберкулезом легких:

1. Организационные мероприятия по раннему выявлению специфического спондилита у больных с туберкулезом легких должны, преимущественно, основываться на комплексном функциональном, клиничко-иммунологическом обследовании лиц, отягощенных факторами повышенного риска развития заболевания и имеющих начальные клинические симптомы заболевания позвоночника неясной этиологии

2. Для прогноза развития спондилита у больных с туберкулезом легких, использование разработанной «прогностической матрицы» позволяет врачам общей лечебной сети количественно оценить вероятность развития спондилита при различных сочетаниях факторов риска.

3. Разработанные прогностические критерии развития спондилита у больных туберкулезом легких могут быть использованы в деятельности общей лечебной сети и выявить таких больных на раннем этапе заболевания для предотвращения необратимых осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асадов Д. А., Убайдуллаев А. М., Ахмедов Т. Организационные аспекты и проблемы туберкулеза: особенности управления эпидемиологической ситуацией и формирование групп повышенного риска заболевания // Медицинский журнал Узбекистана. – 2004. – №3. – С. 108-116.
2. Ахмедов Т. Г. Основные факторы риска заболевания туберкулезом // Медицинский журнал Узбекистана. – 2003. - № 2. – С. 16-17.
3. Ахметов А. А. Диагностика и лечение туберкулезного спондилита, осложненного спинальными нарушениями // Проблемы туберкулеза. – 2000. - №3. - С. 16-18.
4. Ахметов А. А. Радикально-восстановительная хирургия грудного отдела позвоночника при распространенных и осложненных формах туберкулезного спондилита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Алма-Ата, 1997. - 21 с.
5. Ахметов А. А., Аманжолова Л. К., Туткышбаев С. О. Диагностика и лечение туберкулезного спондилита, осложненного спинальными нарушениями // Проблемы туберкулеза. - 2011. - №3. - С. 35-37.
6. Ахметова А. С., Оразбаева Б. С., Тусунбекова Г. Т. Причины запущенных случаев туберкулеза среди впервые выявленных больных в Карагандинской области // Актуальные вопросы фтизиатрии: Сб.науч.тр. – Алматы, 2001. – С. 5-6.
7. Байбус Г. И., Гарбуз А. Е. О классификации неврологических нарушений при туберкулезных спондилитах // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 50-51.

8. Баласанянц Г. С. Остро прогрессирующий туберкулез легких: диагностика, клиника, лечение: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. - СПб, 2000. – 35 с.

9. Баласанянц Г. С., Греймер М. С., Шпанская Л. С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2000. - №6. - С. 41-43

10. Батухтин Е. Н., Ахадов Т. А., Гуничева Н. В., Гракова Л. С. Магнитно-резонансная томография паравертебрального абсцесса при туберкулезном спондилите // Медицинская визуализация. - 2001. - №3. - С. 104-107.

11. Батыров Ф. А., Хоменко В. Н., Шмакова Л. Н. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №8. - С. 49-50.

12. Беллендир Э. Н. Значение внелегочных локализаций туберкулеза для современной фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №6. - С. 47-48.

13. Беллендир Э. Н. Особенности иммунопатогенеза внелегочного туберкулеза различных локализаций по данным экспериментальных и клинических исследований // Внелегочный туберкулез – актуальная проблема здравоохранения: Сб. Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 1997. - С. 25.

14. Беллендир Э. Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №6. -С. 36-48.

15. Беллендир Э. Н. Патогенез внелегочных локализаций туберкулеза // Внелегочный туберкулез – актуальная проблема здравоохранения: Сб. Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 1997.- С.23.

16. Беллендир Э. Н., Аджамов Б. Н., Долгова И. Б. Экспериментальная оценка новых пластических материалов в хирургии костного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №3. – С. 45-48.

17. Борщевского В. В., Колечиц О. М. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Белоруссии и неотложные меры по ее стабилизации // Актуальные проблемы внелегочного туберкулеза: Сб.науч.тр.. - Минск, 1995. - С. 9-11.
18. Бурдыгин В. Н. Доброкачественные опухоли позвоночника у взрослых // Вестник ортопедии и травматологии им. Н. Н. Пирогова. -1996. - №1. -С. 27-30.
19. Вартанян Ф. Е., Шаховский К. П. Туберкулез: проблемы и научные исследования в странах мира // Проблемы туберкулеза. – 2002. - №2. – С. 48-50.
20. Ватутина В. В. Режимы химиотерапии костно-суставного туберкулеза у детей на этапах хирургического лечения // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 32.-34.
21. Ватутина В. В., Коваленко К. Н. Туберкулез органов дыхания при костно-суставном туберкулезе у детей младшего возраста // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №3. – С. 31-33.
22. Гарбуз А. Е. Состояние и перспективы развития хирургии костей, суставов и позвоночника у взрослых // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 57-58.
23. Гарбуз А. Е., Гусева В. Н., Белянов М. В. Передний спондилодез поясничного отдела позвоночника несвободным костным трансплантатом // Роль хирургических методов в лечении внелегочного туберкулеза: Тр. региональной научно-практической конференции. - СПб., 2000. - С. 15.
24. Гарбуз А. Е., Сердобинцев М. С., Гусева В. И. Современная восстановительная хирургия туберкулеза позвоночника и суставов // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №2. - С. 27-31.

25. Гарбуз И. Ф. Туберкулез костей и суставов (учебное пособие) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 6. – С. 89-90.
26. Гафуров К.Г., Эргашев А.Э., Толстова М.С. Динамика заболеваемости туберкулезом у сельских жителей // Сб.науч.тр.НИИФиП.-Ташкент, 1997. С.30-32.
27. Герасименко Ю. П., Богачева И. Н., Щербакова Н. А., Макаровский А. Н. Анализ биоэлектрической активности спинного мозга у пациентов с вертеброспинальной патологией // Бюл.экспер.биол.и мед.- 2001. - Том 132, № 11. - С. 575-578.
28. Григорян А. Н. Задняя фиксация скоболом с памятью формы при реконструктивно-пластических операциях у больных туберкулезом позвоночника: Методическое пособие. – Новокузнецк, 2002. - С. 22.
29. Грунтовский Г. Х., Голка Г. Г., Танцура А. В. Оперативное лечение туберкулезного спондилита с применением керамических имплантантов // Проблемы туберкулеза. - 1998. - №5. - С. 34-36.
30. Гусева В. Н. Иммунный статус больных активным туберкулезным спондилитом // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №6. - С. 13-15.
31. Гусева В. Н., Гарбуз А. Е. Исходы декомпрессивных операций у больных туберкулезным спондилитом // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №9. - С. 47-51.
32. Джураев Б. М. Заболеваемость и особенности течения костно-суставного туберкулеза в зоне Приаралья: Дисс. ... канд. мед. наук. - Ташкент, 1995. -185 с.
33. Дошетов Д. А. Структура впервые выявленного туберкулеза в Каракалпакстане // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии.- 1996. - №1. - С. 55-57.

34. Ерохин В. В., Пунга В. В. Туберкулез в России // Фтизиопульмонология. - 2003. - №1. - С. 14-16.
35. Ерохина Л. Г. О трудностях дифференциальной диагностики туберкулезного спондилита // Неврологический журнал. - 1997. - №2. - С. 22-26.
36. Жарков П. Диагностика воспалительных заболеваний скелета // Медицинская газета. - М., 2003. - №69. - С. 10-11.
37. Жук Н. А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - №4. - С. 34-36.
38. Жунусбеков А. Д., Кожибаева З. Н., Даминов У. С. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Казахстан // Проблемы туберкулеза. - 1997. - №1. - С. 25-27.
39. Зиятдинов К. М. Диагностика и хирургическое лечение туберкулезного спондилита у лиц старших возрастных групп: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова, Казан. гос. мед. ин-т им. С. В. Курашова. – М., 2003. – 40 с.
40. Зиятдинов К. М. Пути повышения эффективности лечения туберкулезного спондилита // Проблемы туберкулеза. – 2009. – Том 90, №3. - С. 344-346.
41. Иванова Т.Н., Царбак Г.Д. Нарушение функций дыхания и кровообращения у больных с сочетанием туберкулеза позвоночника и легких // Проблемы туберкулеза. – 2003. - №5. - С. 33-36.
42. Коваленко К. Н. Лечебная тактика при осложненной функции костно-суставного туберкулеза у детей // Проблемы туберкулеза. -1998. -№5. - С. 32-34.

43. Коваленко К. Н. Хирургия костно-суставного туберкулеза у детей // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №9. - С. 45-47.

44. Коваленко К. Н., Гарбуз А. Е. Туберкулез позвоночника у взрослых // Внегочной туберкулез. - СПб., 2000. - С. 187-220.

45. Коваленко К. Н., Мушкин А. Ю. Вопросы современной диагностики и лечения костно-суставного туберкулеза у детей // Внегочный туберкулез - актуальная проблема здравоохранения: Тр. Всероссийской научно-практической конференции.- СПб, 1997.- С.14-15.

46. Коваленко К. Н., Мушкин А. Ю., Бакин М. Н. Современная хирургия туберкулезного спондилита у детей // Внегочный туберкулез - актуальная проблема здравоохранения: Тр. Всероссийской научно-практической конференции. - СПб, 1997. - С. 51-52.

47. Коваленко К. Н., Мушкин А. Ю., Мальченко О. В. Динамика кифоза после радикальных реконструкций позвоночника у детей с туберкулезным спондилитом // Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии. Материалы науч.- практ. конф. детских травматологов-ортопедов России. - СПб, 2000. - С. 252-254.

48. Ковешникова Е. Ю., Дунтау А. П. Статистические показатели по костно-суставному туберкулёзу, туберкулёзу периферических и мезентериальных лимфатических узлов в динамике за 10 лет с 1992 Ц 2001агг. // Актуальные вопросы современной медицины: тез. докл. науч.-практ. конф. врачей. - Новосибирск, 2002. - 250 с.

49. Колесова В. В. Туберкулез шейного отдела позвоночника// Вестник травматологии и ортопедии. - 1997. - №3. – С. 69-72.

50. Корецкая Н. М. Современные особенности впервые выявленного туберкулеза в Красноярском крае // IV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тез. докл. - М., Йошкар-Ола, 1999. - С. 18-19.

51. Корнев П. Г. Хирургия костно-суставного туберкулеза. - М.: Медицина, 1999. – 397 с.
52. Корнев П. Г. Вопросы хирургического туберкулеза и костно-суставных заболеваний (выдержки из опубликованного) // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №11. - С. 55-56.
53. Корпатова Н. В. Внелегочный туберкулез // Под ред. А. В. Васильева. - СПб., 2000. -С. 147-160.
54. Кузьмина А. В., Мусатова Н. В. Течение генерализованного туберкулеза в условиях северного региона // Проблемы туберкулеза. - 2008. - №6. - С. 22-23.
55. Кульчавеня Е. В. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулёзного спондилита // Туберкулез и болезни легких. - 2013. -№1. - С. 41-45.
56. Кушхабиев В. И. Способ резекции и спондилокорпоропластики пояснично-крестцового отдела позвоночника в эксперименте. // Проблемы туберкулеза. - 1998. - №1. – С. 49.-50.
57. Лавров В. Н. Диагностика и лечение больных туберкулезным спондилитом // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 30-32.
58. Лавров В. Н. Новые технологии в хирургическом лечении туберкулезного спондилита // Практикующий врач. - 2001. - №2. - С. 39-40.
59. Лаврунов А. М. Нейроортопедический подход при лечении туберкулезных спондилитов // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №11. - С. 35-37.
60. Левашев Ю. Н., Репин Ю. М. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. - 543 с.
61. Левашов Ю. Н. Внелегочной туберкулез // Проблемы туберкулеза.- 2001. - №4. - С. 4-6.

62. Лившиц А. В. Динамика изменений соматосенсорных вызванных потенциалов при травме позвоночника и спинного мозга после менигомиелорадикулолиза // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №3. - С. 32-35.

63. Левашев Ю. Н., Шеремет А. В., Гришко А. Н. // Туберкулез в России. Год 2007: м-лы VIII Российского съезда. - М., 2007. - С. 27-28.

64. Левашов Ю. Н. Внелегочной туберкулез // Проблемы туберкулеза.-2001. - №4. - С. 4-6.

65. Лившиц А. В. Динамика изменений соматосенсорных вызванных потенциалов при травме позвоночника и спинного мозга после менигомиелорадикулолиза // Вопросы нейрохирургии. - 1995. - №1. - С. 26-30.

66. Макаровский А. Н., Гарбуз А. Е., Герасименко Ю. П. Комплексное электронейрофизиологическое лечение спинальных больных (туберкулезный спондилит, остеомиелит, последствие вертеброспинальной травмы): Методические рекомендации. - СПб., 1998. - 15 с.

67. Макаровский А. Н., Гарбуз А. Е., Герасименко Ю. П. Система хирургического и электронейрофизиологического лечения больных с осложненными формами последствий туберкулезного спондилита и вертеброспинальной травмы // Внелегочной туберкулез актуальные проблемы здравоохранения: Сб. тр. Всероссийский научно-практической конференции. - СПб., 2005. - С. 53-55.

68. Макаровский А. Н. Комплексное хирургическое лечение больных со спинномозговыми расстройствами при туберкулёзном спондилите и последствиях вертебро-спинальной травмы: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук / С. Петерб. НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ. – СПб., 2004. - 43 с.

69. Манашук В. А. Ошибки в диагностике туберкулезного спондилита // Роль хирургических методов лечения внелегочного туберкулеза. - СПб., 2000. – С. 34-35.

70. Мердина Е. В., Митусова Г. М., Советова Н. А. Ультразвуковая диагностика забрюшинных абсцессов при туберкулезе позвоночника // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 19-21.
71. Митусова Г. М., Советова Н. А. Магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике туберкулезного спондилита у взрослых // Проблемы туберкулеза. - 1999. - №3. – С. 19-21.
72. Молченко О. В. Лучевые методы исследования в хирургии ранних форм туберкулезного спондилита у детей // Роль хирургических методов лечения внелегочного туберкулеза. - СПб., 2000. - С. 46.
73. Морозкина Н. С., Марутко С. В. Клинико-социальные аспекты костно-суставного туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 1999. - №6. - С 40-41.
74. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н., Шапкова Е. Ю. Оценка анатомо-функционального состояния позвоночника и спинного мозга при туберкулезном спондилите у детей: Пособие для врачей. – СПб.,1998. - 230 с.
75. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. Костно-суставной туберкулез у детей. Состояние вопроса в настоящее время // Туберкулез у детей и подростков. – 1997. - №10. – С. 45-49.
76. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. Методы хирургической коррекции кифотической деформации при туберкулезном поражении позвоночника: Пособие для врачей. - СПб, 1999. - 157 с.
77. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. Принципы оценки патологии и возможности хирургической коррекции, несистемных углообразных кифозов у детей // Материалы конгресса травматологов и ортопедов России с международным участием. - Ярославль, 1999.- С. 600-602

78. Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н., Шапкова Н. Ю. Реабилитация детей с туберкулезным спондилитом: Пособие для врачей. - СПб. - 2000. - 178 с.

79. Мушкин А. Ю., Мальченко О. В. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Внелегочной туберкулез актуальные проблемы здравоохранения: Сб. тр. Всероссийской научно-практической конференции. - СПб, 2005. - С. 45-48.

80. Мушкин А. Ю., Мальченко О. В. Магнитно-резонансная томография в диагностике спондилита у детей // Внелегочной туберкулез актуальные проблемы здравоохранения: Сб. тр. Всероссийской научно-практической конференции. - СПб, 1997. - С. 42-43

81. Назиров П. Х. Особенности туберкулезного спондилита после перенесенного плеврита // XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - М., 2002. - С. 282.

82. Назиров П. Х., Уразбаев А. А. Повышение эффективности хирургического лечения распространённых форм туберкулёза позвоночника // Проблемы туберкулеза. - 2008. - № 4. - С. 32-34.

83. Назиров П. Х., Аликулов Э. А., Юлдашов Ш. К. Значение клинико-электронейромиографических исследований в диагностике осложненных форм туберкулеза позвоночника // Мед. журнал Узбекистана. - 2002. - №5-6. - С. 71-72.

84. Назиров П. Х., Ахмедова Н. М., Махмудова З. П., Базарбаев М. И. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита, сочетанного с туберкулезом легких // Молодой ученый. - 2015. - №23. - С. 365-368.

85. Назиров П. Х., Гарбуз А. Е. Частота и характер спинальных нарушений при туберкулезном спондилите и их хирургических лечения // Мате-

риалы 5 съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана: Сб.науч.тр. - Ташкент, 2000. - С. 183-186.

86. Назиров П. Х., Джураев Б. М., Дехканов А. А., Худайкулов Т. М., Эргашев И. Х. и др. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в разных регионах Узбекистана // Материалы 5 съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана: Сб.науч.тр. - Ташкент, 2000. - С. 177-180.

87. Назиров П. Х., Сафаров М. М. Клиническое течение туберкулезного спондилита сочетанного туберкулезом легких // XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - М., 2001. - С. 260.

88. Назиров П. Х., Юлдашов Ш. К., Убайдуллаев А. М. Заболеваемость костно-суставным туберкулезом среди детей в экологически неблагоприятных регионах Узбекистана // Пульмонология: Приложение 2000 X-национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. - СПб., 2000. – С. 1444.

89. Олейник В. В. Пораженный позвоночник при генерализованных и полиорганных формах туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №4. - С. 13-15.

90. Олейник В. В. Роль хирургических методов в лечении внелегочного туберкулеза // Российская научно-практическая конференция. - СПб., 2000. - С. 16.

91. Олейник В. В. Фактор некроза опухоли в патогенезе восстановления функции спинного мозга при туберкулезе позвоночника // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №5. - С. 26-28.

92. Перельман М. И. Основные итоги противотуберкулезной работы в России // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №2. - С. 3-10.

93. Перецманас Е. О. Тепловизионная диагностика туберкулеза позвоночника и крупных суставов // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №2. - С. 22-23.

94. Перецманас Е. О., Афонин А. В. Дифференциальная диагностика туберкулезного спондилита в условиях специализированного санатория // Проблемы туберкулеза. - 2002. - №7. - С. 30-31.

95. Пунга В. В., Капков А. Н. Туберкулез в России // Проблемы туберкулеза. - 1999. - №1. - С. 14-16.

96. Пунга В. В., Хоменко А. Г., Стоюнин М. Б. и др. Медико-социальные аспекты выявления и лечения, больных туберкулезом в современных условиях // Проблемы туберкулеза. - 1997. - №6. - С. 15-17.

97. Ратобыльский Г. В., Никитин М. М., Лазарева Я. В., Сигаев А. Т., Шутихина И. В., Цыбульская Ю. А., Грабарник А. Е., Зангиева З. А. Современные лучевые методы в выявлении и диагностике туберкулеза // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – №4(3). – С. 7-34.

98. Роднова И. Г. Магнитная стимуляция спинного мозга в комплексном послеоперационном лечении неврологических нарушений у больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника: Дис.....канд. мед. наук. - СПб, 2010. - 132 с.

99. Саввина Л. Э., Гуляева Н. А. Течение костно-суставного туберкулеза // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-1.

100. Саенко Г. И. Показатель заболеваемости населения туберкулезом в Ростовской области в период ухудшения эпидемической ситуации // Проблемы туберкулеза. - 2015. - №4. - С. 14-17.

101. Сейтбаев Ш., Особенности течения и лечения туберкулезного спондилита с учетом функционального состояния кардиореспираторной си-

стемы у лиц, проживающих в Приаралье: Автореф. дис. ... кан. мед. наук. НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.Алимова Мз РУз. - 2002. – 20 с.

102. Серебрякова В.А., Новицкий В.В., Стрелис А.К., Уразова О.И., Воронкова О.В., Ткаченко С.Б., Филинчук О.В., Земляная Н.А., Есимова И.Е., Перевозчикова Т.В., Рябова Е.А. Характеристика гуморального иммунного ответа у больных туберкулезом легких до и в динамике противотуберкулезной химиотерапии // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 2. – С. 82-82;

103. Смердин С. В. Возможности лучевой диагностики туберкулезного спондилита // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №7. - С. 65-70.

104. Смердин С. В., Цыбульская Ю. А., Шутихина И. В., Ратобыльский Г. В., Селюкова Н. В., Батулин О. В. Возможности лучевой диагностики туберкулезного спондилита (клиническое наблюдение) // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №7. – С. 65-70.

105. Советова Н. А. Клинико-рентгенологические проявления туберкулезного спондилита у взрослых // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №4. - С. 44-46.

106. Совецкий Н.П., Вивчар И.С. Корреляционные связи показателей иммунного и цитокинового статуса у детей и подростков, больных туберкулезом легких // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 1. – С. 122-123.

107. Советова Н. А. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления) // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №2. - С. 10-14.

108. Соколов М. Э. с соавт. Диагностические возможности лазерной биофотометрии при туберкулезе позвоночника. // Проблемы туберкулеза.- 2002. - №9.- С. 25.-27.

109. Тиходяев С. А. Малотравматичные операции при воспалительных заболеваниях позвоночника (туберкулез, остеомиелит): Методические рекомендации. - СПб., 2007. – 16 с.

110. Убайдуллаев А. М. Новые подходы к выявлению туберкулеза // Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане: Сб. научных трудов. – Ташкент, 2001. - С. 2-5.

111. Убайдуллаев А. М., Мухтаров Д. З., Пятаева Э. В. и др. Туберкулез: Руководство для врачей Узбекистана: Формулярная система. - Ташкент, 2000. - 42 с.

112. Убайдуллаев А. М., Пятаева Э. В. Эпидемиологическая обстановка по туберкулезу и совершенствование противотуберкулезных мероприятий в Узбекистане за период между съездами (1999-2000гг.) // Материалы V съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2000. -С. 7-13.

113. Убайдуллаев А. М., Хамракулов Р. Ш., Стояновский Э. А. Эпидемиология туберкулеза и организация противотуберкулезной работы в Узбекистане // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №3. - С. 7-9.

114. Убайдуллаев А. М., Хамракулов Р. Ш., Узакова Г. Т. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и меры по ее стабилизации в Узбекистане // Материалы 6 съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2005. – С. 17-19.

115. Фролова И. А. Медико-социальные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2014. - №3. - С. 10-13.

116. Хамракулов Р. Ш., Мухтермова В. Н., Яцевич В. А. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза в Узбекистане // Материалы VI съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. - Ташкент, 2005. - С. 21-23.

117. Холин А. В. МРТ позвоночника и спинного мозга. - СПб., 1995.- 135 с.

118. Хоменко А. Г. Выявление больных туберкулезом и современные методы химиотерапии // Проблемы туберкулеза. - 2006. -№5. - С. 2-5.

119. Цитокиновый профиль у больных туберкулезом позвоночника / В. М. Иванов, В. Н. Гусева, Р. И. Шендерова, Н. С. Новикова, Е. А. Липская, А. Е. Гарбуз // VII российского съезда фтизиатров. – С. 125

120. Цыбульская Ю. А., Батурин О. В., Шутихина И. В., Селюкова Н. В., Смердин С. В., Коков Л. С. Лучевая диагностика туберкулезного спондилита и гематогенного остеомиелита позвоночника // II съезд Национального общества нейрорадиологов. –Москва, 2014. – С. 47-48.

121. Цыбульская Ю. А., Батурин О. В., Ратобылский Г. В., Шутихина И. В., Смердин С. В., Коков Л. С. Современная клинико-лучевая диагностика воспалительных заболеваний позвоночника // Невский Радиологический Форум 2014. – СПб, 2014. – С. 317-318.

122. Цыбульская Ю. А., Ставицкий Р. В., Лебеденко И. М., Шутихина И. В., Селюкова Н. В., Батурин О. В., Смердин С. В., Коков Л. С. Туберкулезный спондилит – комплексная клинико-лучевая диагностика // III Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров. – СПб, 2014. – С. 193-194.

123. Цыбульская Ю. А., Шутихина И. В. Рентгенологическое исследование воспалительных заболеваний позвоночника // Научно-практическая конференция молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибн Сино «Достижения и перспективы развития медицинской науки». –Таджикистан, 2014. – С. 50.

124. Шапкова Е. Ю. Мушкин А. Ю. Способ лечения больных с хроническим поражением спинного мозга. Положительное решение по формальной

экспертизе заявки на патент. Приоритетная справка № 2000121279 от 10.08.2009

125. Шапкова Е. Ю., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. Этапная двигательная реабилитация детей с неврологическими осложнениями туберкулезного спондилита // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №3. - С. 27-30

126. Шилова М. В. Туберкулез в России в конце XX века // Проблемы туберкулеза - 2001. - №5. - С. 8-13.

127. Ягафарова Р. К., Хоккакен В. М., Гарбуз А. Е. Оценка общего уровня распространенности внелегочного туберкулеза, анализ клинического течения и особенности диспансерного наблюдения: Сб.: Внелегочный туберкулез - актуальная проблема здравоохранения Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 1997. - С. 17-18.

128. Якимов А. В. Спинальные сосудистые расстройства у больных костно-туберкулезной спондилопатией: Сб.: Внелегочный туберкулез. Актуальная проблема здравоохранения Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 1997. - С. 21.

129. Angular kyphosis as an indicator of the prevalence of Pott's disease in Tanskei / S. Rajasekaran, T. K. Shanmugasundaram, R. Parabhakar [et al.] // S. Afr. Med. J. - 2004. - Vol. 84. - P. 614-84.

130. Brandau S., Sutmann H. Role of Granulocytes Following Intravesical BCG Profilaxis // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 51. – P. 1589–1599.

131. Brown G. D. Lectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor // Nature Rev. Immunol. – 2016. – Vol. 6. – P. 33–43.

132. Delogu G et al. Microbiological and immunological diagnosis of tuberculous spondylodiscitis. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2012. - Suppl 2. – P. 73-8.

133. Eruslanov E. B., Lyadova I. V., Kondratieva T. K., et al. Neutrophil responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection in genetically susceptible and resistant mice // *Infect. Immunol.* – 2015. – Vol. 73. – P. 1744–1753.
134. Flynn J. A. L., Chan J. Immunology of tuberculosis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 19. – P. 93–129.
135. Gerold G., Zychlinsky A. L., de Diego J. What role of Toll-like receptors in bacterial infection // *Semin? Immunol.* – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 41–47.
136. Hidalgo J. A., Alangaden G. Potts disease (tuberculous spondilitis) // *Last updates.* - 2004. - P. 2.
137. Hogan L. H., Heninger E., Eisner R. A. et al. Requirements for CD4+ T cell levels in acute *Mycobacterium bovis* strain bacille Calmette Guerin (BCG) - induced granuloma differ for optimal mycobacterial control versus granuloma formation // *Int. Immunol.* – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 627–633.
138. Houben E. N., Nguyen L., Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune system // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 76–85.
139. Jo E. K., Yang C. S., Choi C. H. Intracellular signaling cascades regulating innate immune responses to mycobacteria: branching out from Toll-like receptors // *Cell. Microbiol.* – 2010. – Vol. 9, № 5. – P. 1087–1098.
140. Kostov K. Tuberculous spondylitis: analysis of 22 cases / K . Kostov, K. Petrov // *Acta Neurol. Belg.* - 2009. - Vol. 109, N 2. - P. 127-130.
141. Kotil K., Dalbayrak S., Alan S. Craniovertebral junction Pott's disease // *British Journal of Neurosurgery.* - 2014. - Vol. 18, №1. - P. 11.
142. Leibert E. Haralambou G. Spinal tuberculosis // *Tuberculosis: In: W. N. Rom, S. M. Garay. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. - P. 565-76.*

143. Levashev Y. N. Current trends on extrapulmonary tuberculosis // Topical issues of identification, diagnostics and treatment of extrapulmonary tuberculosis: col. of scient. works of Allrus. Res // pract. conf. — SPb, 2006. — P. 23-27.
144. Majorov K. B., Eruslanov E. B., Rubakova E. I., et al. Analysis of cellular phenotypes that mediate genetic resistance to tuberculosis using a radiation bone marrow chimera approach // Infect. Immunol. — 2015. — Vol. 73. — P. 6174–6178.
145. Mushkin A. Y., Pershin A. A., Yevseyev V. A. Features of surgical stabilization of backbone at children with tubercular spondylitis complicated by rasping kyphosis // Problems of tuberculosis. - 2006. - № 11. - P. 46-48.
146. Naoe M., Ogawa Y., Takeshita K. Bacillus Calmette-Guerin-pulsed dendritic cells stimulate natural killer T cells and gammadelta T cells // Int. J. Urol. — 2016. — Vol. 14. — № 6. — P. 532–538.
147. Nazirov P. H., Urazbayev A. A. Rising of efficiency of surgical treatment of widespread forms of the spinal tuberculosis // tuberculosis Problems. — 2008. — № 4. — P. 32-34.
148. Pszolla N., Strecker W., Hartwig E., Kinzl L. // Unfallchirurg. — 2010. — Vol. 103 (4). — P. 322-325.
149. Pui M. H., Sang H. B., Rubenstein J. D. False-normal bone imaging in spinal tuberculosis // Clin. Nucl. Med. — 2006. — Vol. 11, №4. - P. 245-248.
150. Ratliff J. K., Connolly E. S. Intramedullary tuberculoma of the spinal cord. Case report and review of the literature // J. Neurosurg. - 1999. — Vol.90, №1. - P. 125-8.
151. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives // Emerg Infect Dis. - 2003. — Vol.4(2). - P. 195-209.

152. Sasaki Y., Imai T., Ohishi H., Uchida H. et al. Two cases generalized disseminated atypical mycobacterium showing multiple accumulations on bone scintigraphy // Kaku Igaku. -2006. – Vol. 33, №3. - P. 267-272.
153. Shanley D.J. Tuberculosis of the spine: imaging features // AJR. Am. J. Roentgenol. - 2005. – Vol. 164, №3. - P. 659-664.
154. Shanmugasundaram T. K. A clinico-radiological classification of tuberculosis of Hip // Current concepts in bone and joint tuberculosis. - Madras, 2005. - P. 60.
155. Sharif H. S., Clark D. C., Aabed M. J. et al. Granulomatous spinal infections: MR imaging // Radiology. - 2000. – Vol. 177, №1. - P. 101-107.
156. Sharif H. S., Morgan J. L., al-Shahed M. S., al-Thagafi M. Y. Role of CT and MR imaging in the management of tuberculous spondylitis // Radiol. Clin. North. Am. - 1995. – Vol. 33, №4. – P. 787-804.
157. Smith A. S., Weinstein M. A., Mizushima A. et.al. MR imaging characteristics of tuberculous spondylitis is Vertebral osteomyelitis // American journal of Radiology. - 2009. –Vol.153. – P. 399-405.
158. Solomon A., Sacks A. J., Goldschmidt R. P. Neural arch tuberculosis : a morbid disease. Radiographic and computed tomographic findings // Ind.Orthop. – 1995. – Vol. 19, №2. – P. 110-115.
159. Soutwick W., Robinson K. Surgical approaches to the vertebral bodies in the cervicale and lumbal region // J. Bone Jt. Surg. - 2007. - Vol.39a, №3. -P. 631-642.
160. Starke J. R. Drug-resistance in tuberculosis: mechanisms and prevention // Pediatr Pulmonol Suppi. - 2007. – Vol. 16. – P.154-156.
161. Stevenson F. The natural history of pleural effusion and orthopaedic tuberculosis // J. Bone Jt. Surg. - 2005. - Vol.37 B, №1. - P. 80-91.

162. Tala E. Advances in chemotherapy for pulmonary tuberculosis // Eur. J. Respir. Dis. - 2002. - Vol.63, №2. - P. 81-83.
163. Tehranzadeh J., Wang F., Mesgarzaden M. Magnetic resonance imaging on osteomyelitis // Crit. Rev. Diagn.Imaging. – 2012. – Vol. 33(6). – P. 495-534.
164. Tiksnadi B. The NRAMP1 polymorphism as a risk factor for tuberculous spondylitis // Malays Orthop J. – 2013. – Vol.7, №1. – P. 25-29.
165. Van de Kelft E., Van Vyve M., Parizel P. M. et al. MR Imaging of tuberculous spondylitis // J. Berge.Radiol. - 2002. – Vol. 75, №3. - P. 202-204.
166. Vatutina V. V. Tuberculosis of respiratory organs concomitant with tuberculosis of bones and joints in young children // Probl Tuberk Bolezn Legk. – 2013. - №5. – P. 31-33.
167. Vohra R., Kang H. S., Dogra S. et al. Tuberculous osteomyelitis // J. Bone. Joint. Surg.Br. - 2007. – Vol. 79, №4. - P. 562-566.
168. Whelan M. A., Naidich D. P., Post J. D., Chase N. E. Computed tomography of spinal tuberculosis // J. Comput. Assist. Tomographi. – 2003. - №7. – P. 25-30.
169. Wilkinson M. C. Chemotherapy of tuberculosis of bones and joints // J. Bone Jt.Surg. - 1954. - Vol.36 B, №1. - P. 23-35.
170. Yilmas C., Selek H. Y., Gurkan I. et al. Anterior instrumentation for the treatment of spinal tuberculosis // J. Bone. Joint. Surg. Am – 1999. – Vol. 81, №9. - P. 1261-1267.
171. Zamiati W., Tiddane M., Hassami M. R. et al. Contribution of spinal tuberculosis // J. Neuroradiol. – 1999. – Vol. 26. - P. 27-34.

