

ной реакцией, мелкие некрозы с более отчетливой лимфомакрофагальной реакцией без клеток Лангханса и вполне сформированные казеофицирующиеся гранулемы с единичными гигантскими клетками. При окраске по Цилю–Нельсену в очагах некрозов, в строме или внутриклеточно кислотоустойчивые бактерии удалось обнаружить только в 7 случаях. С помощью иммуногистохимического исследования единичные палочки были выделены еще в одном случае. Во всех случаях был выявлен иммуногистохимически антиген Р-24 (капсидный белок ВИЧ) с наиболее выраженной экспрессией по периферии гранулем. Исследование клеточного состава костного мозга показало, что CD3-лимфоциты (большой частью за счет CD8) выявлялись в умеренном количестве также по периферии гранулем, CD4-лимфоциты определялись в незначи-

тельном количестве или отсутствовали. Гораздо более резко была выражена экспрессия CD68-макрофагов, которые отчетливо определялись по периферии некрозов, в составе гранулем и в окружающей миелиной ткани. Судя по экспрессии CD31, по периферии некротических очагов имелся слабо выраженный васкулогенез.

**Выводы.** При генерализованном туберкулезе и СПИДе костный мозг поражается достаточно часто (36%), в нем обнаруживаются характерные морфологические изменения с оттенком специфичности, сопоставимые с таковыми в других органах. Можно предположить, что прижизненное исследование костного мозга может служить дополнительным источником важнейшей диагностической и патогенетической информации.

## Чувствительность *Mycobacterium tuberculosis* к этионамиду: проблема несовпадения результатов тестирования на плотной и жидкой средах

О.А. Маничева, Н.С. Соловьева, Н.Н. Мельникова, М.З. Догондзе, А.Е. Змазнова, А.И. Иноземцева, Л.Н. Стеклова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

**Введение.** Этионамид является одним из препаратов второго ряда, назначаемых при 1-м режиме при непереносимости этамбутола, а также в случае МЛУ. Тестирование чувствительности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к препарату в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 имеет преимущество в сроках получения данных в сравнении со стандартным методом на плотной среде Левенштейна–Йенсена.

**Цель.** Сравнить результаты определения чувствительности клинических штаммов МБТ к этионамиду с помощью жидкой и плотной сред.

**Материалы и методы.** Исследовали штаммы МБТ, выделенные из материала больных туберкулезом различных локализаций, находившихся в клиниках института в 2009–2013 годах. Чувствительность к этионамиду определяли непрямым методом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна–Йенсена (ПС) в соответствии с приказом № 109 и на жидкой среде Миддлбрука (ЖС) в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 в соответствии с протоколом, рекомендованным фирмой-производителем для фтизиобактериологических лабораторий России.

Концентрация этионамида (Sigma) в ПС — 30 мкг/мл, растворитель — диметилформамид, в ЖС — 5 мкг/мл, растворитель — 96° этиловый спирт. Результаты обрабатывали с помощью программы VassarStats, вычисляли  $\chi^2$  и  $p$ .

**Результаты.** Из 450 штаммов МБТ 283 (62,9%) при тестировании на ПС сохранили чувствительность к этионамиду, при этом на ЖС из 217 изолятов как чувствительные определены 94 (43,3%), то есть в 1,3 меньше ( $\chi^2=22,82$ ;  $p<0,0001$ ). Исследование чувствительности к препарату на ПС и ЖС штаммов, выделенных из одного образца материала ( $n=54$ ), выявило соответственно 70,4 и 31,5% чувствительных к этионамиду изолятов ( $\chi^2=16,34$ ;  $p<0,0001$ ). Тестирование штаммов, выделенных из разных образцов патологического материала одного пациента ( $n=56$ ) (например, полученных в разные сроки сбора респираторных образцов, или образцов из респираторного материала и операционного), также выявило большую частоту чувствительных изолятов МБТ при использовании ПС в сравнении с ЖС: 48,2% против 25,0% ( $\chi^2=6,50$ ;  $p=0,0108$ ).

**Обсуждение и выводы.** Все варианты анализа данных о чувствительности штаммов МБТ к этиона-

миду (в целом на ПС и ЖС; изоляты из одного образца, тестированные параллельно на ПС и ЖС; изоляты из нескольких образцов материала от одного пациента) указывают на значимо более частое выявление чувствительных штаммов с помощью стандартного непрямого метода на плотной среде Левенштейна-Йенсена в сравнении с жидкой средой Миддлбука (автоматизированная система ВАСТЕС MGIT 960). Большую частоту чувствительных штаммов на ПС можно объяснить следующими факторами: 1) значительной разницей в концентрациях препарата в ПС и ЖС — 30 и 5 мкг/мл; 2) использованием разных растворителей этионамида: для ПС мы использовали диметилформамид, который обеспечивает полное растворение препарата, в отличие от ЖС, для которой применялся

этиловый спирт (при последующем разведении в питательной среде препарат частично выпадает в осадок, что снижает его конечную концентрацию). Следует отметить, что, по данным литературы, концентрация этионамида, дающая наиболее совпадающие с референтным методом результаты, равна 5 мкг/мл, при этом в качестве растворителя авторы использовали диметилсульфоксид или этиленгликоль, концентрация препарата в плотной среде — 40 мкг/мл (Rusch-Gerdes S. et al., 2006; Rodrigues C. et al., 2008; Grace Lin S.-Y. et al., 2009; Kim H. et al., 2013). Полученные данные указывают на необходимость особого внимания к интерпретации чувствительности штаммов МБТ к этионамиду и дальнейшего углубленного исследования методологических аспектов его тестирования.

## Диффузное альвеолярное повреждение при остро прогрессирующем туберкулезе легких и его сочетании с ВИЧ-инфекцией

**А.М. Михайловский, Л.Н. Лепеха**

Центральный НИИ туберкулеза РАМН

**Введение.** Остро прогрессирующие формы лекарственно-устойчивого туберкулеза легких сопровождаются неспецифическими изменениями респираторного отдела — развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДСВ), который приводит к развитию дыхательной недостаточности, осложняет течение и исход заболевания. Морфологическим проявлением ОРДСВ является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) — универсальная реакция респираторного отдела легких в ответ на повреждение микроциркуляторного русла токсическими агентами.

**Цель.** Определение частоты выявления и признаков диффузного альвеолярного повреждения при остро прогрессирующих формах туберкулеза легких и при его сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** Проведено посмертное патоморфологическое исследование 280 больных с прогрессирующим диссеминированным туберкулезом (ДТЛ) легких. 170 больных имели сочетание туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции (ТБ-ВИЧ). Группу прогрессирующего ДТЛ составляли 82 (86%) мужчины и 23 (24%) женщины в возрастном промежутке от 35 до 50 лет. Группа ТБ-ВИЧ включала 135 (77%) мужчин и 40 (23%) женщин в возрастном промежутке от 20 до 39 лет. Проведенное исследование включало

вскрытие умерших, описание морфологических изменений, гистологическое, бактериологическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследование патологического материала. Диагноз туберкулеза был подтвержден прижизненно и посмертно при бактериологическом исследовании патологического материала на МБТ. Верификация ВИЧ-инфекции проводилась прижизненно исследованием сыворотки крови на наличие антител к ВИЧ методом ИФА, методом иммуноблоттинга, а также выявлялся уровень ВИЧ РНК в плазме крови.

**Результаты.** В аутопсированной легочной ткани у всех больных ДТЛ имеют место признаки прогрессирования специфического процесса. В 16% случаев в этой группе выявлено острое прогрессирование специфического процесса с обширными полями казеозного некроза, окруженного рыхлым слоем грануляционной ткани с небольшим количеством многоядерных клеток и единичными эпителиоидными гранулемами. Морфологическая картина в этих случаях отражала острое прогрессирование ДТЛ по типу казеозной пневмонии. Во всех наблюдениях этой группы сохранялись признаки ранее существовавшего специфического процесса. У всех пациентов с остро прогрессирующим течением ДТЛ выявлены признаки повреждения респираторного отдела, ха-