



# **Туберкулез и сахарный диабет, туберкулез на фоне иммуносупрессивной тарании**

**Учебный год: 2016**

**ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава РФ**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



**Лектор**

**АРЧАКОВА ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА**

- Доктор медицинских наук (специальность 14.01.16 «Фтизиатрия»)
- Доцент кафедры госпитальной терапии СПб ГУ
- Заведующая отделением терапии туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Врач-фтизиатр

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



**План:**

**Туберкулез и сахарный диабет.**

**I Актуальность.**

**II Особенности СД у больных с туберкулезом.**

**III Течение туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией.**

**IV Лечение.**

**V Туберкулез у больных на фоне применения иммуносупрессивной терапии.**

**VI Вопросы по теме.**



## Актуальность

В 2013 г. зарегистрировано 346 млн. больных сахарным диабетом в мире (ВОЗ), а к 2030 году диабет станет 7-й причиной смерти во всем мире (ВОЗ) (Уоткинс в предисловии).

По данным ВОЗ, Россия входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулёза, где возникает 80% всех предполагаемых новых случаев туберкулёза в мире (Global tuberculosis report 2014 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data)

Актуальность данной темы подтверждается тем, что среди наиболее приоритетных целей в деятельности Всемирной Организации Здравоохранения являются борьба с туберкулезом и сахарным диабетом.



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Актуальность

Ø По определению ВОЗ «Сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран». Широкая распространенность сахарного диабета, особенно 2 типа, сохраняющаяся тенденция к нарастанию заболеваемости и смертности от осложнений во всем мире обуславливают высокую медико-социальную значимость данного заболевания.

Ø Кроме того дорогостоящее пожизненное лечение и диагностика, высокая инвалидизация, в том числе и лиц трудоспособного возраста имеет высокую экономическую значимость.

Ø Согласно предположениям ученых, к 2025 году эта цифра составит более 380 млн. человек .

Ø Ежегодно количество больных увеличивается на 6-7 %, и к настоящему времени СД уже болеет 2-4 % населения земного шара.



## Актуальность

- Ø В доинсулиновую эпоху заболевали туберкулезом 40—60% больных диабетом, при этом отмечалось неблагоприятное течение обоих заболеваний.
- Ø Смертность пациентов с СД от туберкулеза составляла 90%.
- Ø Улучшение в течении и прогнозе произошло после открытия инсулина и начала применения специфической противотуберкулезной терапии.
- Ø Со времени начала применения инсулина он наблюдается, по обобщенным данным европейских исследователей, у 3,5% больных с нарушенным углеводным обменом.





## Актуальность

Ø Больные туберкулезом являются группой повышенного риска развития сахарного диабета, а пациенты, страдающие СД — группой риска развития туберкулеза.

Ø Вследствие этого больные СД должны проходить профилактическое флюорографическое обследование не реже раза в год, что закреплено в постановлении № 892 от 25.12.2002 правительства РФ.

Ø Взаимное отрицательное влияние туберкулеза и СД при их сочетании создаст новое комплексное заболевание со своеобразной клинической картиной и трудностями в лечении.



- Ø Специфическое поражение легких *M. Tuberculosis* (МБТ) при СД встречается в 2-11 раз чаще, чем в популяции в среднем.
- Ø Единого мнения о причине частой заболеваемости туберкулезом у больных сахарным диабетом нет.
- Ø Достоверно то, что туберкулез развивается в условиях сниженной сопротивляемости организма к инфекции, которая определяется истощением больных при некоторых формах диабета, изменением иммунобиологических свойств, и в частности, снижением способности организма больного сахарным диабетом вырабатывать антитела и антитоксины.





## Сроки выявления туберкулеза

- Ø Пики заболеваемости туберкулезом приходятся на первый год выявления СД, что связано с характерной нестабильностью обмена веществ в этот период, и 13-14 года от начала СД.
- Ø Как отмечают О.А. Марьехина, А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Т.В. Санькова, С.В. Ситникова, Т.А. Козлов 51% пациентов заболевают туберкулезом в первые три года, 21% - после тринадцатилетнего стажа.
- Ø В среднем до выявления туберкулеза течение СД составляет 7,8 лет.
- Ø Среди пациентов с сочетанной патологией чаще встречаются мужчины, причем данные разнятся от разницы в несколько процентов, до разницы в 1,5-2 раза (Алтунина 1997).



## Сроки выявления туберкулеза

Ø Последовательность возникновения заболеваний может быть различна: присоединение туберкулеза к уже имеющемуся СД, СД выявляется у больных туберкулезом и одномоментное возникновение заболеваний (в течение 3х месяцев независимо от того, какое диагностировано первым).

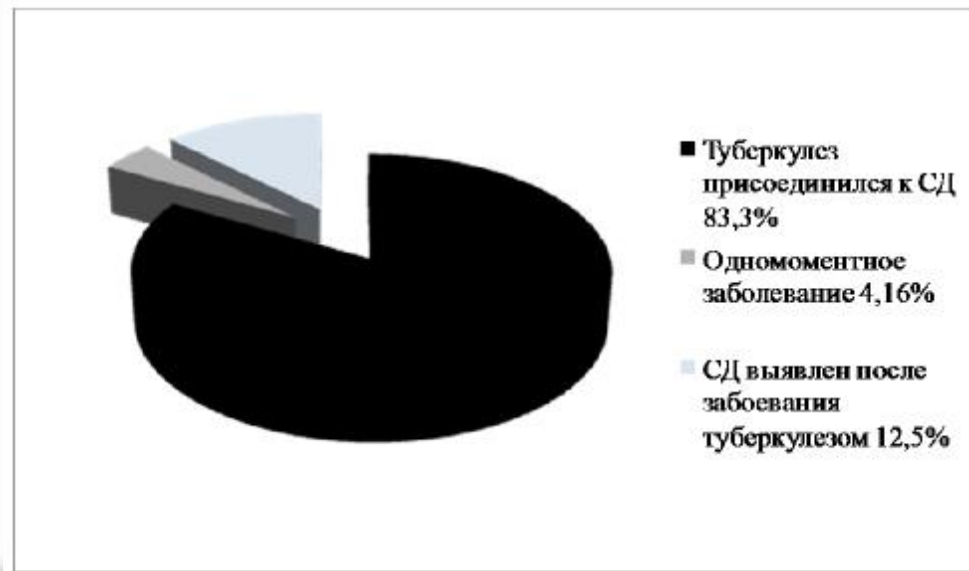
Ø При сочетании сахарного диабета и туберкулеза в большинстве случаев диабет является предшествующим заболеванием, и имеет место в 77% случаев, причем при декомпенсации СД риск заражения выше.

Ø Зачастую СД до заболевания туберкулезом протекает латентно и проявляется при вспышке туберкулезного процесса, в таком случае оба заболевания диагностируются одновременно, эта группа колеблется от 13 до 27%, при тщательном сборе анамнеза в части случаев можно предположить недостаточность инсулярного аппарата и до заболевания туберкулезом.



## Сроки выявления туберкулеза

- Ø Случаи заболевания диабетом больных туберкулезом довольно редки (0,34% среди больных со смешанной патологией) у 17,3% больных туберкулезом существует так называемый «асимптоматический» латентный диабет, диагностируемый с двойной сахарной нагрузкой.
- Ø Хотя оба заболевания взаимоотягощающими, клинические наблюдения показывают, что тяжелее и прогностически менее благоприятно протекает заболевание, диагностированное первым .

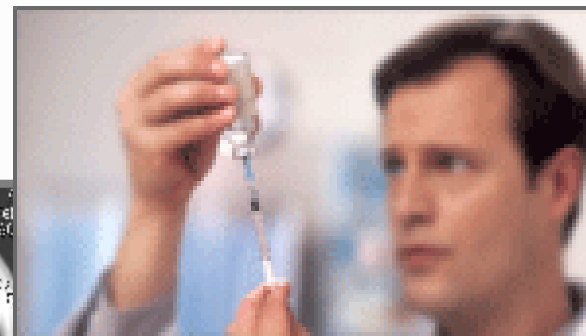
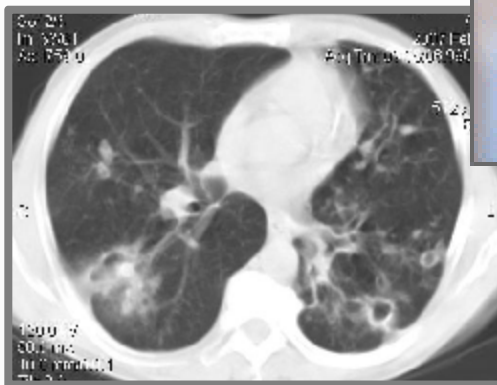


Кузнецов А.Ф. 2014 ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ



## Особенности углеводного обмена у больных туберкулезом

- Ø При заболевании туберкулезом эндокринная функции поджелудочной железы может меняться.
- Ø Может нарушаться толерантность к глюкозе у 16,5 % до 49 % пациентов с активной формой туберкулеза.



## Степень компенсации сахарного диабета у пациентов с сочетанной патологией

Ø Первым клиническим проявлением туберкулеза при СД зачастую является ухудшение течения СД. Это выражается в увеличении в потребности в инсулине на фоне туберкулезной интоксикации, учащаются гипогликемические состояния, кетоацидозы.

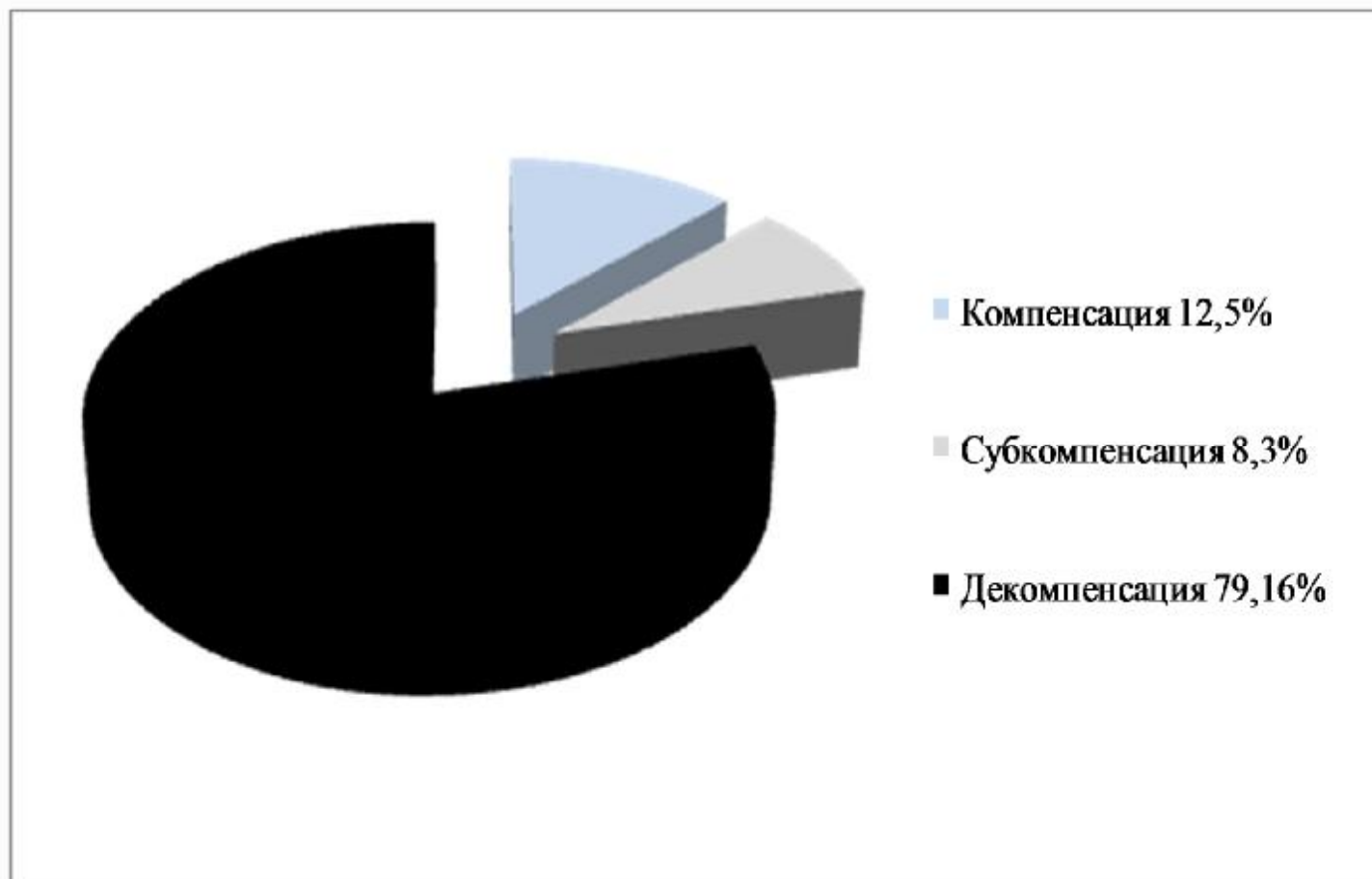
Ø 70% случаев туберкулеза легких у больных СД выявляется при обращении за медицинской помощью.

Ø Начало специфического процесса в 65-70% сопровождается декомпенсацией СД, у 29% субкомпенсацией и 6-7% компенсацией.

Ø Кроме того, следует отметить, что контроль гипергликемии является более трудным во время активной фазы туберкулеза и многим пациентам требуется увеличение дозы инсулина для контроля гипергликемии.



## Степень компенсации сахарного диабета при поступлении в стационар у пациентов с сочетанной патологией.



Кузнецов А.Ф. 2014  
ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ





## Течение диабета на фоне присоединившегося туберкулеза

- Ø Таким образом, туберкулез отягощает течение основного заболевания. У больных повышается уровень сахара в крови, увеличиваются диурез и глюкозурия, может появиться ацидоз. Ухудшение обмена веществ проявляется в больших колебаниях содержания сахара в крови в течение суток, появляются ощущение сухости во рту, чувство жажды, частое мочеиспускание. Прогрессирует падение массы тела.
- Ø Приведенные данные имеют большое практическое значение: всякое внезапное ухудшение течения диабета должно вызвать у врача подозрение на заболевание туберкулезом.



## Особенности сахарного диабета у больных туберкулезом

- **Вероятный механизм повышения уровня глюкозы у больных туберкулезом:** выброс цитокинов при воспалении, таких как IL-6 и TNF, в ответ на туберкулезную инфекцию могут привести к увеличению резистентности к инсулину и снижению его выработки, что приводит к гипергликемии.
- **Применяемые во фтизиатрии препараты изониазид и рифампицин,** пиразинамид обладают гипергликемическим эффектом и приводят к снижению контроля СД. Рифампицин индуцирует метаболизм и снижает уровень в крови сульфонилмочевин, что приводит к снижению основанных на ней противогликемических препаратов и, как следствие, повышению концентрации глюкозы в крови. Максимально этот эффект виден примерно через неделю после начала терапии рифампицином и исчезает через две недели после прекращения

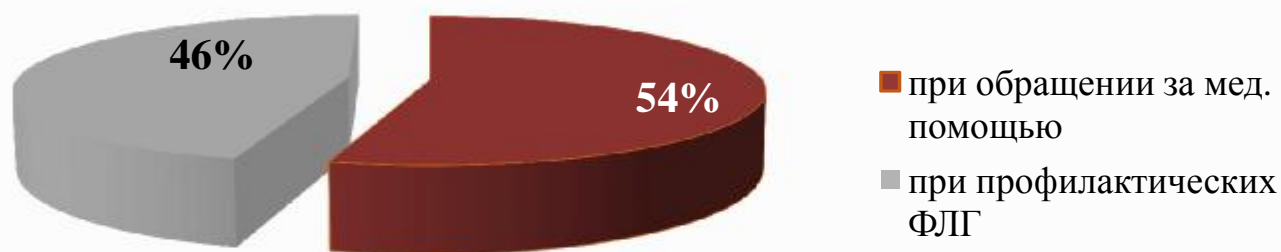


## Особенности сахарного диабета у больных туберкулезом

- Ø Одним из наиболее ранних и тяжелых проявлений сахарного диабета, независимо от его типа, является диабетическая микроангиопатия, которая, являясь генерализованным процессом, поражающим всю микрососудистую систему организма, во многом определяет уровень и тяжесть его осложнений, летальность и инвалидизацию больных.
- Ø Механизм повреждения эндотелия сосудов у больных сахарным диабетом весьма сложен и многокомпонентен. Значительную роль в его развитии играют иммунные механизмы аутоагрессии, снижение фагоцитарной функции нейтрофилов.



## Выявление туберкулеза органов дыхания у пациентов с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета



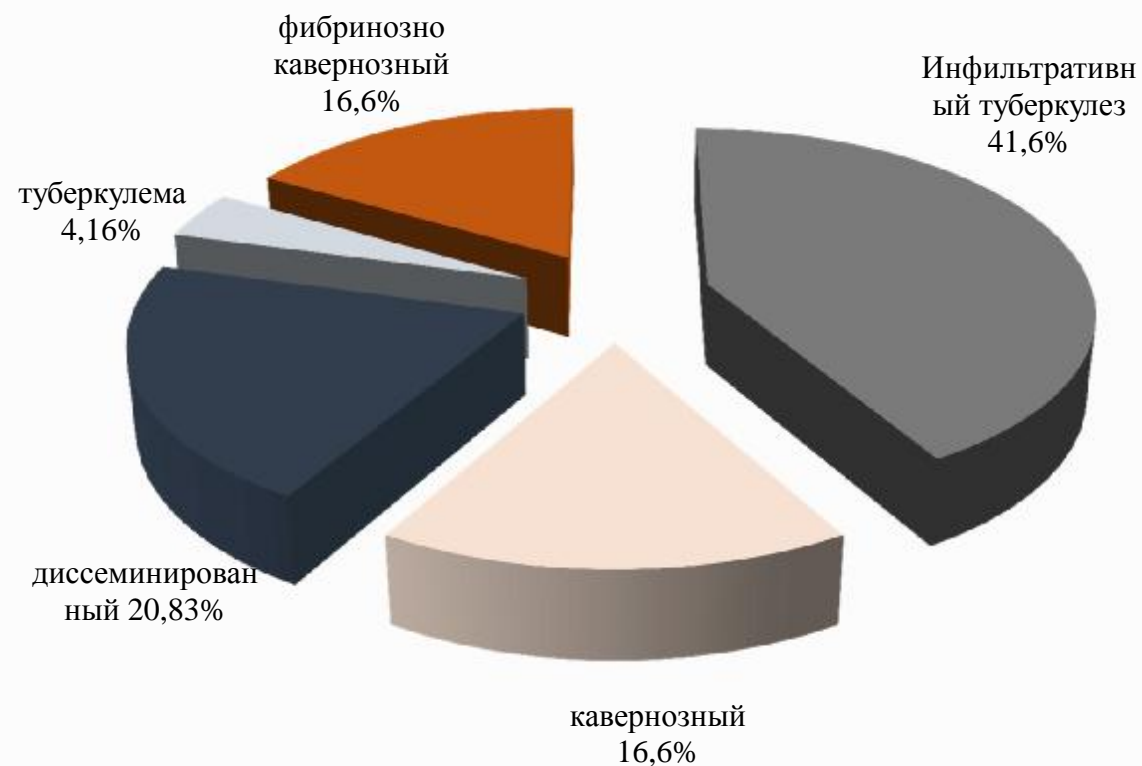
В более чем половине случаев туберкулез органов дыхания диагностировали при обращении больных за медицинской помощью с жалобами – 54,20% и 45,80% при профилактическом флюорографическом обследовании.

Кузнецов А.Ф. 2014  
ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Структура форм туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией



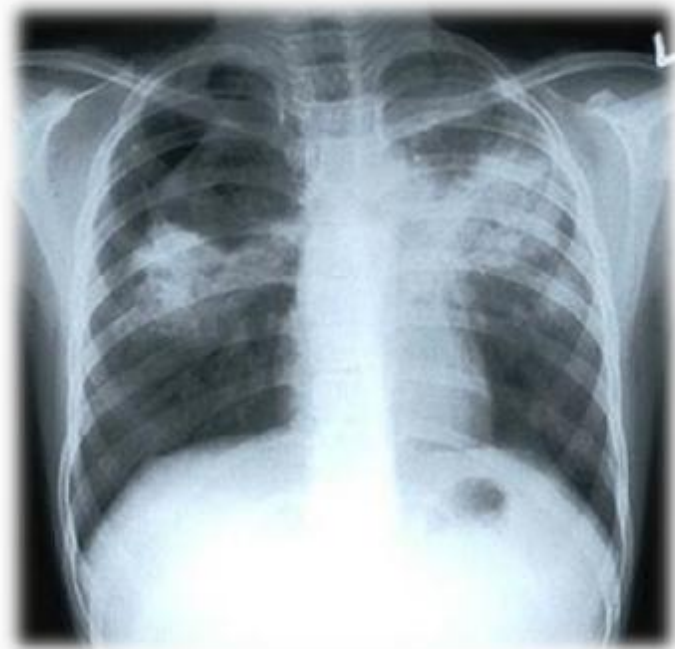
Кузнецов А.Ф. 2014  
ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Первые клинические признаки туберкулеза при диабете

- Ø Нарастающая слабость,
- Ø Снижение аппетита,
- Ø Падение массы тела,
- Ø Нарастание симптомов диабета.
- Ø Заболевание вначале может протекать скрыто, поэтому туберкулез легких нередко диагностируется при профилактических флюорографических обследованиях населения или контрольном рентгенологическом обследовании.





## Особенности клинического течения туберкулеза

- Ø Даже при ограниченных формах туберкулеза (очаговой, небольших туберкулемах) регистрируются симптомы туберкулезной интоксикации (слабость, потливость, понижение аппетита, веса, субфебрильная температура), которую принимают вначале за ухудшение течения диабета.
- Ø Рентгено-флюорографическое обследование позволяет своевременно выявить туберкулез легких.
- Ø Из грудных жалоб чаще всего отмечается: кашель с мокротой, кровохаркание, боли в груди.
- Ø У больных с деструктивными процессами в легких выслушиваются влажные хрипы.
- Ø При развитии туберкулезного процесса при декомпенсации СД сопровождается выраженной интоксикацией, гематологическими сдвигами и замедленной инволюцией изменений в легочной ткани.

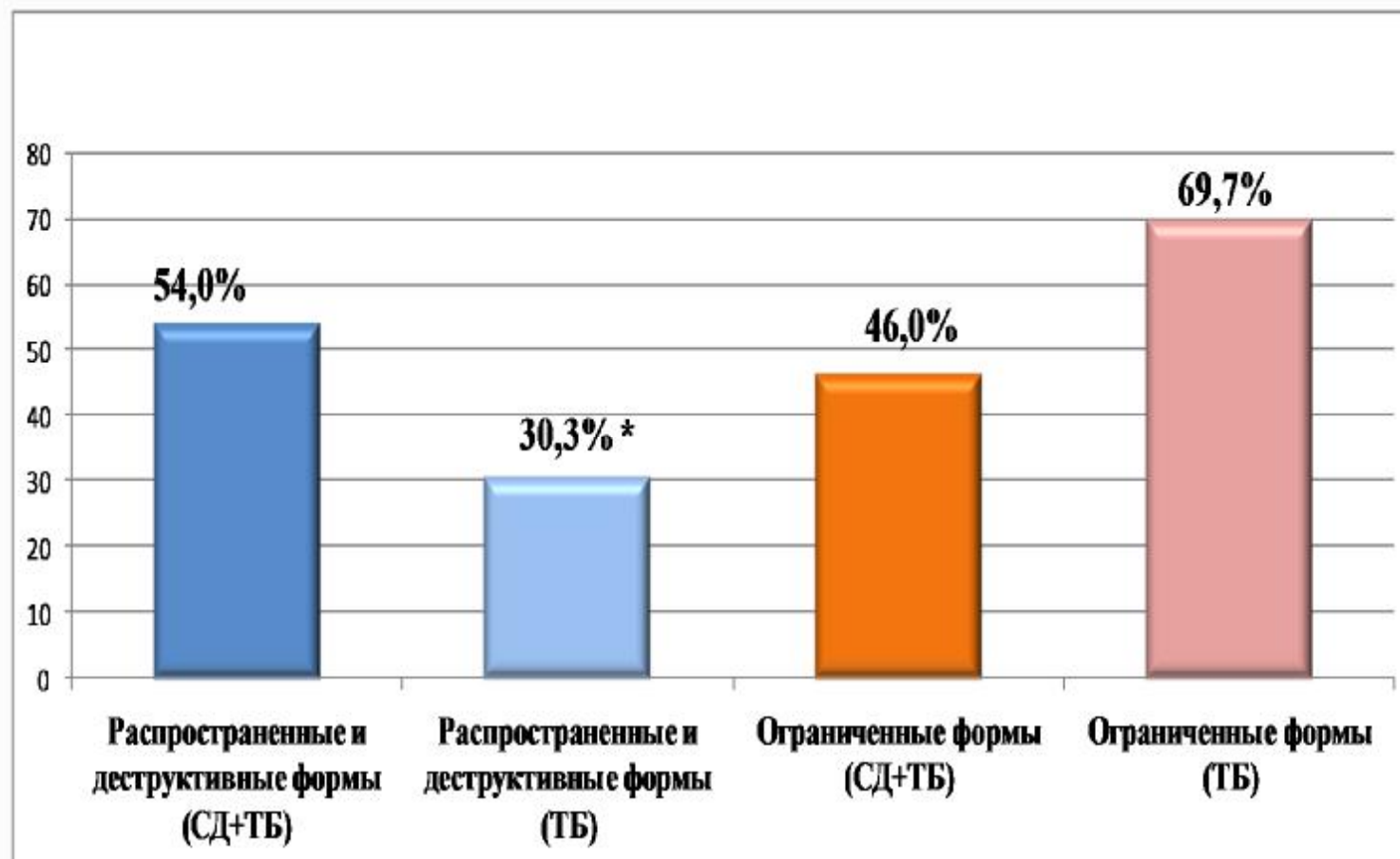


## Особенности клинического течения туберкулеза

- Ø Отмечаются некоторые особенности при возникновении туберкулеза на фоне СД 1 типа, выражающиеся в более ярком проявлении начала заболевания, полисегментарностью поражений легких с формированием полостей распада, часто множественных и небольшого размера, обильном выделении МБТ.
- Ø Рентгенологически наиболее часто выявляются обширные инфильтраты со склонностью к образованию мелких полостей распада.
- Ø У больных СД I-го типа при тяжелом течении чаще всего диагностируют инфильтративный туберкулез, который характеризуется большой экссудативной воспалительной реакцией и быстрым развитием казеозного некроза с последующим быстрым образованием больших каверн.
- Ø При СД II типа начало заболевания зачастую имеет стертое или подострое течение, менее бурное прогрессирование туберкулезного процесса.
- Ø При СД II типа утяжеление заболевания и прогноз ухудшаются при увеличении длительности СД до развития туберкулеза .
- Ø У больных сахарным диабетом увеличивается вероятность туберкулезного поражения бронхов.



## Удельный вес деструктивных и распространенных форм туберкулеза легких среди пациентов с сочетанной патологией



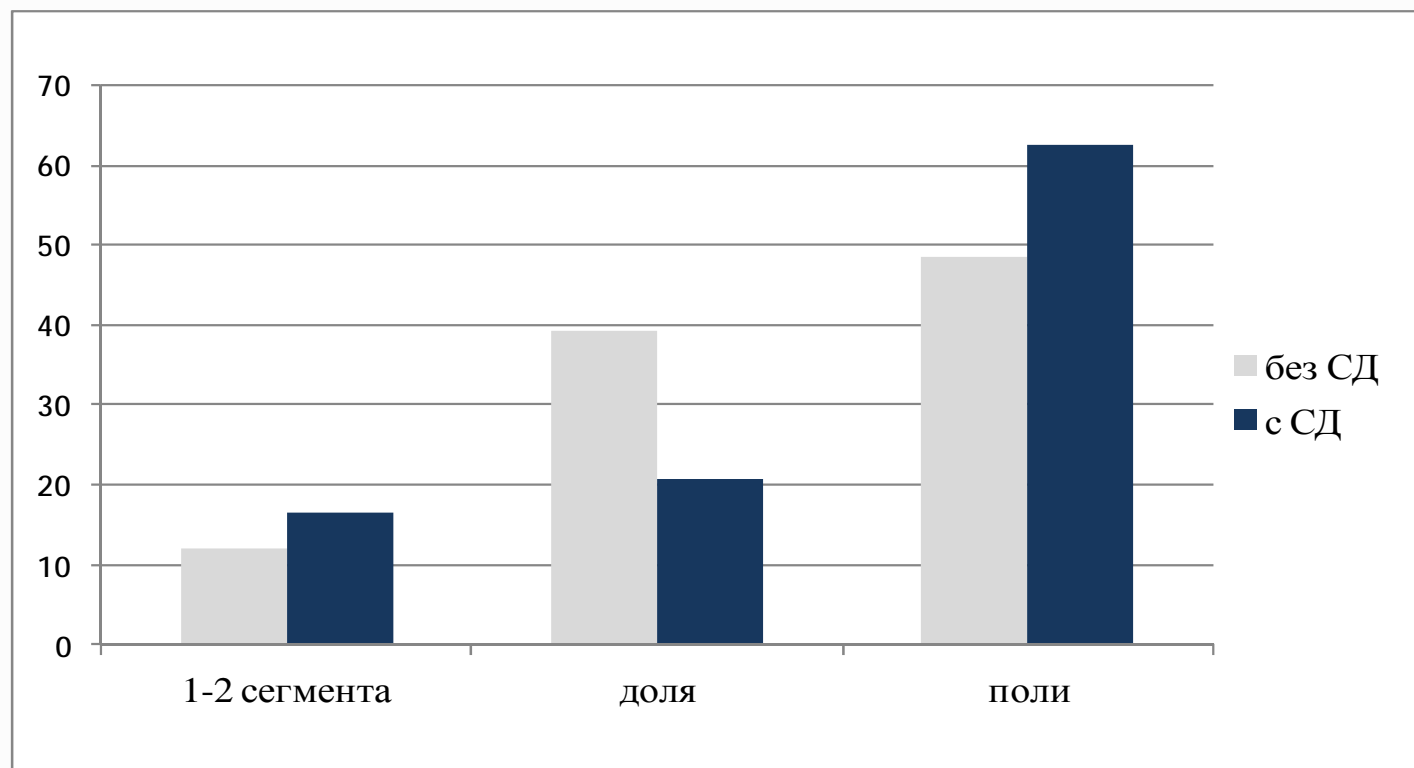
Кузнецов А.Ф.2014

\* $p < 0,05$  – достоверно между группами

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Рентгенологические изменения у пациентов с сочетанной патологией



Кузнецов А.Ф.2014



## Особенности клинического течения туберкулеза

- Ø Патоморфологические исследования свидетельствуют о преобладании экссудативно-некротического характера тканевой реакции.
- Ø При тяжелом течении прогрессирование туберкулезного процесса проявляется расплавлением казеоза, грануляционно фиброзного слоя каверн и переходу на прилежащую ткань, а так же фиброзно-дистрофическим изменениями бронхов и распространения процесса бронхогенно.
- Ø Происходит избыточное коллагенообразование , причем и в отдаленных от зоны поражения участках легких и плевры



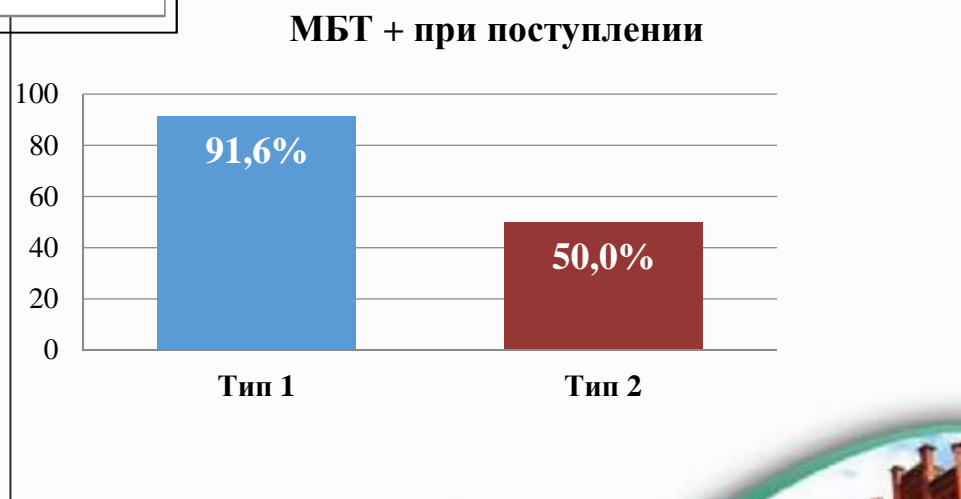
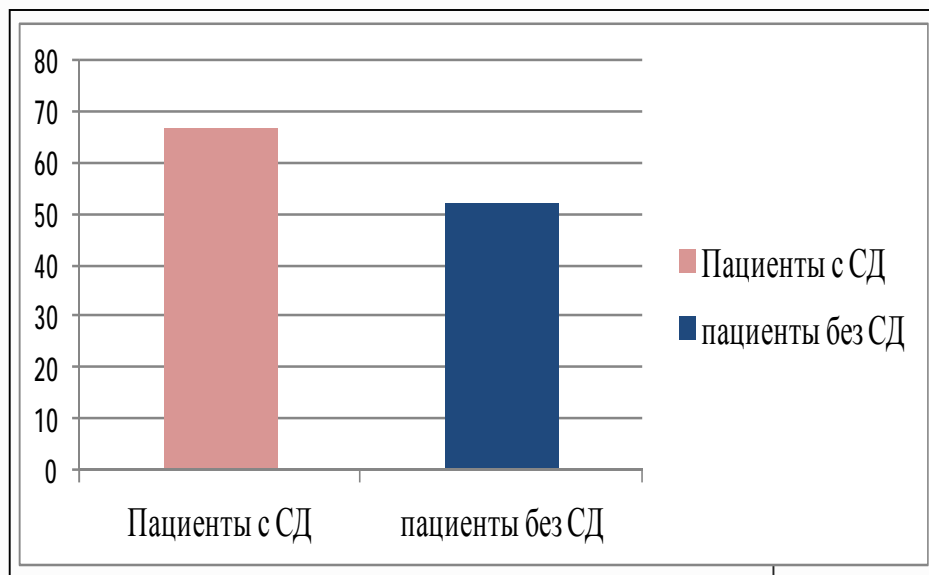
## Особенности клинического течения туберкулеза

- Ø В настоящее время во фтизиатрии в целом достаточно остро стоит проблема выявления и лечения лекарственно устойчивого туберкулеза. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии (ХТ) туберкулеза, который по своей сути является свойством МБТ приспособляться к различным условиям внешней среды, в т.ч. вырабатывать резистентность к противотуберкулезным препаратам.
- Ø Еще более остро эта проблема стоит у больных с сочетанной патологией, поскольку и туберкулезная инфекция, и СД взаимоотягощающие заболевания.





## Бактериовыделение у больных туберкулезом и сахарным диабетом 1 и 2 типа



## Бактериовыделение у больных туберкулезом и сахарным диабетом и без него

Спектр ЛЧ МБТ	Монорезистентность %	Полирезистентность %	МЛУ МБТ %	ШЛУ МБТ %	Всего устойчивых штаммов %
С СД и ТБ (I гр.)	30,8%*	7,7%	53,8%*	7,7%	100,0%
ТБ (II гр.)	6,5%	7,1%	72,2%	14,2%	100,0%

Кузнецов А.Ф.2014

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Особенности лечения туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом

- Ø Требуется тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, поэтому необходим тщательный подбор инсулинотерапии.
- Ø С осторожностью назначаются аминогликозиды или полипептиды
- Ø Необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем — ежемесячно).
- Ø При наличии противопоказаний к назначению этамбутола он отменяется, а длительность лечения увеличивается на три и более месяцев.
- Ø Нежелателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протионамида в режиме химиотерапии должен быть более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в т.ч. в 3:00, в связи с усилением гипогликемического действия антидиабетических препаратов, особенно в ночное время.

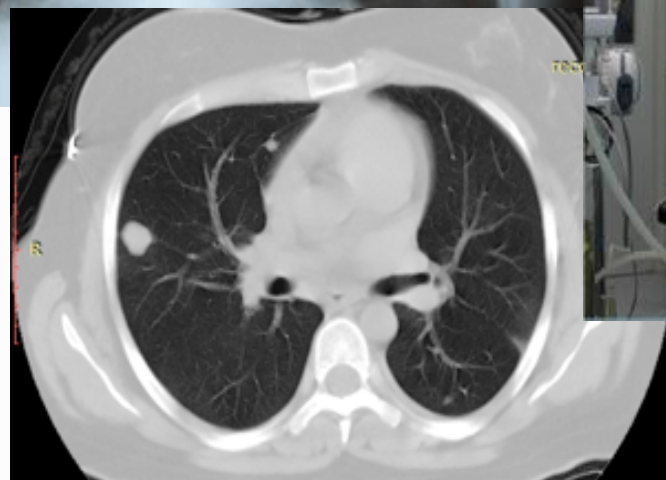
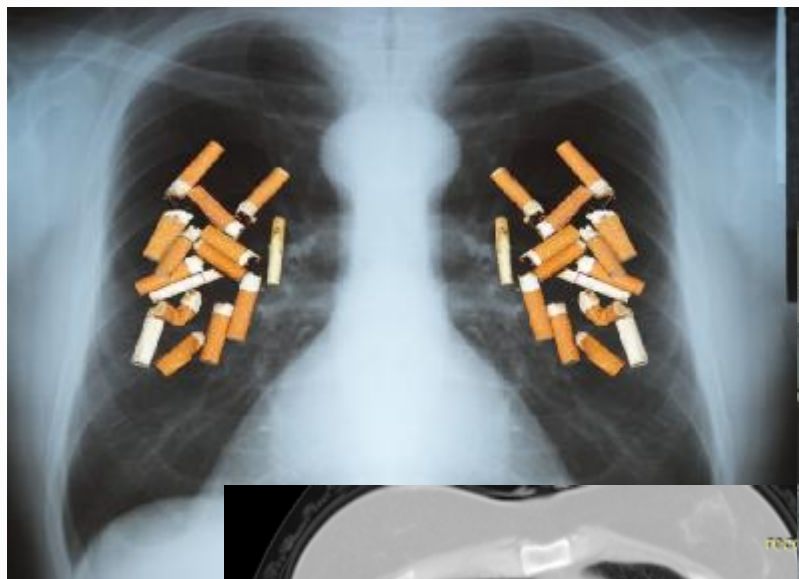


## Особенности лечения туберкулеза у пациентов с сахарным диабетом

- Ø При сахарном диабете I типа наиболее частыми осложнениями являются диабетическая нефропатия, требующая уменьшения дозы противотуберкулезных препаратов вдвое при ежедневном назначении или применения интермиттирующих режимов приема (3 раза в неделю).
- Ø При сахарном диабете II типа (инсулиннезависимый) чаще наблюдаются диабетическая ретинопатия (возрастает риск ухудшения зрения при применении этамбутола) и полинейропатия, ухудшающая переносимость изониазида и приводящая к необходимости применения иных препаратов группы ГИНК, таких как фтивазид, метазид и феназид.
- Ø Появление ацетона в моче может являться первым признаком токсического гепатита у больных сахарным диабетом и туберкулезом, особенно у лиц молодого возраста.
- Ø Практика показывает, что успех лечения туберкулеза высок только при условии компенсации обменных нарушений. Необходимо добиваться стабилизации содержания глюкозы крови при одновременном применении противодиабетических и противотуберкулезных препаратов.



## Туберкулез и онкопатология



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





## Туберкулез и онкопатология

- Сочетание туберкулеза и опухоли в легком в последние годы встречается довольно часто.
- Но довольно долго существовало мнение, что туберкулез и рак легких – это два взаимоисключающих заболевания.
- Сегодня это предположение, после многочисленных исследований, опровергнуто. Более того, в ходе наблюдений было установлено, что по сравнению с остальной частью населения, злокачественные опухоли у больных туберкулезом или с остаточными изменениями после вылеченного возникают чаще.
- Причем среди больных туберкулезом более старшего возраста онкологические болезни встречаются чаще, чем у более молодой возрастной категории.
- Кроме того, сочетанная патология увеличивается за **5-летний период наблюдения примерно в 6 раз.**
- **Поэтому сегодня пациенты с туберкулезом, которые достигли 40-летия, относятся к группе риска по онкологическим патологиям.**





## Туберкулез и рак легких чаще поражает

- Ø Активных курильщиков с многолетним стажем.
- Ø Лиц с метатуберкулезным синдромом; на его фоне достаточно часто возникающих воспалительных заболеваний легких.
- Ø Людей, которые на протяжении длительного времени контактировали с канцерогенными факторами.

## Особенности клинического течения туберкулеза

- Ø Важно понимать, что злокачественное образование утяжеляет протекание туберкулезного процесса.
- Ø У пациентов с впервые выявленным туберкулезом частота деструкции и бактериовыделения значительно ниже (48-49%), чем при сочетании с опухолями (более 62%).
- Ø Однако туберкулез особого влияния на проявления онкологического заболевания не оказывает. Клиническая картина может быть смазанной или ярко выраженной : сухой кашель, боль в грудной клетки, повышение температуры, одышка, повышенная утомляемость, слабость, потеря аппетита.



## Особенности клинического течения туберкулеза

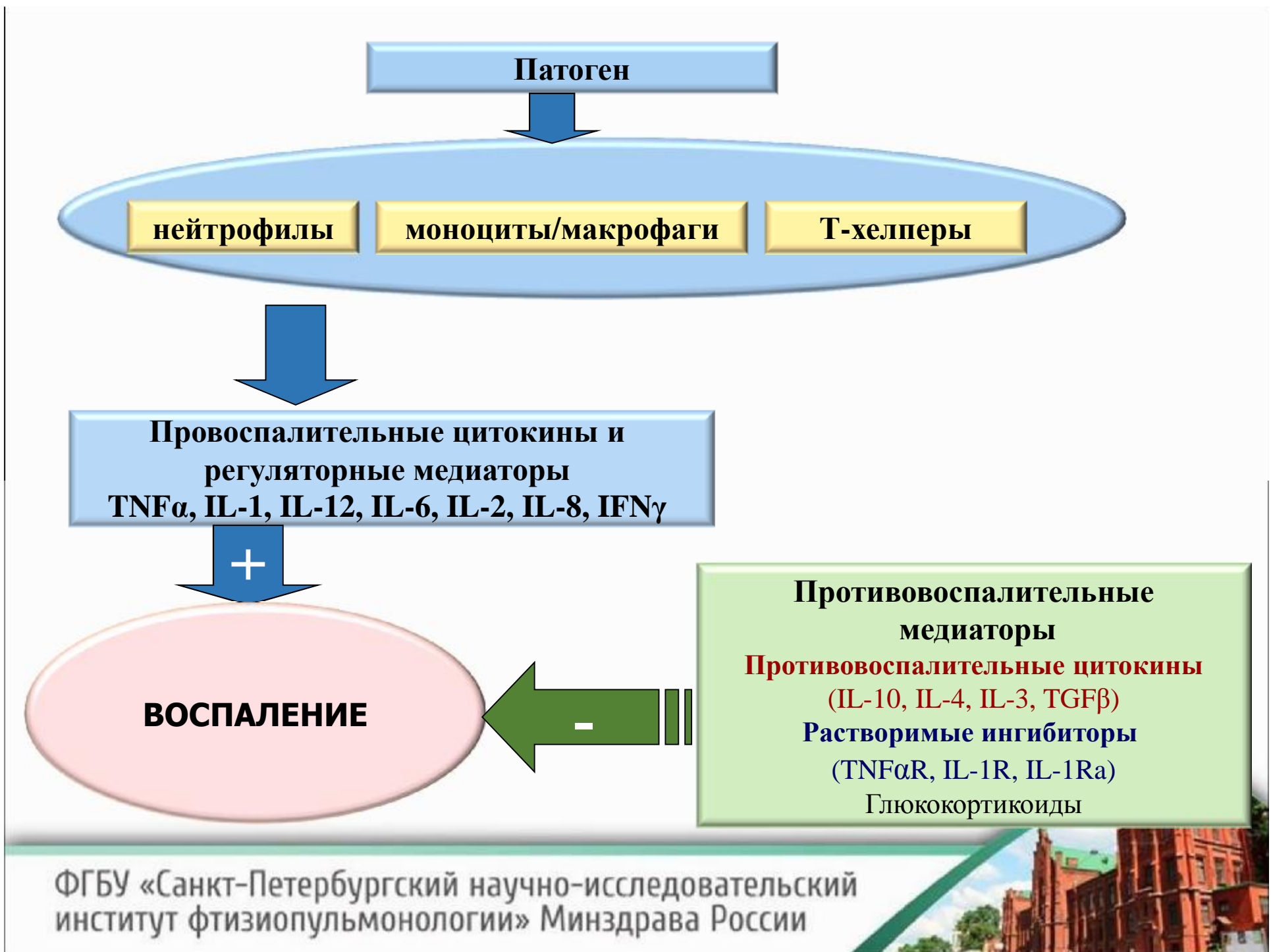
- Ø Однако эти признаки присущи и тому и другому заболеванию.
- Ø Но если при туберкулезе под действием лечения симптомы уменьшаются или проходят в течение 2-3 недель, то клиническая симптоматика при опухоли остается неизменной или состояние больного ухудшается: упорный кашель переходит в изнуряющий, мокрота из слизистой становится слизисто-гнойная, возможно появление сгустков крови, усиливается боль в грудной клетке, одышка нарастает, наблюдается потеря массы тела, анорексия.
- Ø В этот период нередко присоединяется экссудативный плеврит.
- Ø Однако появление этих симптомов у больного с туберкулезом зачастую не настораживает больного и лечащий врач не отправляет пациента к онкологу.
- Ø Именно поэтому диагностике злокачественного заболевания у больного с туберкулезом уделяется повышенное внимание.



- Иммунная система организма человека отвечает на внедрение микобактерий формированием защитной реакции, которая у большинства людей препятствует распространению и размножению микобактерий и делает невозможным развитие заболевания.

Carvalho de Sousa J.P, 1996; Bardiseviciene I. et al. , 1999; Condos R., 2000; Vuotto M.L. et al., 2000; Cooke G.S., Siddigui M.R, 2004



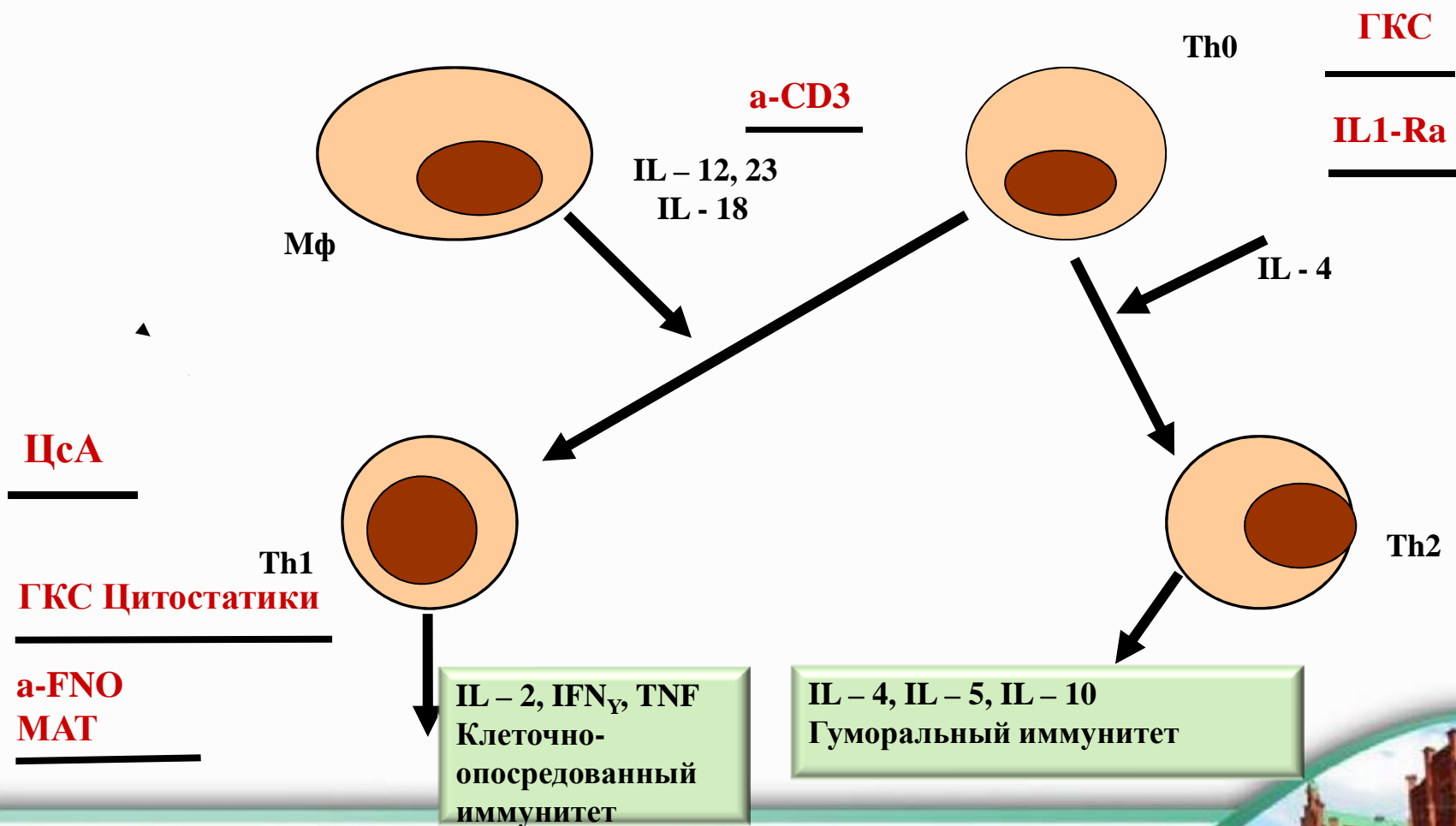


## Актуальность

- Ø Основные причины иммунодефицита у человека чаще связаны с недоношенностью, генетическими дефектами, ВИЧ/СПИД-инфекцией, тяжелой травмой, сахарным диабетом, обширными ожогами.
- Ø В то же время миллионы пациентов во всем мире страдают иммунодефицитами вследствие «сопутствующего ущерба», вызванного лечением их основного заболевания, например, химиотерапия новообразования, применением глюкокортикоидов, трансплантацией органов.
- Ø Развитие инфекций, в т.ч. оппортунистических у больных вследствие применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов – актуальный компонент клиническо-фармакологической проблемы «сопутствующего ущерба» .



## Точки «приложения» некоторых иммунодепрессантов



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





- Ø Риск развития туберкулеза повышается на фоне терапии иммуносупрессорами.
- Ø У ранее не болевших пациентов туберкулезная инфекция регистрируется от 0,7% (Hou CL and all., 2008) – до 11% (Lai-Shan Tam and all., 2002, Гонконг).



**Сроки установления диагноза туберкулеза от момента выявления процесса на фоне применения иммуносупрессоров (n=36)  
СПБНИИФ (2008-2015)**

<b>до 1 месяца</b>	2 (5,6%)
<b>1-3 месяца</b>	11 (30,6%)
<b>3-6 месяцев</b>	21 (58,3%)
<b>6-9 месяцев</b>	2 (5,6%)
<b>Итого</b>	36 (100%)



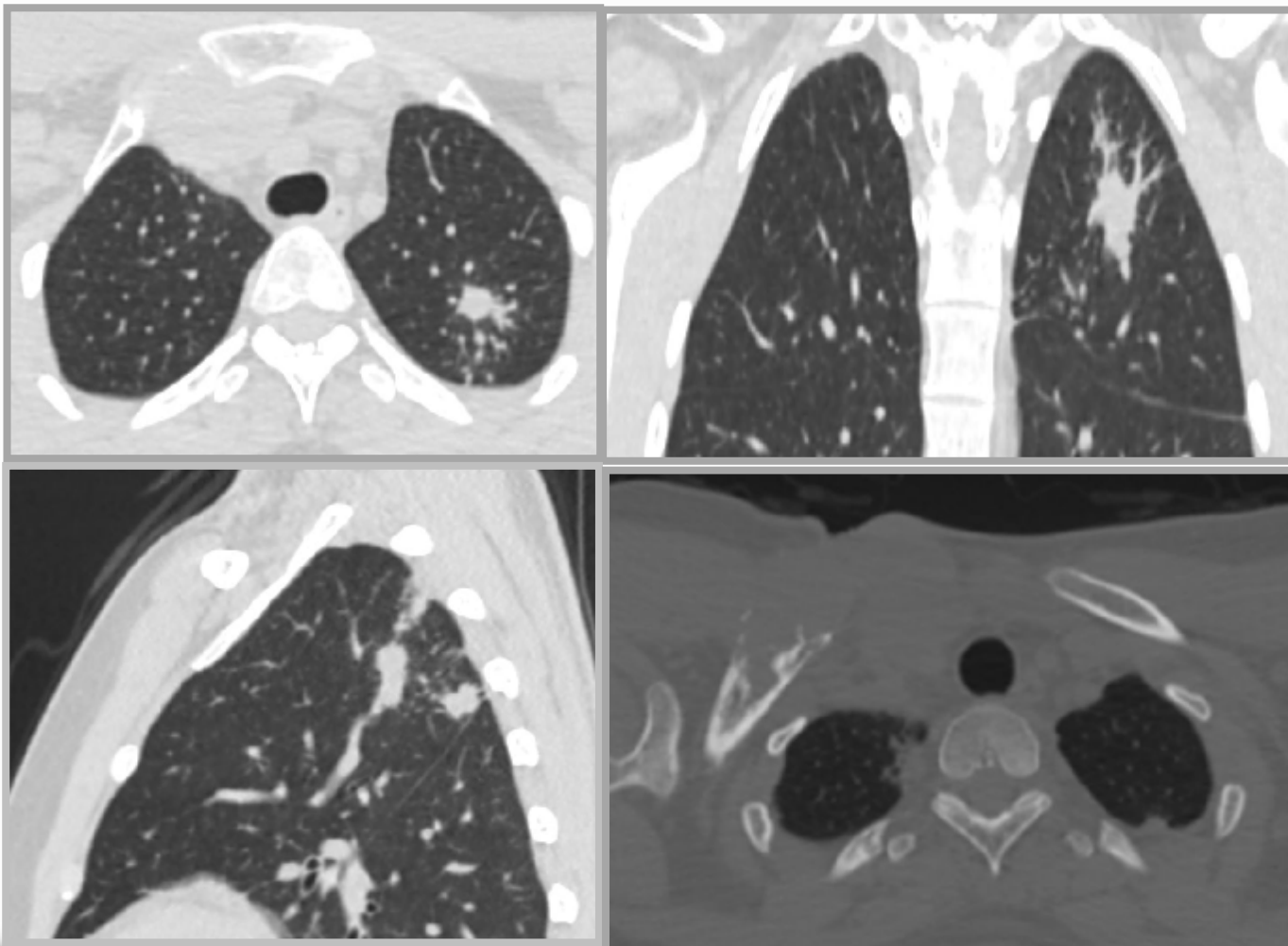
## Туберкулез легких у онкологических больных на фоне иммуносупрессивной терапии

- Ø Противоопухолевая химиотерапия злокачественных заболеваний являются факторами риска развития туберкулеза.
- Ø Важным критерием в оценке степени риска развития туберкулеза является как нозологическая форма основного заболевания, так и его стадия.
- Ø Злокачественное заболевание, действуя негативно на все органы и системы, способно вызвать реактивацию туберкулезного процесса.



**СКТ пациента М., 1990 г.р.**

**Диагноз: Саркома Юинга правой ключицы  
пациент получал противоопухолевую терапию.**

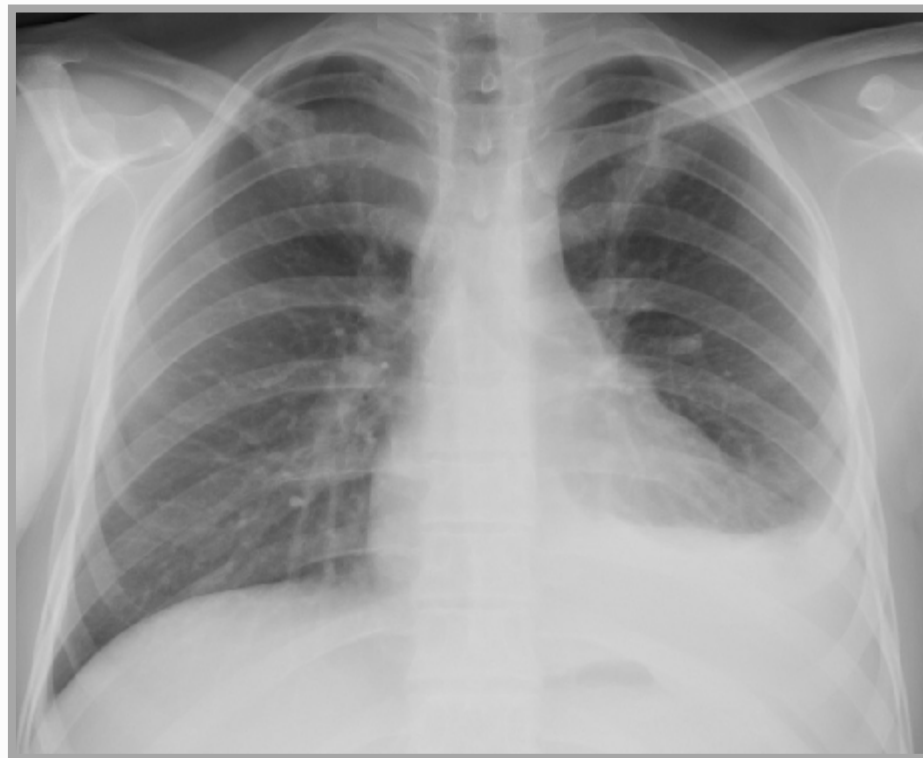


Заболевание  
выявлено при  
ухудшении  
самочувствия:  
появление  
интоксикационн  
ого синдрома.  
Rg: инфильтрат  
в верхней доле и  
гидроторакс  
слева

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Тот же пациент (рентгенограмма)



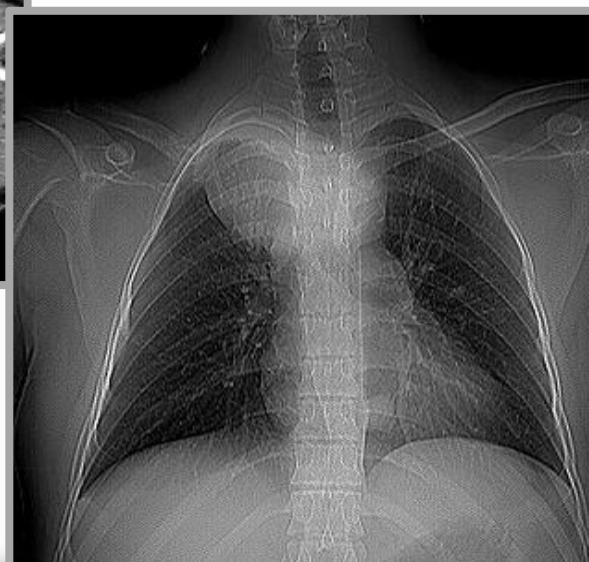
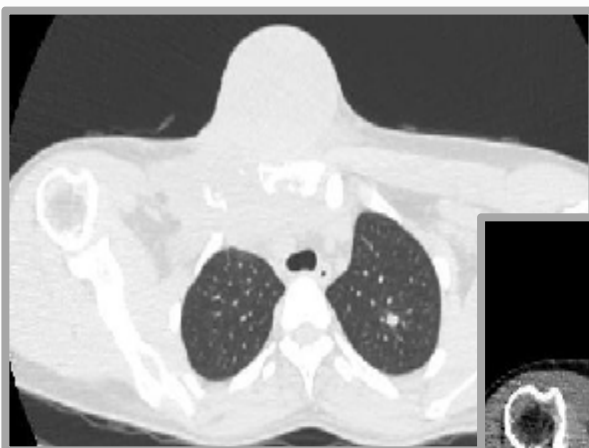
Больному проведена ПТТ (интенсивная фаза (H,R,Z,E),  
на фоне 2 ПТП (H,R) была продолжена химиотерапия основного заболевания.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





**Тот же пациент (СКТ)  
через 14 месяцев**



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

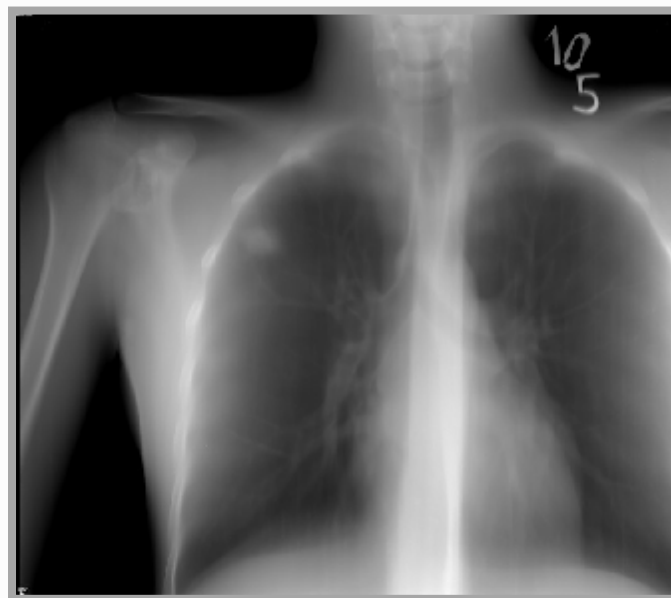
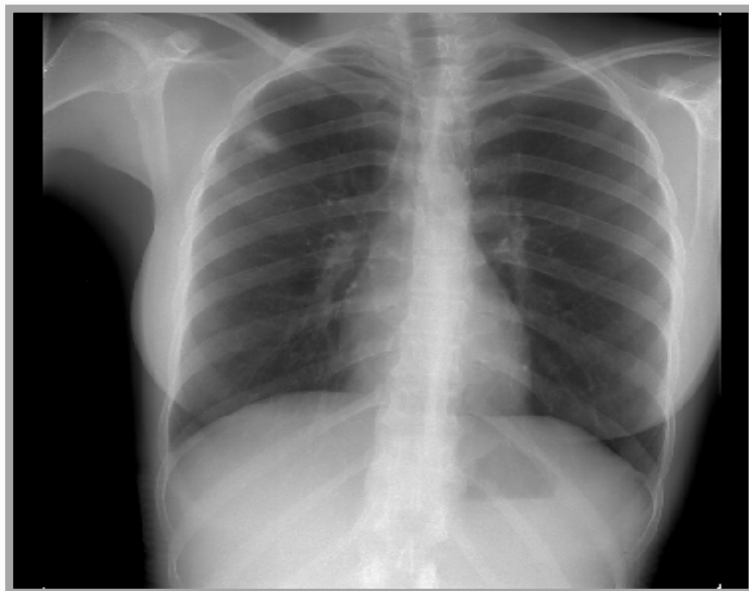




**Rg пациентки**

**Диагноз: нефробластома**

**пациентка получала противоопухолевую терапию**

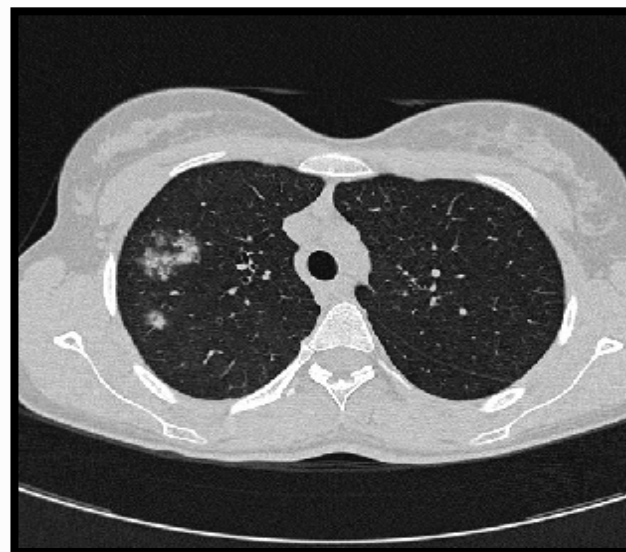
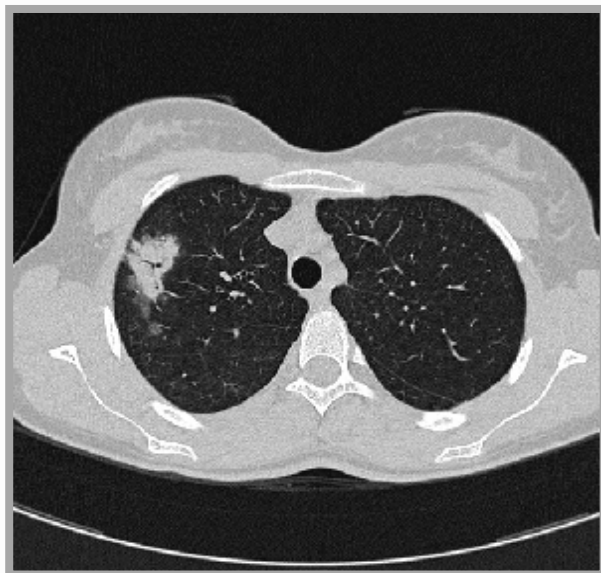


У больной через два месяца после нефруретерэктомии слева с удалением забрюшинной паранефральной клетчатки и лимфатических узлов по ходу аорты по поводу нефробластомы в верхней доле правого легкого выявлено инфильтративного характера уплотнение в верхней доле правого легкого.

Алексеева Т.Р., 2010



**МСКТ пациентки**  
**Диагноз: нефробластома**  
**пациентка получала противоопухолевую терапию**



В переднем сегменте верхней доли правого легкого множественные полиморфные очаги с нечеткими контурами. Очаги сливаются между собой, образуя инфильтративного характера уплотнение с нечеткими контурами размерами 3,5х2,2см. на фоне которого прослеживается просвет бронха. В крупном очаге виден очаг деструкции.

Алексеева Т.Р., 2010





При бактериологическом исследовании лаважной жидкости из бронхиального дерева – микобактерии туберкулеза обнаружены в большом количестве

Алексеева Т.Р., 2010

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



- Диагноз: нефробластома левой почки pT3N0M0, III стадия, состояние после нефрэктомии слева 06.08.2004, состояние после ХТ.  
Туберкулез правого легкого (кавернозная форма), прогрессирование на фоне ХТ.
- Иммунодефицит (не зависимо от степени его выраженности) сыграл ведущую роль в патогенезе быстроразвивающегося экссудативного и творожистого воспаления. На фоне иммунодефицита в наибольшей степени проявилась повышенная вирулентность МБТ.

Алексеева Т.Р., 2010

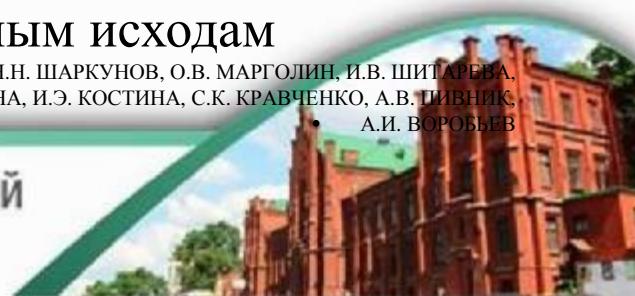




## Туберкулез у больных лимфопролиферативными заболеваниями

- Ø В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении лимфатических опухолей ,
- Ø Однако в процессе лечения нередко тяжелые инфекционные осложнения, являющиеся причиной ухудшения результатов лечения.
- Ø Многие факторы способствуют учащению туберкулеза при лимфопролиферативных заболеваниях :
  - Т – клеточный иммунодефицит длительная или периодически возобновляемая полихимиотерапия , применение глюкокортикостероидных гормонов, закономерные во время терапии эпизоды миелотоксической нейтропении.
  - Диагностика туберкулеза у больных лимфопролиферативными заболеваниями часто сложна из – за нетипичной клинической картины .
  - Поздняя диагностика туберкулеза при гематологических заболеваниях предсказуемо приводит к летальным исходам

• Л.С. АЛЬ-РАДИ, Т.Н. МОИСЕЕВА, Н.Г. ЧЕРНОВА, Н.Н. ШАРКУНОВ, О.В. МАРГОЛИН, И.В. ШИТАРЕВА,  
• Е.А. БАРЯХ, Г.А. КЛЯСОВА, Л.С. РОЩИНА, И.Э. КОСТИНА, С.К. КРАВЧЕНКО, А.В. ГИВНИК,  
А.И. ВОРОБЬЕВ



## Трудности диагностики туберкулеза при лимфопролиферативных заболеваниях

Ø Общие клинические проявления обоих заболеваний:

- гипертермия, симптомы интоксикации, вовлечение лимфоузлов (особенно медиастинальных).
- сходство рентгенологических данных.
- повышена частота ложноотрицательных результатов диагностических тестов.
- нередко длительное бессимптомное течение туберкулеза.

Ø Часто диагноз можно уточнить лишь после биопсии или удаления пораженного органа.

Л.С. АЛЬ-РАДИ, Т.Н. МОИСЕЕВА, Н.Г. ЧЕРНОВА, Н.Н. ШАРКУНОВ, О.В. МАРГОЛИН, И.В. ШИТАРЕВА,  
• Е.А. БАРЯХ, Г.А. КЛЯСОВА Л.С. РОЩИНА, И.Э. КОСТИНА, С.К. КРАВЧЕНКО, А.В. ПИВНИК,  
• А.И. ВОРОБЬЕВ





## **Трудности диагностики туберкулеза при лимфопролиферативных заболеваниях**

**Гиподиагностика  
туберкулеза или  
гипердиагностика  
прогрессии/рецидива  
лимфомы часто  
фатальна**

**Своевременная  
диагностика  
туберкулеза и  
адекватная терапия  
позволяет достичь  
излечения**



## Локализация туберкулезного поражения n = 85

- Ø Туберкулез органов дыхания (легкие, плевра, внутригрудные л/у) - 62 (73%).
- Ø Внелегочное поражение, том числе:  
селезенка, мягкие ткани (мышцы, клетчатка), кости, костный мозг, лимфоузлы периферические, яичко - 12 (14%).
- Ø Множественное поражение (генерализованный туберкулез) - 11 (13%).

NB!

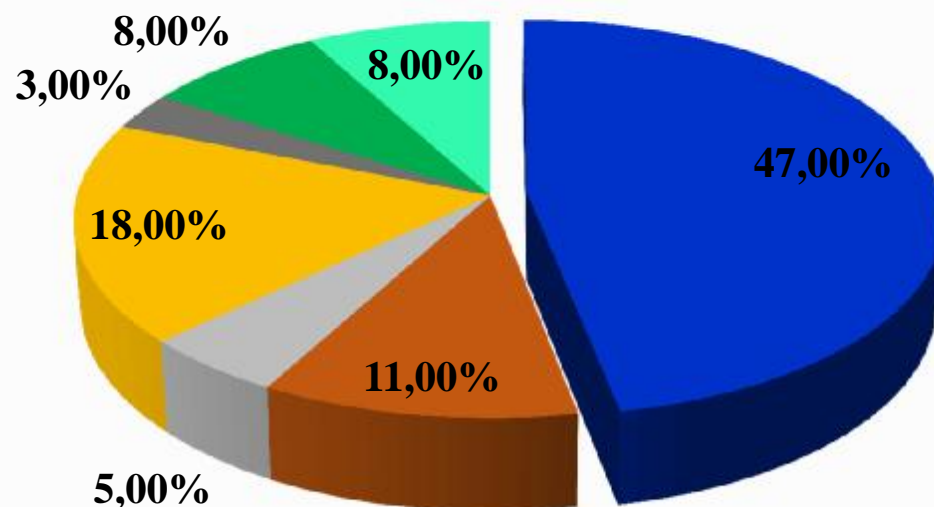
Внелегочный и генерализованный туберкулез регистрировался чаще, чем у больных без лимфопролиферации.

Л.С. АЛЬ-РАДИ, Т.Н. МОИСЕЕВА, Н.Г. ЧЕРНОВА, Н.Н. ШАРКУНОВ, О.В. МАРГОЛИН, И.В. ШИТАРЕВА,  
Е.А. БАРЯХ, Г.А. КЛЯСОВА, Л.С. РОЩИНА, И.Э. КОСТИНА, С.К. КРАВЧЕНКО, А.В. ПИВНИК,  
А.И. ВОРОБЬЕВ, 2014

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Клинические формы туберкулеза легких при лимфомах



### Формы туберкулеза

- Инфильтративный
- Диссеминированный
- Милиарный
- Очаговый
- Кавернозный
- Туберкулема
- Плеврит

Л.С. АЛЬ-РАДИ, Т.Н. МОИСЕЕВА, Н.Г. ЧЕРНОВА, Н.Н. ШАРКУНОВ, О.В. МАРГОЛИН, И.В. НИТЯРЕВА,  
Е.А. БАРЕХ, Г.А. КЛАСОВА, Л.С. РОЩИНА, И.Э. КОСТИНА, С.К. КРАВЧЕНКО, А.В. ПИВНИК,  
А.И. ГОРОБЬЕВ, 2013

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Особенности клинического течения туберкулеза

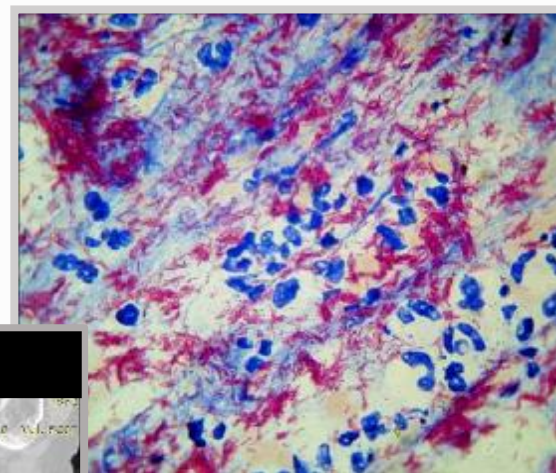
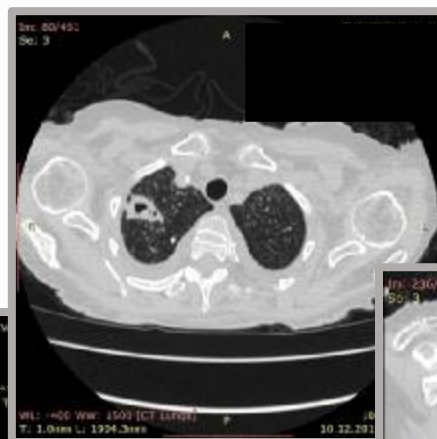
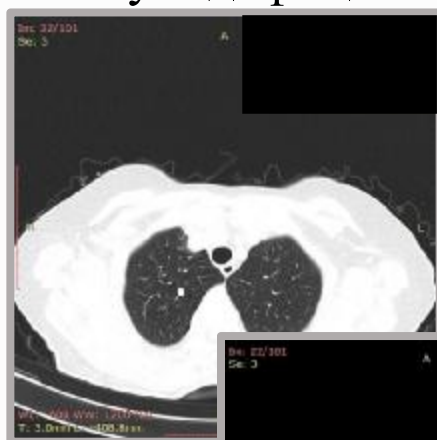
- Ø Сочетание туберкуле +ЛПЗ встречается ~ в 2% случаев.
- Ø Туберкулез чаще выявлен при лимфоме Ходжкина и при ВКЛ ~3 %.
- Ø При лимфомах чаще развиваются внелегочные и генерализованные формы туберкулеза.
- Ø Туберкулез может возникать в любой фазе лимфопролиферативного заболевания, в том числе, в ремиссии, и может имитировать резистентность или рецидив ЛПЗ.
- Ø Диагноз рецидива ЛПЗ устанавливается только гистологически.
- Ø Немотивированная гипертермия, не поддающаяся адекватной противомикробной, противогрибковой, противовирусной терапии.
- Ø Рентгенологические находки – повод для активного исключения туберкулеза





### Больная 3. 1935 г.р.

Диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз В ст по Binet A, прогрессирование от 05.08.2015. Состояние после 1-го курса ПТ (09.2015). Состояние после лечения Мабтерой (2 введения). Анемия. ИБС. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (ОИМ от 26.02.2015 Постцитостатическая панцитопения. Вторичный иммунодефицит. Милиарный туберкулез, МБТ(+).



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Лечение туберкулеза с сочетанной патологией

- Ø При обоснованном клинико-рентгенологическими данными подозрении туберкулеза терапия "ex juvantibus " назначается даже при отсутствии МБТ в исследуемом материале.
- Ø Лечение должно начинаться немедленно после диагностики туберкулеза, до или одновременно с противоопухолевой терапией .
- Ø Это определяется формой, стадией и активностью основного заболевания.
- Ø Противотуберкулезная терапия не только предотвращает летальный исход , но и оказывала хороший непосредственный эффект.
  - Курс противотуберкулезной терапии прекращается не ранее, чем через 6 месяцев *после затихания* процесса при больших остаточных изменениях и менее 3 месяцев при малых .
  - Минимальный срок основного курса у больных деструктивными формами туберкулеза – не менее 12 месяцев,
  - При процессах без выделения микобактерий и деструкций – не менее 9 месяцев.

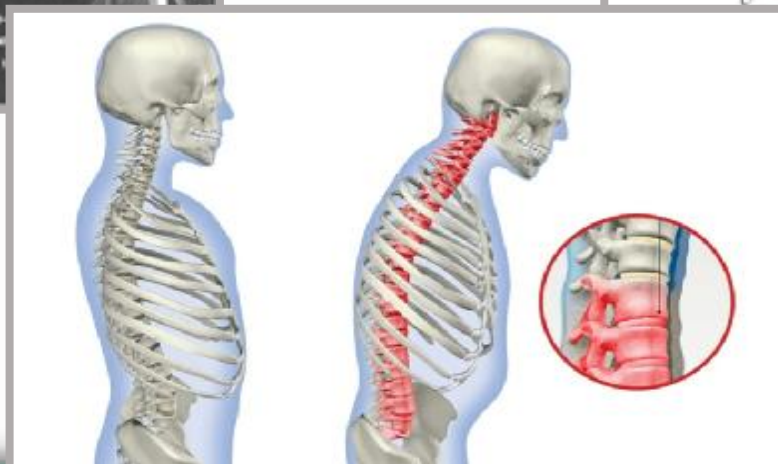
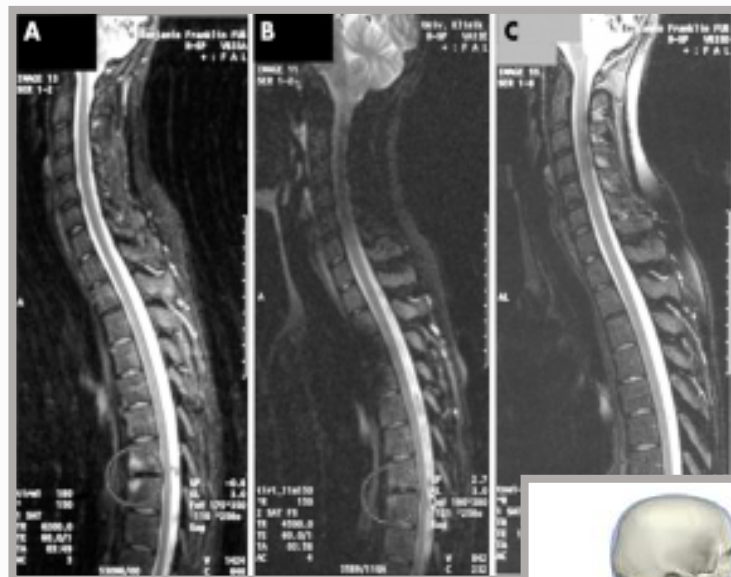
Л.С. АЛЬ-РАДИ, Т.Н. МОИСЕЕВА, Н.Г. ЧЕРНОВА, Н.Н. ШАРКУНОВ, О.В. МАРГОЛИН, И.В. ШИТАРЕВА,  
Е.А. БАЯХ, Г.А. КЛЯСОВА, Л.С. РОЩИНА, И.Э. КОСТИНА, С.К. КРАВЧЕНКО, А.В. ПИВНИК,  
А.И. ВОРОБЬЕВ, 2014

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





## Туберкулез легких у больных аутоиммунными заболеваниями на фоне иммуносупрессивной терапии



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Туберкулез легких у больных аутоиммунными заболеваниями на фоне применения ГКС и цитостатиков.

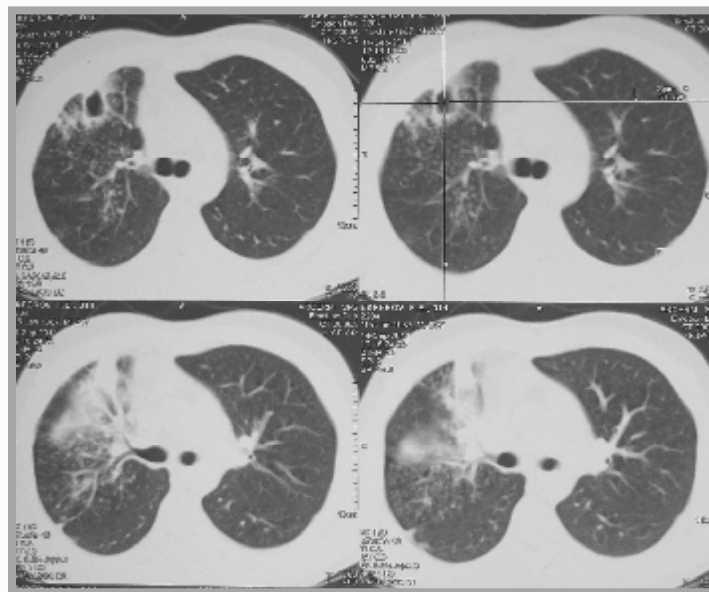
- Ø Системные заболевания с поражением соединительной ткани нередко встречаются среди населения в современных условиях.
- Ø Аутоиммунные заболевания поражают 5-7 % населения Земли.
- Ø Они сопровождаются снижением качества жизни, около 50% пациентов становятся инвалидами.
- Ø Продолжительность жизни сокращается на несколько лет.
- Ø Пациенты, принимающие глюкокортикоиды, имеют почти пятикратное повышение риска туберкулеза, не зависящее от других факторов риска. (Американский колледж ревматологии, 2002г).



## СКТ пациента Э., 1987 г.р.

Диагноз: Болезнь Бехчета, подострое течение с поражением слизистой оболочки рта, гениталий, кожи, глаз, сосудов, легких. III степень активности.

Базисная терапия ГКС и метотрексатом.



Заболевание выявлено при профилактическом обследовании: нарастании изменений в легких.

Больному проведена ПТТ (интенсивная фаза (Н, R, Z, E) и фаза продолжения лечения (Н, R), на фоне терапии основного заболевания, пациент абациллирован.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Туберкулез легких у больных аутоиммунными заболеваниями на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов

Ø В основе патогенеза данных заболеваний лежат аутоиммунные процессы в организме, поэтому лечение направлено на подавление иммунитета.

Ø Широко применяемые в XX веке кортикостероидные и цитостатические препараты не давали достаточного эффекта в 50 - 60% случаев.

Ø Разработка и внедрение генно-инженерных биологических препаратов мощного иммунодепрессивного действия явилось крупнейшим достижением начала XXI века в лечении анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, псориатического артрита, болезни Крона и некоторых других.



## Туберкулез легких у больных аутоиммунными заболеваниями на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов.

- Ø Для этих заболеваний применяли базисную терапию метотрексат, сульфасалазин, азатиоприн, ауранофин, циклоспорин - А, которые не потеряли свою актуальность и в наши дни.
- Ø Биологическая терапия дала пациентам возможность максимально приблизиться к качеству жизни популяции.
- Ø В то же время подавление иммунитета повышает риск развития инфекционных заболеваний, в первую очередь туберкулеза.





**Зарегистрированные для лечения РА и других заболеваний ГИБП  
(Институт ревматологии РАМН, 2011, Х. Михель, И.П. Никишина,  
2011)**

<b>Механизм действия</b>	<b>Мишень</b>	<b>Препарат</b>
<b>Ингибитор TNF-а</b>	TNF-а	Имфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пегол.
<b>Ингибитор IL-1<math>\beta</math></b>	IL-1 $\beta$	Анакинра, рилонацепт, канакинумаб.
<b>Подавление биологических эффектов IL-6</b>	IL-6 aR	Ритуксимаб
<b>Деплеция В-лимфоцитов</b>	CD20	Абатацепт
<b>Ингибция костимуляции Т-лимфоцитов</b>	CD80,CD86,CD28	Тоцилизумаб





## Роль TNF–а в противоинфекционном иммунитете

- Ø Стимуляция продукции других провоспалительных цитокинов (включая ИЛ–1–b, ИЛ–6 и хемокинов;
- Ø Усиление продукции непосредственных медиаторов воспаления – простагландинов, лейкотриенов, токсических дериватов кислорода и др.;
- Ø Влияние на созревание и активацию клеток, участвующих в воспалении (прежде всего нейтрофилов и моноцитов/макрофагов);
- Ø Усиление экспрессии молекул адгезии (ICAM–1) на эндотелии, что облегчает миграцию клеток в зону воспаления;
- Ø Усиление выработки протеолитических ферментов;
- Ø Участие в уничтожении внутриклеточных микроорганизмов – таких, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Salmonella* и др.;
- Ø Участие (в качестве одного из ключевых факторов) в образовании гранул и их сохранении.



## Заболеваемость туберкулезом

Страна/ препарат	Заболеваемость ТВ на фоне блокаторов ФНО- α ( на 100 тысяч)	Заболеваемость в популяции ( на 100 тысяч)	Источник	Год
США/ Инфликсимаб	37	6,2	FDA	2002
ЕС/ Инфликсимаб	150	20	FDA	2002
Франция/ Инфликсимаб	187,5	8,7	Tubach F and all	2009
Франция/ Адалимумаб	215	8,7	Tubach F and all	2009
Турция/Все	171	23,9	Borekgi end all	2011
Санкт-Петербург/ Инфликсимаб	3041	44,1	СПбНИИФ	2011



**В регистр были включены 263 пациента, получавших ГИБП с активным ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилоартритом.**

- Ø Установлено, что срок наблюдения по поводу основного заболевания колебался от 1 года до 15 лет. По поводу туберкулеза ранее ни один пациент не наблюдался.
- Ø Ретроспективный анализ ФЛГ архива перед назначением курса антагониста TNF- $\alpha$  активных патологических изменений не выявил.
- Ø Туберкулез выявлен в течении первого года лечения ( $4,8 \pm 1,5$ .мес.), количество полученных инфузий от 2 до 6.
- Ø Заболевание диагностировано при появлении респираторных жалоб у 62,5% пациентов.

**Диагноз верифицирован:**

- Û при обнаружении в мокроте *Mycobacterium tuberculosis* культуральным методом у 25% больных,
- Û у 25,0% человек подтвержден гистологическим исследованием,
- Û еще 25% пациентов определением (методом ПЦР) в мокроте ДНК *Mycobacterium tuberculosis*.
- Û В 1 (12,5%) случае установлена МЛУ *Mycobacterium tuberculosis*.



Ø При диагностировании заболевания в 50,0% в обоих легких визуализировали множественные очаги, у остальных на фоне очаговой диссеминации определяли инфильтраты с мелкими полостями деструкции. Преобладание изменений в нижних отделах.

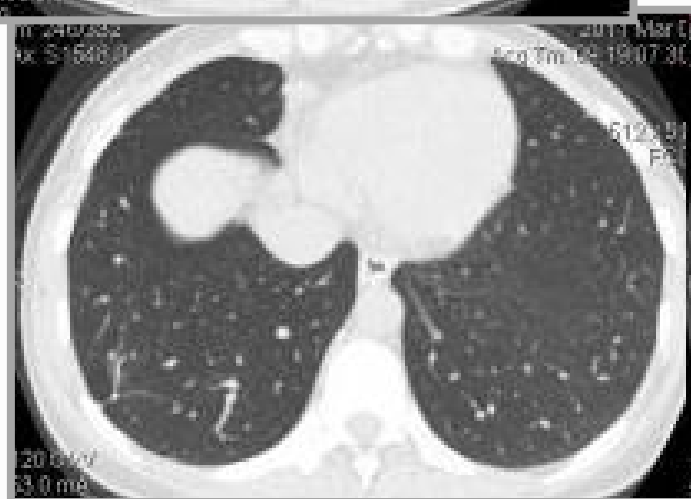
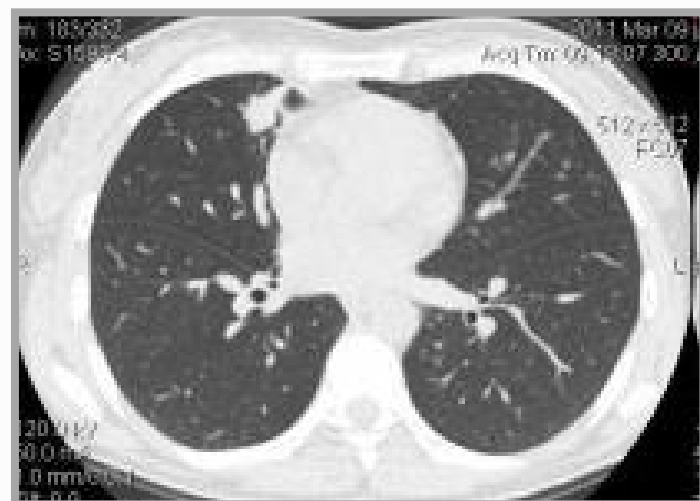
Ø Для больных было характерно выраженное двустороннее увеличение всех групп лимфоузлов, по опухолевидному типу и полициклическостью их контуров.

Ø Структура лимфоузлов не изменялась, СКТ-ангиография показала равномерное незначительное усиление ткани лимфоузлов в пределах 10-15 HU.

Ø Фибробронхоскопически активный туберкулез или следы ранее перенесенного туберкулеза бронхов выявлены у 62,5% пациентов.



**СКТ органов дыхания больной Ц. при выявлении туберкулеза, 1960г.р.  
Основной диагноз: ревматоидный артрит**

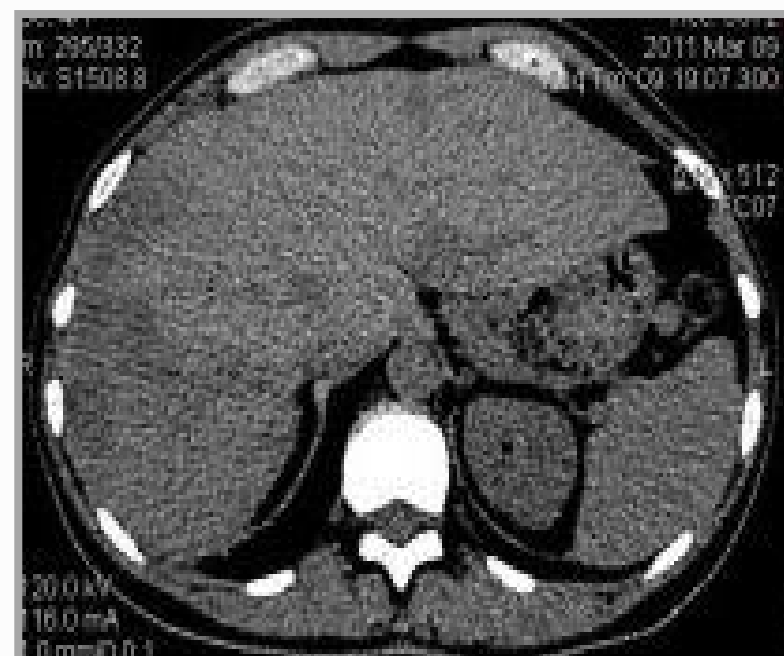
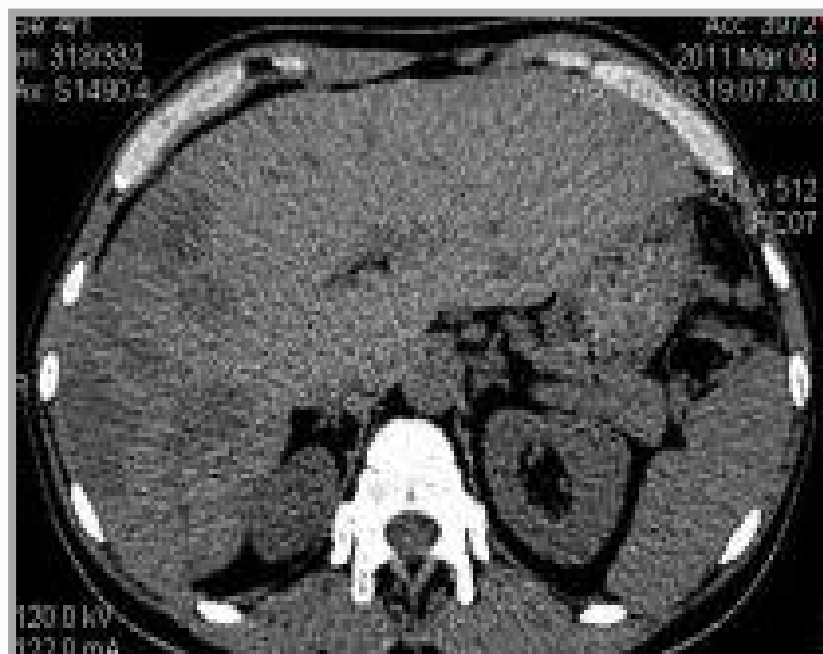


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





## СКТ брюшной полости той же больной



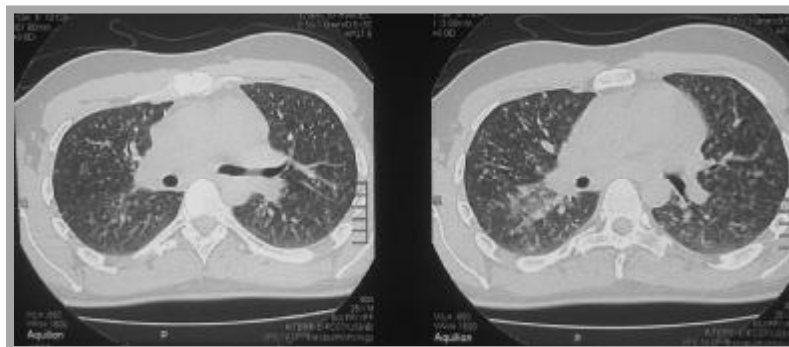
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



**Данные лучевых методов обследования больного Б., 1986 г.р. при выявлении туберкулеза. Диагноз основной: анкилозирующий спондилоартрит.**



При рентгенологическом обследовании выявляются множественные очаговые изменения в обоих легких с тенденцией к групповому расположению и выраженное увеличение внутригрудных лимфоузлов всех групп.



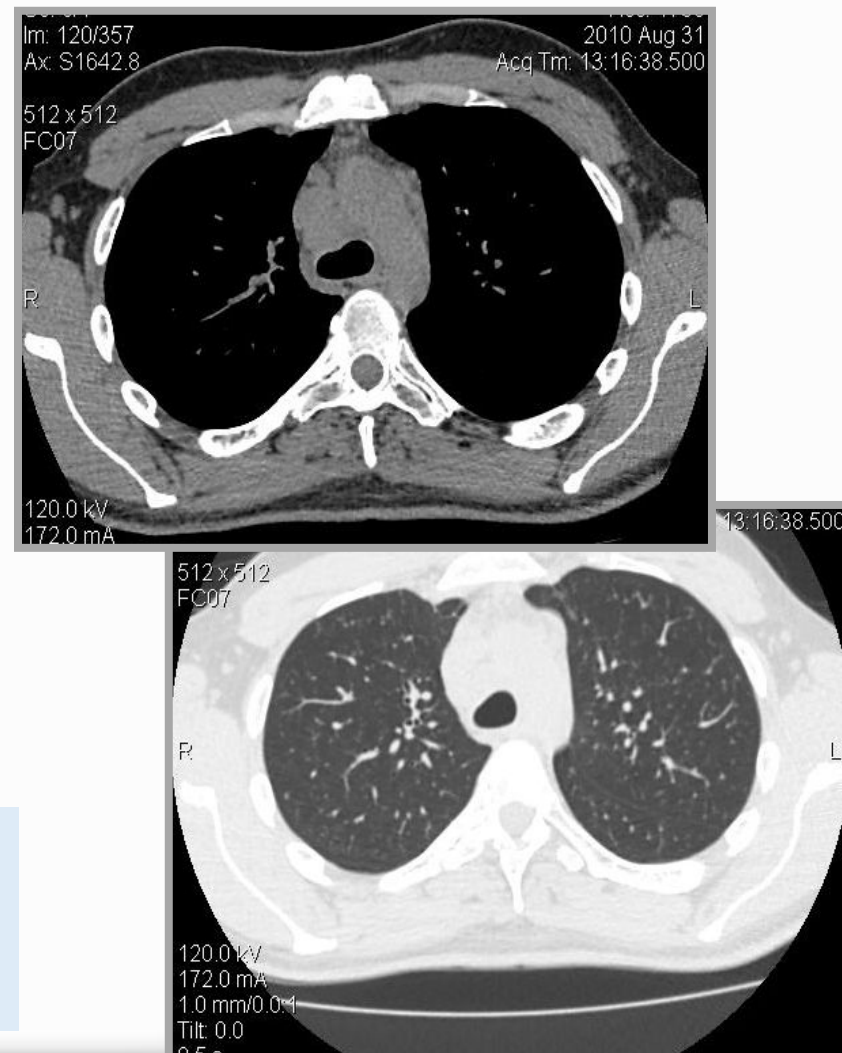
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Динамика на фоне лечения через 2 месяца



Регрессия специфических очагов в  
легких. размеры внутригрудных  
лимфоузлов без динамики

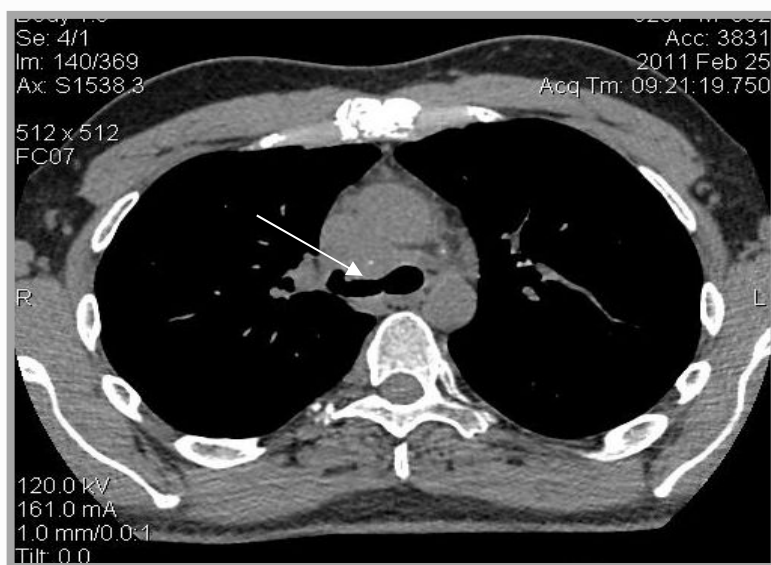
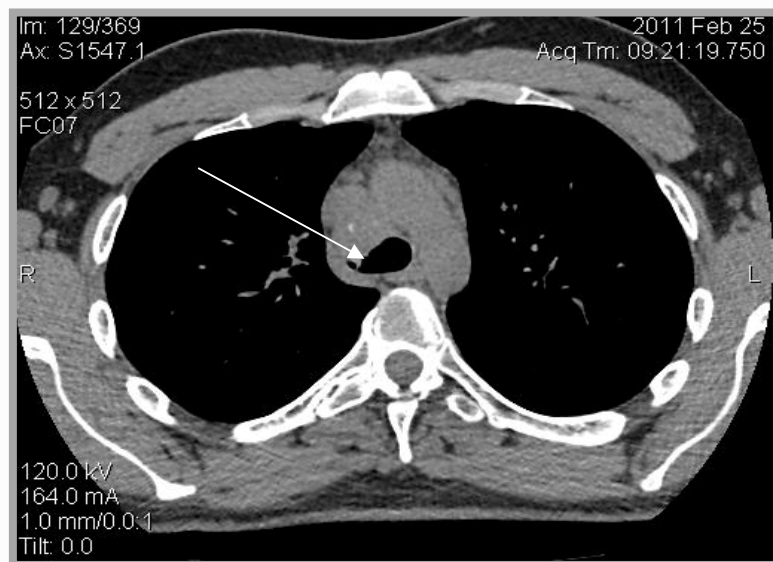


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

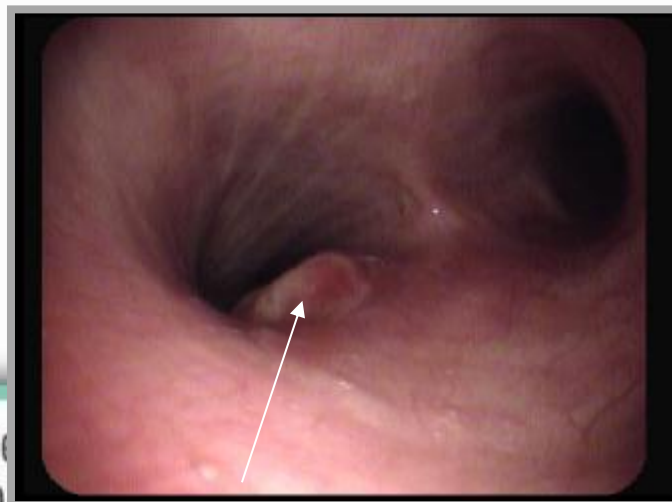




## Динамика процесса на фоне лечения через 10 месяцев



Появление бронхоnodулярного  
свища на фоне снижения  
интенсивности  
противотуберкулезной терапии



## Больной Ф., 26.02.1972 г.р.

- Пациент переведен из больницы ООО «Покровский банк стволовых клеток». Изменения в легких выявлены при прохождении рентгенологического обследования по поводу ухудшения самочувствия.  
**Диагноз: рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение.**  
Получал алемтузумаб по поводу основного заболевания.  
Флюорографическое обследование не проходил более 7 лет.
- Анализ мокроты на ДНК МБТ (ПЦР) 10.10.2013, 19.11.2013 – выделена ДНК МБТ.
- **Hene Xpert - от 14.10.2013 – выделена ДНК МБТ, не резистентные к рифампицину.**

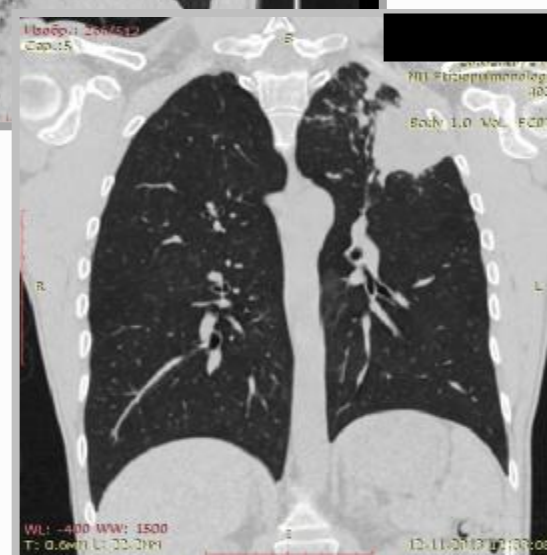
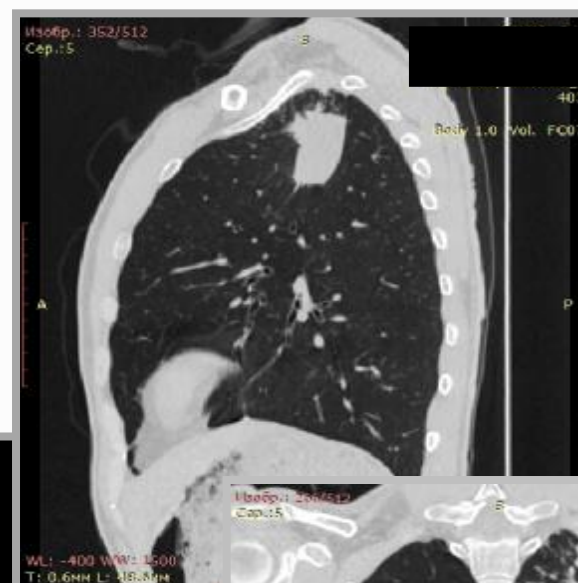
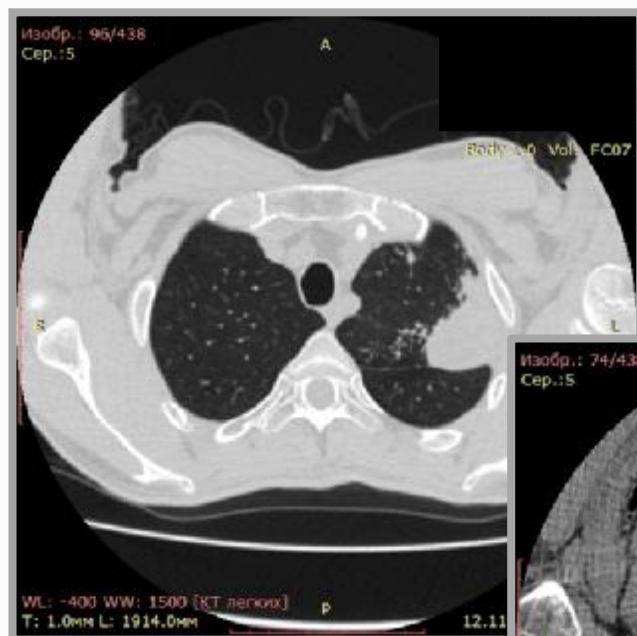
Лимфоциты абс.	<u>0,6</u>	1,2-3,4 x 10 <sup>9</sup> / л
Лимфоциты отн.	<u>9,0</u>	19-37%

Алемтузумаб - генно-инженерные моноклональные антитела, специфически связывающиеся с гликопротеином CD52, который экспрессируется на поверхности В- и Т-лимфоцитов крови.





## Больной Ф, 26.02.1972 г.р. МСКТ ОД



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



**Больной Ф., 26.02.1972 г.р. МСКТ ОД через 23 месяца  
Интенсивная фаза 10 месяцев**



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Клинико-рентгенологические особенности туберкулеза на фоне иммунодепрессивной терапии

Симптомы	ГКС, цитостатики n=21	ГИБП n=13
Выраженные клинические симптомы	42,9%	61,5%
Олигобациллярность	71,5%	76,9%
Диссеминированные процессы	47,6%	61,5%
Преобладание изменений в Нижних отделах	47,6%	76,9%
Наличие деструкции	47,6%	53,8%
Увеличение внутригрудных лимфоузлов с двухсторонним поражением	4,7%	84,6%
Туберкулез бронха/рубцовые изменения	14,3%	61,5%
Прогрессирующее течение	52,3%	23,0%
Волнообразное течение процесса	-	77,0%
Генерализованные формы	4,7%	23,0%



## Трудности диагностики

- Ø Атипичная клинико-рентгенологическая картина.
- Ø Ухудшение состояние пациента, изменение рентгенологических данных трактуются как прогрессирование основного заболевания.
- Ø Нет корреляции со сроками начала лечения и количеством курсов.
- Ø Отсутствие корреляции с данными туберкулинодиагностики и наличием остаточных изменений после ранее перенесенного туберкулеза (кальцинатов).





**Ø Перед назначением иммуносупрессоров необходимо определить, имеются ли у пациента признаки туберкулеза, ЛТИ:**

**Û** Rg грудной клетки, МСКТ грудной клетки, необходимо проведение тестов включающие диаскинтест и квантифероновый тест. Проведения обследования на фоне лечения не менее чем 1 раз в 6 месяцев.

**Ø При выявлении изменений в легких на фоне иммуносупрессивной терапии необходимо исключить туберкулез** с применением современных методов лучевого обследования органов грудной полости (МСКТ)

**Û** исследование мокроты и промывных вод бронхов на *M. tuberculosis*; с применением МГМ и Bactec.

**Û** по показаниям : бронхоскопия; торакоскопии с биопсией легкого.

**Ø При подозрении на генерализованный туберкулезный процесс:**

**Û** УЗИ органов брюшной полости;

**Û** рентгенограммы позвоночника

**Û** по показанием КТ и МРТ

**Û** посев мочи; лапароскопия; посев асцитической жидкости, анализ ликвора.





## Туберкулез у больных с трансплантацией почки

Ø Трансплантация почки является наиболее адекватным методом заместительной терапии у больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Ø Успехи трансплантологии и иммуносупрессивной терапии закономерно ведут к росту числа иммунокомпрометированных пациентов, у которых важнейшей проблемой остается риск инфекционных осложнений.

Ø Особое место занимает среди инфекций у больных ХПН до и после трансплантации, как социально и клинически значимая инфекция.

Ø Выявление тубинфицирования у больных ХПН затруднено из-за анергии, характерной для больных данной группы. Доказано, что у 30 - 40% больных, получающих заместительную почечную терапию, отмечается невосприимчивость к туберкулину. Однако ослабленная чувствительность к туберкулину анергичных больных не уменьшает риск развития активного заболевания туберкулезом.

Агафонова С. Г., 2004

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



## Туберкулез у больных с трансплантацией почки

- Ø По данным литературы в разные годы у реципиентов ренального трансплантата риск заболеть туберкулезом был в 4,9 - 41,3 раза выше, чем у жителей России соответствующей возрастной категории.
- Ø Клинические проявления туберкулеза у больных ХПН и реципиентов ренального трансплантата на фоне иммуносупрессии неярко выражены, не отличаются специфичностью. Чаще, чем в общей популяции, отсутствуют видимые рентгенологические изменения при повторных стандартных рентгенологических исследованиях. Ведущей формой заболевания является туберкулез органов дыхания, часто наблюдается генерализация процесса.
- Ø Среди лабораторных методов диагностики туберкулеза у больных с почечным трансплантатом наибольшей клинической эффективностью обладают посев биологического материала и ПЦР-диагностика с использованием мокроты. Меньшую диагностическую ценность имеют определение антимикобактериальных антител в сыворотке, ПЦР с использованием мочи и люминесцентная микроскопия.

Агафонова С. Г., 2004



## Туберкулез у больных с трансплантацией почки

- Ø Частота развития туберкулеза у реципиентов ренального трансплантата не зависит от протокола базисной иммуносупрессии. У 41% реципиентов туберкулез развился в течение первого года после трансплантации. У 48% реципиентов активный туберкулез, как позднее инфекционное осложнение, диагностировали более чем через 3 года после трансплантации.
- Ø При возникновении у реципиентов ренального трансплантата лихорадки неясного генеза, устойчивой к антибиотикам широкого спектра, необходимо срочное обследование на туберкулез.
- Ø В схему обследования больных после трансплантации почки с подозрением на туберкулез целесообразно включать рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки, даже при отсутствии существенных изменений при стандартной рентгенографии.
- Ø Помимо бактериологических методов, для диагностики туберкулеза у больных ХПН следует использовать ПЦР (все субстраты, кроме крови) и определение антигенов МБТ и антител к ним в сыворотке крови.

Агафонова С. Г., 2004



## Туберкулез у больных с трансплантацией почки

- Ø Противотуберкулезную терапию, включающую не менее 3 препаратов, необходимо начинать как можно раньше при предположительном диагнозе туберкулеза, не дожидаясь бактериологического подтверждения.
- Ø При использовании в схеме противотуберкулезной терапии рифампицина необходим тщательный мониторинг концентрации ЦсА в крови и повышение дозы этого препарата, обычно в 4 -6 раз..
- Ø У пациентов с хроническим вирусным гепатитом и/или изначально нестабильной концентрацией ЦсА назначения рифампицина по возможности следует изначально избегать.
- Ø Пациентам с терминальной ХПН, имеющим повышенный риск развития туберкулеза в посттрансплантационном периоде, целесообразно проводить специфическую профилактику изониазидом в дозе 300 мг/сут в течение 3-6 мес. после трансплантации почки.



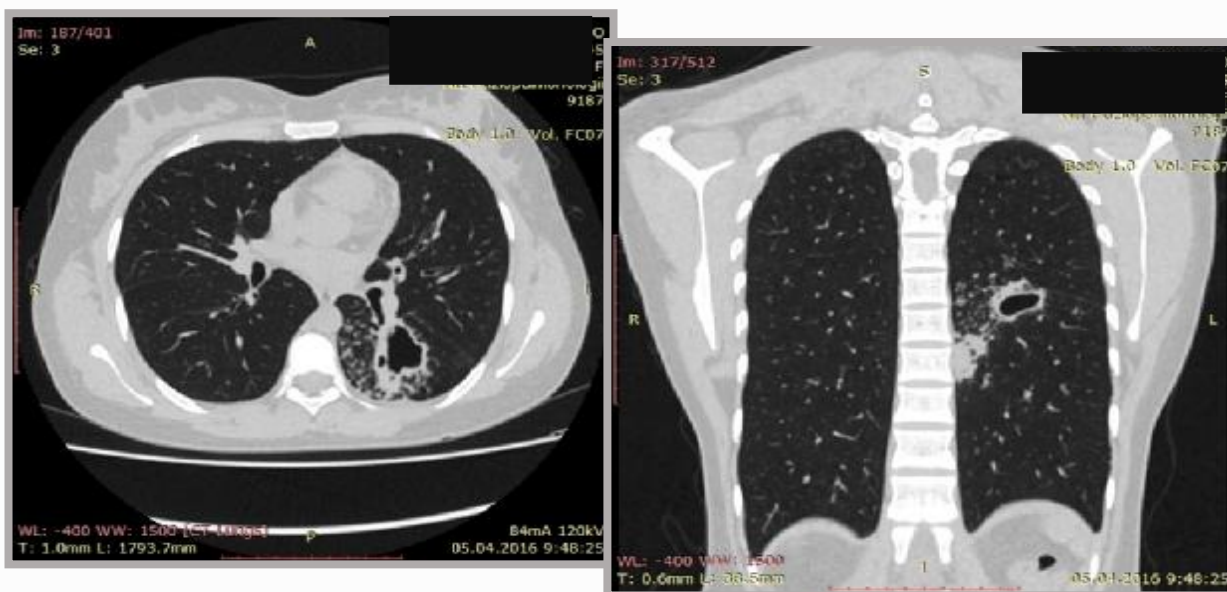
**Больная М.Е.О., 08.03.1993 г.р.,**

Диагноз: кавернозный туберкулез нижней доли левого легкого, МБТ (+), ЛУ МБТ (Н)

ИЗСД II тип, субкомпесированный. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Полинейропатия смешанного генеза. Состояние после аллотрансплантации трупной почки по поводу ХПН от 16.11.2014 г.

Лечение: Lev, R, Z, E, Cs (8 месяцев).

Иммуносупрессивная терапия: програф 8,5 мг/сутки, метипред 8 мг/сутки.



07.04.2016 - Робот-ассистированная торакоскопическая нижняя лобэктомия слева.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





## Литература

1. Агафонова С. Г. Туберкулез у больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки (профилактика, диагностика, лечение): автореферат дис. на соиск. учен. степени к.м.н. /С. Г. Агафонова, 2004.
2. Богун Л.В. Инфекции у больных сахарным диабетом / Л.В. Богун // «Болезни и антибиотики». – 2009. - № 1(1). – С. 24-29 с.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов // Сахарный диабет – 2010 - № 1 – 5
4. Беляева Е.Н. Оппортунистические инфекции у больных, получающих терапию антицитокиновыми препаратами (обзор)/ Шевяков М.А., Соловьева Т.Н., Елькин А.В// Проблемы медицинской микологии.-2012.- 2-19 с.
5. Иванова З.А., Кошечкин В.А., Арсентьева Н.В. Течение туберкулеза у больных сахарным / З.А. Иванова, В.А. Кошечкин, Н.В Арсентьева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 10 – 43-43 с.
6. Каратеев Д.Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО а / Современная ревматология. – 2009. - № 3. – с. 33-38.



## Литература

7. Марьехина О.А. Влияние сахарного диабета на клинические проявления, течение и результаты лечения туберкулеза / О.А. Марьехина, А.В. Мордык, М.А. Плеханова, Т.В. Санькова, С.В. Ситникова, Т.А.Козлова // Сибирское медицинское обозрение - 2011.-N 6.-80-82 с.
8. Предтеченская А.В. Медико-социальная значимость сахарного диабета: автореферат дис. на соиск. учен. степени доктора мед. наук.: 14.00.33:/ А.В. Предтеченская; Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации – М.2005, - 44 с.
9. Туберкулез у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. // Нефрология и диализ. - 2004. -Т.6. -N2. - С. 108-113 Прокопенко Е.И., Агафонова С.Т.
10. Infections in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil // XLI Congress of ERA-EDTA. - Lisbon, Portugal. - 2004. - 404/ Prokopenko E., Scherbakova E., Vatazin A., Pasov S., Budnikova N., Agafonova S.



**Спасибо за внимание!**

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

