

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

*TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES*

4

2015

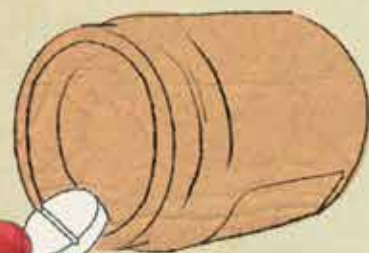


Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

многоканальный



компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

Мы накопили серьёзный опыт в успешном продвижении на рынок инновационных лекарственных препаратов, а также диагностического и дезинфекционного оборудования.

В нашей работе мы стремимся создать наиболее удобные и взаимовыгодные условия сотрудничества, мы высоко ценим мнение наших клиентов, учитываем их пожелания и прислушиваемся к советам.

medcon.ru



ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

4

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2015

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор И. А. ВАСИЛЬЕВА

В. А. АКСЕНОВА, И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА, Е. М. БОГОРОДСКАЯ, С. Е. БОРИСОВ,
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ,
В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответственный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ,
Е. С. ОВСЯНКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ,
П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

- Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В.
Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению 4
- Дорошенкова А. Е., Ставицкая Н. В., Смердин С. В.,
Фролова Т. И., Нурмухаметов Е. В.
Некоторые вопросы классификации и проблемы диагностики
интерстициальных заболеваний легких 10

Оригинальные статьи

- Попов С. А., Сабгайда Т. П., Можокина Г. Н., Кузьмин А. В.,
Ставицкая Н. В.
Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий
туберкулеза в контексте фармакокинетики противоту-
беркулезных препаратов как основа персонализированного
лечения 18
- Стерликов С. А., Руднев С. Г., Стерликова С. С.
Эффективность лечения детей, больных туберкулезом легких
(результаты двухлетнего наблюдения) 24
- Цыбульская Ю. А., Грабарник А. Е., Шутихина И. В.,
Смердин С. В., Селюкова Н. В., Ратобыльский Г. В.
Применение новых рентгеновских технологий (томосинтеза)
в диагностике и оценке результатов лечения генитального
туберкулеза 28
- Таран Д. В., Леликова В. Д., Стерликов С. А., Корниенко С. В.,
Морозова Т. И.
Итоги реализации проекта «пациент-ориентированное
сопровождение» 32
- Решетнева Е. В., Мушкин А. Ю., Зими́на В. Н.
Анализ рисков послеоперационных осложнений у пациентов
с туберкулезным спондилитом при сопутствующей ВИЧ-ин-
фекции 36
- Макарова М. В., Сафонова С. Г., Крылова Л. Ю., Литвинова Н. В.,
Носова Е. Ю., Литвинов В. И.
Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*
с помощью тест-системы Sensititre MycoTB TREK Diagnostics 42
- Майорова М. О., Пьянзова Т. В.
Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне
ВИЧ-инфекции 49
- Кибрик Б. С., Тихомирова С. В., Биткин И. А., Песня Д. С.
Исследование мутагенной и митозмодифицирующей актив-
ности наночастиц серебра в эксперименте 54
- Янович О. О., Титов Л. П., Дюсьмикеева М. И., Шпаковская Н. С.
Активность аденозиндеаминазы плазмы крови и лизатов
моноклеарных клеток у пациентов с туберкулезом легких
с разным уровнем лекарственной устойчивости к противо-
туберкулезным препаратам 58

Клиническое наблюдение

- Старевская С. В., Голобородько М. М., Берлева О. В.,
Барашкова С. В., Пинеvская М. В., Молодцова В. П.
Саркоидоз у подростков 62

История фтизиатрии

- 80 лет Детскому противотуберкулезному санаторию «Толпар»
Республики Башкортостан 65

Юбилей

- Юбилей Елены Александровны Бородулиной 68

CONTENTS

Reviews

- Belostotsky A. V., Kasaeva T. Ch., Kuzmina N. V., Nelidova N. V.
Problem of treatment adherence in tuberculosis patients
- Doroshenkova A. E., Stavitskaya N. V., Smerdin S. V.,
Frolova T. I., Nurmukhametov E. V.
Certain questions of classification and diagnostic problems
of interstitial lung diseases

Original Articles

- Popov S. A., Sabgaida T. P., Mozkokina G. N., Kuzmin A. V.,
Stavitskaya N. V.
Heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance
in respect of pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs as a basis
for individual treatment regimen 18
- Sterlikov S. A., Rudnev S. G., Sterlikova S. S.
Treatment efficacy in children suffering from pulmonary
tuberculosis (results of two-year follow up) 24
- Tsybul'skaya Yu. A., Grabarnik A. E., Shutikhina I. V.,
Smerdin S. V., Selyukova N. V., Ratobyl'sky G. V.
New roentgen technologies (tomosynthesis) for diagnostics
and outcomes evaluation of genital tuberculosis treatment 28
- Taran D. V., Lelikova V. D., Sterlikov S. A., Kornienko S. V.,
Morozova T. I.
Outcomes of the project on patient-oriented approach 32
- Reshetneva E. V., Mushkin A. Yu., Zimina V. N.
Risk analysis for post-surgical complications in tuberculosis
spondylitis patients with concurrent HIV infection 36
- Makarova M. V., Safonova S. G., Krylova L. Yu., Litvinova N. V.,
Nosova E. Yu., Litvinov V. I.
Drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* with the help of test
system of Sensititre MycoTB TREK Diagnostics 42
- Mayorova M. O., Pyanzova T. V.
Hemogram in tuberculosis patients with concurrent
HIV-infection 49
- Kirbik B. S., Tikhomirova S. V., Bitkin I. A., Pesnya D. S.
Experimental study of mutagenous and mitosis modifying activity
of silver nanoparticles 54
- Yanovich O. O., Titov L. P., Dus'mikeyeva M. I., Shpakovskaya N. S.
Activity of blood plasma adenosine deaminase and mononuclear
cell lysates in pulmonary tuberculosis patients with different
levels of resistance to anti-tuberculosis agents 58

Clinical Case

- Starovskaya S. V., Goloborod'ko M. M., Berleva O. V.,
Barashkova S. V., Pinevskaya M. V., Molodtsova V. P.
Sarcoidosis in adolescents 62

History of tuberculosis control

- The 80th anniversary of Tolpar Children Tuberculosis Sanatorium,
Bashkortostan Republic 65

Anniversary

- Anniversary of Elena Alexandrovna Borodulina 68

СПАРФЛО®

СПАРФЛОКСАЦИН

Антибактериальное средство
группы фторхинолонов III поколения



Включен в
Методические рекомендации
по совершенствованию
диагностики и лечения
туберкулеза органов
дыхания: II-й и IV-й режимы
химиотерапии

(Приказ № 951
Минздрава России
от 29.12.2014)

Включен в проект
ЖНВЛП
с 2012 года



УНИВЕРСАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ

- Длительный период полувыведения (16–30 часов) – возможность приема 1 раз в сутки¹
- Крайне медленное развитие резистентности к спарфлоксацину, перекрестная резистентность к другим противомикробным препаратам не выявлена¹
- Отсутствие взаимодействий с СУРЗА4 – возможность комбинации с антиретровирусными средствами для лечения ко-инфекции: ВИЧ/туберкулёз²
- Высокое качество и доступная стоимость

¹ Информация из инструкции по медицинскому применению препарата Спарфло®

² Global overview of new anti-TB compounds.

Proceedings of the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy; 2007

За дополнительной информацией обращаться в ООО «Др. Редди'с Лабораторис»:
115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д.20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783-29-01
www.drreddys.ru

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ К ЛЕЧЕНИЮ

А. В. БЕЛОСТОЦКИЙ¹, Т. Ч. КАСАЕВА¹, Н. В. КУЗЬМИНА², Н. В. НЕЛИДОВА²

PROBLEM OF TREATMENT ADHERENCE IN TUBERCULOSIS PATIENTS

A. V. BELOSTOTSKY¹, T. CH. KASAEVA¹, N. V. KUZMINA², N. V. NELIDOVA²

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

²ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», г. Сургут

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

²Surgut State University of Khanty-Mansiyskiy District – Yugra, Surgut, RF

Туберкулез – одна из наиболее угрожающих социальных и медицинских проблем. Несмотря на относительную стабилизацию некоторых эпидемиологических показателей по туберкулезу, в целом эпидемическая ситуация остается сложной. Этим можно объяснить недостаточную эффективность существующей организации противотуберкулезной помощи в изменившихся социально-экономических условиях. Поэтому вопросы оптимизации организационных форм противотуберкулезной деятельности с учетом экономии ресурсов и соблюдения всех принципов лечения данного заболевания представляются актуальными и своевременными.

Ключевые слова: приверженность лечению, туберкулез.

Tuberculosis is one of the most dangerous social and medical problems. Despite the relative stabilization of some tuberculosis epidemiological rates in general tuberculosis situation remains to be difficult. It can be due low efficiency of existing tuberculosis care organization given the changed social and economic conditions. Therefore the issues of tuberculosis care organization optimization considering the cost effectiveness and compliance with all treatment principles of this disease are actual and crucial.

Key words: treatment adherence, tuberculosis.

Туберкулез остается сложной многоуровневой медико-социальной проблемой [11]. Несмотря на огромный опыт человечества в борьбе с туберкулезом, ежегодно в мире регистрируется 9 млн новых случаев заболевания туберкулезом и почти 2 млн умерших от него.

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Российская Федерация относится к странам с высоким бременем туберкулеза, несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей в первые годы нового столетия [1, 21]. По данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [13], значение показателя заболеваемости туберкулезом достигло в 2013 г. наименьшего за последние десять лет значения – 63,0 на 100 тыс. населения, смертности – 11,3 на 100 тыс. населения. Вместе с тем отмечен дальнейший рост числа больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам среди бактериовыделителей – с 37,5% в 2012 г. до 40,0% в 2013 г.

Показатели эффективности лечения больных туберкулезом в РФ недостаточно высоки. Так, в 2013 г. через 12 мес. лечения впервые выявленных больных туберкулезом абациллировано 69,6% (2012 г. – 70,1%), полости распада закрылись у 61,7% (2012 г. – 61,5%). Среди контингентов в 2012 г. абациллировано 19,8% больных, выделявших МБТ, в 2013 г. – 20,7% [13]. Несмотря на некоторое улучшение отдельных показателей эффективности лечения больных туберкулезом, существенной динамики в 2010-2013 гг.

не наблюдалось. Ежегодно неизлеченными остаются более 50% больных, взятых на учет в предыдущем году, летальность впервые выявленных больных туберкулезом составляет более 5%, а больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – более 13% [12, 21].

Эффективность лечения больных туберкулезом зависит от ряда причин: сроков выявления и своевременности начатой терапии, характера специфической терапии, наличия сопутствующей патологии, состояния иммунных механизмов защиты и устойчивости физиологических функций органов и систем, наличия неблагоприятных социально-бытовых условий, наличия лекарственной чувствительности МБТ, негативного отношения к лечебному процессу в силу нарушения интеллекта и деградации личности от злоупотребления алкоголем и другими видами наркотических веществ, курения табака, отсутствия устойчивой мотивации к лечению и способности самоконтроля в процессе химиотерапии [2, 16].

Недостаточная приверженность больных к лечению является актуальной проблемой, разрушающей успех лечения. Она является причиной несоблюдения больными режима лечения, выражающегося в нерегулярном приеме противотуберкулезных препаратов или самовольном прекращении терапии. Нерегулярный прием больными лекарственных препаратов является первой и главной причиной низкой эффективности лечения больных туберкулезом [14, 15].

В России доля пациентов, досрочно прекративших химиотерапию, составляет на разных территориях от 20 до 53% среди впервые выявленных больных [21].

Преждевременное прекращение лечения и перемены в приеме препаратов в 74% случаев являются причиной прогрессирования заболевания у пациентов, выявленных с излечимыми формами туберкулеза, а также повышают риск рецидивов туберкулеза [1].

В лечении больных туберкулезом легких наиболее эффективен первый основной курс (у впервые выявленных в 2005 г. – 63,9%, с рецидивом заболевания – 49,9%), причем недостатки первого курса лечения приводят к формированию когорты больных в тяжелом состоянии с бактериовыделением, нуждающихся в повторных курсах, эффективность лечения которых явно ниже – лишь 25,4%. Частота досрочного прекращения лечения увеличивается в 2 раза уже при наличии предыдущих более 7 дней перерывов, в 3 раза – при наличии более 35 дней перерывов, в 4 раза – при наличии более 49 дней перерывов в лечении. В то же время среди пациентов с высокой приверженностью к лечению прекращение бактериовыделения отмечено у 94,6%, закрытие полостей распада – у 92,6%, причем значимое влияние на эффективность лечения оказывает количество принятых доз 70% от плановых и более [1].

Кузьмина Н. В. и др. (2011), оценивая результаты стационарного этапа лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, указывают, что завершили лечение и были выписаны к окончанию интенсивной фазы лечения только 35,7% больных, половина больных была выписана за нарушение режима (прерывание лечения, самовольный уход). Закрытие полостей распада отмечено только у 15,8% больных, бактериовыделение продолжалось у 28,6% больных, у пятой части пациентов выявлено нарастание лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [7].

Одной из самых острых проблем фтизиатрии является необходимость длительного лечения больных специфическими противотуберкулезными препаратами, как правило, в условиях стационара. В современных условиях данная проблема в большей степени обретает социальную значимость, так как исключение больных из профессиональной и общественной деятельности, учебы неизбежно приводит к снижению их социального статуса [1].

Нерегулярный прием больными лекарственных препаратов и досрочное прекращение лечения больными туберкулезом всегда рассматривали как следствие совокупности различного рода причин, среди которых преимущество традиционно отдавали психологическим и социальным факторам [8, 14, 20].

На отношение больного туберкулезом к лечению существенно влияют личностные особенности пациента, так как длительное течение туберкулеза легких сопровождается нарушениями эмоционально-волевой сферы. Помимо соматического недомо-

гания в состоянии больных значительное место занимают жалобы невротического характера: апатия, тревожность, навязчивые мысли, тяжесть на душе, тоска, вспыльчивость, плаксивость, обидчивость, страхи, приводящие к снижению мотивации, дисциплины и эффективности лечения [15].

Причинами нарушения больничного режима являются длительность терапии и наступающее после применения противотуберкулезных препаратов у многих пациентов улучшение общего самочувствия, которое воспринимается некоторыми больными как сигнал к прекращению лечения и нецелесообразности дальнейшей госпитализации [10].

Наиболее важными социальными факторами риска в плане уклонения больных туберкулезом от лечения являются: злоупотребление алкоголем, одиночество (лица БОМЖ, бездомные, проживающие одни и не состоящие в браке), отсутствие постоянного места работы (неработающие и безработные), пребывание в прошлом в местах лишения свободы. Медицинские факторы риска – наличие бактериовыделения при регистрации больного и факт лечения в фазе продолжения химиотерапии. Мужчины и женщины прерывают лечение с одинаковой частотой: 5,6 и 4,0% соответственно. Среди мужчин чаще прерывают лечение лица в возрасте от 31 до 50 лет. Причем у больных с низкой эффективностью лечения имеет место сочетание трех факторов и более [1, 10]. Среди больных с низкой приверженностью к лечению чаще отмечены позднее выявление, распространенные процессы в легочной ткани, обильное бактериовыделение, множественные полости распада, множественная лекарственная устойчивость возбудителя [10].

Таким образом, наиболее существенными потенциальными факторами низкой приверженности к лечению у неэффективно леченных больных туберкулезом легких являются: демографические – социально-экономический статус, социальная занятость больного; личностные – понимание болезни и ее последствий, мотивация больного и его семьи.

Несмотря на усилия фтизиатров, существует большое число пациентов, отрицательно настроенных по отношению к лечебным мероприятиям, большинство из которых проходит по несколько повторных, чаще неполноценных курсов химиотерапии. Именно у этих больных чаще формируется лекарственная устойчивость МБТ [20]. С клинических позиций основными причинами распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя являются поздняя диагностика, неправильное или незавершенное лечение. Развитию устойчивости МБТ при комбинированной химиотерапии способствует несоблюдение основных принципов лечения, когда препараты применяются бессистемно, то отдельно, то совместно, когда их назначают в малых дозах. При этом создаются благоприятные условия для развития устойчивости не только к одному, но к двум и даже к большему числу препаратов [2, 11].

Большое значение приобрела «недисциплинированность» больных – нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов, преждевременная выписка из стационара (самовольный уход или выписка за нарушение режима) [2]. Такая ситуация, естественно, препятствует излечению этих больных и способствует развитию лекарственной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам [2, 20]. Из-за отсутствия эффекта химиотерапии больные туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ длительное время остаются бактериовыделителями и могут заражать окружающих устойчивыми возбудителями. При этом основной причиной увеличения числа больных с приобретенной (вторичной) лекарственной устойчивостью является неадекватная химиотерапия впервые выявленных больных туберкулезом. Чем больше число таких больных, тем шире резервуар туберкулезной инфекции и выше риск распространения ее среди здоровых лиц и появления новых случаев заболевания туберкулезом легких с начальной (первичной) лекарственной устойчивостью МБТ [2, 20, 21]. По мнению Ханина А. Л. и др. (2011), отрывы и перерывы в лечении являются главными факторами риска расширения спектра лекарственной устойчивости. Так, у больных, принявших во время основного курса лечения менее 50% запланированных доз, амплификация произошла в 20,6% случаев, 60-70% доз – в 12,5%. У более «режимных» больных (более 70% доз) расширение спектра лекарственной устойчивости к препаратам 1-го и 2-го рядов снижается до 8,3%.

Таким образом, прерывание основного курса химиотерапии и несоблюдение больным режима лечения приводят к формированию устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Больные туберкулезом сталкиваются с множеством проблем, влияющих на их мотивацию к лечению. Важнейшими факторами, регулирующими мотивацию личности, являются ценностные ориентации: политические, мировоззренческие, нравственные убеждения человека, глубокие и постоянные привязанности, принципы поведения. Болезнь меняет восприятие настоящего, перспективу на будущее, содержит угрозу утраты здоровья и трудоспособности, изменения личностного и социального статуса, угрозу смерти. В итоге происходит переоценка личностных ценностей и мотивации [2, 17].

В России при поддержке ВОЗ начиная с 1999 г. было внедрено несколько пилотных программ социальной поддержки больных туберкулезом. Они были организованы и выполнены противотуберкулезными службами субъектов РФ, службами социального обеспечения либо региональными отделениями Российского Красного Креста при софинансировании из средств субъектов РФ и муниципальных образований, ВОЗ и Международной федерации Красного Креста и Красного Полумесяца [2].

Под патронажем Общероссийской общественной организации «Российский Красный Крест»

с 01.12.99 г. проводится оказание социальной, материальной и психологической поддержки больным туберкулезом из числа наиболее уязвимых, обездоленных групп населения для повышения эффективности их лечения и реабилитации на амбулаторном этапе химиотерапии, что позволило в г. Новокузнецке снизить число отрывов от лечения с 15 до 8% и добиться показателя эффективности лечения (излечен + завершил лечение) на уровне 83% в группе впервые выявленных больных и 63% у пациентов с повторным курсом химиотерапии. В Башкирском республиканском противотуберкулезном диспансере с мая 2006 г. по октябрь 2010 г. уменьшено число больных, прервавших лечение, в 1,5 раза в сравнении с больными без социальной поддержки, эффективность лечения больных туберкулезом составила 73% (без социальной поддержки лишь 59,6%) [3].

В отдельных субъектах РФ за счет средств из внебюджетных источников организованы программы сопровождения больных туберкулезом, например программа «Спутник» в Томской области. Результаты работы программы «Спутник» показали, что комплексный подход, ориентированный на пациента, в состоянии изменить известную фтизиатрам связь между злоупотреблением алкоголя и/или наркотиками, социальной дезадаптацией и уклонением от лечения больных. Компоненты этого подхода включают изменение организации лечебного процесса: пациент и его жизненные проблемы и приоритеты ставятся в центре работы единой команды, которая непрерывно сопровождает пациента в ходе химиотерапии, решает медицинские и социальные проблемы и у которой достаточно времени на каждого пациента [18, 19].

Социальная поддержка является действенным стимулом, снижающим вероятность досрочного прекращения курса лечения у лиц, злоупотребляющих алкоголем, в 7,1 раза, одиноких – в 8,7 раза, не имеющих постоянного места работы – в 8,8 раза и ранее пребывавших в местах лишения свободы – в 8,2 раза. Эффективность основного курса лечения при этом повышается и составляет от 80 до 93% [2, 3, 5].

В качестве формирования мотивации к лечению больных необходимо информировать пациентов в письменном виде о необходимости соблюдения статьи 10 № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» и статьи 51 № 53-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», а также о том, что больные, уклоняющиеся от лечения, будут привлекаться к обследованию и лечению в судебном порядке [1, 17]. В Кемеровской области, наряду с выдачей продуктовых наборов и денежных пособий, помощью по восстановлению утраченных документов и оформлению пенсионных пособий, применяется привлечение больных к лечению в судебном порядке. Это позволило сократить долю больных с преждевременным прекращением лечения с 30 до 10% [18]. В Пятигорском противотуберкулезном

диспансере за 2007-2009 гг. эффективность лечения впервые выявленных больных в принудительном порядке составила 70% [4].

Эффективность мер по привлечению к обязательному лечению больных туберкулезом по решению суда невелика. Сроки вынесения решения суда после подачи искового заявления составляют в ряде мест до 6 мес., трудозатраты противотуберкулезных учреждений в этом направлении характеризуются низким КПД. В настоящее время фактически невозможно в полном объеме обеспечить выполнение ст. 10 Федерального закона № 77-ФЗ в связи с несовершенством нормативной базы, которое заключается в отсутствии подзаконных актов и реальных мер наказания за неисполнение решения суда. Сложности возникают сначала на этапе подачи документов в суд, затем на этапе выполнения решения суда судебными приставами-исполнителями. Последнее невозможно осуществить ввиду отсутствия в противотуберкулезных учреждениях соответствующей инфраструктуры [1].

В большинстве случаев (от 61,2 до 73,3%) длительное нахождение больных в стационаре связано не с медицинскими показаниями, а с организационными (отсутствие дневных стационаров и условий для организации контролируемого амбулаторного лечения) и социально-бытовыми факторами [1]. Имеются указания на высокую экономическую и клиническую эффективность лечения малых форм туберкулеза без бактериовыделения в дневном стационаре, при котором отмечается повышение приверженности больного к лечению, так как у него имеется возможность вести привычный образ жизни [22].

В Свердловской области с 2007 г. в целях совершенствования стационарозамещающих технологий осуществляется организация работы дневных стационаров при поликлиниках противотуберкулезных диспансеров, где организуется контролируемый прием противотуберкулезных препаратов, а также социальная поддержка больных туберкулезом в виде одноразового питания (завтрака) [23].

С 2011 г. КУЗ «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой» совместно с благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья» реализуется проект «Пациент-ориентированное сопровождение», направленный на внедрение ориентированной на пациента модели оказания помощи больным туберкулезом, у которых оказались неэффективными другие мероприятия. Персоналом тубдиспансера обеспечивается полностью контролируемое лечение в удобном для больного месте и в удобное время. Ежедневно осуществляется выдача продуктовых наборов, оказывается наркологическая и психологическая поддержка. В результате реализации данного проекта прекращение бактериовыделения достигнуто у 89,7%, тем самым превысив среднеобластной (83,8%) и среднероссийский (69,5%) показатель [9].

Для повышения дисциплины лечения, улучшения взаимодействия с медицинским персоналом необходимы коррекция эмоционального состояния, сглаживание депрессивных реакций путем разработки специальной методики психологического сопровождения медикаментозной терапии [15].

При комплексном лечении больных туберкулезом и внедрении методов работы, повышающих мотивацию больных туберкулезом к выздоровлению и соблюдению режима лечения, эффективность лечения больных туберкулезом, несомненно, повысится и индикатор (прекращение бактериовыделения в 85% случаев среди впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением) может быть выполнен на всех территориях. Необходимо привлечение общественных организаций, движений, муниципальных образований, в частности, в целях воспитательного воздействия на больных туберкулезом, уклоняющихся от лечения, диспансерного наблюдения, соблюдения ими санитарно-гигиенических правил, оказания материальной помощи и улучшения жилищных условий. В процесс качественного, своевременного и полноценного лечения больных туберкулезом должны быть включены решение социальных проблем каждого больного, осуществление активной психологической помощи, а также социально-направленные мероприятия по реабилитации больных туберкулезом в их дальнейшей жизни. Такой подход в борьбе с туберкулезом, ориентированный на пациента, является одним из шести ключевых компонентов стратегии «Стоп ТБ» в Глобальном плане «Остановить туберкулез 2006-2015» [6].

Необходимы создание единого подхода к оценке результата основного курса лечения больных туберкулезом, выяснение причин его низкой эффективности, в том числе причин уклонения от лечения, разработка доказательной базы для профилактики уклонения от лечения, апробация и внедрение новых форм и методов социально-психологической поддержки больных и повышения их приверженности к лечению, способных реально повысить заинтересованность больных в полноценном проведении интенсивной фазы химиотерапии в стационаре и активном лечении на амбулаторном этапе [6].

В масштабах России с ее мегаполисами и таежными просторами, географическими и климатическими особенностями, национальными и религиозными обычаями, разным уровнем благосостояния населения, культуры, образования и отношения к здоровью стандартный, одинаковый подход к организации противотуберкулезных мероприятий представить трудно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Туб. – 2009. – Т. 86, № 9. – С. 3-10.
2. Васильева И. А., Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Эффективность химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких – Сургут: Изд. «Таймер», 2011. – 136 с.

3. Даминов Э. А., Агафарова Р. К., Мингазова Г. Ш. Социальная поддержка больных туберкулезом легких // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011 – № 4. – С. 118.
4. Дружинин И. А., Каспарова Л. С., Ясинецкая Н. В. Методы повышения эффективности лечения больных туберкулезом // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011–№ 4. – С. 132-133.
5. Кондратьева М. Е., Стаханов В. А. Анализ отдаленных результатов лечения больных туберкулезом органов дыхания // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011 – № 4. – С. 202-203.
6. Кораблев В. Н. Модернизация организационно-экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях. – Из-во ГБОУ ВПО ДВГМУ, 2011. – 275 с.
7. Кузьмина Н. В., Мусатова Н. В. Результаты стационарного этапа лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в условиях Севера // Туб.: материалы IX съезда фтизиатров России. – 2011. – № 4. – С. 224.
8. Лебедева О. Н. Формирование мотивации к лечению у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 13-16.
9. Леликова В. Д., Корниенко С. В., Иконина И. В. Социальная поддержка в лечении больных МЛУ туберкулезом // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 212.
10. Матвеева Н. Ю. Проблемы приверженности к лечению в клинике туберкулеза // Бюллетень мед. интернет-конференций. – 2012. – № 2. – С. 75.
11. Мишин В. Ю., Григорьев Ю. Г., Митронин А. В. и др. Фтизиопульмонология: учебник. – М., 2010. – 504 с.
12. Нечаева О. Б., Скачкова Е. И., Кучерявая Д. А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туб. – 2013. – № 12. – С. 40-49.
13. Нечаева О. Б. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2013 году. [Интернет]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_rf.pdf. (Дата обращения 26.02.2015 г.).
14. Паролина Л. Е., Баринбойм О. Н., Локторова Н. П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. – 2011. – Т. 88, № 5. – С. 100-101.
15. Пьянзова Т. В. Психологические предикторы низкой комплаентности больных впервые выявленным туберкулезом легких // Бюллетень сиб. мед. – 2012. – № 6. – С. 216-217.
16. Перельман М. И., Богадельникова И. В. Фтизиатрия: учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 2013. – 446 с.
17. Свистунова В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюллетень мед. интернет-конференций. – 2013. – № 2. – Т. 3.
18. Смердин С. В. Опыт работы по предупреждению преждевременного прекращения лечения больными туберкулезом в Кемеровской области // Пробл. туб. – 2008. – № 3. – С. 11-13.
19. Таран Д. В. и др. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник» // Туб. – 2013. – № 1. – С. 21-27.
20. Ханин А. Л., Долгих С. А., Викторова И. Б. Проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза. Возможные пути решения на примере крупного промышленного города Сибири // Вестн. совр. клин. мед. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 425.
21. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туб. – 2010. – № 5. – С. 14-21.
22. Шурыгин А. А., Матасова Е. В., Степанова Е. А. Оценка эффективности работы дневного противотуберкулезного стационара // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 57.
23. Эйсмонт Н. В. К обоснованию повышения эффективности стационарозамещающих технологий во фтизиатрии // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 73-74.
3. Daminov E.A., Agafarova R.K., Mingazova G.Sh. Social support for pulmonary tuberculosis patients. *Tub. Materialy IX s'ezda ftisiatrov Rossii*. [Materials of IXth Conference of Russian TB Doctors]. 2011, no. 4, 118 p. (In Russ.)
4. Druzhinin I.A., Kasparova L.S., Yasinetzkaya N.V. Methods for enhancement of tuberculosis patients treatment efficacy. *Tub. Materialy IX s'ezda ftisiatrov Rossii*. [Materials of IXth Conference of Russian TB Doctors]. 2011, no. 4, pp. 132-133. (in Russ.)
5. Kondratieva M.E., Stakhanov V.A. Analysis of postponed treatment outcomes of respiratory tuberculosis patients. *Tub. Materialy IX s'ezda ftisiatrov Rossii*. [Materials of IXth Conference of Russian TB Doctors]. 2011, no. 4, pp. 202-203. (in Russ.)
6. Korablev V.N. *Modernizatsiya organizatsionno-ekonomicheskoy modeli kak osnova povysheniya effektivnosti zdoravookhraneniya v sovremennykh usloviyakh*. [Upgrade of organizational and economic model as a basis for health care efficiency enhancement nowadays.] GBOU VPO DVGMU Publ., 2011, 275 p.
7. Kuzmina N.V., Musatova N.V. Outcomes of in-patient treatment stage of tuberculosis patients with multiple drug resistance in the Northern climate. *Tub. Materialy IX s'ezda ftisiatrov Rossii*. [Materials of IXth Conference of Russian TB Doctors]. 2011, no. 4, 224 p.
8. Lebedeva O.N. Building up motivation for treatment in pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2006, no. 12, pp. 13-16. (in Russ.)
9. Lelikova V.D., Korniyenko S.V., Ikonina I.V. Social support during treatment of MDR TB patients. *Ftisiatriya i pulmonologiya*. 2013, no. 2, 212 p.
10. Matveyeva N.Yu. Problems of treatment adherence in tuberculosis clinic. *Bulleten' Med. Internet-Conferentsiy*, 2012, no. 2, 75 p. (in Russ.)
11. Mishin V.Yu., Grigoriev Yu.G., Mitronin A.V. et al. *Ftiziopulmonologiya: uchebnik*. [Phthisiopulmonology: Manual]. Moscow, 2010, 504 p.
12. Nechaeva O.B., Skachkova E.I., Kucheryavaya D.A. Tuberculosis monitoring in the Russian Federation. *Tub.*, 2013, no. 12, pp. 40-49. (in Russ.)
13. Nechaeva O.B. TB situation and activities of anti-tuberculosis service of the Russian Federation in 2013. [Internet]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_2013_rf.pdf. (accessed 26.02.2015).
14. Parolina L.E., Barinboym O.N., Loktorova N.P. Treatment adherence in new drug resistant tuberculosis patients. *Tub.*, 2011, vol. 88, no. 5, pp. 100-101. (in Russ.)
15. P'yanzova T.V. Psychological predictors of low compliance of new pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten' Sib. Med.*, 2012, no. 6, pp. 216-217. (in Russ.)
16. Perelman M.I., Bogadelnikova I.V. *Ftisiatriya: uchebnik*. [Phthisiatry: Manual]. 4th Edition, reviewed and supplemented, Moscow, 2013, 446 p.
17. Svistunova V.A. Analysis of factors defining treatment compliance in tuberculosis patients. *Bulleten' Med. Internet-Conferentsiy*. 2013, no. 2, vol. 3,
18. Smerdin S.V. Experience of prevention of treatment interruption in tuberculosis patients in Kemerovo Region. *Probl. Tub.*, 2008, no. 3, pp. 11-13. (in Russ.)
19. Taran D.V. et al. Organization of directly observed treatment for tuberculosis patients in Tomsk Region with the help of Sputnik initiative. *Tub.*, 2013, no. 1, pp. 21-27. (in Russ.)
20. Khanin A.L., Dolgykh S.A., Viktorova I.B. Problem of drug resistant tuberculosis. Possible ways of solving this problem in a big industrial city of Siberia. *Vestn. Sovr. Klin. Med.*, 2011, vol. 4, no. 1, 425 p.
21. Shilova M.V. Epidemiological TB situation in the Russian Federation by the start of 2009. *Tub.*, 2010, no. 5, pp. 14-21. (in Russ.)
22. Shurygin A.A., Matasova E.V., Stepanova E.A. Evaluation of operation efficiency of day TB center. *Ftisiatriya i pulmonologiya*, 2013, no. 1, 57 p. (in Russ.)
23. Eysmont N.V. On justification on efficiency enhancement for hospital replacing techniques in phthisiatry. *Ftisiatriya i pulmonologiya*, 2013, no. 2, pp. 73-74. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Белостоцкий Андрей Викторович
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
доктор медицинских наук.
127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Поступила 02.03.2015

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M. Tuberculosis patients: motivation to have treatment *Tub.*, 2009, vol. 86, no. 9, pp. 3-10. (in Russ.)
2. Vasilieva I.A., Kuzmina N.V., Musatova N.V. *Effektivnost khimioterapii bolnykh lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom legkikh*. [Chemotherapy efficacy in drug resistant pulmonary tuberculosis patients]. Surgut, Taimer Publ., 2011, 136 p.



Министерство здравоохранения РФ



Российское общество фтизиатров



Российская академия наук

Х съезд фтизиатров России

26-28 мая 2015 года



АУК ВО "Воронежский концертный зал"
г. Воронеж, ул. Театральная, д. 17

Более подробная информация о съезде:
www.rus.tibl-journal.com

Информационный
партнер:

**ТУБЕРКУЛЁЗ
И БОЛЕЗНИ
ЛЁГКИХ**

При поддержке:



Технический
организатор:

НЬЮ 

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

А. Е. ДОРОШЕНКОВА¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ², С. В. СМЕРДИН², Т. И. ФРОЛОВА³, Е. В. НУРМУХАМЕТОВ¹

CERTAIN QUESTIONS OF CLASSIFICATION AND DIAGNOSTIC PROBLEMS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

A. E. DOROSHENKOVA¹, N. V. STAVITSKAYA², S. V. SMERDIN², T. I. FROLOVA³, E. V. NURMUKHAMETOV¹

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар

²НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

³ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, RF

²Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

³S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Ministry of Health of Krasnodar Kray, Krasnodar, RF

Одной из наиболее сложных проблем в клинической терапии является дифференциальная диагностика заболеваний, объединенных рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, так называемых интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1,7]. ИЗЛ представлены приблизительно 200 нозологическими единицами, что составляет около 20% всех заболеваний легких [8]. Термин «гранулематозные болезни легких» основан на формировании гранул при этих заболеваниях, в то время как несколько наиболее грозных заболеваний этой группы, ранее объединяемых названием «идиопатический фиброзирующий альвеолит», вообще не образуют гранулемы. Термин «диффузные паренхиматозные болезни легких» делает акцент на паренхиматозном поражении – альвеолите, который является стержнем и главной ареной развертывания драматических событий.

В обзоре освещены основные понятия и подходы к созданию классификации и диагностике ИЗЛ.

На сегодняшний день «интерстициальные заболевания легких» – наиболее распространенный в мире термин для обозначения этой группы болезней. По определению Британского торакального общества (BTS), он является синонимом «диффузных паренхиматозных заболеваний легких». Однако, по мнению U. Costabell и T. E. King, это понятие предполагает преимущественное поражение интерстиция, в то время как самые серьезные по своим исходам процессы происходят в паренхиме легких с нередким вовлечением воздухоносных путей.

Ряд ведущих специалистов предлагают использовать морфологический подход, считая, что поскольку этиология многих ИЗЛ неизвестна, то именно морфологическая верификация диагноза позволяет более четко разграничить отдельные патологические процессы и определить дифференцированную лечебную тактику [32].

Остановимся на некоторых авторских группировках этих заболеваний.

М. М. Илькович (2005), исходя из морфологических особенностей, выделяет 3 группы ИЗЛ:

- фиброзирующие альвеолиты (идиопатический, экзогенные аллергические, токсические), а также альвеолиты как синдром других заболеваний (диффузных болезней соединительной ткани, хронического активного гепатита и др.);
- гранулематозы легких (саркоидоз, гистиоцитоз легких, диссеминированный туберкулез, пневмокониозы, пневмомикозы). В эту группу объединены заболевания как известной, так и неизвестной природы. Характерной особенностью этой группы считается образование в легких гранул, строение которых при разных заболеваниях имеет свои специфические особенности;
- системные васкулиты с поражением легких (гранулематоз Вегенера, идиопатический гемосидероз легких и др.).

Е. И. Шмелев (2004), учитывая наличие или отсутствие этиологического фактора, разделяет ИЗЛ следующим образом:

- известной этиологии;
- неизвестной природы;
- вторичные, при системных заболеваниях.

При этом среди инфекционных заболеваний известной этиологии первое место отводится туберкулезу, среди неинфекционных – после пневмокониозов второе место занимает экзогенный аллергический альвеолит, а среди наиболее распространенных неустановленной природы – на первом месте фиброзирующий альвеолит, на втором – саркоидоз.

По многочисленным данным литературы, в структуре этой патологии наибольшую долю занимают такие заболевания, как саркоидоз легких и фиброзирующий альвеолит [22, 29].

Вместе с тем патоморфологический подход к нозологическому диагнозу при ИЗЛ выявил большие разночтения по терминологии и классификации прежде всего часто встречающегося и прогностически неблагоприятного идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА).

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз). Известно, что одним из первых о тяжелой форме хронически текущей интерстициальной пневмонии сообщил в 1892 г. W. Osler. В 1897 г. заболевание легких, связанное с фиброзированием и тяжелой одышкой, было описано как «кистозный цирроз легких» немецким врачом Y. Rindfleisch. Однако принято считать, что первыми L. Hamman и A. Rich в 1935 г. описали заболевание с выраженным распространенным фиброзом легких и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Авторы назвали заболевание «острый диффузный интерстициальный фиброз легких». Длительное время синдромом Хаммена – Рича называли и заболевания с хроническим течением. Сейчас термин «болезнь Хаммена – Рича» применяется лишь как синоним острого течения ИФА.

В 1964 г. J. Scadding предложил термин «диффузный фиброзирующий альвеолит», который, по мнению автора, наиболее полно отражает основные ключевые признаки заболевания – воспаление и фиброз.

В нашей стране остается наиболее употребляемым термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит», также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Признанными синонимами ИФА являются «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ) – термин, чаще всего используемый в американской литературе, и «криптогенный фиброзирующий альвеолит» (КФА), получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании [2].

В последующем стало очевидно, что существует широкий спектр других вариантов поражения интерстиция легких, близких к ИФА по клинике и морфологии, названных хроническими идиопатическими интерстициальными пневмониями (ИИП). Первое систематизированное представление об ИИП принадлежит A. A. Libow, D. E. Smith (1968). По патоморфологическим изменениям при легочном фиброзе было выделено пять гистологических форм ИИП:

- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- интерстициальная пневмония, ассоциированная с бронхиолитом;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония.

В то же время, начиная с первых попыток классифицировать ИИП, накопилось много данных о неоднозначном отношении авторов к десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП). В част-

ности, J. Scadding, K. Hinson еще в 1967 г. высказали мнение о том, что ДИП не является отдельной нозологической формой, а только «десквамативным вариантом фиброзирующего альвеолита».

Варианты интерстициальной пневмонии (представленные в классификации A. Libow), при которых в легочной ткани с самого начала болезни доминирует формирование интерстициального фиброза, а не альвеолита, было предложено называть «муральным вариантом фиброзирующего альвеолита» [11].

На протяжении многих лет данная классификация несколько раз менялась, были описаны новые виды ИИП, в частности неспецифическая интерстициальная пневмония и острая интерстициальная пневмония (ОИП).

В 1998 г. A. Katzenstei и I. Myers провели клинико-морфологические сопоставления и предложили выделять 4 варианта «идиопатического легочного фиброза»:

- обычную интерстициальную пневмонию;
- десквамативную интерстициальную пневмонию;
- острую интерстициальную пневмонию;
- неспецифическую интерстициальную пневмонию.

В классификацию не включен облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией, так как бронхиолит, как правило, обусловлен воздействием экзогенных факторов (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей – вирусная инфекция). Соответственно, такая патология не может относиться к идиопатической [25].

В дальнейшем в группе неспецифической интерстициальной пневмонии были выделены 2 варианта – клеточный и фиброзный [21, 26].

С целью создания единой терминологии заболеваний легочного интерстиция на международном уровне было принято соглашение ряда респираторных обществ (2000, 2002). Так, согласно рекомендациям Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), термины КФА (наиболее употребляемый в Англии) и ИФА (международный, принятый также в России) исключены из перечня интерстициальных болезней легких с неустановленной этиологией и для этой патологии обозначен единый термин «идиопатический легочный фиброз». Одновременно предусмотрено выделение в самостоятельные болезни легочного интерстиция 7 типов ИИП:

- обычная интерстициальная пневмония (ОБИП), маркер ИЛФ (ИФА);
- неспецифическая интерстициальная пневмония (НсИП);
- ДИП;
- криптогенная организирующая пневмония (КОП);
- ОИП;
- респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ;
- лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП).

Наиболее частым аргументом в пользу новой классификации ИЗЛ называется прогностическая разница между ИЛФ и другими формами фиброзирующих процессов в легких [23]. В частности, прогностическими различиями между ИЛФ и фиброзирующей НсИП у больных с клинической картиной КФА считаются показатели 5-летней выживаемости от 10-15% до > 50% соответственно.

Однако классификацию идиопатических интерстициальных пневмоний, предложенную в консенсусе, не все поддерживают. Например, Т. М. Maher et al. (2007) утверждают, что нет оснований для рассмотрения НсИП как самостоятельного заболевания, тем более, что НсИП по своим клиническим, рентгенологическим и функциональным проявлениям не отличается от ОБИП. Эти авторы также считают, что выделение ОИП в самостоятельную нозологическую форму тоже необоснованно, поскольку гистологическое исследование ткани легкого в период обострения хронической формы ИФА может выявлять диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), иногда в сочетании с десквамацией альвеолоцитов в просвет альвеол и клеточной инфильтрацией.

О таких «неожиданных» находках в виде диффузного альвеолярного повреждения, наслаивающегося на стадию сотового легкого, сообщают и другие авторы, причем с подтверждением как хирургической биопсией, так и патолого-анатомическим исследованием [18].

Так, С. Е. Daniels et al. (2008) обобщили данные патолого-анатомических исследований 42 пациентов, которым при жизни был установлен диагноз ИЛФ, при этом все пациенты отвечали диагностическим критериям ИЛФ по консенсусу ATS/ERS. Авторы свидетельствуют о неожиданной для себя находке, когда из 17 пациентов, причиной смерти у которых зарегистрирован ИЛФ, у 12, что составило 71%, они гистологически обнаружили диффузное альвеолярное повреждение.

По данным F. J. Martinez et al. (2005), из 168 наблюдаемых ими больных с ИЛФ умерли 36 (21%). Среди умерших пациентов основной причиной смерти в 17% случаев было острое прогрессирование ИЛФ, морфологически подтвержденное.

Т. Arai et al. (2003) установили, что причиной смерти больных с ИЛФ в 10,5% случаев является обострение. К выводу о том, что наиболее распространенной причиной смерти пациентов с ИЛФ является обострение с гистологическими проявлениями диффузного альвеолярного повреждения, наслаивающегося на известный стереотип ОБИП, пришли многие авторы [31]. При этом подчеркивается, что гистопатологические признаки диффузного альвеолярного повреждения развиваются на фоне ОБИП, как правило, у больных, у которых регистрировались клинические критерии обострения.

Ведущие российские пульмонологические школы, подчеркивая существующие противоречия

в представлении об этом заболевании, признают, что ИФА, как синоним ИЛФ, является самостоятельной нозологической формой со свойственной ей клиникой, морфогенезом, гистологической характеристикой и прогнозом. При этом М. М. Илькович и др. (2011) рассматривают вышеперечисленные ИИП как гистологические варианты ИФА на разных стадиях развития заболевания. Согласно авторскому определению, «...упрощенная схема развития фиброзирующего патологического процесса в паренхиме легких представляется в виде стереотипной реакции: от интерстициального и альвеолярного отека через стадию альвеолита к интерстициальному фиброзу и формированию так называемого сотового легкого».

Н. А. Мухин и др. (2007), придерживаясь привычной для повседневной клинической практики формулировки, считают ИФА и ИИП аналогичными понятиями для нескольких заболеваний, протекающих с поражением легочного интерстиция и морфофункциональными признаками фиброзирующего альвеолита. К группе ИФА/ИИП они относят:

- ИЛФ как отдельную нозологическую форму, соответствующую по морфологии обычной интерстициальной пневмонии;
- различные варианты ИИП.

Кроме того, авторы однозначно высказывают мнение о том, что «концепция воспаления (альвеолита), предшествующего при ИФА и ИИП фиброзу в легких, является классической и доказана многочисленными клинико-морфологическими исследованиями в России и за рубежом. С развитием фиброза интерстиция легких при ИФА/ИИП без воспаления трудно согласиться, принимая во внимание известные закономерности склероза, представленные неразрывной цепью воспалительных и фибропролиферативных реакций».

Следовательно, по данным многих ученых, при ИФА/ИИП, как и при других формах интерстициальных болезней легких, персистирующее воспаление в легочном интерстиции определяет активность и темпы прогрессирования заболевания [4, 9].

Согласно другой, более современной гипотезе, основой патогенеза ИЛФ (ИФА) является не воспаление, а нарушение процесса регенерации альвеолоцитов после повреждения. Это положение полностью поддерживается пульмонологической школой А. Г. Чучалина. В национальном руководстве «Пульмонология» [15] при обсуждении патогенеза ИЛФ указано «...воспалительный процесс не предшествует появлению фиброза и также не играет большой роли в прогрессировании заболевания, в настоящее время наиболее привлекательной является гипотеза, согласно которой ИЛФ – «эпителиально-фибробластическое» заболевание. Согласно данной модели, комплексное взаимодействие между повреждением эпителиальных клеток и мезенхимальными клетками приводит к дисрегуляции механизмов восстановления с избыточной продук-

цией профибротических цитокинов, экстрацеллюлярного матрикса и нарушенным ангиогенезом». Аналогичное заключение имеется и в консенсусе ATS/ERS: «...при ИЛФ патогенетическая роль воспаления весьма проблематична и все чаще предпочтение отдается эпителиально-фиброзной модели».

Итак, несмотря на многочисленные публикации последних лет, соответствующие «соглашения», разработанные группами специалистов Европейской респираторной ассоциации и Американского торакального общества, проблема остается открытой для обсуждения, так как противоречия в представлениях об этой патологии сохраняются [12].

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительный пневмонит). В последние десятилетия отмечается значительный рост числа больных с аллергическими заболеваниями бронхолегочного аппарата. С одной стороны, это обусловлено тем, что легкие контактируют с большим количеством аллергенов органической и неорганической природы, содержание которых в окружающей среде постоянно увеличивается. Другой причиной является чрезвычайная активность органов дыхания в иммунологическом процессе. Высокая метаболическая активность легких в отношении различных пептидов и биологически активных веществ (БАВ) составляют основу местных защитных реакций бронхолегочного аппарата и позволяют легким отвечать на повреждающее воздействие антигенов развитием разнообразных патологических процессов: альвеолитов, васкулитов, бронхиальной астмы и др. К ним прежде всего относится экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) или гиперчувствительный пневмонит (ГП) по классификации ATS/ERS (2002). Заболевание было впервые описано в 1932 г. J. Campbell у 5 фермеров, у которых наблюдалось развитие острых респираторных симптомов после работы с влажным заплесневелым сеном. Эта форма заболевания получила название «легкое фермера». Затем были описаны варианты ЭАА. К примеру, «легкое любителей птиц» как болезнь описана в 1965 г. С. Reed et al. у 3 больных, занимавшихся разведением голубей.

Экзогенный аллергический альвеолит – общее название группы аллергических пневмопатий, которые возникают вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции определенного рода антигенов. Заболевание представляет собой диффузный гранулематозный воспалительный процесс альвеол и интерстициальной ткани легких [13].

Учитывая то обстоятельство, что формирование неспецифического гранулематозного узелка при ЭАА характеризует лишь кратковременный и, возможно, необязательный этап в развитии болезни, а формирование интерстициального фиброза при хроническом течении патологического процесса неизбежно, признано целесообразным отнести это заболевание в группу фиброзирующих альвеолитов.

Считается, что число больных экзогенным аллергическим альвеолитом составляет около 3% всех пациентов пульмонологического профиля. В структуре ИЗЛ на долю экзогенного аллергического альвеолита приходится 10,2%, а согласно результатам исследования М. J. Thomeer et al. (2004) – 15,1%.

Распространенность экзогенного аллергического альвеолита зависит от многих факторов: профессии, бытовых условий, географических особенностей местности, состояния окружающей среды. Наиболее часто эта патология встречается среди жителей сельской местности и составляет 4-8% работающих в сельском хозяйстве, 5-7% работающих на птицефабриках, 3% работающих голубеводами, 8% работающих в деревообрабатывающей промышленности, 55% занятых в производстве солода.

Известно множество этиологических факторов, способных вызывать экзогенные аллергические альвеолиты. Обычно их делят на 3 группы:

- микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности;
- биологически активные субстанции животного и растительного происхождения;
- низкомолекулярные соединения и многие лекарственные препараты.

Наиболее частыми разновидностями ЭАА принято считать «легкое фермера», «легкое птицевода» и «медикаментозные аллергические альвеолиты» [10].

Клинические проявления, течение болезни, иммунологические нарушения и морфологические изменения, возникающие в легких при воздействии перечисленных этиологических факторов, не имеют принципиальных отличий, что позволяет объединить их понятием ЭАА [16].

В клинической картине экзогенных аллергических альвеолитов различают острую, подострую и хроническую стадии заболевания.

Клинические проявления экзогенных аллергических альвеолитов отличаются значительной вариабельностью, что, по мнению G. Boyd, C. P. Mc. Sharpy et al. (1982), затрудняет простую классификацию симптомов. Авторы выделяют 3 клинических варианта заболеваний экзогенным аллергическим альвеолитом:

- острое прогрессирующее заболевание;
- острое интермиттирующее непрогрессирующее заболевание;
- неострое рецидивирующее заболевание.

G. Konig, X. Baur et al. (1984) установили, что в 90% случаев доминирует прогрессирующее интермиттирующее течение заболевания с периодически возникающими острыми явлениями.

Большинство экспертов приходят к мнению, что примерно 5-15% лиц, подвергшихся экспозиции высокой концентрации этиологического агента, заболевают гиперчувствительным пневмонитом. Тем не менее большинство людей, подвергшихся воздействию антигенного материала, не заболевают ЭАА, что позволяет предположить участие в раз-

витии заболевания не только экзогенных, но и эндогенных факторов [17, 28].

Саркоидоз органов дыхания. В литературе известны описания этой патологии под разными названиями: «папиллярный псориаз», *Lupuspernio*, «доброкачественный саркоидоз», «доброкачественная гранулема».

Долгое время для обозначения этого заболевания широко применялся термин «болезнь Бенье – Бека – Шауманна», а в 1948г. Международная конференция (Вашингтон, США) рекомендовала использовать термин «саркоидоз» со следующим определением: «это системное заболевание, характеризующееся формированием эпителиоидно-клеточных гранул в пораженных органах и тканях».

В 1989 г. была выделена особая группа «гранулематозных болезней», структурную основу которых составляет системное гранулематозное воспаление – вариант продуктивного воспаления с гранулемой в качестве основного морфологического субстрата.

В классификации ИЗЛ ATS/ERS (2001) гранулематозные поражения вынесены в отдельную группу и включают гранулематозы неизвестной этиологии (саркоидоз) и гранулематозы, развивающиеся под воздействием известных, чаще всего профессиональных факторов (беррилиз, асбестоз и др.).

По результатам многочисленных эпидемиологических исследований, распространенность саркоидоза в различных странах варьирует от 0,2 до 64 случаев на 100 тыс. населения [3].

Многие исследователи отмечают, что саркоидоз является мультифакторным заболеванием, в развитие которого вносят вклад как экзогенные, так и эндогенные, т. е. генетические факторы [6].

Специалисты выделяют некоторые общие закономерности, характерные для развития большой группы заболеваний, при которых в патологический процесс обязательно вовлекается интерстициальная ткань легких. Как известно, нозологическую форму патологии определяют: этиология заболевания (в тех случаях, когда она известна), характер и степень выраженности альвеолита, наличие или отсутствие гранулематозной стадии, степень выраженности сосудистого русла легких, скорость формирования интерстициального фиброза.

Этиологический фактор саркоидоза не установлен: ни один инфекционный, специфический агент определить (изолировать, культивировать) пока не удалось. Однако накоплено много научных данных, свидетельствующих о том, что в основе возникновения саркоидоза лежат нарушения иммунных механизмов, ведущие к повреждению соответствующих органов и тканей. Как раз развитие при саркоидозе гранулемы иммунного типа свидетельствует в пользу предположения о том, что саркоидоз является результатом иммунологических нарушений вследствие воздействия на организм различных факторов экзогенного происхождения, изменяющих иммунный статус, или результатом

первично измененного (генетически детерминированного) иммунного статуса.

Д. Н. Маянский (1991) называл саркоидные гранулемы «аварийными органами иммунитета», так как в них происходят иммунные реакции, направленные на элиминацию неустановленных пока антигенов.

В соответствии с Международными соглашениями Европейского респираторного общества и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозов [24], стадии болезни определяются на основе данных рентгенологического исследования органов грудной клетки:

- 0 стадия: изменения на рентгенограммах отсутствуют;
- I стадия: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия;
- II стадия: двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, изменения в легочной паренхиме;
- III стадия: изменения в легочной паренхиме без двусторонней прикорневой лимфаденопатии;
- IV стадия: фиброзные изменения в легочной ткани, включая формирование «сотового легкого».

К 0 стадии отнесены пациенты, у которых отсутствуют изменения на рентгенограммах органов грудной клетки, однако имеются экстраторакальные проявления саркоидоза. Тем не менее у значительной части этих больных могут быть выявлены гранулемы в биопсийном материале легочной ткани. По обобщенным статистическим данным, число пациентов с 0 стадией составляет 5-10% от общего числа больных саркоидозом, пациентов с I стадией – 40-60%, со II стадией – 15-30%, с III стадией – 10-15%, с IV стадией – 5-10% (Statement on sarcoidosis, 1999).

Вместе с тем в интересах клиники и терапии важным является определение как клинических форм саркоидоза, так и их эволюции, т. е. фазы течения саркоидоза. А. Г. Хоменко и О. Швайгер (1982) выделяют три фазы течения заболевания: активную (это понятие относится как к начальным проявлениям заболевания, так и его обострениям и рецидивам), регрессии (затихания) и стабилизации. Достаточно полно в отечественной и зарубежной литературе освещены клинические аспекты саркоидоза [5, 20]. В то же время все авторы отмечают, что заболевание не имеет патогномоничных признаков, в том числе рентгенологических, и часто напоминает проявление другой патологии, связанной с внутригрудной аденопатией и легочной диссеминацией [30]. Поэтому принципиально важным в диагностике саркоидоза признается необходимость гистологической верификации диагноза, в особенности в тех случаях, когда течение болезни отличается какими-либо атипичными проявлениями.

Туберкулез. Туберкулез легких относится к хроническим инфекционным гранулематозным заболеваниям, возбудителем являются микобактерии комплекса *M. tuberculosis*.

Как инфекцию известной этиологии, диссеминированный туберкулез не принято относить непосредственно к интерстициальным заболеваниям. Вместе с тем по сходствам клинико-рентгенологической картины и изменений интерстициальной ткани диссеминированный туберкулез рассматривают в общем ряду нозологий, объединенных в группу ИЗЛ.

Известно, что отличительной особенностью при туберкулезе является формирование условно «специфичной» гранулемы. В состав гранулемы входят расположенные «частью» эпителиоидные клетки, субпопуляции лимфоцитов, немногочисленные плазмциты и многоядерные гигантские клетки Лангханса. Центральная часть гранулемы может подвергаться особой разновидности некротизации – казеозному некрозу.

Дифференциальная диагностика в случае имеющегося морфологически подтвержденного гранулематозного поражения легких и бронхов чаще всего основывается на разграничении эпителиоидно-клеточных гранул без казеоза (саркоидных) и некротизирующихся – более характерных для туберкулеза [19].

Вместе с тем в работах ряда авторов сообщается о выявлении эпителиоидно-клеточных гранул без некроза у больных туберкулезом.

К примеру, Е. Danila et al. (2008) среди больных с подтвержденным гранулематозным поражением легких, исходно расцененным как саркоидоз, в 24% случаев при микробиологическом исследовании обнаружили возбудителя туберкулеза, тогда как патоморфологически определялись эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза. Авторы полагают, что наличие эпителиоидно-клеточных гранул без некроза при туберкулезе может свидетельствовать о ранней стадии воспалительного процесса, когда фокус казеозного некроза в центре гранулемы еще не сформировался.

Подходы к диагнозу ИЗЛ в последнее время претерпели значительные изменения. Несмотря на то что хирургическая биопсия легких позволяет установить самый точный (определенный) диагноз и считается золотым стандартом диагностики, она не является обязательным и единственным верным диагностическим методом. К очевидным недостаткам ее относят: инвазивность, высокую стоимость процедуры, задержку в назначении терапии, невозможность многократного повторения. Многим больным с предполагаемым ИЗЛ хирургическая биопсия не показана из-за тяжести их состояния [27].

Интенсивные иммунологические исследования, проведенные в последние годы, позволили выявить общие закономерности в патогенезе ряда заболеваний, которые прежде не связывали друг с другом. Изучение взаимодействия двух типов (Th1 и Th2) достаточно эффективных иммунных реакций на разных этапах ИЗЛ может способствовать их ранней диагностике.

Таким образом, научные исследования, посвященные проблеме нозологической диагностики часто встречающихся ИЗЛ, являются по-прежнему актуальными и востребованы практическим здравоохранением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абуумуслимова Е. А., Неделина Л. Н. Проблемы своевременной диагностики интерстициальных заболеваний легких в амбулаторно-поликлинических условиях // Организационные, клинические и экономические аспекты восстановительной медицины: сб. науч. тр. – СПб., 2006. – С. 5-7.
2. Авдеева О. Е., Авдеев С. Н., Чучалин А. Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 4. – С. 228-241.
3. Илькович М. М., Новикова Л. Н., Двораковская И. В. и др. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Диссеминир. забол. легких. – М., 2011. – С. 24-64.
4. Коган Е. А. Курс лекций по патологической анатомии / под ред. М. А. Пальцева. – М.: Русский врач, 2003. – С. 260-291.
5. Корнев Б. М., Моисеева С. В. Вопросы диагностики и лечения саркоидоза в практике терапевта // Терапевт. арх. – 1988. – № 10. – С. 121-125.
6. Королева М. Г., Илькович Ю. М. Аспекты генетической предрасположенности к ИЗЛ // Интерстициальные заболевания легких: рук. для врачей / под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб., 2005. – С. 14-30.
7. Новикова Л. Н., Акопов А. Л., Двораковская И. В. Принципы диагностики // Диссеминир. болезни легких / под ред. М. М. Ильковича. – М., 2011. – С. 14-24.
8. Осадчук М. А., Усик С. Ф., Исламова Е. А. и др. Пульмонология: учеб. пособие. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 296 с.
9. Пальцев М. А. Лекции по общей патологической анатомии. – М., 2003. – 254 с.
10. Паттерсон Р., Грэмер Л., Гринберг П. Аллергические болезни (диагностика и лечение). – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 734 с.
11. Путов Н. В., Илькович М. М. Фиброзирующие альвеолиты. – Л.: Медицина, 1986. – 168 с.
12. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Моногарова Н. Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Украинский пульмонолог. журн. – 2007. – № 2. – С. 5-11.
13. Черняк Б. А., Трофименко И. Н. Лекарственно-индуцированное поражение легких // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 11. – С. 14.
14. Черняев А. Л. Диагностические ошибки в пульмонологии // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 5-11.
15. Чучалин А. Г. Пульмонология: нац. рук. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009. – С. 19-27.
16. Agostini C. et al. New aspects of hypersensitivity pneumonitis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 378-382.
17. Barrios R. Y. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology review // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2008. – Vol. 132, № 2. – P. 199-203.
18. Churg A. et al. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31. – С. 277.
19. Costabel U., du Bois, Egan J. J. Diffuse parenchymal lung disease // Prog. Respir. Res. Basel. Karger. – 2007. – Vol. 36. – P. 2-10.
20. Fisher D., Lebeau B., Rochemaure J. Sarcoidosis, associated with tuberculosis. A study of seven patients // Sem. Hop. – 1979. – Vol. 55, № 31-32. – P. 1371-1376.
21. Fraig M. et al. Respiratory bronchitis a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers // Am. J. Surg. Pathol. – 2002. – Vol. 26, № 5. – P. 647-653.
22. Freudenberg T., Raghu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment // Eur. Respir. Monograph Interstitial Lung Diseases. – 2000. – Vol. 5. – P. 177-204.
23. Harbour R., Miller G. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines // Br. Med. J. – 2001. – Vol. 323, № 7308. – P. 334-336.
24. Hunninghake G. W. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 149-173.

25. Katzenstein A. L. et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1567-1577.
26. King T. E. Jr. Nonspecific interstitial pneumonia and systemic sclerosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 1578-1579.
27. Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1753-1759.
28. Koschel D. et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99, № 8. – P. 943-947.
29. Leslie K. O. ed. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis // *New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis.* – American Thoracic Society, 2000. – P. 8-13.
30. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application // *Eur. Resp. J.* – 1998. – Vol. 12. – P. 716-738.
31. Parambil J. G., Myers J. L., Ryu J. H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 3310-3315.
32. Wells A. U. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 828-829.
14. Chernyaev A.L. Diagnostic errors in pulmonology. *Pulmonologiya*, 2005, no. 3, pp. 5-11. (In Russ.)
15. Chuchalin A.G. *Pulmonologiya: nats. ruk. [Pulmonology: national guidelines]* Moscow, GEOTAR-MEDIA Publ., 2009, pp. 19-27. (In Russ.)
16. Agostini C. et al. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2004, vol. 10, pp. 378-382.
17. Barrios R.Y. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology review. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008, vol. 132, no. 2, pp. 199-203.
18. Churg A. et al. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2007, vol. 31, 277 p.
19. Costabel U., du Bois, Egan J.J. Diffuse parenchymal lung disease. *Prog. Respir. Res. Basel. Karger.*, 2007, vol. 36, pp. 2-10.
20. Fisher D., Lebeau B., Rochemau J. Sarcoidosis, associated with tuberculosis. A study of seven patients. *Sem. Hop.*, 1979, vol. 55, no. 31-32, pp. 1371-1376.
21. Fraig M. et al. Respiratory bronchitis a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, vol. 26, no. 5, pp. 647-653.
22. Freudenberg T., Raghu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: an evolving approach to diagnosis and treatment. *Eur. Respir. Monograph Interstitial Lung Diseases.* 2000, vol. 5, pp. 177-204.
23. Harbour R., Miller G.A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.*, 2001, vol. 323, no. 7308, pp. 334-336.
24. Hunninghake G.W. et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 1999, vol. 16, no. 2, pp. 149-173.
25. Katzenstein A.L. et al. Usual interstitial pneumonia: histologic study of biopsy and explant specimens. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, vol. 26, pp. 1567-1577.
26. King T.E. Jr. Nonspecific interstitial pneumonia and systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 165, pp. 1578-1579.
27. Kondoh Y. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.*, 2006, vol. 100, pp. 1753-1759.
28. Koschel D. et al. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. *Respir. Med.*, 2005, vol. 99, no. 8, pp. 943-947.
29. Leslie K.O. ed. The pathology of idiopathic pulmonary fibrosis. New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society, 2000, pp. 8-13.
30. Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur. Resp. J.*, 1998, vol. 12, pp. 716-738.
31. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest*, 2005, vol. 128, pp. 3310-3315.
32. Wells A.U. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease: an ailing gold standard. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 828-829.

REFERENCES

1. Abumuslimova E.A., Nedelina L.N. *Problemy svoevremennoy dignoskiki interstitsialnykh zabolevaniy legkikh v ambulatornykh usloviyakh. Organizatsionnye, klinicheskiye i ekonomicheskiye aspekty vosstanovitel'noy meditsiny: sb. nauch. tr. [Problems of timely diagnostics of interstitial lung diseases on out-patient basis. Organizational, clinical and economic aspects of restorative medicine. Collection of Scien. Art.].* St. Petersburg, 2006, pp. 5-7. (In Russ.)
 2. Avdeyeva O.E., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Idiopathic fibrosing alveolitis. *Rus. Med. Journ.*, 1998, vol. 6, no. 4, pp. 228-241. (In Russ.)
 3. Ilkovich M.M., Novikova L.N., Dvorakovskaya I.V. et al. *Ipiopaticheskiy fibroziruyuschiy alveolit. Disseminirovannye bolezni legkikh. [Idiopathic fibrosing alveolitis. Disseminated lung diseases].* Moscow, 2011, pp. 24-84.
 4. Kogan E.A. *Kurs lektsiy po patologicheskoy anatomii.* [Lectures on pathologic anatomy]. Edited by M.A. Paltsev, Moscow, Russkiy Vrach Publ., 2003, pp. 260-291.
 5. Kornev B.M., Moiseyeva S.V. Issues of sarcoidosis diagnostics and treatment in the physician's practice. *Terapevt. Arkh.*, 1988, no. 10, pp. 121-125. (In Russ.)
 6. Koroleva M.G., Ilkovich Yu.M. *Aspekty geneticheskoy predispozitsionnosti k IZL. Interstitsialnye zabolevaniya legkikh: ruk. dlya vrachey.* [Aspects of genetic predisposition to ILD. Interstitial lung diseases: Guidelines for doctors]. Edited by M.M. Ilkovich, A.N. Kokosov, St. Petersburg, 2005, pp. 14-30.
 7. Novikova L.N., Akopov A.L., Dvorakovskaya I.V. *Printsipy diagnostiki. Disseminirovannye bolezni legkikh.* [Diagnostic principles. Disseminated lung diseases]. Edited by M.M. Ilkovich, Moscow, 2011, pp. 14-24.
 8. Osadchuk M.A., Usik S.F., Islamova E.A. et al. *Pulmonologiya: uchebnoye posobiye. [Pumonology. Manual].* Moscow, Med. Inform. Agentstvo Publ., 2010, 296 p.
 9. Paltsev M.A. *Lektsii po obshchey patologicheskoy anatomii.* [Lectures on general pathologic anatomy]. Moscow, 2003, 254 p.
 10. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott, Raven, 1997, 634 p. (Russ. Ed.: Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. *Allergicheskiye bolezni. Diagnostika i lecheniye.* Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000, 734 p.)
 11. Putov N.V., Ilkovich M.M. *Fibroziruyuschiy alveolit.* [Fibrosing alveolitis]. Leningrad, Meditsina Publ., 1986, 168 p.
 12. Feschenko Yu.I., Gavrisyuk V.K., Monogorova N.E. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and differential diagnostics. *Ukrainsky Pulmonol. Journ.*, 2007, no. 2, pp. 5-11. (in Russ.)
 13. Chernyak B.A., Trofimenko I.N. Drug induced lung diseases. *Consilium medicum.* 2009, vol. 11, no. 11, 14 p.
- ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**
- Ставицкая Наталья Васильевна**
 НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
 «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
 заместитель директора по научной работе.
 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
 Тел.: 8 (495) 681-07-46.
 E-mail: stavitskaya@mail.ru

Поступила 11.03.2015

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗОВ



Тест-системы и оборудование производства Hain Lifescience (Германия) позволяют провести молекулярно-генетические исследования для всех этапов диагностической схемы, утвержденной Российским обществом фтизиатров (РОФ) в 2014 году. Методика основана на ДНК-стриповой технологии.



Преимущества технологии Hain Lifescience:



Возможность дифференцировать виды, относящиеся к комплексу *M. tuberculosis*, в том числе позволяет отличить туберкулез от осложнений, вызванных BCG.



Возможность определения лекарственной устойчивости к препаратам как первого (рифампицин, изониазид), так и второго (фторхинолоны, аминогликозид/циклические пептиды и этамбутол) рядов.



Возможность выбора комплектации и спецификации оборудования, максимально соответствующей задачам и потоку исследований конкретной лаборатории.



Возможность определения до 30 видов нетуберкулезных микобактерий.



Конкурентоспособные цены на реагенты и оборудование.

Все тест-системы и оборудование для диагностики туберкулеза и микобактериозов имеют Регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ.

Технология Hain Lifescience официально рекомендована Всемирной организацией здравоохранения для клинического применения (Женева, 2008 г., Женева, 2013 г.).

Официальный дистрибьютор Hain Lifescience в России – компания «БиоЛайн»

Реклама

ООО «БиоЛайн»
197101, Россия, Санкт-Петербург
Пинский пер., д.3, лит.А
тел.: (812) 320 49 49
факс: (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 287 32 49
Нижегород, тел.: (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: (863) 268 99 32
Казань, тел.: (843) 570 66 88
Самара, тел.: (927) 768 06 43
Сочи, тел.: (922) 115 09 20

ДП «БиоЛайн Украина»
Украина, Киев
тел.: +38 (044) 200 89 37

ООО «БиоЛайн-БС»
Республика Беларусь, Минск
тел.: +37 (517) 399 43 79

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:
8 800 333 00 49



Группа компаний **БиоЛайн**

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В КОНТЕКСТЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ОСНОВА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

С. А. ПОПОВ¹, Т. П. САБГАЙДА^{1,2}, Г. Н. МОЖОКИНА¹, А. В. КУЗЬМИН¹, Н. В. СТАВИЦКАЯ¹

HETEROGENEITY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN RESPECT OF PHARMACOKINETICS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AS A BASIS FOR INDIVIDUAL TREATMENT REGIMEN

S. A. POPOV¹, T. P. SABGAIDA^{1,2}, G. N. MOZKOKINA¹, A. V. KUZMIN¹, N. V. STAVITSKAYA¹

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, г. Москва

¹Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, RF

Рассмотрены возможности повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя путем перехода к персонифицированным режимам лечения на основе объективных лабораторных данных. Показаны наличие популяционной гетерогенности *M. tuberculosis* по степени устойчивости к разным препаратам в контексте индивидуальных особенностей фармакокинетики у пациентов. Обсуждены технические возможности для реализации такого перехода, необходимость владения информацией в области детальной оценки устойчивости возбудителя и границы эффективного действия противотуберкулезных препаратов, связанной с их фармакокинетикой/фармакогенетикой.

Ключевые слова: туберкулез, персонифицированные режимы лечения, лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, минимальные ингибирующие концентрации противотуберкулезных препаратов, типы ацетилирования, фармакокинетика, фармакогенетика.

This article analyzes the ways of treatment efficacy enhancement in drug resistant tuberculosis patients through transfer to the individual treatment regimens basing on the objective laboratory data. The presence of *M. tuberculosis* population heterogeneity has been demonstrated as per the degree of resistance to different drugs relating individual pharmacokinetic features of the patients. The article includes discussion of technical opportunities for the implementation of such approach, the need for detail evaluation of the germ resistance and limits of effective action of anti-tuberculosis drugs related to their pharmacokinetics and pharmacogenetics.

Key words: tuberculosis, individual treatment regimens, drug resistance of *M. tuberculosis*, minimum inhibiting concentration of anti-tuberculosis drugs, acetylation types, pharmacokinetics, pharmacogenetics.

Эффективность лечения больных туберкулезом (ТБ) за последние 5 лет практически не меняется и остается неудовлетворительной, несмотря на значительные затрачиваемые средства и научные достижения в области борьбы с ним [2, 8]. Одной из причин недостаточно высокой эффективности лечения больных ТБ является распространение микобактерий туберкулеза (МБТ) с широким спектром устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в сочетании с быстрым прогрессированием процесса [3, 18]. На фоне некоторой стабилизации заболеваемости ТБ возбудители с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ ТБ) распространяются в России все шире.

Для лечения больных ТБ с МЛУ возбудителя рекомендованы несколько режимов лечения, включающие 5-6 препаратов. Однако при выявлении факта МЛУ назначение режимов лечения больным проводится эмпирически, эффективность лечения таких больных в среднем не превышает 35-40% [2, 8]. Больные длительно остаются контагиозны-

ми и представляют огромную эпидемическую опасность для окружающих за счет массивного и стойкого бактериовыделения на протяжении 4 мес. и более [4]. В арсенал средств лечения этих больных входят некоторые препараты 2-го ряда, такие как протионамид, циклосерин, аминосалицилаты и фторхинолоны [1, 8, 17]. Для лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя назначают препараты 2-го и 3-го рядов, среди которых и моксифлоксацин, несмотря на признак устойчивости МБТ к фторхинолонам [1, 8, 17]. Кроме того, в международных руководствах рекомендуется назначение изониазида по усиленному режиму [17]. В отсутствие детальных данных о степени устойчивости возбудителя параметры фармакокинетики таких режимов, как правило, не учитываются, так что их значения зачастую выходят за рамки критических с точки зрения эффективности воздействия на конкретный штамм возбудителя.

Решением проблемы может стать переход от слепого эмпирического назначения лечения к более обосно-

ванному – персонализированному, за счет существенного расширения объема информации о возбудителе и пациенте, которую возможно получить на основе современных лабораторных методов исследований.

Основными направлениями индивидуализации химиотерапии являются расчет эффективности воздействия препарата на возбудитель, основанный на учете гетерогенности штаммов МБТ по чувствительности к ПТП и учете особенностей фармакокинетики ПТП в организме больного. Бактериологические лаборатории сегодня способны дать информацию о гетерогенности штаммов МБТ по чувствительности к ряду ПТП, однако эти данные остаются невостребованными фтизиатрами. Рутинные исследования фармакокинетики ПТП в организме больного ТБ не предусмотрены в отечественных клинических рекомендациях, однако уже накоплено достаточно результатов научных исследований в области формирования «терапевтического и токсического диапазонов» концентраций препаратов в организме в зависимости от активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков [10, 27]. Эти данные позволяют начать переход к персонализированному лечению ТБ с позиций фармакогенетики [19, 27].

Цель работы – анализ возможности применения результатов лабораторных исследований для обоснования персонализированных режимов химиотерапии больных ТБ с МЛУ/ШЛУ.

Материалы и методы

Проанализировали результаты анализа клинических лабораторных исследований фенотипических и генотипических особенностей возбудителя ТБ, архивные данные о клинических исследованиях в области фармакогенетики ряда ПТП, полученных в лабораториях НИИ фтизиопульмонологии, а также опубликованные данные метаанализа в этой области.

Лекарственную чувствительность МБТ исследовали с помощью метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. [7], на жидких питательных средах в системе Bactec-960 в соответствии с операционными процедурами [6].

Минимальные ингибирующие концентрации определяли методом серийных разведений в соответствии с рекомендациями NCLSI [27] в модификации, приближающей его к методу пропорций. Изучали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) следующих препаратов: стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол, моксифлоксацин, офлоксацин, парааминосалициловая кислота, амикацин, канамицин, циклосерин, рифабутин, этионамид. Для этих целей использовали систему Sensititre и соответствующее оборудование, предоставленное компанией TrekDiagnostic Systems (США). Всего изучено 198 клинических культур

МБТ в параллельных исследованиях, включая музейный штамм МБТ H37Rv.

Границы эффективности действия препаратов определяли в соответствии с положениями EUCAST [12, 14].

Результаты и обсуждение

Гетерогенность штаммов МБТ по чувствительности к ПТП проявляется в варьировании величины МИК препаратов в широких пределах. При этом даже среди устойчивых штаммов МБТ не наблюдается единообразия по степени устойчивости. Например, устойчивые к изониазиду штаммы МБТ на основании определения по Bactec-технологии (критическая концентрация равна 0,1 мкг/мл, что соответствует МИК, равной 0,2 мкг/мл) по величине МИК существенно различаются между собой. Детальное определение МИК, полученное с помощью модифицированного метода серийных разведений в системе Sensititre, по данным лаборатории НИИ фтизиопульмонологии 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, показал, что МИК изониазида варьировала от 0,25 до 8 мкг/мл и более (рис. 1).

Стандартная дозировка изониазида составляет 5 мг/кг ежедневно (300 мг при массе тела больного более 60 кг). При этом достигаемая концентрация препарата в крови в среднем составляет 5,5 мкг/мл (от 4 до 7 мкг/мл по данным РЛС [9]) со средним периодом полувыведения 2,5 ч (от 1 до 4 ч). Это значит, что через 10 ч (необходимое время эффективного действия препарата [12, 14]) концентрация препарата снизится до 0,34 мкг/мл, то есть, действительно, для большинства изониазид-устойчивых штаммов эта величина недостаточна для проведения эффективного курса лечения. В то же время в современных клинических руководствах по лечению больных ТБ с лекарственно-устойчивым возбудителем рекомендуется в качестве препарата 3-го ряда использовать изониазид в высоких концентрациях при внутривенном пути введения. В более четком изложении эта рекомендация дается с пометкой «в случае невысокой степени устойчивости» [13, 17]). При этом суточную дозировку предлагается увеличивать

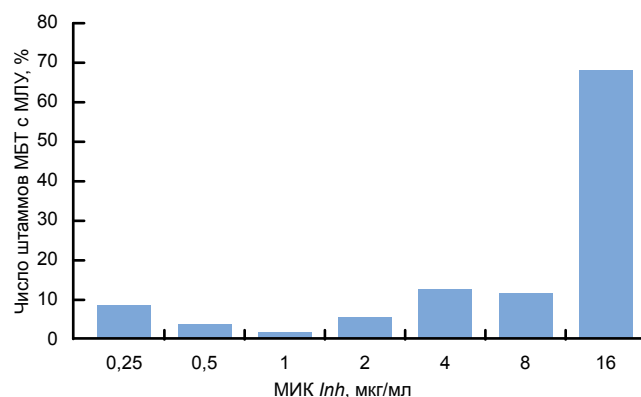


Рис. 1. Распределение изониазид-устойчивых штаммов МБТ по значению МИК изониазида (n = 94)

вплоть до 1 500 мг. Пределом же устойчивости (целесообразности применения изониазида) производитель Bactec-960 считает МИК, равную 0,8 мкг/мл, определяемую в жидких питательных средах [11]. В большинстве случаев врачи ограничиваются дозировкой 15 мг/кг, т. е. в среднем 900 мг в сутки. В этом случае концентрация изониазида в крови через 10 ч в среднем составит около 1 мкг/мл, что приведет к эффективной терапии у седьмой части больных (рис. 1). Это дает объяснение ряду положительных результатов клинических исследований, в которых изониазид не отменялся при обнаружении мультирезистентности, а предлагалось повышать его суточные дозировки, основываясь на эмпирических знаниях [20].

Другим важным лекарственным средством для лечения больных ТБ с лекарственно-устойчивым возбудителем является препарат из группы фторхинолонов – моксифлоксацин (Мох), который, согласно клиническим рекомендациям, назначается в обязательном порядке при ТБ с ШЛУ возбудителя, несмотря на наличие устойчивости МБТ к фторхинолонам. Для того чтобы понять эти рекомендации, следует иметь в виду особенности фармакокинетики препаратов этого класса соединений. При рекомендуемой дозировке 400 мг в сутки максимальная концентрация Мох в крови в среднем составляет 3,1 мг/л. Через 10 ч его концентрация составит 1,9 мг/л. Критическая концентрация моксифлоксацина, разделяющая чувствительные и устойчивые штаммы МБТ, составляет 0,25 мкг/мл в системе Bactec-960 (т. е. МИК, равная 0,5 мкг/мл). Эти значения существенно ниже порога эффективности препарата (1,9 мг/л).

Детальное изучение МИК моксифлоксацина, проведенное в лаборатории НИИ фтизиопульмонологии, показало, что 32,4% моксифлоксацин-устойчивых штаммов МБТ имели МИК до 2,0 мкг/мл, что не превышает порог эффективности препарата (рис. 2).

Знание МИК для конкретного штамма, выделенного у больного, позволяет не только обосновать применение этого препарата в случае ТБ с ШЛУ, но и возможность решить, следует ли назначать этот препарат, когда его МИК превышает значение 4 мкг/мл, т. е. когда время эффективного воздействия препарата (подавление роста МБТ) будет ме-

нее 10 ч между приемами. Возможно, в таком случае целесообразно найти альтернативный препарат.

При изменении практики определения лекарственной чувствительности МБТ и переходе от качественной оценки наличия устойчивости к препарату «есть/нет» к количественной оценке, позволяющей учитывать степень устойчивости, появляется возможность для переориентации на персонализированную химиотерапию больных ТБ. При этом в контексте прогнозируемой эффективности воздействия ПТП, наряду со знанием степени устойчивости МБТ к этому препарату, следует учитывать второй источник неоднородности – популяционную гетерогенность фармакокинетики ПТП в организме больных.

Особенности фармакокинетики препаратов зависят не только от режима дозирования и способа введения, но и от генотипических и фенотипических особенностей их метаболизма в организме пациента. В настоящее время клинические рекомендации назначения доз и режимов приема препаратов приводятся на основе усредненных значений фармакокинетики препаратов (максимально достижимых концентраций препаратов, период полувыведения и т. д.). В то же время активность ферментов метаболизма лекарств вследствие полиморфизма кодирующих их генов может варьировать в 100 раз и более [16]. Фармакокинетика основного ПТП – изониазида (но и не только его) – определяется, в первую очередь, скоростью его ацетилирования под действием фермента N-ацетилтрансферазы 2 типа (NAT-2).

Для NAT-2 характерен генетический полиморфизм. Известно 29 аллелей (вариантов гена) данного фермента, которые характеризуются различной активностью фермента, а их носителей подразделяют на быстрых и медленных ацетиляторов [23] в зависимости от сочетания аллелей этого гена [25]. В популяциях имеется бимодальное распределение индивидов по ацетилирующей способности.

В исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, получавших изониазид в дозе 3,3 мг/кг, медианное время выведения изониазида у медленных и быстрых ацетиляторов составляло 3,3 и 1,2 ч соответственно [22], в исследовании, проведенном на больных ТБ легких, – 6,4 и 1,8 ч [5], в инструкции по медицинскому применению изониазида время полувыведения для быстрых ацетиляторов указано в диапазоне 0,5-1,6 ч (в среднем 1 ч), для медленных – 2-5 ч (в среднем 4 ч). Очевидно, при любом способе определения выявляется огромный диапазон параметров, который скажется на эффективности режима лечения.

Высокая и стабильная концентрация в сыворотке крови характерна для медленных ацетиляторов, более низкая концентрация – для быстрых ацетиляторов. Следует подчеркнуть, что медленные ацетиляторы более подвержены гепатотоксичности [26]. Согласно инструкции по медицинскому применению изониазида, его пиковая концентрация при стандартной дозировке варьирует от 3 до 7 мкг/мл. Поскольку наибольшая концентрация изониазида в крови

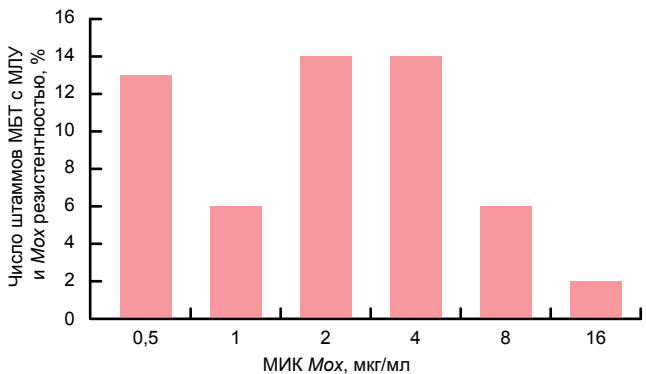


Рис. 2. Распределение моксифлоксацин-устойчивых штаммов МБТ по значению МИК моксифлоксацина (n = 55)

зависит от типа ацетилирования [21], то наименьшая и наибольшая указываемые пиковые концентрации соответствуют фармакокинетике препарата у быстрых и медленных ацетилаторов. На основе этих данных можно рассчитать, что у быстрых ацетилаторов при стандартной дозировке через 10 ч после достижения пикового значения концентрация препарата снизится до 0,003 мкг/мл, у медленных ацетилаторов – до 2,19 мкг/мл, т. е. для части медленных ацетилаторов с изониазид-устойчивым ТБ даже стандартная дозировка изониазида сможет иметь терапевтический эффект.

В случае увеличения дозировки препарата до 900 мг в сутки (пиковая концентрация варьирует от 15 до 17 мкг/мл) концентрация изониазида в крови быстрых ацетилаторов через 10 ч составит 0,015 мкг/мл, что не приведет к эффективной терапии, тогда как у медленных ацетилаторов достигнутая концентрация изониазида (5,3 мкг/мл) существенно превысит порог эффективности препарата почти у трети больных с изониазид-устойчивым возбудителем ТБ. При этом, правда, у них резко повысится вероятность гепатотоксичных реакций [13], т. е. назначение препаратов в экстремальных концентрациях для преодоления лекарственной устойчивости или назначение на фоне хронических заболеваний печени должно опираться на знания о ковариантах (полиморфизме) энзимных систем пациента, участвующих в метаболизме назначаемых препаратов, чтобы обеспечить необходимую концентрацию препарата в крови, предупредить или купировать возможную токсическую реакцию.

Таким образом, определение типа ацетилирования важно для персонификации терапии. Успехи генетики в последние десятилетия породили надежду, что знание генотипа индивида, определенное однажды, позволит отказаться от дорогих и небезопасных методов установления фенотипа с помощью нагрузочных доз тестовых лекарственных средств. Знание особенностей ферментной активности на основе генотипирования пациентов позволяет дифференцированно назначать/исключать высокие дозировки препарата, прогнозируя эффективность схемы лечения на основе параметров фармакокинетики у конкретного пациента и степени лекарственной устойчивости выделенного у него штамма МБТ. Следует подчеркнуть, что практика использования стандартных режимов лечения, число которых год от года неуклонно растет, маскирует назревшую необходимость трансформации химиотерапии ТБ в более индивидуализированные режимы, способные обеспечить их безопасность с минимальным риском побочных реакций и максимальную эффективность на основе оптимизации параметров фармакокинетики.

Выводы

1. При лечении больных ТБ, вызванным лекарственно-устойчивым возбудителем, наблюдается

эмпирический переход к персонифицированным режимам назначения лекарственных средств.

2. Для переориентации на объективно обоснованную персонифицированную химиотерапию больных ТБ необходима информация о количественной оценке степени лекарственной устойчивости МБТ, генетическом полиморфизме генов, ассоциированных с фармакокинетикой ПТП, лекарственной устойчивостью возбудителя к ним, а также обусловленностью возникновения побочных негативных реакций на химиотерапию.

3. Необходимо функциональное взаимодействие врачей-фтизиатров, клинических фармакологов и врачей-лаборантов для выработки алгоритма обоснованных персонализированных режимов лечения больных ТБ, вызванным мультирезистентными штаммами возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Аксенова В. А., Эргешев А. Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Издательство "Триада"», Выпуск 2. – 2014. – 72 с.
2. Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сон И. М. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: ООО «Колор Медиа», 2014. – 71 с.
3. Кибрик Б. С., Мельников В. П., Маковой Ю. В. Особенности диагностики и течения прогрессирующего диссеминированного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2008. – № 8. – С. 3-5.
4. Маркелов Ю. М. Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии // Вестн. совр. клин. мед. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 50-56.
5. Мутайхан Ж. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом легких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 150 с.
6. Попов С. А., Пузанов В. А., Rusch-Gerdes S. и др. Система MGIT для культуральной диагностики и определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Стандартные операционные процедуры. – М.: BD 2007. – 24 с.
7. Приказ МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МЗ РФ, 2003. – 347 с.
8. Приказ МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания». – М.: МЗ РФ, 2014. – 42 с.
9. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Под ред. Вышковского Г. Л.: – М.: РЛС-2007, 2007. – 1503 с. – http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm. – 03.02.2015
10. Чубарян В. Т. Использование особенностей фармакокинетики противотуберкулезных препаратов с целью оптимизации комбинированной терапии больных туберкулезом легких: Дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2008. – 180 с.
11. BD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Micobacterium tuberculosis*: USA MD.: Becton, Dickinson and Company. – 2010. – 73 p.
12. Craig W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26. – P. 1-12.
13. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility // Soz. Praventivmed. – 1993. – Vol. 38, Suppl. 2. – P. S125-S127.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.3: EUCAST, 2011. – 2011. – 68 p.
15. Global tuberculosis report 2014. WHO. [Online]. – 2014. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Дата обращения 12.11.2014)

16. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? // *Drug. Metab. Rev.* – 2004. – Vol. 36, № 2. – P. 159-197.
17. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update, WHO, Geneva. – 2011. – 44 p.
18. Jenkins H. E., Crudu V., Soltan V. et al. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 1132-1141.
19. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics // *Trends in Genetics.* – 2003. – Vol. 19, № 11. – P. 660-666.
20. Katiyar S. K. et al. A Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 139-145.
21. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use Nacetyltransferase type 2 genotyping to personalize doses? // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 5. – P. 1733-1738.
22. Peloquin C. A., Jaresko G. S., Yong C. L. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, № 12. – P. 2670-2679.
23. Rao K. V., Mitchison D. A., Nair N. G. et al. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid // *Br. Med. J.* – 1970. – Vol. 3(5721). – P. 495-497.
24. Rey E., Gendrel D., Treluyer J. M. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children according to acetylase phenotype // *Sci. Fundamental & Clinical Pharmacology.* – 2001. – Vol. 15. – P. 355-359.
25. Vatsis K. P., Martell K. J., Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 14. – P. 333-337.
26. Vavilin V. A. Makarova S. I., Kolpakova T. A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug-induced hepatotoxicity // *EhrlichII – 2nd World Conference on Magic Bullets*, Nurnberg, October 2-5, 2008.
27. Woods G. L., Brown-Elliott B. A., Conville P. S. et al. Susceptibility testing of *Micobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic Actinomycetes; Approved standard – second edition: USA. NCLSI. – 2011. – M24-A2, Vol. 31, № 5. – 63 p.
9. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopedia lekarstv.* [Russian register of medications. Encyclopedia of drugs.] Edited by Vyshkovsky G.L., Moscow, RLS-2007 Publ., 2007, 1503 p. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm. 03.02.2015
10. Chubaryan V.T. *Ispolzovaniye osobennostey farmakokinetiki protivotuberkuleznykh preparatov s tselyu optimizatsii kombinirovannoy terapii bolnykh tuberkulezom legkikh.* Diss. dokt. med. nauk. [Application of pharmacokinetic features of anti-tuberculosis drug in order to optimize combined therapy of pulmonary tuberculosis patients. Doct. Diss.] Volgograd, 2008, 180 p. (in Russ.)
11. BD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Micobacterium tuberculosis*: USA MD: Becton, Dickinson and Company. 2010, 73 p.
12. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26. pp. 1-12.
13. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility. *Soz. Pravitelstvennaya Med.* 1993, vol. 38, suppl. 2. pp. 125-127.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.3: EUCAST, 2011. 2011, 68 p.
15. Global tuberculosis report 2014. WHO. [Online]. 2014, URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 12.11.2014)
16. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004, vol. 36, no. 2, pp. 159-197.
17. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update, WHO, Geneva. 2011, 44 p.
18. Jenkins H.E., Crudu V., Soltan V. et al. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 1132-1141.
19. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in Genetics.* 2003, vol. 19, no. 11, pp. 660-666.
20. Katiyar S.K. et al. A Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 2, pp. 139-145.
21. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use Nacetyltransferase type 2 genotyping to personalize doses? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 5, pp. 1733-1738.
22. Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, vol. 41, no. 12, pp. 2670-2679.
23. Rao K.V., Mitchison D.A., Nair N.G. et al. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid. *Br. Med. J.*, 1970, vol. 3(5721), pp. 495-497.
24. Rey E., Gendrel D., Treluyer J.M. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children according to acetylase phenotype. *Sci. Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2001, vol. 15. pp. 355-359.
25. Vatsis K. P., Martell K. J., Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991, vol. 88, no. 14, pp. 333-337.
26. Vavilin V.A. Makarova S.I., Kolpakova T.A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug-induced hepatotoxicity. *EhrlichII, 2nd World Conference on Magic Bullets*, Nurnberg, October 2-5, 2008.
27. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S. et al. Susceptibility testing of *Micobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic Actinomycetes; Approved standard, second edition: USA. NCLSI. 2011, M24-A2, vol. 31, no. 5, 63 p.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Aksenova V.A., Ergeshev A.E. et al. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozbuditelya.* [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., Issue 2, 2014, 72 p.
2. Kasayeva T.Ch., Sterlikov S.A. Son I.M. et al. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskoye materialy.* [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials.] Moscow, OOO Kolor Media Publ., 2014, 71 p.
3. Kibrik B.S., Melnikov V.P., Makovey Yu.V. Specifics of diagnosis and progression of disseminated pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2008, no. 8, pp. 3-5. (In Russ.)
4. Markelov Yu.M. Specifics of multiple drug resistant tuberculosis and priority actions to limit its transmission in Karelia. *Vestn. Sovr. Klin. Med.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 50-56. (In Russ.)
5. Mutaykhan J. *Perenosimost protivotuberkuleznykh preparatov i individualnye kharakteristiki ikh metabolizma u bolnykh tuberkulezom legkikh s latentno protekayushimi khronicheskimi virusnymi gepatitami i zabolevaniyami pischevaritel'nogo trakta.* Diss. kand. med. nauk. [Tolerance of TB drugs and individual parameters of their metabolism in pulmonary tuberculosis patients with latent hepatitis viruses and digestive system disorders. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2007, 150 p. (in Russ.)
6. Popov S.A., Puzanov V.A., Rusch-Gerdes S. et al. *Systema MGIT dlya kultural'noy diagnostiki i opredeleniya lekarstvennoy chuvstvitel'nosti mikobakteriy tuberkuleza. Standartnye operatsionnye protsedury.* [MGIT for culture diagnostics and drug susceptibility testing of tuberculosis mycobacteria. Standard operation procedures.] Moscow, BD 2007, 24 p.
7. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, MZ RF Publ., 2003, 347 p.
8. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, MZ RF Publ., 2014, 42 p.
9. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Entsiklopedia lekarstv.* [Russian register of medications. Encyclopedia of drugs.] Edited by Vyshkovsky G.L., Moscow, RLS-2007 Publ., 2007, 1503 p. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm. 03.02.2015
10. Chubaryan V.T. *Ispolzovaniye osobennostey farmakokinetiki protivotuberkuleznykh preparatov s tselyu optimizatsii kombinirovannoy terapii bolnykh tuberkulezom legkikh.* Diss. dokt. med. nauk. [Application of pharmacokinetic features of anti-tuberculosis drug in order to optimize combined therapy of pulmonary tuberculosis patients. Doct. Diss.] Volgograd, 2008, 180 p. (in Russ.)
11. BD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Micobacterium tuberculosis*: USA MD: Becton, Dickinson and Company. 2010, 73 p.
12. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26. pp. 1-12.
13. Berode M., Savolainen H. Occupational exposure to isocyanates and individual susceptibility. *Soz. Pravitelstvennaya Med.* 1993, vol. 38, suppl. 2. pp. 125-127.
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 1.3: EUCAST, 2011. 2011, 68 p.
15. Global tuberculosis report 2014. WHO. [Online]. 2014, URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 12.11.2014)
16. Guengerich F.P. Cytochrome P450: what have we learned and what are the future issues? *Drug. Metab. Rev.* 2004, vol. 36, no. 2, pp. 159-197.
17. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis - 2011 update, WHO, Geneva. 2011, 44 p.
18. Jenkins H.E., Crudu V., Soltan V. et al. High risk and rapid appearance of multidrug resistance during tuberculosis treatment in Moldova. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 1132-1141.
19. Johnson J. Pharmacogenetics: Potential for individualized drug therapy through genetics. *Trends in Genetics.* 2003, vol. 19, no. 11, pp. 660-666.
20. Katiyar S.K. et al. A Randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 2, pp. 139-145.
21. Kinzig-Schippers M., Tomalik-Scharte D., Jetter A. et al. Should we use Nacetyltransferase type 2 genotyping to personalize doses? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, vol. 49, no. 5, pp. 1733-1738.
22. Peloquin C.A., Jaresko G.S., Yong C.L. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, vol. 41, no. 12, pp. 2670-2679.
23. Rao K.V., Mitchison D.A., Nair N.G. et al. Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators of isoniazid. *Br. Med. J.*, 1970, vol. 3(5721), pp. 495-497.
24. Rey E., Gendrel D., Treluyer J.M. et al. Isoniazid pharmacokinetics in children according to acetylase phenotype. *Sci. Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2001, vol. 15. pp. 355-359.
25. Vatsis K. P., Martell K. J., Weber W. W. Diverse point mutations in the human gene for polymorphic N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991, vol. 88, no. 14, pp. 333-337.
26. Vavilin V.A. Makarova S.I., Kolpakova T.A. et al. The prognostic value of genetic and phenotypic markers of drug metabolism and host and exposure factors for antituberculous drug-induced hepatotoxicity. *EhrlichII, 2nd World Conference on Magic Bullets*, Nurnberg, October 2-5, 2008.
27. Woods G.L., Brown-Elliott B.A., Conville P.S. et al. Susceptibility testing of *Micobacteria*, *Nocardiae*, and other aerobic Actinomycetes; Approved standard, second edition: USA. NCLSI. 2011, M24-A2, vol. 31, no. 5, 63 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Попов Сергей Александрович

Научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук,
заведующий лабораторией микробиологии.
127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел./факс: 8 (495) 681-02-33, 681-51-23; 8 (495) 681-59-88.
E-mail: popov_s55@mail.ru

Поступила 10.02.2015

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Реклама

ЗАО «Р-ФАРМ»:
123317, г. Москва, ул. Тестовская,
д. 10, подъезд 1, этаж 20
Бизнес-центр «Северная Башня»
Тел./Факс: +7 (495) 956 79 37, +7 (495) 956 79 38
www.r-pharm.com

**Департамент «Лабораторная диагностика
и медицинская техника»:**
603000, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Белинского, 32, офис 403
Тел./факс: +7 (831) 257 76 21
E-mail: info@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

**Представительство
компании BD в России:**
123317, РФ, г. Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С, этаж 7-й,
тел.: +7 (495) 775 85 82
факс: +7 (495) 775 85 83
www.bd.com/ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

С. А. СТЕРЛИКОВ¹, С. Г. РУДНЕВ², С. С. СТЕРЛИКОВА³

TREATMENT EFFICACY IN CHILDREN SUFFERING FROM PULMONARY TUBERCULOSIS (RESULTS OF TWO-YEAR FOLLOW UP)

S. A. STERLIKOV¹, S. G. RUDNEV², S. S. STERLIKOVA³

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

²ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ», г. Москва

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

¹Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, RF

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, RF

Изучены исходы лечения 1 372 детей с туберкулезом легких 0-14 лет, зарегистрированных в 2011 и 2012 г. Установлено, что высокая эффективность их лечения (94,5%) обусловлена низкой частотой процессов, сопровождающихся массивным бактериовыделением (7,0%). Дополнительное значение может иметь меньшая частота других неблагоприятных исходов (за исключением неэффективного курса химиотерапии). Наличие массивного бактериовыделения повысило риск неэффективного курса химиотерапии в 13,2 раза, а летального исхода – в 8,9 раза.

Ключевые слова: туберкулез легких, эффективность лечения.

Treatment outcomes have been studied for 1,372 children with pulmonary tuberculosis of 0-14 years old, notified in 2011 and 2012. It has been found out that the high cure rates (94.5%) are related to a lower number of forms with massive bacillary excretion (7.0%). The lower frequency of some other unfavorable outcomes also makes its contribution (but for the ineffective course of chemotherapy). The massive bacillary excretion increases the risk of chemotherapy failure by 13.2 fold and the risk of lethal outcome by 8.9 times.

Key words: pulmonary tuberculosis, treatment efficiency.

Система регистрации исходов лечения пациентов, больных туберкулезом, в рамках системы отраслевого статистического наблюдения, введенной в действие Приказом Минздрава России № 50 от 13.02.1014 г., позволяет не только оценивать результативность лечебных мероприятий, но и анализировать причины неблагоприятного исхода лечения, планировать целевые мероприятия по совершенствованию лечения и наблюдения больных туберкулезом [1, 2]. Преимуществом системы является возможность стратификации исходов лечения в зависимости от выявления бактериовыделения, наличия деструктивных изменений в легких. Одним из недостатков является то, что она не позволяет стратифицировать изучаемые группы по возрасту. Единственно доступным критерием изучения эффективности лечения детей был показатель клинического излечения на основе учета данных о переводе больных в III группу диспансерного наблюдения [5]. По данным 2013 г., он составлял 75,5% у всех больных туберкулезом детей и 68,2% у детей, больных туберкулезом легких [7]. Детализированное изучение исходов лечения больных туберкулезом детей вплоть до последнего времени было недоступно.

Начиная с 2013 г. в рамках подготовки глобального отчета Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу была разработана система сбора данных о результатах лечения детей с туберкулезом легких на основе действующей отраслевой системы

учета и отчетности, в том числе результатов лечения больных туберкулезом легких детей в возрасте 0-14 лет. Первые результаты исследования исходов лечения детей, больных туберкулезом легких (по данным регистрации больных туберкулезом детей в 2011 г.), были опубликованы нами ранее [6]. Небольшой размер выборки позволил лишь частично оценить результаты их лечения. В настоящее время стали доступны сведения об исходах лечения двух годовых когорт детей, больных туберкулезом легких. Это позволило уточнить структуру исходов лечения и подробно описать проблемы, связанные с неблагоприятными исходами.

Цель исследования – изучить факторы риска снижения эффективности лечения больных туберкулезом легких детей в возрасте 0-14 лет.

Материалы и методы

Анализировали исходы лечения впервые выявленных детей, больных туберкулезом легких, в возрасте 0-14 лет, зарегистрированных для лечения в 2011 и 2012 г., полученные через год после регистрации. Источником данных служила форма ВР-2Д «Сведения об эффективности курсов химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких детей в возрасте 0-14 лет», зарегистрированных для лечения в 2011 и 2012 г. Анализ частоты

исходов курса химиотерапии проводили в соответствии с международными определениями [8]. Для соответствия указанным определениям число детей, которые в ходе лечения были перерегистрированы для лечения по IV режиму химиотерапии, исключали из анализа остальных исходов лечения.

Рассчитывали доли исходов, 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ), абсолютный (AR) и относительный риск (RR), достоверность различий (*p*).

Результаты лечения детей сопоставляли с результатами лечения всей совокупности впервые выявленных случаев туберкулеза легких (детей и взрослых), зарегистрированных в 2012 г., оцененных в соответствии с международными рекомендациями, с исключением случаев, перерегистрированных для лечения по IV режиму химиотерапии [3].

Результаты

Изначально для лечения в двух годовых когортах было зарегистрировано 1 408 детей. Диагноз туберкулеза в ходе лечения был снят у 13 из них (у 3 детей, зарегистрированных в 2011 г., и у 10 детей, зарегистрированных в 2012 г.; все они имели отрицательный результат микроскопии мокроты). Перерегистрированы для лечения по IV режиму химиотерапии 23 ребенка (1,7%; в 2011 г. – 1,3%, а в 2012 г. – 2,0%). Таким образом, дальнейшую оценку исходов лечения проводили у 1 372 детей (618 из которых были зарегистрированы в 2011 г., а 754 – в 2012 г.), из которых 96 (7,0%) имели положительный, а 1 276 (93,0%) – отрицательный результат микроскопии мокроты при регистрации. Увеличение частоты регистрации детей, больных туберкулезом легких, для лечения связано с тем, что в 2011 г. часть детей не регистрировали в формах мониторинга туберкулеза. Этот недостаток был исправлен в 2012 г.

Доли исходов лечения у детей, зарегистрированных в 2011 и 2012 г., различались несущественно

(*p* > 0,1), что позволяет рассматривать их совместно (табл.).

Эффективность лечения детей в возрасте 0-14 лет высока. Тем не менее у детей с бактериовыделением, определяемым методом микроскопии мокроты, она была существенно ниже, чем у детей с отрицательным или недокументированным результатом (RR = 0,83; *p* < 0,01). Наличие массивного бактериовыделения в 13 раз повышало риск исхода «неэффективный курс химиотерапии» (RR = 13,2; *p* < 0,01), что проявлялось у каждого восьмого пациента. Существенно повышался риск летального исхода (RR = 8,9; *p* < 0,01) как от туберкулеза (RR = 8,0; *p* < 0,01), так и от других причин (RR = 13,3), хотя в последнем случае велика вероятность статистической ошибки (0,1 > *p* > 0,05; у пациентов, зарегистрированных в 2011 г., летальные исходы не от туберкулеза не регистрировались). Различия частот исходов «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» были статистически незначимы (*p* > 0,1).

Случаи диагностических ошибок были выявлены только у детей с отрицательным результатом микроскопии мокроты при регистрации. Вероятность таких ошибок при регистрации случая лечения ребенка, больного туберкулезом легких, имеющего отрицательный результат микроскопии мокроты, составила 1% (95% ДИ 0,42-1,4%). 1,7% детей было исключено из когорты в связи с перерегистрацией для лечения по IV режиму химиотерапии. Это в 4,5 раза меньше, чем для всей группы впервые выявленных пациентов, больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2012 г. (7,5%). Частота перерегистрации на IV режим химиотерапии детей с положительным результатом микроскопии мокроты составила 10,5% (95% ДИ 4,5-16,1%), что сопоставимо с таковой у впервые выявленных пациентов, больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2012 г. (14,7%). Отсюда можно предположить, что относительно небольшая доля перерегистриро-

Таблица

Исходы курса химиотерапии у детей 0-14 лет, зарегистрированных для лечения в 2011 и 2012 г. и получавших лечение по I, III и IV режимам химиотерапии

Исход курса химиотерапии	Результат микроскопии мокроты при регистрации					
	положительный		отрицательный или не документирован		всего	
	абс.	% 95%-ный ДИ	абс.	% 95%-ный ДИ	абс.	% 95%-ный ДИ
Эффективный курс химиотерапии	76	79,2 70,9-87,4	1217	95,4 94,2-96,5	1293	94,2 93,0-95,5
Неэффективный курс химиотерапии	12	12,5 5,8-19,2	12	0,9 0,4-1,5	24	1,7 1,1-2,4
Умер (от любых причин)	4	4,2 0,1-8,2	6	0,5 0,1-0,9	10	0,7 0,3-1,2
Прервал курс химиотерапии	1	1,0 -1,0-3,1	10	0,8 0,3-1,3	11	0,8 0,3-1,3
Выбыл	3	3,1 -0,4-6,7	31	2,4 1,6-3,3	34	2,5 1,7-3,3
Размер когорты	96	–	1 276	–	1 372	–

ванных на IV режим химиотерапии детей связана с меньшей частотой бактериовыделения. Определенное значение может иметь и склонность к самоизлечению туберкулеза у детей [4], в том числе при наличии лекарственной устойчивости возбудителя.

Чаще всего среди неблагоприятных исходов лечения детей, больных туберкулезом легких, встречался исход «выбыл». Тем не менее доля этого исхода ниже, чем среди всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких – 4,5% ($p < 0,01$).

Доля детей с неэффективным курсом химиотерапии была меньше, чем среди всех впервые выявленных пациентов (1,7%; 95% ДИ 1,1-2,4% по сравнению с 7,2% у всех пациентов с туберкулезом легких), однако это было связано с меньшей частотой массивного бактериовыделения, определяемого методом микроскопии мокроты. При сопоставлении частоты этого исхода у детей с положительным результатом микроскопии мокроты и у всех пациентов, больных туберкулезом легких, имеющих положительный результат микроскопии мокроты, различия были незначимыми (12,5%; 95% ДИ 5,8-19,2% по сравнению с 12,0%).

Обращает на себя внимание сравнительно низкая летальность как от туберкулеза, так и от других причин (0,6%; 95% ДИ 0,1-1,0% и 0,2%; 95% ДИ -0,1-0,4% соответственно по сравнению с 3,7 и 4,7% у всех пациентов, больных туберкулезом легких), а также сравнительно небольшая доля прервавших курс лечения (0,8%; 95% ДИ 0,3-1,3% по сравнению с 6,9% у всех пациентов с туберкулезом легких).

Заключение

Высокая эффективность лечения детей, больных туберкулезом легких, связана прежде всего с меньшей частотой массивного бактериовыделения и более благоприятным течением заболевания. С этим же связана низкая частота регистрации детей для лечения по IV режиму химиотерапии. Это дополняется низким уровнем летальности, миграции и досрочного прекращения лечения. Предиктором неблагоприятного исхода лечения является положительный результат микроскопии мокроты при регистрации. Учитывая сравнительно небольшое число таких детей, целесообразно рассмотреть вопрос о возможности их лечения в условиях специализированных центров, в том числе на базе федеральных НИИ туберкулеза и фтизиопульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Белиловский Е. М., Авдентова В. Б. Когортный анализ как метод оценки эффективности помощи больным туберкулезом // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея». – 2007. – С. 47-48.
2. Винокурова М. К. Результаты когортного анализа эффективности лечения больных туберкулезом легких в Республике Саха (Якутия) // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея». – 2007. – С. 48-49.

3. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.
4. Похитонова М. П. Детский туберкулез в доантибактериальную эру / М. П. Похитонова в кн.: Туберкулез у детей и подростков, его течение и исходы при современных методах терапии / Под ред.: М. П. Похитоновой, К. В. Помельцова. Л.: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – С. 5-14.
5. Сон И. М., Скачкова Е. И., Леонов С. А. и др. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений: Пособие для врачей. – М.: РИО «ЦНИИОИЗ», 2009 г. – 53 с.
6. Стерликов С. А., Руднев С. Г., Тестов В. В. и др. Полнота регистрации и результаты основного курса лечения больных туберкулезом легких детей в возрасте 0-14 лет // Туб. – 2014. – № 8. – С. 98-99.
7. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М., 2014. – 244 с.
8. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2 [Интернет] URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf (Дата обращения: 27.12.2014 г.)

REFERENCES

1. Borisov S.E., Belilovsky E.M., Avdentov V.B. Cohort analysis as a way of treatment efficacy evaluation for tuberculosis patients. Tuberculosis in Russia. Year of 2007: *Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov*. [Materials of VIIIth Conference of Russian TB Doctors.] Moscow, OOO Idea Publ., 2007, pp. 47-48. (In Russ.)
2. Vinokurova M.K. Result of cohort analysis of treatment efficacy for pulmonary tuberculosis patients in Sakha Republic (Yakutiya). Tuberculosis in Russia. Year of 2007: *Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov*. [Materials of VIIIth Conference of Russian TB Doctors.] Moscow, OOO Idea Publ., 2007, pp. 48-49. (In Russ.)
3. Otrastvelnye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. *Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials.] Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2014, 72 p.
4. Pokhitonova M.P. *Detsky tuberkulez v doantibakterialnuyu eru*. [Tuberculosis in children in pre-antibacterial era.] M.P. Pokhitonova in *Tuberkulez u detei i podrostkov, ego techeniye i iskhody pri sovremennykh metodakh terapii*. [Tuberculosis in children and adolescents, course of the disease and its outcomes under current therapy methods.] Edited by M.P. Pokhitonova, K.V. Pomeltsova. Leningrad, Gosudarstvennoye Izdatelstvo Meditsinskoy Literatury Publ., 1962, pp. 5-14.
5. Son I.M., Skachkova E.I., Leonov S.A. et al. *Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu i analiz deyatel'nosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy: Posobiye dlya vrachev*. [Evaluation of tuberculosis epidemiological situation and analysis of activities of anti-tuberculosis organizations: Guidelines for doctors.] Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2009, 53 p.
6. Sterlikov S.A., Rudnev S.G., Testov V.V. et al. Completeness of registration and outcomes of the main treatment course of pulmonary tuberculosis in children from 0 to 14 years old. *Tub.*, 2014, no. 8, pp. 98-99. (in Russ.)
7. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012-2013. Moscow, 2014, 244 p.
8. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. WHO/HTM/TB/2013.2 [Internet] URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf (accessed: 27.12.2014).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стерликов Сергей Александрович

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
кандидат медицинских наук.

г. Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Тел.: 8 (495) 507-82-21.

E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 29.01.2015

ФЕНАЗИД®

Легкость дыхания

Первый лекарственный препарат
ГИНК и двухвалентного железа

Показан для лечения всех
форм туберкулеза

Не образует в организме
токсических метаболитов

Реклама



250 мг

таблетки №50

изоникотиноилгидразин железа сульфат
противотуберкулезное средство/J04AK

Р N001200/02 от 16.01.2008



**ФАРМ
СИНТЕЗ**

Производитель
ОАО «ФАРМСИНТЕЗ»
8 (812) 329 80 80
info@pharmsynthez.com
www.pharmsynthez.com

Дистрибьютор
ООО «Медикал лизинг-консалтинг»
125284, Москва, Ленинградский пр-т, 31А, стр.1
8 (495) 232 01 40
info@medcon.ru
www.medcon.ru

ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ РЕНТГЕНОВСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (ТОМОСИНТЕЗА) В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Ю. А. ЦЫБУЛЬСКАЯ¹, А. Е. ГРАБАРНИК², И. В. ШУТИХИНА², С. В. СМЕРДИН², Н. В. СЕЛЮКОВА², Г. В. РАТОБЫЛЬСКИЙ²

NEW ROENTGEN TECHNOLOGIES (TOMOSYNTHESIS) FOR DIAGNOSTICS AND OUTCOMES EVALUATION OF GENITAL TUBERCULOSIS TREATMENT

YU. A. TSYBULSKAYA¹, A. E. GRABARNIK², I. V. SHUTIKHINA², S. V. SMERDIN², N. V. SELYUKOVA², G. V. RATOBYLSKY²

¹Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

²НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

¹Professional Education Institute by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

²Research Institute of Phthisiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

Представленное наблюдение иллюстрирует специфическое первичное поражение органов малого таза у пациентки с не осложненным по туберкулезу анамнезом. Применение такой новой лучевой технологии в выявлении генитального туберкулеза и оценке проведенного лечения повышает эффективность диагностических мероприятий, что позволит выявлять данную патологию на ранних стадиях, уменьшить риск возникновения осложнений, что крайне важно, учитывая молодой возраст пациентки, для планирования беременности.

Ключевые слова: лучевая диагностика, томосинтез, внелегочный туберкулез, генитальный туберкулез, бесплодие.

This article describes the specific primary disorder of small pelvis organs in the female patient with no tuberculosis in her medical history. Use of this roentgen technique for genital tuberculosis detection and assessment of treatment efficacy enhances the effectiveness of diagnostic activities and allows early detection of this pathology thus reducing the risk of complications which is crucial for pregnancy planning given the young age of the patient.

Key words: roentgen diagnostics, tomosynthesis, extrapulmonary tuberculosis, genital tuberculosis, infertility.

Генитальный туберкулез у женщин не превышает в популяции 1% и занимает 3-4-е место в ряду внелегочных форм туберкулеза, однако данное заболевание влечет за собой серьезные социальные, психологические последствия и заслуживает пристального внимания гинекологов, фтизиатров, педиатров и онкологов [1, 3, 6]. В последние годы отмечается омоложение больных, чаще регистрируются полиорганные формы туберкулеза с вовлечением в процесс не только гениталий, но и костно-суставной системы, почек, глаз и других органов [1, 4].

Основными жалобами пациенток с туберкулезом женских половых органов являются первичное бесплодие, нарушение менструального цикла (гиперполименорея, первичная и вторичная аменорея, опсоменорея, альгоменорея), субфебрильная температура, слабость, недомогание [1, 6].

Возможность развития бесплодия по причине туберкулеза репродуктивной системы подчеркивает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы [3].

Туберкулез женских половых органов относится к наиболее трудно диагностируемым локализациям внелегочного туберкулеза и зачастую выявляется на поздних стадиях, что ведет к утрате функции пораженного органа [5]. Генитальный туберкулез

является причиной женского бесплодия в 10-40% случаев.

Основными диагностическими методами, которые позволяют выяснить проходимость маточных труб, являются:

- ультразвуковой – соногистеросальпингоскопия (эхогистеросальпингоскопия);
- рентгенологический – гистеросальпингография;
- хирургический – лапароскопический, который применяется больше с лечебной целью и в сложных диагностических случаях [2].

Гистеросальпингография (ГСГ) сохраняет свою актуальность и является золотым стандартом в диагностике генитальной патологии, в том числе и туберкулезного генеза, позволяя оценить состояние матки, маточных труб и наличие спаечного процесса в малом тазу.

Приводим клиническое наблюдение с описанием возможности многосрезовой линейной рентгеновской томографии в диагностике генитального туберкулеза.

Выполнение ГСГ с помощью томосинтеза имеет явные преимущества перед стандартной ГСГ за счет возможности послойной визуализации органов малого таза.

При томосинтезе за один проход трубки получается серия низкодозовых цифровых экспозиций.

При этом получается два варианта изображений: один статичный снимок – более привычный, который визуально совпадает с классической ГСГ, и 35-40 снимков по 2-3 мм через всю толщу малого таза. В своей практике мы проводим томосинтез органов малого таза на цифровом телеуправляемом рентгеновском аппарате Shimadzu Sonialvision Safire II с плоскопанельным детектором прямого преобразования (100 кВ, 5,00 мА, 16 мс, матрица 1024).

Отличительными особенностями данного метода являются высокое качество изображений и возможность постпроцессинговой обработки изображений (с толщиной среза до 1 мм) без дополнительной лучевой нагрузки. Данный метод позволяет прицельно обследовать органы малого таза без суммации тканей (например, петель кишечника), поэтому тщательная подготовка пациентов, как при классической рентгенографии, не требуется. Цифровую многосрезовую линейную рентгеновскую томографию в мировой практике, как правило, применяют для исследования молочных желез, легких. При этом работ, посвященных выявлению генитального туберкулеза с помощью данной методики, не найдено.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 32 года, по профессии – медицинская сестра. Время наблюдения – 3 года. Диагноз при первом поступлении: хронический сальпингоофорит неясной этиологии, подозрение на урогенитальный туберкулез; дисфункция яичников репродуктивного периода; вторичная аменорея; спаечный процесс в малом тазу.

Из анамнеза известно, что менструации с 12 лет, нерегулярные, с тенденцией к задержкам, по поводу чего часто принимала гормонокорректирующую терапию. Беременность – 1, наступила спонтанно, год назад закончилась нормальными срочными родами. Кормила грудью до 3 мес. Через 6 мес. после родов менструальная функция восстановлена в результате приема дюфастона, после отмены препарата через 3 мес. – стойкая аменорея. Больная с 17 лет страдает хроническим сальпингоофоритом, с частыми обострениями до 2-3 раз в год. Неоднократно проводили комплексную антибактериальную и противовоспалительную терапию с кратковременным эффектом. Также из анамнеза известно, что у пациентки возможен профессиональный контакт с больными туберкулезом. За последние 5 лет она проходила ежегодные плановые медицинские обследования (включая флюорографию), при которых патологических изменений в органах грудной клетки не выявлено.

С учетом данных анамнеза для дообследования больная была госпитализирована в гинекологическое отделение Университетской клинической больницы фтизиопульмонологии. При поступлении со-

стояние больной относительно удовлетворительное, температура тела 36,5°C. Кожные покровы бледные, чистые. Предъявляет жалобы на слабость, быструю утомляемость, отсутствие месячных, спорадические неинтенсивные боли внизу живота тянущего характера. В клиническом анализе крови при поступлении: эритроциты $4,84 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 141 г/л, лейкоциты $7,3 \times 10^9/л$, эозинофилы 3%, лимфоциты 40, нейтрофилы 46, моноциты 11, тромбоциты $164 \times 10^9/л$, СОЭ 25 мм/ч.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки при поступлении патологии нет.

По данным УЗИ органов малого таза: тело матки с четкими ровными контурами, несколько смещено кзади и влево. Миометрий однородной структуры, отмечается расширение параметральных сосудов. М-ЭХО 12 мм, структура не соответствует фазе цикла, с признаками базального эндометрита. Правый яичник в типичном месте, контуры четкие, размер $38 \times 32 \times 28$ мм. Фолликулы по периферии и в строме, диаметр до 4-6 мм. Левый яичник интимно прилежит к ребру матки и несколько позади, размер $36 \times 33 \times 30$ мм. Свободной жидкости в брюшной полости нет, отмечается большое количество гиперэхогенных включений в проекции придатков.

ГСГ пациентки при поступлении (рис. 1): тень тела матки треугольной формы с четкими неровными (волнистыми) контурами, полость матки расширена, несколько смещена влево. Дефектов наполнения не отмечено. Маточные трубы ригидны, контрастированы на всем протяжении, расширены в ампулярных отделах с характерными перетяжками (продолговатой утолщенной формы) и отдельными участками гипернакопления контрастного вещества. Отмечается незначительный выход контрастного



Рис. 1. ГСГ при поступлении. Дефектов наполнения не выявлено. Маточные трубы расширены в ампулярных отделах, ригидны, контрастированы на всем протяжении

вещества в брюшную полость по перитубарным спайкам. Мелкие «флеболиты» справа.

При исследовании соскоба эндометрия и отделяемого из цервикального канала кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии не обнаружены. В посеве соскоба эндометрия и отделяемого из цервикального канала на твердые питательные среды определялись 10 и 1 КОЕ МБТ соответственно, чувствительных ко всем препаратам 1-го ряда.

В отделении проведен основной курс комплексной противотуберкулезной терапии: 4 препаратами 1-го ряда; парацервикально вводился раствор канамицина по 1,0 г ежедневно № 30; патогенетическая терапия. Флюкоконазол применялся по 0,15 г 1 раз в 14 дней на фоне гормонокорректирующей терапии комбинированным оральным контрацептивом. С 3-го мес. к терапии добавлены внутриматочные инстилляции и физиотерапия. Пациентка лечение переносила удовлетворительно. С положительным эффектом через 7 мес. выписана из стационара для продолжения комплексной терапии в амбулаторных условиях (фаза продолжения): 3 противотуберкулезных препарата 1-го ряда, витамины. Флюкоконазол 1 раз в 14 дней, на фоне гормонокорректирующей терапии. Впоследствии пациентка получила 3 курса комплексной противорецидивной химиотерапии (весна – осень) на фоне общеукрепляющей, противовоспалительной, иммуномодулирующей терапии.

При контрольной госпитализации для определения активности процесса через 2,5 года от начала комплексной терапии состояние больной удовлетворительное. Жалоб на момент осмотра не предъявляет. Менструальная функция регулярная (на фоне КОК с целью контрацепции). Определение антител к микобактериям туберкулеза методом ИФА дало отрицательную реакцию.

С дальнейшим развитием технической базы в нашей клинике для детальной визуальной оценки результатов лечения пациентки использовали метод томосинтеза. Первую серию обзорных снимков ГСГ проводили в нативную фазу. Повторное рентгенологическое исследование выполняли после контрастирования 5-7 мл водорастворимым контрастным препаратом (урографин), который по канюле типа Шульца вводили в полость матки. При необходимости после обработки и просмотра первой серии снимков дополнительно вводили еще 3-5 мл контрастного вещества для проведения третьей серии снимков.

По данным ГСГ, проведенной с помощью томосинтеза (рис. 2-3), тело матки неправильной треугольной формы, маточные трубы контрастированы на всем протяжении. Отмечается незначительный выход контрастного вещества в брюшную полость по перитубарным спайкам. По сравнению с ГСГ от 2011 г. отмечается выраженная положительная динамика.



Рис. 2. Томосинтез, статичное изображение. Контрольная ГСГ через 2,5 года. Положительная динамика



Рис. 3. Томосинтез, послойные изображения. Контрольная ГСГ через 2,5 года. Положительная динамика

При последовательной оценке срезов удается выявить остаточные явления перенесенного специфического поражения в виде втянутости дна матки, локального расширения ампулярных отделов маточных труб (при сохраненной проходимости), участков повышенного накопления контрастного вещества. Полученные результаты позволили получить более детальную информацию о состоянии каждой маточной трубы, а также обнаружить элементы, не регистрируемые при обзорных снимках.

Отсутствие клинических проявлений, отрицательные результаты на микобактерии туберкулеза в отделяемом из цервикального канала, менструальной крови и соскобе эндометрия, результаты ГСГ с использованием томосинтеза свидетельствуют об отсутствии активности генитального туберкулеза у данной пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браженко Н. А. Внегочный туберкулез. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 395 с.
2. Квициане К. Д. Комплексная оценка состояния маточных труб у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 105 с.
3. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Скорняков С. Н. и др. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу // Туб. и соц. знач. заболевания. – 2013. – № 12. – С. 34-47.
4. Ратобильский Г. В., Ховрин В. В., Камалов Ю. Р. и др. Клинико-лучевая диагностика туберкулеза позвоночника на современном этапе // Диагностич. и интервенц. радиология. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 19-27.
5. Шмельков А. В. Генитальный туберкулез как одна из причин женского бесплодия // Вестник РГМУ. – 2006. – № 1. – С. 149.

6. Яковлева А. А., Мордык А. В., Клинышкова Т. В. Клинические и медико-социальные аспекты генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием // Туб. и соц. знач. заболевания. – 2014. – № 3. – С. 43-47.

REFERENCES

1. Brazhenko N.A. *Vnelegochny tuberkulez*. [Extrapulmonary tuberculosis]. St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2013, 395 p.
2. Kvitsiane K.D. *Kompleksnaya otsenka sostoyaniya matochnykh trub u zhenschin s trubno-peritonealnym besplodiem*. Diss. kand. med. nauk. [Complex assessment of fallopian tubes in women suffering from tubal peritoneal infertility. Cand. Diss.]. Moscow, 2010, 105 p. (in Russ.)
3. Kulchanevaya E.V., Krasnov V.A., Skorniyakov S.N. et al. Current tendencies of epidemiological situation of extrapulmonary tuberculosis. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2013, no. 12, pp. 34-47. (In Russ.)
4. Ratobylsky G.V., Khovrin V.V., Kamalov Yu.R. et al. Clinical X-ray diagnostics of spinal tuberculosis nowadays. *Diagnostich. i Intervents. Radiologiya*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 19-27. (in Russ.)
5. Shmelkov A.V. Genital tuberculosis as one of the causes of female infertility. *Vestnik RGMU*, 2006, no. 1, 149 p. (in Russ.)
6. Yakovleva A.A., Mordyk A.V., Klinyshkova T.V. Clinical and medical-social aspects of genital tuberculosis in infertile female patients. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2014, no. 3, pp. 43-47. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шутихина Ирина Викторовна

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией
диагностических исследований во фтизиатрии.

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

E-mail: siv1966@mail.ru

Поступила 30.01.2015

ИТОГИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА «ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ»

Д. В. ТАРАН¹, В. Д. ЛЕЛИКОВА³, С. А. СТЕРЛИКОВ², С. В. КОРНИЕНКО³, Т. И. МОРОЗОВА⁴

OUTCOMES OF THE PROJECT ON PATIENT-ORIENTED APPROACH

D. V. TARAN¹, V. D. LELIKOVA³, S. A. STERLIKOV², S. V. KORNIENKO³, T. I. MOROZOVA⁴

¹Благотворительная организация «Партнеры во имя здоровья», Бостон, США

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва

³ГКУЗ «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Воронеж

⁴ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского», г. Саратов

¹Non-governmental organization Partners in Health, Boston, USA

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, RF

³Voronezh Regional Clinical Anti-tuberculosis Dispensary, Voronezh, RF

⁴V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, RF

Регулярная контролируемая химиотерапия – необходимое условие для успешного лечения туберкулеза, предотвращения развития лекарственной устойчивости возбудителя, обеспечения санитарно-эпидемического благополучия населения. Возможность ее проведения зависит, с одной стороны, от наличия достаточного количества ресурсов, включая обеспечение противотуберкулезными препаратами, с другой – от приверженности пациентов к лечению. Приверженность подразумевает соблюдение рекомендаций, предписанных медицинским работником пациенту, включая частоту обследований, прием препаратов, соблюдение режима лечения и т. д. Недостаточный контроль химиотерапии и досрочное ее прекращение – основные причины снижения эффективности лечения [1, 5]. Среди эпидемически опасных впервые выявленных больных, зарегистрированных в 2011 г., досрочно прекратило курс химиотерапии (КХТ) 7,2%, среди случаев повторного лечения – 14,8%, а среди случаев лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) – 20,4% пациентов [3]. Указанная проблема актуальна не только в России, но и во всем мире. По данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения, прерывают лечение 5% впервые выявленных больных, 12% больных, проходящих повторное лечение, и 28% больных МЛУ-ТБ [8].

Несмотря на общемировой характер проблемы, имеются примеры успешных проектов по предотвращению негативных исходов КХТ, связанных с дефицитом приверженности. Например, у пациентов на грани досрочного прерывания лечения, включенных в программу «Спутник» в Томской области, приверженность, выраженная в доле принятых доз препаратов, выросла в среднем с 59 до 81%, а эффективный КХТ был зарегистрирован у 69%, включая 68% среди пациентов с МЛУ-ТБ [6].

Цель исследования – оценить эффективность пациент-ориентированного подхода у пациентов с риском досрочного прекращения лечения.

Материалы и методы

Изучены история и результаты лечения 291 пациента с туберкулезом, включенных в проект «Сопровождение» (далее – проект) с января 2011 по 31 декабря 2012 г. в городах Воронеже, Барнауле, Йошкар-Оле, Новосибирске (3 района) и Саратове (4 района).

На территории внедрения проекта в амбулаторных условиях ежедневно проходили лечение от 70 (гг. Саратов, Йошкар-Ола) до 230 (гг. Новосибирск, Барнаул) пациентов. На момент начала программы только в двух городах (Барнаул, Йошкар-Ола) действовала программа социальной поддержки пациентов в виде продуктовых наборов стоимостью 500-600 руб. в месяц для приверженных пациентов, самостоятельно посещающих процедурный кабинет диспансера в целях приема препаратов. В этих же городах работала патронажная служба с использованием выделенных автомобилей и сотрудников.

Целевой группой проекта были пациенты, отказывавшиеся от лечения и избегавшие встреч с сотрудниками противотуберкулезных диспансеров, пациенты, которые принимали препараты, но при этом пропускали 25% доз препаратов и более, и пациенты, взятые для лечения после прерывания КХТ, у которых сохранялось бактериовыделение.

Отбор осуществлялся комиссионно координатором проекта, назначаемым из числа заместителей главных врачей или заведующих отделениями, врачом проекта и лечащим врачом. Типичная бригада состояла из врача-фтизиатра, медицинских сестер (1,5-2,0 ставки) и водителя. Персонал обеспечивался автомобилем, немедицинской одеждой,отовыми телефонами, ежедневными продуктами

наборами стоимостью 50-55 руб. Нагрузка на одну бригаду составляла в среднем 20 пациентов. До 30% рабочего времени сотрудники проекта тратили на поиск пациентов, уклоняющихся от лечения. Сотрудники проекта обеспечивали контролируемую химиотерапию в течение 5-6 дней в неделю, выдавали продуктовые наборы после приема суточных доз препаратов, выявляли и купировали побочные эффекты. Дополнительную помощь пациентам оказывали привлеченные сотрудники: социальные работники (гг. Воронеж, Саратов, Барнаул) и наркологи (гг. Новосибирск, Барнаул, Воронеж), помогавшие решать проблемы пациентов, влияющие на их приверженность к лечению.

Внешний контроль качества осуществлял координатор благотворительной организации «Партнеры во имя здоровья». Ежемесячно проводилось совместное обсуждение хода проекта, причин пропуска приема препаратов пациентами и эффективность реализации мероприятий, рекомендованных в ходе ежеквартальных мониторинговых выездов.

Детальное описание мероприятий содержится в программном отчете [4].

Медианный возраст пациентов составил 38 лет, 68,0% составляли лица мужского пола. Подтвержденный диагноз алкоголизма был у 62 (21,3%) пациентов, однако, со слов сотрудников проекта, злоупотребляли алкоголем до включения в проект 157 (62,1%) пациентов, причем 118 (46,6%) – непрерывно употребляли алкоголь в течение более 3 дней до проекта, а 124 (42,6%) – в ходе проекта. Подтвержденный диагноз зависимости от наркотиков имелся у 29 (10,0%) пациентов, при этом в ходе проекта употребляли наркотики 33 (11,3%) пациентов.

Сопутствующая ВИЧ-инфекция отмечена у 14 (4,8%) пациентов, вирусный гепатит – у 76 (62,1%), токсический гепатит – у 38 (13,1%), психические заболевания – у 14 (4,8%).

Не имели определенного места жительства 6 (2,1%) пациентов. Постоянно работали лишь 53 (18,2%) пациента, еще 38 (13,1%) – периодически, а 68,7% – не работали. В местах лишения свободы находились 66 (22,7%) пациентов.

По крайней мере однократно прерывали лечение 62 (21,3%) пациента, при этом 16 из них прерывали лечение 2 раза и более.

На момент включения в проект устойчивость к рифампицину имел 101 (55,5%) пациент. При этом

химиотерапию по IV режиму получали 86 (29,6%) пациентов.

Исходы КХТ определялись отдельно для I, III, ПА, ПБ и IV режимов химиотерапии в соответствии со стандартными критериями. При перерегистрации пациента, получавшего I, III, ПА, ПБ режимы, для лечения по IV режиму химиотерапии его учитывали как случай лечения пациента по IV режиму химиотерапии.

Приверженность пациентов рассчитывали как долю доз противотуберкулезных препаратов, принятых под непосредственным контролем медицинского работника, от всех назначенных доз противотуберкулезных препаратов. Прирост приверженности пациентов к лечению рассчитывали как отношение приверженности до и после его включения в проект к приверженности до включения пациента в проект. Статистическую значимость различий приверженности к лечению определяли путем сопоставления показателя приверженности до и после включения пациентов в проект. Для определения статистической значимости различий использовали парный Т-критерий, рассчитываемый с использованием статистического пакета для социальных наук SPSS 14-й версии.

Результаты исследования

У 253 пациентов, начавших текущий курс лечения до включения в проект и продолживших его в проекте (группа 1), сопоставляли приверженность до и после включения в проект. Медианная продолжительность лечения до и после включения пациентов в проект была сопоставимой – 171 и 157 дней соответственно (25% квартиль – 108,5 и 104,5 дня, а 75% квартиль – 275 и 262,5 дня соответственно).

В рамках проекта 23 пациента начали текущий КХТ, однако они имели один или несколько предыдущих курсов лечения (группа 2). У этих пациентов сопоставляли приверженность в ходе предыдущего и текущего курсов лечения. Начали первый КХТ непосредственно в проекте 15 пациентов (группа 3); сопоставление приверженности у них не выполняли, однако сведения о них учитывали при расчете показателя приверженности к лечению для всех пациентов проекта.

Результаты анализа приверженности пациентов показаны в табл. 1.

Таблица 1

Приверженность к лечению туберкулеза у пациентов различных групп, получавших химиотерапию в рамках проекта

Группы пациентов	n	Приверженность к лечению (%)	
		до включения в проект	после включения в проект
1	253	69,0 ± 21,6	87,3 ± 15,9
2	23	59,0 ± 26,1	82,5 ± 15,6
3	15	–	90,0 ± 13,6
Все пациенты	291	–	87,1 ± 15,8

Прирост приверженности к лечению у пациентов группы 1 после включения их в проект составил 26,9% ($p < 0,0001$), а у пациентов группы 2 – 39,8% ($p = 0,002$). Несмотря на то что в проект изначально включали пациентов с низкой (или предполагаемой низкой) приверженностью, в ходе проекта удавалось добиться приема под непосредственным контролем медицинского работника 87,1% доз противотуберкулезных препаратов.

Исходы КХТ (табл. 2) были определены у 251 пациента, 40 пациентов продолжили лечение после завершения проекта (31.01.2013 г.), окончательный результат их лечения нам не известен.

Мероприятия по совершенствованию контролируемого лечения привели к удовлетворительным результатам лечения этих пациентов. Завершили курс лечения эффективно 88,9% пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью. Случаи неэффективного лечения носили единичный характер и проявлялись сохранением клинико-рентгенологических признаков активного туберкулеза без бактериовыделения. Летальных исходов от туберкулеза не зарегистрировано. Прервало КХТ 9 (4,8%) пациентов. При этом 3 из них имели в анамнезе прерывание КХТ, а у 8 из них приверженность к лечению в проекте составляла менее 80%. Случаи прерывания лечения относились преимущественно к началу проекта, когда персонал еще не имел достаточного опыта работы.

Среди пациентов, получавших IV режим химиотерапии, эффективный КХТ был зарегистрирован в 43% случаев, что приближается к результатам лечения всех пациентов с МЛУ-ТБ (включая изначально приверженных) с известными исходами лечения в целом по России и в мире [7, 8].

Неэффективный курс был зарегистрирован у 17 пациентов с МЛУ-ТБ, при этом у 13 неэф-

фективный курс был подтвержден бактериологически. Из 13 пациентов с бактериологическим подтверждением исхода «неэффективный курс химиотерапии» 7 пациентов имели приверженность менее 80%, 2 – широкую лекарственную устойчивость. Проблема недостаточной эффективности лечения у пациентов с МЛУ-ТБ нуждается в дальнейшем изучении. Прервало КХТ 11 пациентов, 10 из них имели приверженность менее 80%, 9 получили повторный КХТ, а 7 из них ранее прерывали лечение.

Единственный случай смерти от туберкулеза пациента, включенного в проект, произошел через 10 мес. после исключения его из проекта в связи с госпитализацией в круглосуточный стационар из-за тотальной непереносимости противотуберкулезных препаратов. Таким образом, летальность пациентов составила всего 0,4% (95%-ный ДИ -0,4-1,2).

Выводы

- 1. Пациент-ориентированный подход может быть реализован и внедрен в короткие сроки в субъектах РФ с различными социально-экономическими условиями, материально-техническими и кадровыми ресурсами, организацией противотуберкулезной помощи населению.
- 2. Внедрение пациент-ориентированного подхода позволяет повысить приверженность пациентов с туберкулезом к лечению до 87,1%.
- 3. Результаты лечения пациентов с изначально неблагоприятным социальным фоном и слабой приверженностью к лечению при внедрении пациент-ориентированного подхода становятся сопоставимыми с результатами лечения генеральной совокупности пациентов с туберкулезом.

Таблица 2

Исходы курса лечения пациентов, завершивших курс химиотерапии в рамках проекта

Исход курса химиотерапии (КХТ)	Режимы химиотерапии				Итого	
	I, III, ПА, ПБ		IV			
	абс.	% (95%-ный ДИ)	абс.	% (95%-ный ДИ)	абс.	% (95%-ный ДИ)
Эффективный КХТ	168	88,9 (84,4-93,4)	27	43,5 (31,0-56,1)	195	77,7 (72,5-82,9)
Неэффективный КХТ	3	1,6 (-0,2-3,4)	17	27,4 (16,1-38,7)	20	8,0 (4,6-11,3)
Умер от туберкулеза	0	–	1	1,6 (-1,6-4,8)	1	0,4 (-0,4-1,2)
Умер от других причин	7	3,7 (1,0-6,4)	4	6,5 (0,2-12,7)	11	4,4 (1,8-6,9)
Прервал КХТ	9	4,8 (1,7-7,8)	11	17,7 (8,0-27,4)	20	8,0 (4,6-11,3)
Переведен	2	1,1 (-0,4-2,5)	2	3,2 (-1,3-7,7)	4	1,6 (0,1-3,2)
Всего	189	100,0	62	100,0	251	100,0

4. Внедрение пациент-ориентированного подхода может способствовать снижению летальности пациентов от туберкулеза и реализации целей государственной политики Российской Федерации в сфере здравоохранения [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М. Пути совершенствования организации лечения больных туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 47 с.
2. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. № 294 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2012/12/31/zdravooxr-site-dok.html> (Дата обращения 04.06.2014 г.).
3. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011-2012 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_otr_pok_2011_2012.pdf. (Дата обращения 04.06.2014 г.).
4. Проект «Пациент-ориентированное сопровождение» [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://pih.ru/pihaccompaniment.html> (Дата обращения 04.06.2014 г.).
5. Стерликов С. А., Богородская Е. М., Нечаева О. Б. Мониторинг эффективности лечения больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в 2010 г. // Вестн. фтизиатрии. – 2012. – № 12. – С. 41-50.
6. Таран Д. В., Гельманова И. Е., Соловьева А. В. и др. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник» // Туб. – 2013. – № 1. – С. 21-27.
7. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
8. Global TB Report 2012// WHO/HTM/TB/2012.6. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf (Дата обращения 04.06.2014 г.).

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M. *Puti sovershenstvovaniya organizatsiya lecheniya bolnykh tuberkulezom. Diss. dokt. med. nauk.* [Ways of improvement of treatment organization for tuberculosis patients. Doct. Diss.]. Moscow, 2009, 47 p. (in Russ.)
2. Order no. 294 by RF Government as of 15.04.2014 On Approval of State Program of the Russian Federation on Health Care Development. Available at <http://www.rg.ru/2012/12/31/zdravooxr-site-dok.html> (accessed 04.06.2014).
3. Rates of tuberculosis control activities in 2011-2012. Available at http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_otr_pok_2011_2012.pdf. (accessed 04.06.2014).
4. Project on patient-oriented approach. Available at <http://pih.ru/pihaccompaniment.html> (accessed 04.06.2014).
5. Sterlikov S.A., Bogorodskaya E.M., Nechaeva O.B. Monitoring of treatment efficiency of pulmonary tuberculosis patients registered for treatment in 2010. *Vestn. Ftisiatrii*, 2012, no. 12, pp. 41-50. (in Russ.)
6. Taran D.V., Gelmanova I.E., Solovieva A.V. et al. Organisation of directly observed treatment for tuberculosis patients in Tomsk Region with the help of Sputnik initiative. *Tub.*, 2013, no. 1, pp. 21-27. (in Russ.)
7. Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world. Moscow, 2013, 280 p.
8. Global TB Report 2012. WHO/HTM/TB/2012.6. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf (accessed 04.06.2014).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Таран Дмитрий Владимирович

Благотворительная организация

«Партнеры во имя здоровья», Представительство в РФ.

103001, г. Москва, Мамоновский пер., 6, оф. 2.

Тел./факс: 8 (495) 974-17-91, 8 (495) 974-17-89.

E-mail: taran@pih.ru

Поступила 25.07.2014

АНАЛИЗ РИСКОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ СПОНДИЛИТОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е. В. РЕШЕТНЕВА¹, А. Ю. МУШКИН¹, В. Н. ЗИМИНА²

RISK ANALYSIS FOR POST-SURGICAL COMPLICATIONS IN TUBERCULOSIS SPONDYLITIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV INFECTION

E. V. RESHETNEVA¹, A. YU. MUSHKIN¹, V. N. ZIMINA²

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

¹St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, RF

²People's Friendship University of Russia, Moscow, RF

Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения туберкулезного спондилита у пациентов с ВИЧ-инфекцией; рассчитаны относительные риски возникновения осложнений после операции.

Ключевые слова: туберкулезный спондилит, хирургическое лечение, осложнения, ВИЧ-инфекция.

The article presents the analysis of immediate and postponed outcomes of surgical treatment of tuberculosis spondylitis in HIV-infected patients; the relative risks of post-surgery complications have been estimated.

Key words: tuberculosis spondylitis, surgical treatment, complications, HIV-infection.

Известно, что хирургические заболевания у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, особенно с низким уровнем CD4-клеток, протекают более тяжело [9], а послеоперационный период характеризуется длительной лихорадкой, лейкопенией, снижением репаративных процессов [5]. Вместе с тем некоторыми авторами показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией послеоперационный период в большинстве случаев (от 76 до 90%) протекает абсолютно гладко, наличие иммунодефицита не ухудшает результатов хирургического лечения даже при низком уровне иммунокомпетентных клеток [1, 4, 6], а радикальное удаление очага инфекции купирует интоксикационный синдром [2, 3, 8].

Туберкулез в целом и туберкулез позвоночника в частности являются типичными вторичными заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией. Считается, что лечение туберкулеза у таких пациентов сопровождается высокой (до 30-40%) частотой рецидивов [7, 10]. Некоторые авторы вообще рассматривают противотуберкулезную химиотерапию как единственный и достаточный метод лечения туберкулезного спондилита [11], полностью игнорируя комплексный подход к оценке инфекционных поражений позвоночника с точки зрения ортопедических и неврологических компонентов патологии.

Активное хирургическое лечение туберкулеза позвоночника остается одним из признанных достижений отечественной вертебрологической школы. Однако вопросы о том, как влияет иммунодефицит на течение послеоперационного периода у таких

больных и, напротив, оказывает ли хирургическое вмешательство влияние на проявления иммуносупрессии, остаются без однозначного ответа.

Цель – изучить риски хирургического лечения туберкулеза позвоночника у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе в зависимости от степени угнетения иммунитета.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 312 пациентов, впервые госпитализированных и оперированных в одном клиническом отделении СПбНИИФ с 2008 по 2012 г. Исследование соответствует типу группа – контроль со сплошной выборкой за указанный период (сравнение клинических групп, III уровень доказательности).

Операции проводили в соответствии с принципами радикально-реконструктивной и восстановительной хирургии туберкулезного спондилита, разработанными и применяемыми в Российской Федерации с середины 80-х годов XX в. Показанием к операции служило наличие активного туберкулеза позвоночника и его осложнений, проявлявшееся деструкцией тел позвонков, нестабильностью позвоночника, перивертебральными и эпидуральными абсцессами, компрессией спинного мозга и кифотической деформацией.

Специфический характер спондилита во всех случаях подтвержден бактериологическим и/или гистологическим исследованием операционного материала.

Все пациенты получали противотуберкулезную терапию в соответствии со стандартными протоколами и режимами (Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»), все пациенты с ВИЧ-инфекцией – антиретровирусную терапию (АРВТ) под наблюдением соответствующих центров.

В соответствии с фактом подтверждения компрометации иммунной системы пациенты разделены на 2 группы:

- группа 1: TB Spondy/HIV(+) – 53 больных туберкулезным спондилитом и сопутствующей ВИЧ-инфекцией (30 мужчин и 23 женщины),
- группа 2: TB Spondy/HIV(-) – 259 пациентов с туберкулезным спондилитом без ВИЧ-инфекции (187 мужчин и 72 женщины).

Общая клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

В группе 1 проведено ранжирование по степени иммунодефицита в соответствии с используемой в мировой практике классификацией Центра по контролю и профилактике болезней, США (CDC, 1993). Критерий ранжирования – число CD4⁺-лимфоцитов (клеток/мкл) (табл. 2).

Ближайшие результаты операции оценены в первые три месяца, отдаленные – в сроки не менее 1 года после ее проведения. Ближайшие результаты оценены у всех больных непосредственно в клинике СПбНИИФ, отдаленные – у 47 ВИЧ(+) (88,6%) и 153 ВИЧ(-) (60,5%) больных при обследовании в клинике и путем заочного анкетирования и представления данных лучевых исследований.

Статистическая обработка проведена путем дисперсионного многофакторного анализа в программе StatPlus 2009; применяли анализ таблиц сопряженности с оценкой значения статистики Пирсона

Хи-квадрат (χ^2). Во всех процедурах критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Меры эффекта оценивали отношением рисков (OR).

Результаты и обсуждение

В табл. 3 приведены результаты регистрации неспецифических и специфических (туберкулезных) осложнений раннего послеоперационного периода.

Выявлено, что в ближайшем послеоперационном периоде такие неспецифические осложнения, как реактивный неспецифический плеврит и бактериальный сепсис у больных ВИЧ-инфекцией регистрировались достоверно чаще, чем у пациентов с туберкулезным спондилитом без ВИЧ-инфекции (13,2 против 1,5%, $p < 0,05$ и 17,0 против 4,2%, $p < 0,05$). В свою очередь, не выявлено достоверных различий по частоте встречаемости таких осложнений, как бактериальная пневмония и заживление раны вторичным натяжением (3,8 против 6,9%, $p > 0,05$ и 13,2 против 11,2%, $p > 0,05$).

При анализе специфических (туберкулезных) осложнений в этот период отмечено, что частота местного обострения в зоне хирургического вмешательства была сопоставима в обеих группах сравнения (9,4 и 10,4% соответственно, $p > 0,05$). Однако в целом прогрессирование туберкулезного процесса и в частности развитие туберкулезного менингита достоверно чаще регистрировались в группе больных ВИЧ-инфекцией, что было ожидаемо, так как в многочисленных исследованиях доказано, что нестабильность и острая прогрессия течения туберкулеза характерны для лиц с ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессией. В целом частота специфических экстравертебральных осложнений у пациентов при ВИЧ-инфекции суммарно не превысила 13%, хотя риски прогрессирования туберкулеза легких

Таблица 1

Общая характеристика исследованных клинических групп

Оцениваемый показатель	I группа		II группа		χ^2 , критерий Фишера, отношение рисков
Количество больных	53		259		
	абс.	%	абс.	%	
Средний возраст (M ± m)	34,70 ± 0,99	–	42,1 ± 0,8	–	–
Пол: мужской женский	30 23	56,6 43,4	187 72	72,2 27,7	OR = 0,5; F = 0,03261; χ^2 = 5,05

Примечание: жирным шрифтом выделено наличие достоверной разницы.

Таблица 2

Распределение больных TB Spondy HIV(+) по степени иммунодефицита

Степень иммунодефицита	Число CD4 ⁺ (клеток/мл)	Число больных
I	≥ 500	24
II	200 ≤ n ≤ 499	19
III	< 200 клеток/мкл	10

Таблица 3

Осложнения ближайшего послеоперационного периода у ВИЧ(+) и ВИЧ(-) пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза позвоночника

Осложнения		TB Spondy/ HIV(+)		TB Spondy/ HIV(-)		Отношение рисков, критерий Фишера, χ^2
		абс.	%	абс.	%	
Неспецифические	Плеврит	7	13,2	4	1,5	OR = 9,7 ; F = 0,000541; $\chi^2 = 17,6$
	Пневмония	2	3,8	18	6,9	OR = 0,53; F = 0,545269; $\chi^2 = 0,74$
	Сепсис	9	17	11	4,2	OR = 4,61 ; F = 0,002295; $\chi^2 = 11,89$
	Заживление раны вторичным натяжением	7	13,2	29	11,2	OR = 1,21; F = 0,641304; $\chi^2 = 0,17$
Специфические	Обострение местного процесса	5	9,4	27	10,4	OR = 0,9; F = 0,999999; $\chi^2 = 0,05$
	Прогрессирование туберкулеза легких	4	7,5	1	0,4	OR = 20,24 ; F = 0,003726; $\chi^2 = 13,73$
	Туберкулезный менингит	3	5,7	1	0,4	OR = 15,18 ; F = 0,017182; $\chi^2 = 9,46$
Смерть		3	5,7	1	0,4	OR = 15,18 ; F = 0,017182; $\chi^2 = 9,46$

Примечание: жирным шрифтом выделено наличие достоверной разницы, высоких рисков.

и туберкулезного менингита оказались в 20 и 15 раз выше, чем в группе пациентов с ВИЧ-негативным статусом. Наблюдавшиеся в основной группе летальные исходы как раз и были обусловлены прогрессированием туберкулеза с развитием менингита и милиарных форм, течение которых всегда сопряжено с высоким риском летального исхода.

Полученные данные наглядно демонстрируют, что в раннем послеоперационном периоде наличие ВИЧ-инфекции не является фактором, влияющим на риск развития местных осложнений хирургического вмешательства на позвоночнике, в том числе на прогрессирование спондилита. Вместе с тем риск таких неспецифических инфекционных осложнений,

как неспецифический плеврит и сепсис у пациентов с ВИЧ-инфекцией существенно выше (в 9,7 и 4,61 раза соответственно), чем в группе контроля. Можно предположить, что увеличение числа плевритов может быть связано с преобладанием при ВИЧ-инфекции экссудативного типа тканевой реакции.

На рисунке приведены результаты анализа ранних послеоперационных осложнений в зависимости от степени иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Приведенные данные позволяют сделать выводы о том, что при хирургическом лечении туберкулезного спондилита у пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития неспецифических послеоперационных осложнений не имеет прямой связи

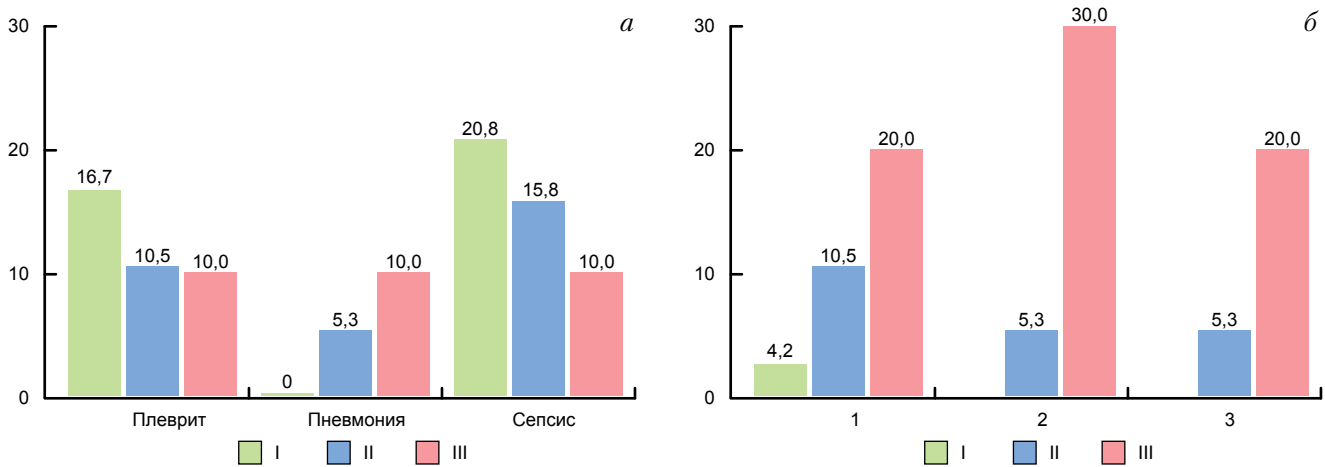


Рис. Влияние степени иммуносупрессии на ранние послеоперационные осложнения; неспецифические (а) и специфические (б) осложнения у больных ВИЧ-инфекцией (I-III – степени иммунодефицита): (1 – обострения местного процесса, 2 – прогрессирование туберкулеза органов дыхания, 3 – возникновение туберкулезного менингита) (приведены относительные данные, %)

со степенью иммунодефицита, Так, не обнаружено достоверных различий по частоте встречаемости ни реактивного экссудативного неспецифического плеврита, ни бактериальной пневмонии, ни сепсиса у больных групп 1, 2, 3 (градация по иммунодефициту представлена в табл. 2). В то же время частота развития всех изучаемых специфических осложнений напрямую завесила от количества CD4⁺-клеток на момент проведения операции.

Результаты анализа поздних осложнений операций приведены в табл. 4, а их распределение в зависимости от выраженности иммуносупрессии – в табл. 5. Выявлено, что такие поздние послеоперационные осложнения, как несостоятельность спондилодеза, ортопедические осложнения и непосредственно обострение специфического процесса в зоне оперативного вмешательства у больных с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом встречались практически с одинаковой частотой. Кроме того, при углубленном анализе зависимости частоты регистрации этих осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени иммунодефицита также не выявлено достоверных различий (градация по иммунодефициту представлена в табл. 2). Полученные данные позволяют сделать вывод, что факт наличия ВИЧ-инфекции не повлиял на риск развития поздних осложнений в зоне реконструкции позвоночника, также не доказана зависимость их развития от уровня CD4⁺-клеток на момент проведения хирургического лечения, что, безусловно, связано с лечением непосредственно ВИЧ-инфекции (АРВТ) в послеоперационном периоде и, не исключаем такую ве-

роятность, обусловлено ограниченной группой наблюдения.

Выводы

- 1. Наличие ВИЧ-инфекции не исключает необходимости адекватного хирургического лечения туберкулезного спондилита, существенно улучшающего состояние больных, хотя и имеющего определенные риски послеоперационных осложнений.
- 2. Хирургическое лечение туберкулеза позвоночника у больных ВИЧ-инфекцией при сравнении с больными с ВИЧ-негативным статусом не связано с риском развития местных осложнений в зоне вмешательства (нагноения раны, прогрессирования спондилита), но сопровождается более высоким риском общих неспецифических и специфических осложнений – неспецифического плеврита (при операциях в грудном отделе), сепсиса, прогрессирования туберкулезного процесса и, в частности, развития туберкулезного менингита.
- 3. Риск развития ранних специфических осложнений после операции на позвоночнике у пациентов с ВИЧ-инфекцией напрямую связан с выраженностью иммуносупрессии (уровнем снижения CD4⁺-клеток), в то время как неспецифических – не имеет прямой связи со степенью иммунодефицита.
- 4. Влияние ВИЧ-инфекции на риск развития поздних осложнений реконструкции позвоночника у больных туберкулезным спондилитом не установлено.

Таблица 4

Поздние осложнения операций по поводу туберкулеза позвоночника

Осложнения	I группа n = 47		II группа n = 153		Отношение рисков, критерий Фишера, χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность спондилодеза	2	4,2	4	2,6	OR = 1,68 F = 0,624982 $\chi^2 = 0,35$
Ортопедические осложнения	3	6,4	12	7,8	OR = 0,8 F = 1,000000 $\chi^2 = 0,11$
Обострение или прогрессирование процесса	6	12,8	17	11,1	OR = 1,17 F = 0,794848 $\chi^2 = 0,1$

Таблица 5

Влияние степени иммуносупрессии на поздние осложнения

Осложнения	Ранжирование по количеству CD4 ⁺ -лимфоцитов					
	I n = 22		II n = 17		III n = 8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несостоятельность спондилодеза	1	4,5	0	0	1	1,2
Ортопедические осложнения	3	13,6	0	0	0	0
Обострение и прогрессирование процесса	3	13,6	1	5,9	1	1,2

ЛИТЕРАТУРА

1. Блувштейн Г. А., Кулаков А. А. Особенности течения хирургических заболеваний у больных ВИЧ/СПИД // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 5. – С. 51-55.
2. Блувштейн Г. А., Мозеров С. А., Кулаков А. А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. – 2010. – № 4.
3. Булискерия Т. Н. Особенности ведения хирургических больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией: Дис. ... канд. мед. наук. – Российская медицинская академия последилового образования. – 2004. – 127 с.
4. Зимица В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А. и др. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2013. – № 3. – С. 15-21.
5. Смирнов Г. Г., Булискерия Т. Н., Хачатрян Н. Н. Хирургическая помощь ВИЧ-инфицированным и больным СПИДом // Хирургия. – 2000. – Т. 7. – С. 46-50.
6. Čačala S. R. et al. Prevalence of HIV status and CD4 counts in a surgical cohort: their relationship to clinical outcome // Ann. Royal College of Surgeons of England. – 2006. – Vol. 88, № 1. – С. 46.
7. Given M. J., Khan M. A., Reichman L. B. Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in an inner-city community // Arch. Intern. Med. – 1994. – Vol. 154. – P. 640-645.
8. Jellis J. E. Orthopaedic surgery and HIV disease in Africa // Int. Orthop. – 1996. – Vol. 20, № 4. – P. 253-256.
9. Khwaja S. et al. Surgical Treatment of thoracic empyema in HIV-infected patients: severity and treatment modality is associated with CD4 count status // CHEST J. – 2005. – Vol. 128, № 1. – С. 246-249.
10. Pantelev A. M. Relapses of tuberculosis in HIV-infected patients in St-Petersburg // Abstracts of the 8th Nordic-Baltic congress of infectious diseases. – September 23-26, 2009. – St-Petersburg, Russia. – P. 59.
11. Rajasekaran S., Khandelwal G. Drug therapy in spinal tuberculosis // Europ. Spine J. – 2012. – С. 1-7.

REFERENCES

1. Bluvstein G.A., Kulakov A.A. Specifics of surgery disorders in HIV/AIDS patients. *Khirurgiya. Journal im. N.I. Pirogova*, 2007, no. 5. pp. 51-55. (in Russ.)
2. Bluvstein G.A., Mozerov S.A., Kulakov A.A. Clinical and morphological aspects of surgical errors and complications in HIV/AIDS patients.

Izvestiya Vysshikh Uchebnykh zavedeniy. Povolzhsky Region. Med. Nauki, 2010, no. 4,

3. Buleskeriya T.N. *Osobennosti vedeniya khirurgicheskikh bolnykh s soputstvuyushey VICH-infektsiyey*. Diss. kand. med. nauk. [Specifics of surgical management of patients with concurrent HIV-infection. Cand. Diss.]. Russian Medical Academy of Postgraduate Education. 2004, 127 p. (in Russ.)
4. Zimina V.N., Vasilieva I.A., Batyrov F.A. et al. Chemotherapy efficiency in tuberculosis patients with HIV co-infection. *Tub.*, 2013, no. 3, pp. 15-21. (in Russ.)
5. Smirnov G.G., Buliskeriya T.N., Khachatryan N.N. Surgical treatment of the HIV infected and AIDS patients. *Khirurgiya*, 2000, vol. 7, pp. 46-50. (in Russ.)
6. Čačala S. R. et al. Prevalence of HIV status and CD4 counts in a surgical cohort: their relationship to clinical outcome. *Ann. Royal College of Surgeons of England*, 2006, vol. 88, no. 6, 1. 46 p.
7. Given M.J., Khan M.A., Reichman L.B. Tuberculosis among patients with AIDS and a control group in an inner-city community. *Arch. Intern. Med.*, 1994, vol. 154, pp. 640-645.
8. Jellis J.E. Orthopaedic surgery and HIV disease in Africa. *Int. Orthop.*, 1996, vol. 20, no. 4, pp. 253-256.
9. Khwaja S. et al. Surgical Treatment of thoracic empyema in HIV-infected patients: severity and treatment modality is associated with CD4 count status. *CHEST J.*, 2005, vol. 128, no. 1. pp. 246-249.
10. Pantelev A.M. Relapses of tuberculosis in HIV-infected patients in St-Petersburg. Abstracts of the 8th Nordic-Baltic congress of infectious diseases. September 23-26, 2009. St-Petersburg, Russia, pp. 59.
11. Rajasekaran S., Khandelwal G. Drug therapy in spinal tuberculosis. *Europ. Spine J.* 2012, pp. 1-7.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Решетнева Евгения Викторовна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
врач-травматолог-ортопед, отделение
фтизиовертебрологии.
191036, г. Санкт-Петербург, Лизовский просп., д. 2-4.
E-mail: evgreshetneva@gmail.com

Поступила 11.09.2014

Зеникс

ЛИНЕЗОЛИД
ПРОТИВОМИКРОБНОЕ СРЕДСТВО
ОКСАЗОЛИДИНОН

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ



ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)

- внебольничная пневмония;
- госпитальная пневмония;
- несложные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей,
- инфекции при синдроме диабетической стопы
- инфекции, вызванные резистентными к ванкомицину *Enterococcus faecium*.

Формы выпуска:

Таблетки 600 мг № 10. Срок годности 5 лет. РУ № ЛП - 001785 выдано 24.07.2012

Раствор для инфузий 2 мг/мл (флакон) 300 мл, № 10. Срок годности 3 года

РУ № ЛП-002657 выдано 14.10.2014

Производитель: Хемофарм А.Д., Сербия.

Дистрибьютор ООО «Медикал лизинг - консалтинг»

125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1

+7(495)232-01-40 e-mail: info@medcon.ru, www.medcon.ru



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *M. TUBERCULOSIS* С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ SENSITITRE MYCOTB TREK DIAGNOSTICS

М. В. МАКАРОВА, С. Г. САФОНОВА, Л. Ю. КРЫЛОВА, Н. В. ЛИТВИНОВА, Е. Ю. НОСОВА, В. И. ЛИТВИНОВ

DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF *M. TUBERCULOSIS* WITH THE HELP OF TEST SYSTEM OF SENSITITRE MYCOTB TREK DIAGNOSTICS

M. V. MAKAROVA, S. G. SAFONOVA, L. YU. KRYLOVA, N. V. LITVINOVA, E. YU. NOSOVA, V. I. LITVINOV

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Департамента здравоохранения г. Москвы

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, RF

Проведено сравнительное изучение эффективности использования тест-системы Sensititre MycoTB в сопоставлении с методами культивирования в Bactec 960 и в среде Левенштейна – Йенсена для определения лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза. Изучены культуры *M. tuberculosis*, выделенные от 137 больных. Установлено, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении лекарственной чувствительности с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других методов. Эта система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7-14 дней). Метод определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически проще в исполнении, чем все другие методы. Тест-система Sensititre MycoTB апробирована как за рубежом, так и в МНПЦБТ, сертифицирована и может быть использована в клинической практике.

Ключевые слова: определение лекарственной чувствительности, тест-система Sensititre MycoTB.

The article presents efficiency comparison of Sensititre test system and culture methods of Bactec 960 and Lowenstein-Jensen medium for drug susceptibility testing of tuberculosis mycobacteria.

Cultures of *M. tuberculosis* of 137 patients have been studied. It has been found out that the part of coinciding results is fairly big for drug susceptibility testing by test system of Sensititre MycoTB and other methods. This system has the advantages related to standard procedures and capacity of drug susceptibility testing (degree) to 12 drugs simultaneously within a short period of time (7-14 days). Drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* by testing system of Sensititre MycoTB is simpler from technical point of view compared to all other systems. Sensititre MycoTB has been tested abroad and in MSPCT and certified and it can be used for the clinical practice.

Key words: drug susceptibility testing, test system of Sensititre MycoTB.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) возбудителя, наряду с ВИЧ-инфекцией и миграцией населения, – серьезнейшая проблема, осложняющая ситуацию по туберкулезу в мире. При этом наиболее существенное значение имеет распространение множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – к двум основным противотуберкулезным препаратам (изониазиду и рифампицину) и особенно широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) – МЛУ + устойчивость к фторхинолонам и амигликозидам [1, 2, 7, 10].

МЛУ возбудителя туберкулеза исключает использование двух ключевых препаратов в режимах химиотерапии. Что касается ШЛУ, то она, естественно, создает часто непреодолимые проблемы лечения больных туберкулезом.

В этих ситуациях отсутствие быстрого и надежного метода тестирования лекарственной чувствительности (ЛЧ) ограничивает возможности назначения эффективного сочетания препаратов для конкретного больного.

Эмпирические схемы лечения увеличивают риск включения препаратов, к которым штамм мико-

бактерий туберкулеза (МБТ) может быть устойчивым или иметь пограничную чувствительность, в результате чего циркулирующие концентрации препарата не обладают бактерицидным действием на МБТ и даже усиливают ЛУ.

Основными микробиологическими методами определения ЛЧ *M. tuberculosis in vitro* являются:

- Метод абсолютных концентраций – на плотных питательных средах, в России на среде Левенштейна – Йенсена, срок получения результата – 21 день, из-за длительной инкубации происходит частичная инаktivация лекарственного препарата в среде.
- Метод пропорций на агаровой среде Middlebrook 7H10 или 7H11 – является золотым стандартом, срок получения результата – 21 день, трудоемкий, инаktivация лекарственного препарата в среде также происходит в результате длительного срока инкубации.
- Определение ЛЧ в жидких средах в автоматизированных системах (VersaTREK, Bactec MGIT 960), длительность получения результата – 5-14 дней; дорогостоящее оборудование, технически трудоемкий.

В настоящее время появилась новая тест-система – Sensititre MycoTB (МусоТВ), разработанная компанией TREK Diagnostic Systems, основанная на принципе серийных микроразведений в жидкой питательной среде и предназначенная для количественного определения ЛЧ изолятов *M. tuberculosis* к 12 химиопрепаратам, используемым для лечения туберкулеза.

В литературе имеется лишь небольшое количество работ, в которых изучена эффективность тест-системы МусоТВ. При сопоставлении результатов определения ЛЧ *M. tuberculosis*, полученных при использовании метода пропорций на агаровой среде Middlebrook 7H10 и МусоТВ, совпадение наблюдалось более чем в 95% случаев для всех препаратов (за исключением этамбутола – 55-60%), при использовании Bactec 960 и МусоТВ – более чем в 95% случаев для изониазида, более чем в 90% наблюдений – для рифампицина и стрептомицина, в 60% – для этамбутола [3, 5, 6, 8, 9].

В отличие от классических методов определения ЛЧ, в которых для тестирования изолятов МБТ используют критическую (КК) и высокую (реже) концентрации препарата, в тест-системе МусоТВ содержится по 8 концентраций каждого препарата, что дает возможность определить его минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и сравнить ее с КК, тем самым определить степень чувствительности/устойчивости штамма МБТ к данному препарату. МИК препарата, установленную для выделенного штамма МБТ, также можно соотнести с концентрацией его в плазме, достигаемой при приеме в рекомендованных для лечения туберкулеза дозах.

Тест-система МусоТВ апробирована в МНПЦБТ. С помощью стандартной панели чувствительных и устойчивых штаммов МБТ, охарактеризованных микробиологическими и молекулярно-генетическими методами, установлены КК препаратов для оценки результатов определения ЛЧ в этой тест-системе.

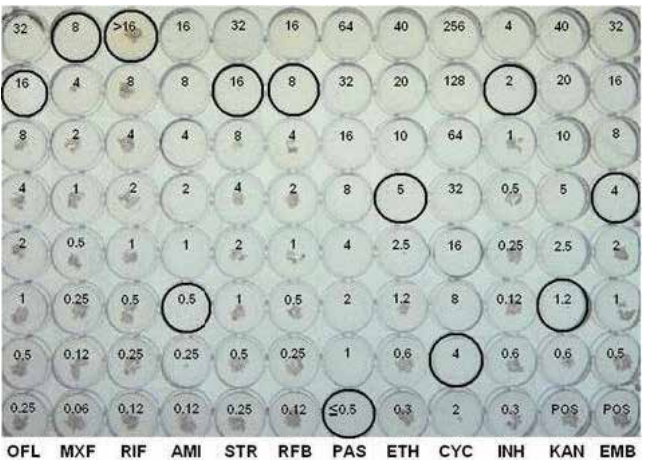
Исследовано 137 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных с хроническими формами заболевания. Образцы респираторного материала, полученного от больных, после деконтаминации культивировали в жидкой среде Middlebrook 7H9 (7H9) в системе Bactec 960 или на плотной яичной среде Левенштейна – Йенсена. Принадлежность выросших культур к *M. tuberculosis* подтверждали микробиологическими, иммунохроматографическими и молекулярно-генетическими методами.

ЛЧ культур изучали в автоматизированной системе Bactec 960, методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и с помощью тест-системы МусоТВ.

Тестирование в Bactec 960 проводили согласно стандартной методике определения ЛЧ к химиопрепаратам первого и резервного рядов [4]. Наборы из индикаторных пробирок, содержащих противотуберкулезные препараты в КК, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для Bactec 960 [10], и контроль (пробирки без препаратов) инкубировали на специальных держателях со штрих-кодом. Учет результатов осуществляли прибором автоматически при сравнении ростовых единиц (РЕ) в контрольной пробирке (РЕ = 400) с количеством РЕ в опытных пробирках в течение 6-12 дней с момента начала инкубации. Штамм оценивали как чувствительный при РЕ < 100, устойчивый – при РЕ > 100.

На среде Левенштейна – Йенсена ЛЧ определяли согласно методике, утвержденной в Приказе № 109 МЗ РФ.

Для определения МИК препаратов в тест-системе Sensititre MycoTB (рис.) суспензию из исследуемой культуры МБТ, приготовленную по 0,5 стандарту мутности McFarland, в количестве 100 мкл перенесли в пробирку с обогащенной жидкой питательной средой Middlebrook 7H9 и засекали по 100 мкл в лунки планшета, содержащие лиофилизирован-



Препараты	Разведения (мкг/мл)
Amikacin	0,12-16
Cycloserine	2-256
Ethambutol	0,5-32
Ethionamide	0,3-40
Isoniazid	0,03-4
Kanamycin	0,6-40
Moxifloxacin	0,06-8
Ofloxacin	0,25-32
PSA	0,5-64
Rifabutin	0,12-16
Rifampin	0,12-16
Streptomycin	0,25-32

Рис. Тест-система Sensititre MycoTB – TREK Diagnostic Systems (США, Великобритания)

ные химиопрепараты в двукратно увеличивающихся концентрациях и инкубировали при 37°С.

Рост МБТ оценивали визуально с помощью зеркала через 10-14 дней в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата. МИК препарата считали наименьшую его концентрацию, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, и сравнивали ее с ранее установленными в МНПЦБТ значениями КК изониазида – 0,25 мкг/мл, рифампицина – 1,0 мкг/мл, этамбутола – 4,0 мкг/мл, стрептомицина – 1,0 мкг/мл, амикацина – 1,0 мкг/мл, канамицина – 2,5 мкг/мл, моксифлоксацина – 0,25 мкг/мл, офлоксацина – 2,0 мкг/мл и предложенными S. Mpagama et al. (2013) [9]: ПАСК – 2,0 мкг/мл, этионамида – 5,0 мкг/мл, циклосерина – 32,0 мкг/мл. Штаммы МБТ, для которых определены значения МИК, равные значениям КК или на одно разведение ниже, оценивали как «обладающие пограничной чувствительностью», а имеющие МИК на одно разведение выше значения КК – как «обладающие низким уровнем устойчивости».

Результаты исследования

Проведено сравнительное изучение ЛЧ клинических изолятов МБТ с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ, в Bactec 960 и методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Анализ провели только для тех из 12 препаратов, к которым были установлены КК и которые также использовали при определении ЛЧ методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и в Bactec 960.

Одновременно с помощью тест-системы МусоТВ и Bactec 960 было изучено 137 клинических штаммов МБТ. Результаты сопоставления данных, полученных двумя методами, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, при определении ЛЧ к изониазиду получено совпадение результатов в 134 (97,8%) случаях, несовпадение – 3 штамма с пограничной чувствительностью в МусоТВ (2 с МИК 0,12 и 1 с МИК 0,25 мкг/мл) в Bactec 960 были устойчивы. У 2 чувствительных, по данным 2 методов, штаммов определена пограничная чувствительность (МИК 0,25 мкг/мл). Для 2 устойчивых штаммов определен низкий уровень устойчивости в МусоТВ (МИК 0,5 мкг/мл). Все устойчивые штаммы МБТ имели МИК изониазида > 4 мкг/мл.

При определении ЛЧ к рифампицину получено совпадение результатов в 135 (98,5%) случаях. Несовпадение – 1 чувствительный штамм в Sensititre с МИК 0,25 и 1 с пограничной чувствительностью (МИК 1,0) в Bactec 960 были устойчивы. Практически для всех устойчивых, при определении ЛЧ двумя методами, штаммов МБТ МИК рифампицина составила 16 мкг/мл и более. Пограничная чувствительность определена у 3 чувствительных штаммов (2 с МИК 0,5 и 1 с МИК 1,0 мкг/мл), низкий уровень устойчивости – у 2 устойчивых (МИК 2,0 мкг/мл).

Совпадение результатов определения ЛЧ к этамбутолу двумя методами наблюдалось в 114 (83,2%) случаях. Несовпадение – из 40 штаммов, имеющих в МусоТВ пограничную чувствительность (МИК 4,0 мкг/мл), 18 – в Bactec 960 были устойчивыми, 4 штамма с низким уровнем устойчивости в МусоТВ (МИК 8,0 мкг/мл), в Bactec 960 были чувствительными и один с пограничной чувствительностью в МусоТВ штамм (МИК 2,0 мкг/мл) в Bactec 960 был устойчивым.

Совпадение результатов определения ЛЧ к стрептомицину наблюдалось в 132 (96,4%) случаях. Несовпадение – 4 штамма, у которых в МусоТВ определена пограничная чувствительность (3 с МИК 1,0 и 1 с МИК 0,5 мкг/мл), в Bactec 960 были устойчи-

Таблица 1

Сравнительный анализ результатов ЛЧ клинических штаммов МБТ (n = 137), полученных в Bactec 960 и с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ (данные МНПЦБТ)

Лекарственный препарат	Bactec 960		Sensititre		Совпадение	
	чувст.	уст.	чувст.	уст.	абс.	%
Изониазид	28	109	31	106	134	97,8
Рифампицин	39	98	41	96	135	98,5
Этамбутол	73	64	90	47	114	83,2
Стрептомицин	33	104	36	101	132	96,4
Амикацин	107	30	108	29	136	99,3
Канамицин	68	69	72	65	133	97,1
Моксифлоксацин	77	60	71	66	131	95,6
Офлоксацин	75	62	75	62	137	100,0
ПАСК	92	45	95	42	130	94,9
Этионамид	61	76	70	67	128	93,4

Примечание: здесь и в табл. 2 приведены результаты сопоставления только по тем препаратам, ЛЧ к которым определяли двумя методами.

чивыми, и 1 штамм, чувствительный в Bactec 960, в МусоТВ был с низким уровнем устойчивости (МИК 2,0 мкг/мл). Рост устойчивых штаммов МБТ ингибировался в основном высокими концентрациями стрептомицина > 32 мкг/мл, низкий уровень устойчивости определен у 4 штаммов (МИК 2,0 мкг/мл). Среди чувствительных к стрептомицину штаммов МБТ пограничная чувствительность наблюдалась у 3 (МИК 1,0 мкг/мл).

При определении ЛЧ к амикацину совпадение результатов получено в 136 (99,3%) случаях. Несовпадение – 1 штамм МБТ с пограничной чувствительностью в МусоТВ (МИК 0,5 мкг/мл) в Bactec 960 оказался устойчивым. Пограничная чувствительность определена у 20 штаммов (11 с МИК 0,5, 9 с МИК 1,0 мкг/мл), причем все они имели устойчивость к канамицину. Все устойчивые к амикацину штаммы также были устойчивы к канамицину.

Совпадение результатов определения ЛЧ к канамицину изолятов МБТ получено в 133 (97,1%) случаях. Несовпадение – 4 штамма с пограничной чувствительностью в МусоТВ (МИК 2,5 мкг/мл) в Bactec 960 были устойчивы. Низкий уровень устойчивости к канамицину определен у 17 штаммов МБТ (МИК 5,0 мкг/мл), все они сохраняли чувствительность к амикацину.

При изучении ЛЧ к моксифлоксацину изолятов МБТ совпадение результатов получено в 131% (95,6) случаев. Несовпадение – у 6 штаммов, чувствительных в Bactec 960, в МусоТВ определен низкий уровень устойчивости (МИК 0,5). У 13 штаммов определена пограничная чувствительность в МусоТВ (МИК 0,25 мкг/мл).

При определении ЛЧ к офлоксацину совпадение результатов наблюдалось в 100% случаев. У 22 штаммов определена пограничная чувствительность (18 с МИК 1,0, 4 с МИК 2,0 мкг/мл).

Результаты определения ЛЧ к ПАСК совпали в 130 (94,9%) случаях. Несовпадение – 5 штаммов чувствительные в МусоТВ (МИК 0,5), в Bactec 960 были устойчивыми и 2 с низким уровнем устойчивости в МусоТВ штамма (МИК 4,0) в Bactec 960 были чувствительные.

Результаты определения ЛЧ к этионамиду совпали в 128 (93,4%) случаях. Несовпадение – 9 штаммов с пограничной чувствительностью (МИК 5,0 мкг/мл – 4 штамма и МИК 2,5 мкг/мл – 5 штаммов) в Bactec 960 были устойчивыми. Из чувствительных штаммов, по данным 2 методов, у 10 определена пограничная чувствительность (МИК 5,0).

Результаты сопоставления данных, полученных с помощью тест-системы МусоТВ и на плотной среде Левенштейна – Йенсена, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в этих случаях имела место высокая степень совпадения данных – от 80 до 100% (за исключением этамбутола – 58,3% и этионамида – 71,0%).

Кроме того, была специально проанализирована группа больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя (23 человека). Первоначально вопрос о наличии ШЛУ решали на основании исследований, проведенных в Bactec 960. По этим данным из вышеуказанных 23 больных у 21 – культуры были также устойчивы к стрептомицину, у 16 – к этамбутолу, у 12 – к этионамиду, у 7 – к ПАСК. По результатам исследования ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre в ряде случаев (в наибольшей степени это относится к этамбутолу и этионамиду) культуры были чувствительны или обладали пограничной чувствительностью. Следует также обратить внимание на то, что, по данным указанных методов, культуры были чаще устойчивы к канамицину, чем к амикацину. С помощью обоих методов определялась высокая степень устойчивости к фторхинолонам.

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов ЛЧ клинических штаммов МБТ, полученных методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и с помощью тест-системы Sensititre МусоТВ

Лекарственный препарат	Левенштейна – Йенсена		Sensititre		Совпадение	
	чувст.	уст.	чувст.	уст.	чувст.	уст.
Изониазид (n = 36)	11	25	8	28	31	86,1
Рифампицин (n = 36)	8	28	12	24	32	88,9
Этамбутол (n = 36)	21	15	26	10	21	58,3
Стрептомицин (n = 36)	20	28	26	23	33	91,7
Амикацин (n = 62)	46	16	46	16	62	100,0
Канамицин (n = 62)	41	21	31	31	52	83,9
Моксифлоксацин (n = 62)	24	38	25	37	61	98,4
Офлоксацин (n = 62)	24	38	24	38	62	100,0
ПАСК (n = 62)	48	14	46	16	50	80,6
Этионамид (n = 62)	53	9	35	27	44	71,0
Циклосерин (n = 62)	59	3	60	2	57	91,9

Следовательно, при ШЛУ возбудителя для клинициста очень важно получить достоверные данные о характере и степени устойчивости изолята к применяемым препаратам, полученные, по возможности, с помощью двух методов в максимально короткие сроки.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других методов. Вместе с тем эта тест-система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7-14 дней). Метод определения ЛЧ *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически прост. Тест-система Sensititre MycoTB апробирована как за рубежом, так и в МНПЦБТ, сертифицирована и может быть использована в клинической практике для изучения влияния степени устойчивости/чувствительности возбудителя на течение заболевания («ответ на лечение»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорожкова И. Р. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза. Методы определения. Оценка результатов // Лабораторные исследования при туберкулезе. – М. – 2013. – 343 с.
2. Исаева Ю. Д., Крылова Л. Ю., Букатина А. А. и др. Выявление *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной чувствительностью // Лабораторные исследования при туберкулезе. – 2013. – С. 111-120.
3. Abuali M. M., Katariwala R., LaBombardi V. J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 835-839.
4. Becton Dickinson. 2002. Bactec MGIT 960 SIRE kits. http://www.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960_pza.pdf
5. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 24, № 52. – P. 1-4.
6. Hall L., Jude K. P., Clark S. L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 3732-3734.
7. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // Am. Rev. Respir. Dis. – 1998. – Vol. 137. – P. 1217-1222.
8. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second-line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58, no. 1, pp. 11-18.

and second – line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58, № 1. – P. 11-18.

9. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control // WHO. – 2010. – Geneva, Switzerland. Accessed 1 May 2011.

REFERENCES

1. Dorozhkova I.R. *Lekarstvennaya chuvstvitel'nost' mikobakteriy tuberkuleza. Metody opredeleniya. Otsenka rezultatov. Laboratornye issledovaniya pri tuberkuleze.* [Drug susceptibility of tuberculosis mycobacteria. Testing techniques. Results evaluation. Laboratory tests for tuberculosis]. Moscow, 2013, 343 p.
2. Isaeva Yu.D., Krylova L.Yu., Bukatina A.A. et al. *Vyavleniye Mycobacterium tuberculosis s shirokoy lekarstvennoy chuvstvitel'nost'yu. Laboratornye issledovaniya pri tuberkuleze.* [Detection of Mycobacterium tuberculosis with extensive drug susceptibility. Laboratory tests for tuberculosis]. 2013, pp. 111-120.
3. Abuali M.M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, vol. 31, no. 5, pp. 835-839.
4. Becton Dickinson. 2002. Bactec MGIT 960 SIRE kits. http://www.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960_pza.pdf
5. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format. *J. Vis. Exp.*, 2011, vol. 24, no. 52, pp. 1-4.
6. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the *Mycobacterium tuberculosis* complex against First- and Second-Line Agents. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 3732-3734.
7. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1998, vol. 137, pp. 1217-1222.
8. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to first- and second- line drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 1, pp. 11-18.
9. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania. *BMC Infectious Diseases*, 2013, vol. 13, pp. 432-441.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO. 2010, Geneva, Switzerland. Accessed 1 May 2011.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Макарова Марина Витальевна

Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом,
ведущий научный сотрудник.
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Тел./факс: 8 (916) 688-98-25, 8 (495) 964-86-37.
E-mail: makarova75@yandex.ru

Поступила 03.09.2014



ЛЕВОЛЕТ® Р



DR. REDDY'S

Левофлоксацин

Ответ на все вопросы!



Одобрено FDA¹

¹<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>

ЛЕВОЛЕТ® Р – эффективность и качество подтверждены международными экспертами¹

Информация по медицинскому применению Леволет® Р

Фармакологическая группа: Хинолоны/фторхинолоны
Состав и форма выпуска:

Раствор для инфузий левофлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл). **Таблетки**, покрытые пленочной оболочкой – левофлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

Фармакодинамика

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левофлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

Фармакокинетика

Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентраций левофлокса-

цина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. T_{max} – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетируется. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. T_{1/2} при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в введения в дозе 500 мг T_{1/2} составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

Показания и способ применения и дозы

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОГРАММЫ У ЛИЦ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

М. О. МАЙОРОВА, Т. В. ПЬЯНЗОВА

HEMOGRAM IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONCURRENT HIV-INFECTION

М. О. MAYOROVA, Т. В. PYANZOVA

Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, RF

В исследование включено 208 человек: 1-я группа – больные с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ ($n = 116$), 2-я – больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции ($n = 92$). Исследовали показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови до начала химиотерапии. Выявлено, что изменения гемограммы у пациентов с ВИЧ/ТБ достоверно чаще проявлялись лейкоцитозом, увеличением СОЭ и анемией (93,6%). В терминальных стадиях отмечаются снижение числа лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и анемия. По биохимическим показателям достоверной разницы в группах не обнаружено.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, гемограмма, анемия, панцитопения.

208 patients were included into the study. The 1st group included patients with TB/HIV co-infection ($n = 116$), the second group consisted of tuberculosis patients without HIV infection ($n = 92$). The results of general blood count and biochemical blood assay before the chemotherapy start were studied. It was found out that the changes in hemogram of the patients with TB/HIV co-infection were most often manifested through leukocytosis, ESR increase and anemia (93.6%). Reduction of the number of leukocytes, lymphocytes, thrombocytes and anemia are observed at the terminal stages. As regards biochemical rates no confident difference was observed.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, hemogram, anemia, pancytopenia

Туберкулез (ТБ) на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, являясь вторичным заболеванием, отличается атипичным течением, высокой частотой летальных исходов, а также многообразием клинических проявлений и трудностью дифференциальной диагностики [3, 8]. Гематологические нарушения, выявляемые при ВИЧ-инфекции, не являются ведущими в клинической симптоматике [1, 3, 5]. Иммунодефицитное состояние при ВИЧ-инфекции характеризуется анемией, тромбоцитопенией, значительная выраженность этих изменений характерна для тяжелого прогрессирующего течения инфекции [2, 6].

Как известно, характерные изменения в общем анализе крови у больных ТБ при отсутствии сопутствующей патологии проявляются «симптомом ножниц», т. е. увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при относительно нормальных показателях уровня лейкоцитов. Это важный диагностический признак, свидетельствующий в пользу ТБ, на который часто опираются фтизиатры в случаях дифференциальной диагностики ТБ [4, 7].

Данные лабораторных исследований у пациентов с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией имеют нередко существенные отличия от специфических для ТБ отклонений гемограммы, связанные как с иммунодефицитом, так и с наличием других патологических состояний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию.

Цель исследования – изучение особенностей гемограммы и анализ отклонений лабораторных показателей у больных с сочетанной ТБ/ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Обследованы 208 больных ТБ, разделенные на 2 группы: 1-я группа – 116 пациентов с сочетанной патологией (ТБ/ВИЧ); 2-я группа – 92 больных ТБ без ВИЧ-инфекции. Лица обеих групп находились на лечении в противотуберкулезном стационаре Кемеровского областного клинического противотуберкулезного диспансера в 2011-2013 гг.

Провели анализ первичной медицинской документации пациентов (историй болезни и амбулаторных карт). Исследовали показатели общего анализа крови: гемоглобин, эритроциты, лейкоцитарную формулу, СОЭ, тромбоциты и др. Изучали данные биохимического анализа крови: сывороточные белки и фракции, сахар, фракции билирубина, тимоловую пробу, щелочную фосфатазу, креатинин, мочевины и др. Также у лиц 1-й группы анализировали количество CD4 в мкл и количество копий ВИЧ в 1 мл (вирусная нагрузка). Во всех случаях проводили динамический осмотр пациентов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 5.0, электронных таблиц

Microsoft Exel 2003. При сравнении показателей учитывали достоверные различия ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Оценка социально-демографического блока сведений показала, что по возрастно-половому составу в обеих группах большинство составили неработающие лица мужского пола среднего возраста $34,7 \pm 6$ лет преимущественно со средним образованием (63,5%, $n = 132$ человека).

ВИЧ-инфекция была впервые выявлена у 28,4% ($n = 33$) больных, 71,6% ($n = 83$) больных состояли на учете в центрах СПИДа более года.

По стадиям ВИЧ (согласно классификации В. И. Покровского, 2001) пациенты 1-й группы распределились следующим образом: 3-я стадия – 41,3% ($n = 48$), 4А – 15,5% ($n = 18$), 4Б/В – 43,1% ($n = 50$). Медиана CD4⁺-лимфоцитов составила 418 ± 49 клеток/мкл. Преобладал инъекционный путь заражения – 81,0% ($n = 93$). Антиретровирусную терапию получали 43 человека (37,0%). В группе ВИЧ-позитивных лиц 58,6% ($n = 68$, $p < 0,05$) имели подтвержденный наркологом диагноз алкогольной зависимости. На момент исследования 72,4% ($n = 84$) пациентов 1-й группы являлись активными потребителями инъекционных наркотиков, преимущественно героина.

Анализ структуры клинических форм ТБ показал, что в 1-й группе чаще встречались фиброзно-кавернозная и диссеминированная формы ТБ легких – 36,2% ($n = 42$) и 25,0% ($n = 29$) соответственно. У больных 2-й группы преобладал инфильтративный ТБ легких – 40,2% ($n = 37$).

Коморбидный фон ВИЧ-положительных больных ТБ более выражен преимущественно за счет парентеральных гепатитов (81,0%, $n = 94$), хронической алкогольной интоксикации (48,3%, $n = 56$) и наркомании (70,7%, $n = 82$). В группе ВИЧ-отрицательных лиц также нередко наблюдались вирус-

ный гепатит (46,7%, $n = 43$) и алкоголизм (47,8%, $n = 44$), у 34,8% ($n = 32$) хронический пиелонефрит и сахарный диабет.

При сравнительном анализе показателей гемограммы установлено (рис. 1), что отклонения в группе ВИЧ/ТБ характеризовались лейкоцитозом свыше $15 \times 10^9/\text{л}$ (в 58,6% случаев против 13,0% во 2-й группе; $p < 0,05$), сдвигом формулы влево (43,9%), лейкопенией (29,3%), увеличением СОЭ (98,2%), анемией менее 80 г/л (76,7% против 23,6%; $p < 0,05$), тромбоцитопенией менее $150 \times 10^9/\text{л}$ (44,8%), лимфопенией менее 10% (29,3%). В группе сравнения определялся специфичный «симптом ножиц», характеризовавшийся высоким уровнем СОЭ (87,5% – свыше 40 мм/ч) при нормальных показателях лейкоцитов (85,4%); лейкоцитоз же отмечался в 14,6% случаях, у пациентов с кавернами при хроническом деструктивном ТБ (12,5%).

Количество клеток в динамике снижалось с прогрессированием ВИЧ-инфекции и наименьшие показатели регистрировались при 4Б/В стадиях (в 23,8% случаях). Как видно из рис. 2, при 3-й стадии ВИЧ-инфекции превалировал лейкоцитоз (91,6%, $p < 0,05$), при 4Б/В имела панцитопения с угнетением всех ростков кроветворения – лейкопения (94,4%), тромбоцитопения (97,2%) и лимфопения (100%), что является свидетельством глубокого иммунодефицита.

По биохимическим показателям крови (рис. 3) достоверной разницы в группах не обнаружено. Отклонения от нормы проявлялись снижением общего белка и альбуминов – 85,7% в группе ВИЧ-позитивных лиц против 83,3% у лиц 2-й группы, гипергаммаглобулинемией (95,2% против 83,3%), увеличением трансаминаз, тимоловой пробы и щелочной фосфатазы (82,5% против 60,4%). Как представлено на рис. 3, у пациентов 1-й группы чаще наблюдалось повышение содержания мочевины и креатинина, что, очевидно, объяснялось развитием почечной недостаточности, как проявление полиор-

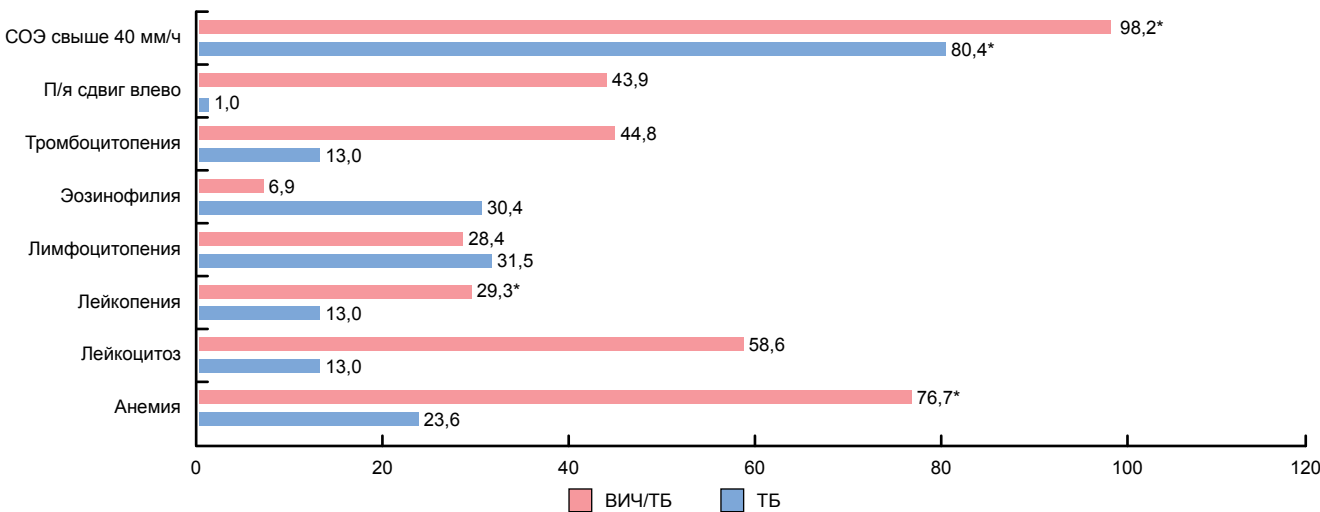


Рис. 1. Отклонения показателей гемограммы; * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$)

Таблица

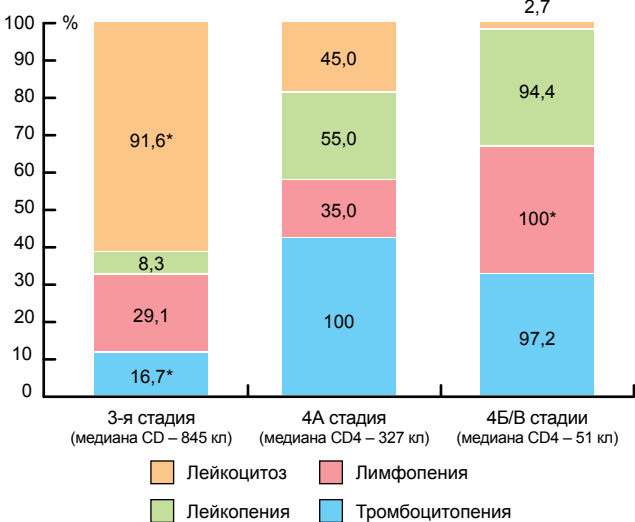


Рис. 2. Изменения гемограммы в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции; * – статистическая достоверность различий ($p < 0,05$)

ганной недостаточности в терминальных стадиях, однако статистически разница не достоверна.

Из средних значений всех гематологических показателей, представленных в таблице, где наблюдается преобладание отклонений от нормы в группе лиц с ВИЧ-инфекцией: из 23 показателей крови 14 (60,7%) не соответствовали нормативам, в отличие от лиц с ВИЧ-негативным статусом, где отклонения медианы гемограммы проявились лишь увеличением СОЭ (4,3%). Такое различие можно объяснить тем, что у больных ВИЧ-инфекцией при ТБ часто в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы, что диктует необходимость использования в лечении, помимо противотуберкулезной химиотерапии и высокоактивной антиретровирусной терапии, большего числа дополнительных лекарственных средств, назначение которых связано с наличием сопутствующей патологии.

Средние показатели клинического и биохимического анализа крови у пациентов сравнимых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа
Гемоглобин (г/л)	81*	126
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,0*	4,8
Цветовой показатель	0,80	1,0
Лейкоциты ($\times 10^9/л$):	3-я стадия ВИЧ 12,8** 4-я стадия ВИЧ 3,2	5,2
Палочкоядерные (%)	13*	2
Сегментоядерные (%)	66	61
Эозинофилы (%)	8*	2
Лимфоциты (%)	12*	24
Моноциты (%)	2	2
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	150*	260
СОЭ (мм/ч)	61*	34
Общий билирубин (мкмоль/л)	16,2	10,0
Тимоловая проба (ед)	6	2
АСТ (ед)	68*	42
АЛТ (ед)	130*	60
Глюкоза (ммоль/л)	4,2	5,9
Общий белок (г/л)	52*	76
Альбумин (г/л)	28	30
Гамма-глобулин (%)	28,6*	16,4
Мочевина (ммоль/л)	6,4	4,8
Креатинин (мкмоль/л)	97	55
Фибриноген (г/л)	4	2
Щелочная фосфатаза (Е/л)	180*	69

Примечание: * – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в сравнении с показателями 2-й группы; ** – статистическая значимость различий ($p < 0,05$) при разных стадиях ВИЧ-инфекции.

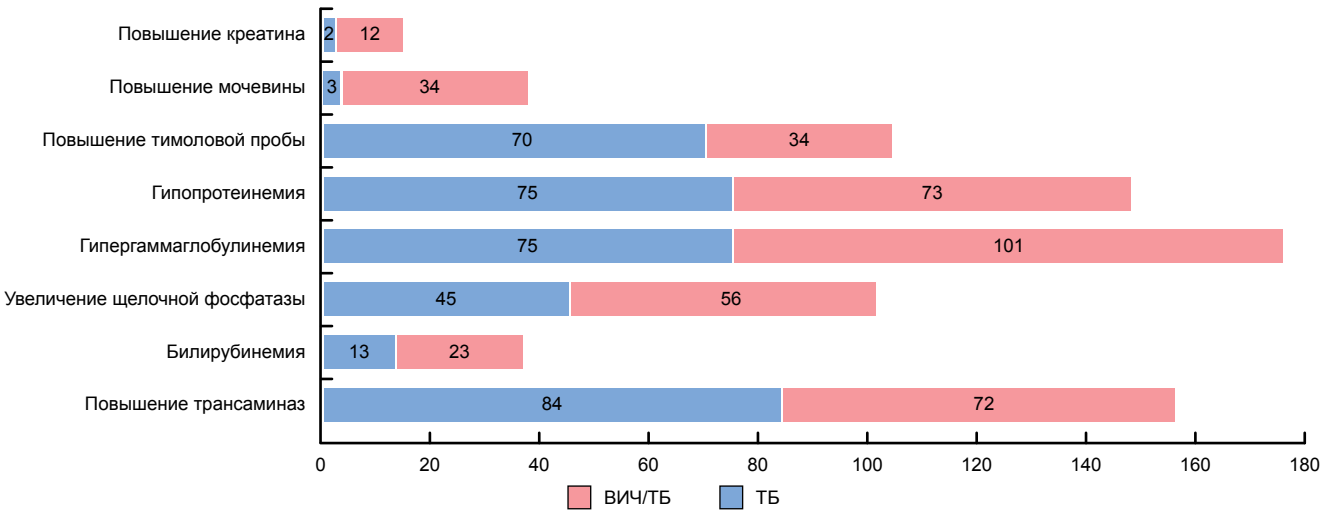


Рис. 3. Отклонения показателей в биохимическом исследовании крови

Заключение

Изменения гемограммы у пациентов с ВИЧ/ТБ достоверно чаще проявлялись лейкоцитозом, увеличением СОЭ и анемией (93,6%). В терминальных стадиях установлены снижение числа лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и анемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимова А. А., Хасанова Г. Р., Анохин В. А. и др. Влияние антиретровирусной терапии на уровень гемоглобина у ВИЧ-инфицированных пациентов // Матер. межрегион. науч.-практ. конф. «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». – Казань, 2011. – С. 43.
2. Бутылский А. Н., Кузник Б. И., Розенберг В. Я. Динамика показателей иммунитета у больных в различных стадиях ВИЧ-инфекции // Мед. иммунол. 2005. – Т. 7, № 2. – С. 153-154.
3. Конончук О. Н. Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии на примере Кемеровской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2010. – 13 с.
4. Медовщикова Л. Ю., Бурнаева З. Н., Ходжаева Н. Э. Динамика иммунологических показателей у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и хроническим алкоголизмом при лечении Т-активином // Пробл. туб. – 1991. – № 2. – С. 39-40.
5. Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. и др. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР медицина. – 2000. – 489 с.
6. Хасанова Г. Р., Степанова Е. Ю., Анохин В. А. и др. Анемия и ВИЧ-инфекция // Инфекц. болезни. – 2009. – Т. 7, № 3.
7. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
8. Bonar A., Rozalska B. Non-specific humoral immunity in pathogenesis of tuberculosis // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2004. – Vol. 72, № 5/6. – P. 233-237.

REFERENCES

1. Abrosimova A.A., Khasanova G.R., Anokhin V.A. et al. Impact of antiretroviral therapy on hemoglobin level in HIV-infected patients. *Mater. mezhregion.*

nauch.-prakt. konf. Infektsionnye bolezni vzroslykh i detey. Aktualnye voprosy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki. [Materials of Inter-Regional Scientific Practical Conference on "Infectious Diseases in Adults and Children. Actual Issues of diagnostics, treatment and prevention".] Kazan, 2011, 43 p. (in Russ.)

2. Butylsky A.N., Kuznik B.I., Rozenberg V.Ya. Changes in the immunity rates for patients at different stages of HIV infection. *Med. Immunol.*, 2005. vol. 7, no. 2, pp. 153-154. (In Russ.)
3. Kononchuk O.N. *Optimizatsiya vyavleniya tuberkuloza u bolnykh s VICH infektsiy i prognozirovaniye rasprostranennosti sochetannoy patologii na primere Kemerovskoy oblasti. Diss. kand. med. nauk.* [Optimization of tuberculosis detection in HIV patients and forecast for prevalence of co-infection using the example of Kemerovo region. Cand. Diss.]. Novosibirsk, 2010, 13 p. (in Russ.)
4. Medovschikova L.Yu., Burnaeva Z.N., Khodzhaeva N.E. Changes in immunologic rates in patients with pulmonary fibrous-cavernous tuberculosis and chronic alcohol addiction when treated by T-activin. *Probl. Tub.*, 1991, no. 2, pp. 39-40. (In Russ.)
5. Pokrovsky V.V., Ermak T.N., Beliava V.V. et al. *VICH-infektsiya. Klinika, diagnostika i lecheniye.* [HIV infection. Clinics, diagnostics and treatment.] Moscow, GEOTAR Meditsina Publ., 2000, 489 p.
6. Khasanova G.R., Stepanova E.Yu., Anokhin V.A. et al. Anemia and HIV-infection. *Infekts. Bolezni*, 2009, vol. 7, no. 3,
7. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo.* [Phthisiatry. National Guidelines]. Edited by M.I. Perelman, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
8. Bonar A., Rozalska B. Non-specific humoral immunity in pathogenesis of tuberculosis. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2004, vol. 72, no. 5/6, pp. 233-237.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пьянзова Татьяна Владимировна

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры.

Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Поступила 29.09.2013

ВНИМАНИЕ!

ПОДПИШИСЬ НА ЖУРНАЛ

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)
«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)
«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)
«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

с 07.2009 г. журнал выходит под названием «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.**

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ
Индекс **71460** – для частных лиц; Индекс **71461** – для предприятий и организаций
2. На сайте агентства www.presscafe.ru
3. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1
Тел.: (495) 223-71-01
e-mail: info@tibl-journal.com www.rus.tibl-journal.com

ИССЛЕДОВАНИЕ МУТАГЕННОЙ И МИТОЗМОДИФИЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Б. С. КИБРИК¹, С. В. ТИХОМИРОВА¹, И. А. БИТКИН¹, Д. С. ПЕШНЯ²

EXPERIMENTAL STUDY OF MUTAGENOUS AND MITOSIS MODIFYING ACTIVITY OF SILVER NANOPARTICLES

B. S. KIRBIK¹, S. V. TIKHOMIROVA¹, I. A. BITKIN¹, D. S. PESNYA²

¹Лаборатория токсикологии НИИ «Ярсинтез», Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

²Ярославский Государственный университета им. П. Г. Демидова, г. Ярославль

¹Toxicology Laboratory of Yarsintez Research Institute, Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, RF

²P.G. Demidov Yaroslavl State University, Yaroslavl, RF

Проведено исследование мутагенного и митозмодифицирующего действия наночастиц серебра на аутбредных мышах. Форма наночастиц округлая; размеры 5-50 нм, размер сформированной органической оболочки 2-5 нм; количество в 1 мкм³ 120-270. В качестве метода исследования выбран метафазный анализ клеток костного мозга мышей. На препаратах учитывались частота хромосомных aberrаций и митотический индекс. При однократном внутрибрюшинном введении препарата в дозе 250 мкг/кг наночастицы серебра проявляли митозстимулирующую активность. Мутагенного эффекта наночастиц серебра при ежедневном введении в течение 4 сут в дозе 25 мкг/кг и однократного введения в дозе 250 мкг/кг не зарегистрировано, но существует статистически незначимая тенденция увеличения числа aberrантных метафаз. Следовательно, наночастицы серебра в исследованных дозах не проявляли мутагенной активности и могут считаться безопасными для клеток млекопитающих.

Ключевые слова: наночастицы серебра, митотический индекс, хромосомные aberrации, метафазный анализ, метафаза, мыши.

Mutagenous and mitosis modifying impact of silver nanoparticles has been studied on outbred mice. Nanoparticles were of round shape with dimensions of 5-50 nm, size of generated organic shell of 2-5 nm, the quantity in 1 mcm³ makes 120-270. Metaphasic analysis of mice bone marrow cells was used as a testing technique. The frequency of chromosome aberrations and mitotic index of preparations were accounted. During single intraperitoneal administration of the agent in the dose of 250 mcg/kg the silver nanoparticles demonstrated mitosis stimulating activity. No mutagenous effect of silver nanoparticles by daily administration for 4 days of 25 mcg/kg and single administration in the dose of 250 mcg/kg has been registered, but there is statistically insignificant tendency of aberrant metaphases increase. Consequently silver nanoparticles in the investigated doses demonstrated no mutagenous activity and can be considered safe for mammalian cells.

Key words: silver nanoparticles, mitotic index, chromosome aberrations, metaphase analysis, metaphase, mice.

Наночастицы серебра (НС), благодаря их анти-микробным свойствам, являются одним из наиболее часто используемых в медицине наноматериалов. Рассматривается возможность использования НС как эффективного и безопасного противотуберкулезного средства, продемонстрирована высокая бактерицидная активность НС в отношении клинических изолятов возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью [9, 12].

Мутагенная активность НС исследована недостаточно, а результаты противоречивы по причине большого разнообразия типов НС и стабилизирующих оболочек [13]. Имеются данные о том, что высокая концентрация НС (50 000 мг/л) повреждает ДНК [13]. В исследовании на культуре клеток глиобластомы человека была зарегистрирована мутагенная активность НС методом ДНК-комет и в микроядерном тесте [5]. В аналогичном исследовании, в Allium test, также была обнаружена генотоксическая активность НС [11]. Наиболее вероятным считается, что НС вызывают повреждение ДНК посредством индукции окислительного стресса [5, 8, 11], поэтому разрабатывают различные спосо-

бы повышения биосовместимости НС. Показано, что генотоксичность НС по отношению к клеткам млекопитающих может быть значительно снижена или нивелирована, если в ходе их синтеза использовать различные типы органических стабилизаторов, из которых будет сформирована оболочка (сывороточные белки, поливинилпирролидин и т. д.) [6, 10, 12]. При этом сохраняются бактерицидные свойства наночастиц, т. е. токсичность по отношению к прокариотам [12, 14].

Цель исследования – выявление и количественная оценка потенциальной мутагенной и митозмодифицирующей активности НС в органической оболочке с помощью метафазного анализа в клетках костного мозга млекопитающих в условиях *in vivo*.

Материалы и методы

Материалом исследования служили коллоидные растворы НС [2]. НС получали электрохимическим методом в присутствии органического стабилизатора (RU200812762 7/15). С помощью автоэмиссионного сканирующего электронного микроскопа

SUPRA 40 определены параметры наночастиц: форма округлая; размеры 5-50 нм; количество в 1 мкм³ 120-270; размер оболочки, сформированной из стабилизатора, – 2-5 нм. Дополнительное исследование методом сканирующей зондовой микроскопии на приборе FemtoScan Online позволило установить наличие наночастиц с размерными диапазонами: 10-20, 25-30, 30-40 и 40-45 нм.

Эксперимент проведен на аутбредных мышах-самцах в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (Приказ Минздрава России от 23 августа 2010 г.). Возраст к началу введения препарата – 8-10 нед. Для исследования генетической активности НС использовали метафазный анализ клеток костного мозга, метод из списка стандартных тестов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, для определения мутагенности и канцерогенности химических веществ [4]. Согласно международным руководствам OECD (ОЭСР), при исследовании генотоксической активности НС и других наноматериалов рекомендуется тест на хромосомные aberrации (в том числе метафазный анализ) [7].

Постановку опыта проводили по стандартной методике [4]. Исследуемый препарат НС вводили животным внутрибрюшинно в дозе 250 мкг/кг однократно и в дозе 25 мкг/кг ежедневно в течение 4 сут. Контрольной группе вводили внутрибрюшинно воду для инъекций. Спустя 24 ч после последнего введения тестируемого образца животные подвергались эвтаназии в CO₂-камере. Всем животным за 1,5 ч до умерщвления вводили внутрибрюшинно колхицин в дозе 5 мг/кг. Объем вводимого раствора не превышал 1 мл.

Учет хромосомных aberrаций в стволовых клетках костного мозга мышей (метафазный анализ) проводили общепринятыми методами [1, 4]. После забоя отделяли бедренные кости и вымывали из них костный мозг, используя 0,56% раствор хлористого калия. По окончании гипотонической обработки в течение 30 мин клетки центрифугировали, диспергировали и фиксировали трехкратно смесью этилового спирта и уксусной кислоты в соотношении 3 : 1. Через сутки клеточную суспензию наносили на стекла (два стекла от каждого животного), окрашивали красителем Романовского – Гимзы, шифровали и анализировали на микроскопе Olympus BX51, оснащенном камерой, с использованием программы ВидеоТест-Карио 3.1.

Анализировали до 100 метафазных пластинок от каждого животного, без наложений хромосом с модальным числом 40 хромосом. Регистрировали различные типы хромосомных aberrаций. На стадии метафазы исследовали нестабильные хромосомные aberrации (изменения структуры хромосом) и геномные мутации. Все хромосомные aberrации связаны с разрывами хромосом. Учитывали делеции – потери участка хромосомы, число одиночных и парных фрагментов, разрывы по центромере, кольцевые хромосомы, дицентрические хромосомы. Транслокации – обмен участками между двумя хромосомами, объединение двух акроцентрических хромосом – робертсоновская транслокация. Среди геномных мутаций определяли анеуплоидные клетки – не кратное гаплоидному набору изменение числа хромосом и полиплоидные – кратное гаплоидному изменение числа хромосом. [3, 4]. Варианты учтенных хромосомных aberrаций представлены на рис. 1.

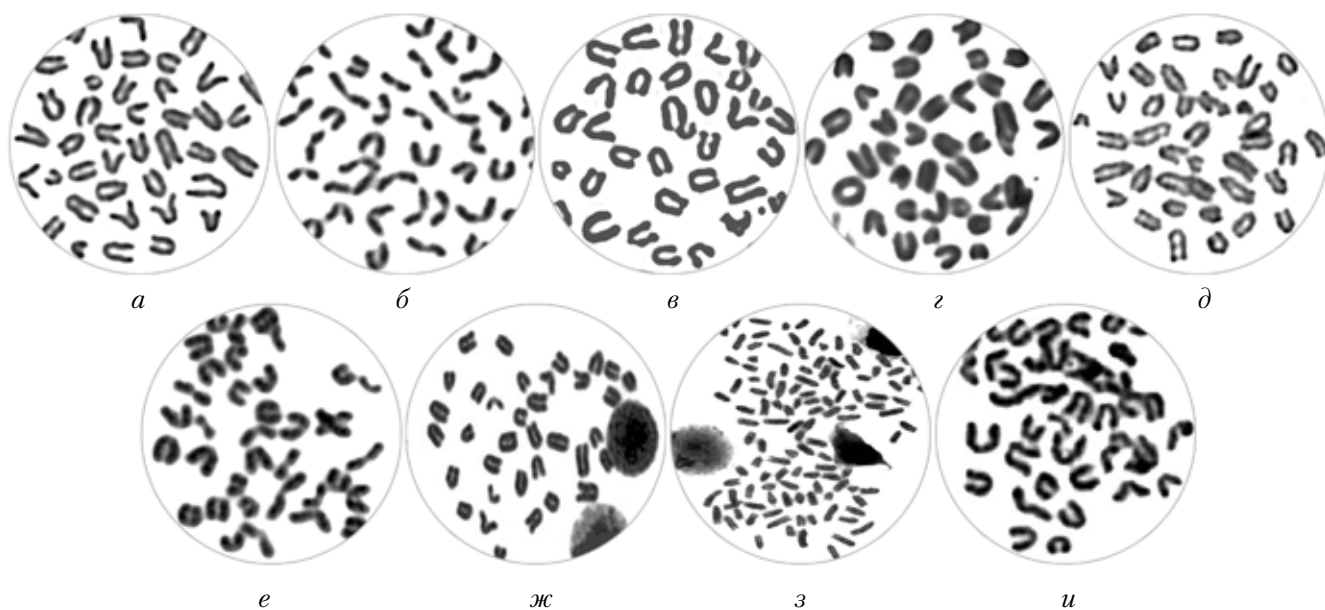


Рис. 1. Микропрепараты метафазных пластинок костного мозга мыши: (кр. Романовский – Гимза; ув. $\times 1000$); Нормальный кариотип – а, хромосомные aberrации (разрыв по центромере – б, одиночный фрагмент – в, внутриплечевой обмен – г, aberrация хроматидного типа – д, робертсоновская транслокация – е, делеция – ж, полиплоидная клетка – з, анеуплоидия и структурные aberrации – и)

Митозмодифицирующую активность наночастиц оценивали на тех же препаратах, что и метафазный анализ, по изменению митотического индекса (МИ) [3]. Данный показатель позволил оценить пролиферативную активность ткани по отношению числа делящихся клеток к общему числу интерфазных клеток при увеличении $\times 400$, рис. 2.

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента в программе «Био-

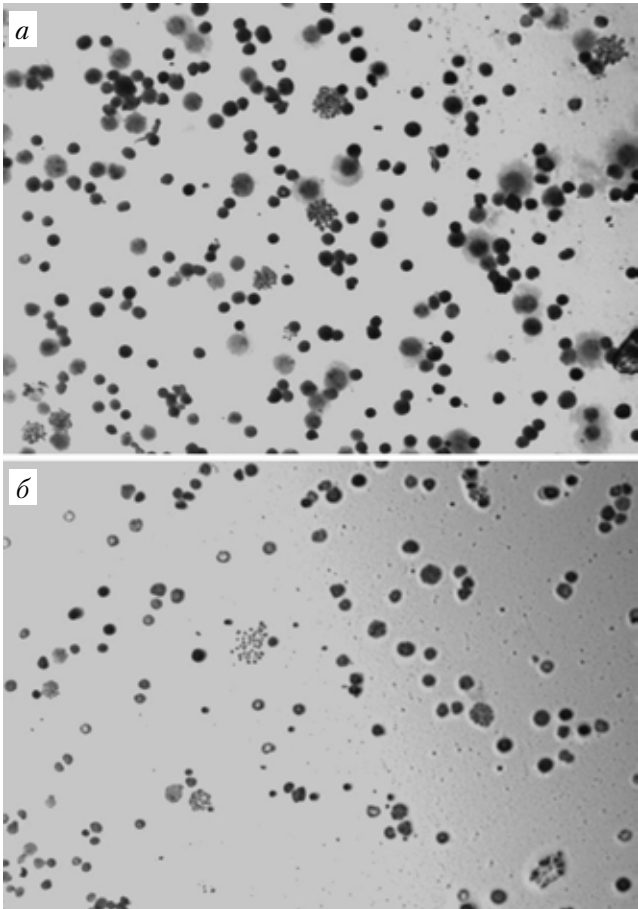


Рис. 2. Митотическая активность клеток костного мозга (кр. Романовский – Гимза; ув. $\times 400$); а – под воздействием наночастиц серебра, б – в контроле

статистика». Различия определялись при $p \leq 0,05$ уровне достоверности.

Результаты исследования

Полученные данные представлены в таблице. Анализ метафаз, проведенный при фиксации материала при однократном внутривбрюшинном введении НС в дозе 250 мкг/кг и ежедневном введении в течение 4 сут в дозе 25 мкг/кг, выявил тенденцию к увеличению числа метафаз с абберациями по сравнению с контрольной группой, но статистически недостоверную. Отсутствие мутагенного эффекта, по-видимому, связано с использованием наночастиц с модифицированной поверхностью, заключенной в органическую оболочку, что повышает их биосовместимость и уменьшает генотоксичность по отношению к клеткам млекопитающих [6, 10, 12].

Как видно из таблицы, наночастицы в подостром опыте в дозе 25 мг/кг в сутки (4 сут) не привели к достоверному изменению митотического индекса по сравнению с контрольным уровнем. Следовательно, при данной дозе НС не оказывают митозмодифицирующего действия на клетки костного мозга.

В остром опыте при дозе НС 250 мг/кг зарегистрировано достоверное повышение митотического индекса по сравнению с контрольным уровнем. Таким образом, при данной дозе НС проявили митозстимулирующую активность.

Выводы

1. Наночастицы в дозе 250 и 25 мкг/кг не приводят в сроки до 4 сут к достоверному повышению частоты генетических нарушений, т. е. мутагенный эффект при данной концентрации НС не зарегистрирован.
2. Наночастицы при дозе 250 мкг/кг достоверно увеличивают значение митотического индекса до $10,92 \pm 1,1\%$ (при $7,37 \pm 0,79\%$ в контрольном опыте), т. е. обладают митозстимулирующей активностью.

Таблица

Влияние наночастиц серебра на частоту аберрантных метафаз в клетках костного мозга мышей и митотический индекс

Путь введения и кратность введения	Группа животных ♂	Доза вещества мкг/ кг	Просмотрено метафаз	Частота метафаз с абберациями, % среднее $\pm$ SD	Митотический индекс, % среднее $\pm$ SD
Внутривбрюшинно однократно (экспозиция 24 ч)	Опыт, 5 особей	250 мкг/кг	489	$3,52 \pm 1,72$	$10,92 \pm 1,1^*$
	Контроль, 5 особей	Вода для инъекций	445	$1,66 \pm 0,82$	$7,37 \pm 0,79$
Внутривбрюшинно ежедневно в течение 4 сут (экспозиция 96 ч)	Опыт, 4 особи	25 мкг/кг	374	$3,05 \pm 1,88$	$11,30 \pm 0,94$
	Контроль, 4 особи	Вода для инъекций	271	$1,21 \pm 0,83$	$10,20 \pm 0,94$

Примечание: * – статистически значимое ($p \leq 0,05$) отличие от контрольной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П., Демин Ю. С., Лучник Н. В. Классификация и методы учета хромосомных aberrаций в соматических клетках // Генетика. – 1972. – № 5. – С. 133-141.
2. Кибрик Б. С. и др. Патент на изобретение № 2403050 «Комбинированный лекарственный препарат противотуберкулезного действия с использованием наночастиц серебра». – Зарегистрирован 10 ноября 2010 г.
3. Прохорова И. М., Фомичева А. Н., Ковалева М. И. и др. Пространственная и временная динамика мутагенной активности воды оз. Неро // Биология внутренних вод. – 2008. – № 2. – С. 17-23.
4. Руководство по краткосрочным тестам для выявления мутагенных и канцерогенных химических веществ. – Женева. – ВОЗ, 1989. – С. 189.
5. Asha Rani P. V., Low Kah Mun G., Hande M. P. et al. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells // ACS Nano. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 279-290.
6. de Lima R., Seabra A. B., Durán N. Silver nanoparticles: a brief review of cytotoxicity and genotoxicity of chemically and biogenically synthesized nanoparticles // J. Applied Toxicology. – 2012. – Vol. 32. – P. 867-879.
7. Doak S. H., Manshian B., Jenkins G. J. S. et al. In vitro genotoxicity testing strategy for nanomaterials and the adaptation of current OECD guidelines // Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. – 2012. – Vol. 745, № 1-2. – P. 104-111.
8. Kim S., Ryu D.-Y. Silver nanoparticle-induced oxidative stress, genotoxicity and apoptosis in cultured cells and animal tissues // J. Applied Toxicology. – 2013. – Vol. 33. – P. 78-89.
9. Kreysberg G. N., Gracheva I. E., Kibrik B. S. et al. Antituberculous effect of silver nanoparticles // J. Phys.: Conf. Ser. 2011, p. 291 012030 doi:10.1088/1742-6596/291/1/012030
10. Nymark P., Catalán J., Suhonen S. et al. Genotoxicity of polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles in BEAS 2B cells // Toxicology. – 2012. – Available online 8 November 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.014>
11. Panda K. K., Achary V. M., Krishnaveni R. et al. In vitro biosynthesis and genotoxicity bioassay of silver nanoparticles using plants // Toxicology in Vitro. – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 1097-1105.
12. Seth D., Samrat Roy Choudhury, Saheli Pradhan et al. Nature-inspired novel drug design paradigm using nanosilver: efficacy on multi-drug-resistant clinical Isolates of tuberculosis // Cur. Microbiol. – 2011. – Vol. 62, Issue 3. – P. 715-726.
13. Singh N., Manshian B., Jenkins G. J. S. et al. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30. – P. 3891-3914.
14. Travan A., Marsich E., Donati I. et al. Silver-polysaccharide nanocomposite antimicrobial coatings for methacrylic thermosets // Acta Biomaterialia. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 337-346.
2. Kibrik B.S. et al. *Kombinirovanny lekarsvenny preparat protivotuberkuleznogo deistviya s ispolzovaniem nanochastits serebra*. [Combined anti-tuberculosis drug with silver nanoparticles]. Patent RF, no. 2403050. Registered on November 10, 2010.
3. Prokhorova I.M., Fomicheva A.N., Kovaleva M.I. et al. Spatial and temporal changes of water mutagenous activity in the lake Nero. *Biologiya Vnutrennikh Vod*, 2008, no. 2, pp. 17-23. (In Russ.)
4. Guide to short-term tests for detecting mutagenic and carcinogenic chemicals. (Russ. ed.), Geneva, WHO, 1989, 189 p.
5. Asha Rani P.V., Low Kah Mun G., Hande M.P. et al. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2009, vol. 3, no. 2, pp. 279-290.
6. de Lima R., Seabra A.B., Durán N. Silver nanoparticles: a brief review of cytotoxicity and genotoxicity of chemically and biogenically synthesized nanoparticles. *J. Applied Toxicology*, 2012, vol. 32. pp. 867-879.
7. Doak S.H., Manshian B., Jenkins G.J.S. et al. In vitro genotoxicity testing strategy for nanomaterials and the adaptation of current OECD guidelines. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2012, vol. 745, no. 1-2, pp. 104-111.
8. Kim S., Ryu D.-Y. Silver nanoparticle-induced oxidative stress, genotoxicity and apoptosis in cultured cells and animal tissues. *J. Applied Toxicology*, 2013, vol. 33. pp. 78-89.
9. Kreysberg G.N., Gracheva I.E., Kibrik B.S. et al. Antituberculous effect of silver nanoparticles. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2011, p. 291 012030 doi:10.1088/1742-6596/291/1/012030
10. Nymark P., Catalán J., Suhonen S. et al. Genotoxicity of polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles in BEAS 2B cells. *Toxicology*, 2012, Available online 8 November 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.014>
11. Panda K.K., Achary V.M., Krishnaveni R. et al. In vitro biosynthesis and genotoxicity bioassay of silver nanoparticles using plants. *Toxicology in Vitro*, 2011. vol. 25, no. 5, pp. 1097-1105.
12. Seth D., Samrat Roy Choudhury, Saheli Pradhan et al. Nature-inspired novel drug design paradigm using nanosilver: efficacy on multi-drug-resistant clinical Isolates of tuberculosis. *Cur. Microbiol.*, 2011, vol. 62, no. 3, pp. 715-726.
13. Singh N., Manshian B., Jenkins G.J.S. et al. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials*, 2009, vol. 30, pp. 3891-3914.
14. Travan A., Marsich E., Donati I. et al. Silver-polysaccharide nanocomposite antimicrobial coatings for methacrylic thermosets. *Acta Biomaterialia*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 337-346.

REFERENCES

1. Boshkov N.P., Demin Yu.S., Luchnik N.V. Classification and methods of chromosome aberrations in somatic cells. *Genetika*, 1972, no. 5, pp. 133-141. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кибрик Борис Семенович

Ярославская государственная медицинская академия,
доктор медицинских наук, профессор.
E-mail: kibrik@mail.ru

Поступила 13.10.2014

АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ЛИЗАТОВ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

О. О. ЯНОВИЧ¹, Л. П. ТИТОВ¹, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА², Н. С. ШПАКОВСКАЯ²

ACTIVITY OF BLOOD PLASMA ADENOSINE DEAMINASE AND MONONUCLEAR CELL LYSATES IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF RESISTANCE TO ANTI-TUBERCULOSIS AGENTS

O. O. YANOVICH¹, L. P. TITOV¹, M. I. DUS'MIKEYEVA², N. S. SHPAKOVSKAYA²

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь

²РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск, Республика Беларусь

¹Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus

Цель работы – исследовать активность аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Выявлено, что содержание АДА в плазме крови достоверно выше у пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью, у пациентов, выделяющих МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ), отмечено незначительное увеличение активности фермента, что может свидетельствовать о снижении активности иммунной системы.

Показано, что при туберкулезе легких с лекарственной чувствительностью возбудителя прирост общей активности АДА в плазме крови происходит за счет повышения активности обоих изоферментов, а у больных, выделяющих МБТ с М/ШЛУ, увеличение активности фермента происходит за счет прироста АДА2.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, туберкулез легких, лекарственная устойчивость.

The purpose of this research is to investigate the activity of adenosine deaminase and its isozymes in pulmonary tuberculosis patients depending on resistance of mycobacteria to anti-tuberculosis agents.

It has been found out that the ADA level on blood plasma is higher in the patients with drug resistant mycobacteria, in the patients with multiple/extensive drug resistant mycobacteria (M/XDR) insignificant increase on enzyme activity has been observed, which can be the evidence of the immune system activity suppression.

It has been shown that in case of drug susceptible pulmonary tuberculosis the increase of general ADA activity in blood plasma is due to increase of activity in both isozymes and in patients with M/XDR mycobacteria the increase of enzyme activity happens due to the increase in ADA2.

Key words: adenosine deaminase, pulmonary tuberculosis, drug resistance.

Туберкулез – специфическое инфекционное заболевание, развивающееся в ответ на внедрение в организм и внутриклеточную репродукцию микобактерий туберкулеза (МБТ) в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Возбудитель поражает все органы и системы организма человека, но наиболее часто легочной тракт. В 2012 г. из 8,6 млн заболевших туберкулезом легких умерло 1,3 млн человек.

Ключевой проблемой данного заболевания является установление молекулярно-клеточных механизмов, ответственных за развитие разных клинических форм туберкулеза. Особенно тревожит увеличение в последние годы частоты развития лекарственной устойчивости МБТ и, соответственно, увеличение числа случаев тяжелого течения инфекции [8].

В 2006 г. стали появляться первые сообщения о туберкулезе с широкой лекарственной устой-

чивостью (ШЛУ) [3, 10]. ШЛУ определяется как выделение от пациентов МБТ с устойчивостью по меньшей мере к изониазиду и рифампицину, а также к какому-либо фторхинолону и к какому-либо из трех инъекционных препаратов второй линии (амикацину, капреомицину и канамицину).

Фермент аденозиндезаминаза (АДА) находится в цитоплазме клеток всех тканей млекопитающих. Он участвует в катаболизме пуриновых нуклеозидов и катализирует превращение аденозина в инозин, а дезоксиаденозина в дезоксиинозин. Это превращение является важным этапом в серии молекулярных событий, отвечающих за экспрессию генов, пролиферацию, дифференцировку и функциональные свойства лимфоцитов [7]. Установлено, что уровень данного фермента увеличивается при различных заболеваниях, связанных с антигенной и цитокиновой стимуляцией

клеток иммунной системы (лимфоциты, моноциты, макрофаги) [1, 6].

Туберкулез различной локализации является одним из таких заболеваний. Рядом исследований подтверждена диагностическая значимость АДА у пациентов с туберкулезным плевритом, перикардитом и перитонитом, особенно в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом [2, 4, 5, 9]. Вместе с тем практически отсутствуют данные об исследовании активности АДА у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от лекарственной устойчивости МБТ.

Цель работы – исследовать активность АДА и ее изоферментов у пациентов с туберкулезом легких в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам.

Материалы и методы

Характеристика группы пациентов с туберкулезом легких и контрольной группы

Под наблюдением находились 35 пациентов с туберкулезом легких, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2012-2013 гг. (средний возраст – $42,1 \pm 2,7$ года, 25 мужчин и 10 женщин). Контрольную группу сравнения составили 42 здоровых человека (средний возраст $36,2 \pm 1,8$ года, 20 мужчин и 22 женщины, $p > 0,05$).

Верификацию диагноза туберкулеза легких проводили по результатам комплексного обследования больных, включавшего сбор анамнеза, клиническое обследование, изучение показателей общего анализа крови, биохимии крови, рентгенографическое исследование органов грудной клетки и микробиологическое обследование на *M. tuberculosis*.

В зависимости от данных теста лекарственной чувствительности (ЛЧ) на наличие устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам все пациенты разделены на две группы. Первая группа – 17 человек с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (М/ШЛУ) МБТ (устойчивость одновременно к изоцианиду и рифампицину с дополнительной устойчивостью к любому фторхинолону и хотя бы к одному из инъекционных препаратов второго ряда). Вторая группа – 18 человек с туберкулезом легких, выделяющих МБТ с ЛЧ к противотуберкулезным препаратам.

В первой группе преобладали пациенты с диагнозом инфильтративного туберкулеза легких – 11 (64,7%) человек, с фиброзно-кавернозным туберкулезом был один (5,9%) человек, с очаговым туберкулезом – один (5,9%) и с казеозной пневмонией – 3 (17,6%). Во второй группе клинические формы туберкулеза также представлены преимущественно инфильтративным туберкулезом – 14 (77,7%). Другие формы туберкулеза наблюдались в единичных случаях: диссеминированный – у одного (5,6%)

человека, очаговый – у одного (5,6%), фиброз – у 2 (11,1%).

Распределение пациентов в зависимости от истории предшествующего заболевания и лечения показало, что в первой группе 29,4% (5 человек) были впервые выявленные пациенты, пациенты с неудачей после лечения и рецидивом заболевания составляли 70,6% (12 человек). У всех пациентов второй группы туберкулез был выявлен впервые.

Определение АДА в плазме крови и лизатах мононуклеарных клеток

Активность фермента исследовали в плазме крови (АДАп) и лизатах мононуклеарных клеток (АДАмпк) колориметрическим методом по методу Giusti G. (1974).

Для получения биологического материала проводили забор 5 мл крови в пробирки с ЭДТА и центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 15 мин. Часть полученной плазмы использовали для определения активности АДА, клеточную суспензию подвергали дифференциальному центрифугированию по методу Boyum (1968), основанному на различиях удельной массы клеток разных популяций. На 2 мл смеси фиколл-верографина (плотность 1,077 кг/л) наслаивали 4 мл крови. Центрифугировали при 3 000 об/мин в течение 10 мин. В ходе центрифугирования проходило разделение клеток. Лимфоциты и моноциты оставались на поверхности градиента, а эритроциты и гранулоциты оседали на дне пробирки.

Разделенные мононуклеары трижды промывали физраствором и в течение 5 мин центрифугировали при 1 500 об/мин. Осадок, содержащий клетки, ресуспендировали в физрастворе в концентрации 1×10^6 клеток в мл. Полученные мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) разрушали замораживанием-оттаиванием.

За 1 ед активности фермента АДА принимали количество фермента, необходимого для выделения 1 мкмоль аммиака в минуту из аденозина при стандартных условиях – 37°C. Активность АДА в МКПК измеряли на 1×10^6 клеток.

Дифференцированное определение активности изоферментов АДА1 и АДА2 проведено с использованием в качестве субстратов аденозина и дезоксиаденозина. Активность 2-дезоксидАА, изоферментов АДА-1 и АДА-2 в общей активности АДА определяли на основании различного сродства фермента к субстратам аденозину и дезоксиаденозину, активность изоферментов в общей активности АДА – путем расчета дезаминазного коэффициента (2-дезоксидАА/АДА).

Для статистического анализа полученных результатов использовали компьютерную программу Statistica 7. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка. Для сравнения двух групп использовали метод Манна – Уитни. Критерием достоверности считалось достижение уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

1. Состояние активности АДА в плазме крови пациентов с туберкулезом легких

При сравнении уровня АДАп в двух группах пациентов с туберкулезом легких в зависимости от чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам (рис. 1) выявлено достоверное увеличение активности фермента у пациентов, выделяющих МБТ с ЛЧ, по сравнению с группой здоровых лиц ($25,9 \pm 6,3$ против $10,4 \pm 0,6$ ед/л, $p < 0,05$). Средние значения АДАп в группе пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ, не отличались от контрольного значения ($13,3 \pm 1,3$ против $10,4 \pm 0,6$ ед/л, $p > 0,05$).

Не выявлено достоверных отличий в активности АДА в зависимости от активности туберкулезного процесса. Анализ активности АДА в зависимости от типа предшествующего лечения пациента показал достоверное увеличение данного показателя у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких по сравнению с пациентами после неудачного лечения или рецидива ($23,3 \pm 4,9$ против $12,5 \pm 1,5$ ед/л, $p < 0,05$).

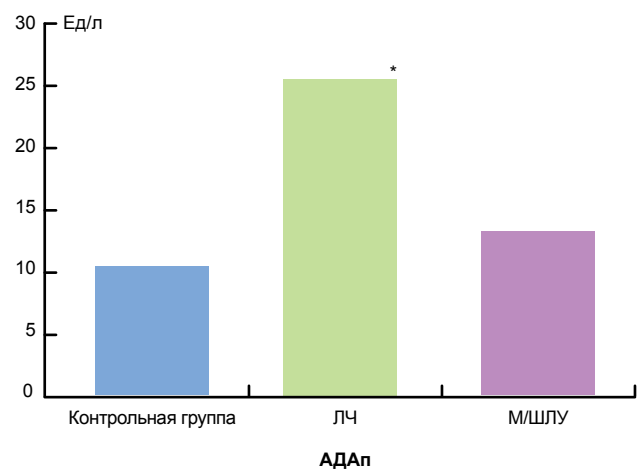


Рис. 1. Уровень общей активности АДАп пациентов с туберкулезом легких и у здоровых лиц; * – достоверно при сравнении с контрольной группой и группой М/ШЛУ, $p < 0,05$

С целью установления вклада изоферментов АДА в общую активность фермента изучено распределение изоформ фермента в двух исследованных группах пациентов с туберкулезом легких (табл. 1). В группе пациентов, выделяющих МБТ с ЛЧ, выявлена достоверно повышенная активность изоформ АДА1 и АДА2 по сравнению с контролем и пациентами, выделяющими МБТ с М/ШЛУ ($p < 0,05$). В группе пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ, наблюдается достоверное увеличение АДА2 без изменения активности АДА1.

Сопоставление средних значений коэффициента 2-дезоксАДА/АДА выявило их достоверное различие в двух группах пациентов с туберкулезом легких – $0,36 \pm 0,02$ в группе пациентов, выделяющих МБТ с ЛЧ, и $0,29 \pm 0,02$ в группе пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ ($p < 0,05$), что указывает на преобладание изофермента АДА2 в общей активности АДА у пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ.

2. Состояние активности АДА в лизатах МКПК пациентов с туберкулезом легких

Уровень АДА в лизатах МКПК среди пациентов с туберкулезом легких с различной чувствительностью микобактерий к противотуберкулезным лекарственным средствам характеризуется достоверным увеличением активности фермента по сравнению с контролем (рис. 2). Наиболее высокой активностью АДАмкпк была в группе пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ, и составила $6,9 \pm 0,9$ ед/л ($p < 0,05$). Среди пациентов, выделяющих МБТ с ЛЧ, значения этого показателя составили $6,0 \pm 1,1$ ед/л ($p < 0,05$).

Сравнение активности изоформ АДА в лизатах МКПК в двух исследованных группах и контроле (табл. 2) свидетельствует, что активность АДА1 была наибольшей среди пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ. При отсутствии лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам активность изоферментов была выше, но достоверно не отличалась от контроля. Уровни изофермента АДА2 достоверно увеличены в обеих исследованных группах. Указанные изменения в уровнях изоферментов могут объяснить увеличение общей активности АДА в мононуклеарах у пациентов, выделяющих МБТ с М/ШЛУ.

Таблица 1

Активность АДА1 и АДА2 в плазме крови пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц

Группы обследованных	Активность изоферментов		2'-дезоксАДА/АДА
	АДА1, ед/л	АДА2, ед/л	
Здоровые (n = 22)	2,30 ± 0,37	6,7 ± 0,6	0,33 ± 0,03
ТБЛ с ЛЧ (n = 18)	8,1 ± 2,5*	19,3 ± 4,6*	0,36 ± 0,02
ТБЛ с М/ШЛУ (n = 17)	2,9 ± 0,3	10,5 ± 1,1**	0,29 ± 0,02***

Примечание: * – достоверно при сравнении с контрольной группой и группой с М/ШЛУ, $p < 0,05$; ** – достоверно при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$; *** – достоверно при сравнении с группой с М/ШЛУ, $p < 0,05$.

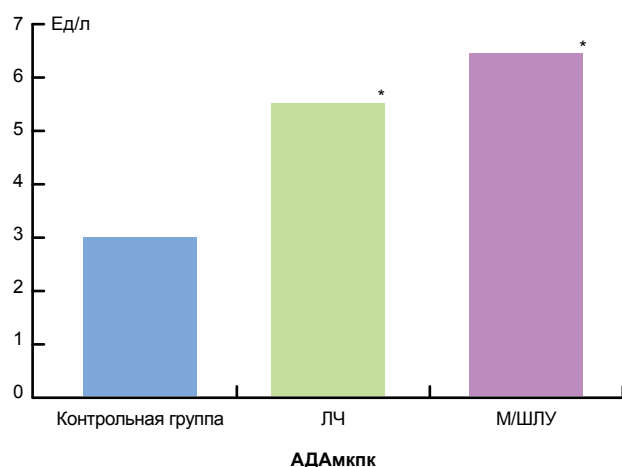


Рис. 2. Общая активность АДА в лизатах МПКП пациентов с туберкулезом легких и у здоровых лиц; * – достоверно при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$

Таблица 2

Активность изоферментов АДА в лизатах МПКП пациентов с туберкулезом легких и здоровых лиц

Группы обследованных	Активность изоферментов	
	АДА1, ед/л	АДА2, ед/л
Здоровые ($n = 12$)	$1,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2$
ТБЛ с ЛЧ ($n = 17$)	$2,4 \pm 0,8$	$3,5 \pm 0,5^*$
ТБЛ с М/ШЛУ ($n = 15$)	$3,6 \pm 0,7^*$	$2,9 \pm 0,4^*$

Примечание: * – достоверно при сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baganha M., Pego A., Lima M. A. et al. Serum and pleural adenosine deaminase: Correlation with lymphocytic populations // *Chest*. – 1990. – Vol. 97, № 3. – P. 605-610.
2. Bhargava D. K., Grupta M., Nijhown S. et al. Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: diagnostic value in ascitic fluid and serum // *Tubercle*. – 1990. – Vol. 71, № 2. – P. 121-126.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2006. – Vol. 55, № 11. – P. 301-305.
4. Martinez-Vasquez J. M., Ribera E., Ocana I. et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis // *Thorax*. – 1986. – Vol. 41, № 11. – P. 88-89.
5. Ribera E., Martinez-Vasquez J. M., Ocana I. et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow up tuberculous meningitis in adults // *J. Infect. Dis.* – 1987. – Vol. 155, № 4. – P. 603-607.
6. Shammery F. J. Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculosis and non-tuberculous patients // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1997. – Vol. 43, № 4. – P. 763-779.

7. Shore A., Dosch H. M., Gelfond E. W. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation // *Clin. Exp. Immunol.* – 1981. – Vol. 44, № 1. – P. 152-155.
8. Surkova L., Horevich H. L., Titov L. P. et al. A study on demographic characteristics of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Belarus // *Int. J. Micobac.* – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 75-81.
9. Valdes L., Jose E. S., Alvarez D. et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculosis pleurisy // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 747-751.
10. World Health Organization (WHO). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR.TB): recommendations for prevention and control // *Weekly Epidemiol Record*. – 2006. – Vol. 81. – P. 430-432.

REFERENCES

1. Baganha M., Pego A., Lima M.A. et. al. Serum and pleural adenosine deaminase: Correlation with lymphocytic populations. *Chest*, 1990, vol. 97, no. 3, pp. 605-610.
2. Bhargava D.K., Grupta M., Nijhown S. et al. Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: diagnostic value in ascitic fluid and serum. *Tubercle*, 1990, vol. 71, no. 2, pp. 121-126.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2006, vol. 55, no. 11, pp. 301-305.
4. Martinez-Vasquez J.M., Ribera E., Ocana I. et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax*, 1986, vol. 41, no. 11, pp. 88-89.
5. Ribera E., Martinez-Vasquez J.M., Ocana I. et al. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow up tuberculous meningitis in adults. *J. Infect. Dis.*, 1987, vol. 155, no. 4, pp. 603-607.
6. Shammery F.J. Adenosine deaminase activity in serum and pleural effusions of tuberculosis and non-tuberculous patients. *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 1997, vol. 43, no. 4, pp. 763-779.
7. Shore A., Dosch H.M., Gelfond E.W. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation. *Clin. Exp. Immunol.*, 1981, vol. 44, no. 1, pp. 152-155.
8. Surkova L., Horevich H.L., Titov L.P. et al. A study on demographic characteristics of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Belarus. *Int. J. Micobac.*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 75-81.
9. Valdes L., Jose E.S., Alvarez D. et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculosis pleurisy. *Eur. Respir. J.*, 1996, vol. 9, pp. 747-751.
10. World Health Organization (WHO). Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR.TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Record*. 2006, vol. 81. pp. 430-432.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Янович Ольга Олеговна

РНИЦ эпидемиологии и микробиологии,
кандидат биологических наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной
микробиологии.
220114, Беларусь, г. Минск, ул. Филимонова, д. 23.
Тел./факс: 8 (017) 267-95-33; 8 (017) 267-30-93.
E-mail: oyanov74@mail.ru

Поступила 17.07.2014

САРКОИДОЗ У ПОДРОСТКОВ

С. В. СТАРЕВСКАЯ^{1,2}, М. М. ГОЛОБОРОДЬКО¹, О. В. БЕРЛЕВА¹, С. В. БАРАШКОВА¹, М. В. ПИНЕВСКАЯ¹, В. П. МОЛОДЦОВА²

SARCOIDOSIS IN ADOLESCENTS

S. V. STAREVSKAYA^{1,2}, M. M. GOLOBOROD'KO¹, O. V. BERLEVA¹, S. V. BARASHKOVA¹, M. V. PINEVSKAYA¹, V. P. MOLODTSOVA²

¹СПбГБУЗ «ДГБ № 19 им. К. А. Раухфуса, г. Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, НИИ пульмонологии, г. Санкт-Петербург

¹K. A. Rauhfus Children Municipal Hospital no. 19, St. Petersburg, RF

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Pulmonology, St. Petersburg, RF

У ребенка, направленного после ежегодного флюорографического обследования, при котором выявлены интерстициальные изменения в легких, в результате проведенного комплексного стационарного обследования, включающего биопсию слизистой бронха, диагностирован саркоидоз легких II степени.

Ключевые слова: саркоидоз, дети.

The child was referred for complex in-patient examination after annual fluorography screening which detected interstitial changes in the lungs, the child had been examined including biopsy of bronchi mucosa, and pulmonary sarcoidosis, stage II, was diagnosed.

Key words: sarcoidosis, children.

Саркоидоз – полисистемное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов. Диагностика саркоидоза органов дыхания (СОД), несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, вызывает большие трудности. Это заболевание встречается по всему миру и поражает людей любого возраста и рас. Обычно саркоидоз развивается в молодом и среднем возрасте и чаще встречается у женщин. Саркоидоз у детей встречается довольно редко. Лишь 2-3% пациентов имеют возраст младше десяти лет. Заболеваемость саркоидозом в России составляет в среднем 3 на 100 тыс. населения. В детском возрасте саркоидоз встречается редко, примерно 0,1-0,3 на 100 тыс. населения. В НИИ пульмонологии за последние 20 лет наблюдалось всего 4 ребенка с саркоидозом [1-5].

Клинический диагноз саркоидоза строится на основании трех положений: наличие характерной бесказеозной эпителиоидно-клеточной гранулемы в пораженном органе, клиничко-инструментальные признаки, свойственные саркоидозу, исключение других состояний, вызывающих сходные симптомы и проявления. Морфологическая картина саркоидоза легких: центр гранулемы состоит из эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, окруженных ободком из лимфоцитов, моноцитов и фибробластов [6-9].

Клинический пример

Пациентка З., 16 лет. Поступила в СПбГБУЗ «ДГБ № 19» по направлению участкового педиатра

ра после ежегодного флюорографического обследования. На время осмотра респираторных жалоб не предъявляла, однако за последний год девочка похудела (-5 кг), появились нарушения менструального цикла (аминорея). Болеет редко, ОРВИ 1-2 раза в год. Не кашляет, но отмечает незначительную одышку при физической нагрузке.

Анамнез жизни: ребенок доношенный, ранний анамнез без особенностей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по национальному календарю без реакции на вакцинацию. С 6 месяцев диагностирована дисплазия тазобедренного сустава, наблюдалась и получала лечение у ортопеда. С 3 лет отмечаются транзиторные аллергические высыпания (сыпь на цитрусовые). С 6 лет наблюдается офтальмологом с диагнозом миопит. Наследственность не отягощена, у отца хронический бронхит курильщика.

При осмотре: астеническое телосложение, с дефицитом массы тела I степени, кожа суховатая, без патологических высыпаний, цианоза в покое нет, грудная клетка эластичная, симметрично участвует в дыхании. Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком. Частота дыхания 18 раз в 1 мин. При аускультации: дыхание жестковатое, проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧСС 95 ударов в 1 мин, сердечные тоны звучные, ритмичные, систолический шум в точке Боткина и над верхушкой сердца. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Синдром «поколачивания» отрицательный. Гениталии по женскому типу. Физиологические отправления в норме.

Консультации специалистов

Фтизиатр – данных за специфический процесс нет, реакция на пробу Манту отрицательная.

Офтальмолог – миопия средней степени.

Лабораторные показатели

Клинический анализ крови, биохимия крови, общий анализ мочи – без патологических изменений.

Газы крови: $p\text{CO}_2 = 38,9$ мм рт. ст., $p\text{O}_2 = 72,9$ мм рт. ст. (норма 80-100), $p\text{H} = 7,37$, $\text{BE} = -2,4$ мМ/л.

Результаты проведенного обследования

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки: усиление легочного рисунка, множественные округлые образования в паренхиме легких (рис. 1).

МСКТ органов грудной клетки с контрастированием сосудов: прослеживаются лимфатические узлы паратрахеальной группы (размером до $1,7 \times 1,4$ см), трахеобронхиальной группы (размером $1,7 \times 1,4$ см), бифуркационной группы (размером до $0,8 \times 1,0$ см), бронхопульмональной группы справа (размером до $1,4 \times 1,4$ см); множественные округлые тени в паренхиме легких (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки 3.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 97 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

ЭхоКГ: сердце сформировано правильно. Размеры полостей сердца в норме. Патологические потоки не выявлены. Признаков легочной гипертензии нет. Дополнительные хорды в полости левого желудочка. Заключение: пролапс митрального клапана 1-й степени, гемодинамически незначим.

ФЭГДС: поверхностный распространенный гастродуоденит. Умеренная активность.

УЗИ брюшной полости: УЗ картина без патологии. В желудке определяется небольшое количество секрета (нарушение моторной функции).

УЗИ-исследование органов малого таза: патологии не выявлено.

Диагностическая БФС: двухсторонний катаральный эндобронхит с выраженным сосудистым рисунком и бугорками на слизистой трахеобронхиального дерева. Взята биопсия и браш-биопсия бугорка (рис. 3). Собраны промывные воды бронхов для исследования.

Патогистологическое исследование промывных вод бронхов: цитологическая картина слабого воспалительного процесса с аллергическим компонентом, умеренными реактивно-десквамативными изменениями эпителия, преимущественно слизистой бронхиального дерева.

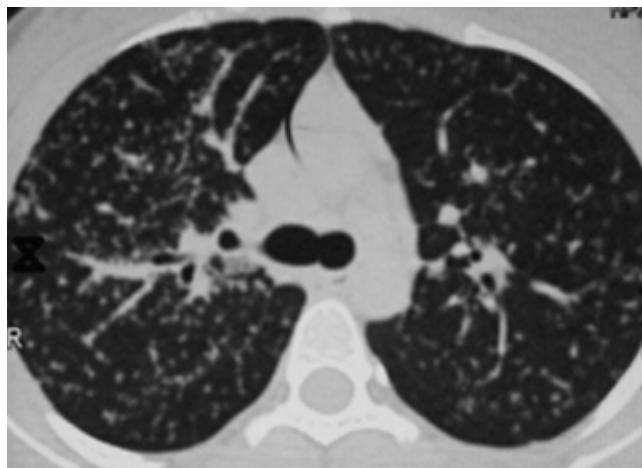


Рис. 2. МСКТ с контрастированием сосудов пациентки 3.



Рис. 3. Эндоскопические изменения пациентки 3. Широкие извитые сосуды слизистой и саркоидные бугорки

Браш-биопсия бронхов: цитологическая картина эпителиоидно-клеточного гранулематозного воспаления.

Биопсия слизистой бронхов: гистологическая картина эпителиоидно-клеточной гранулемы саркоидного типа (рис. 4).

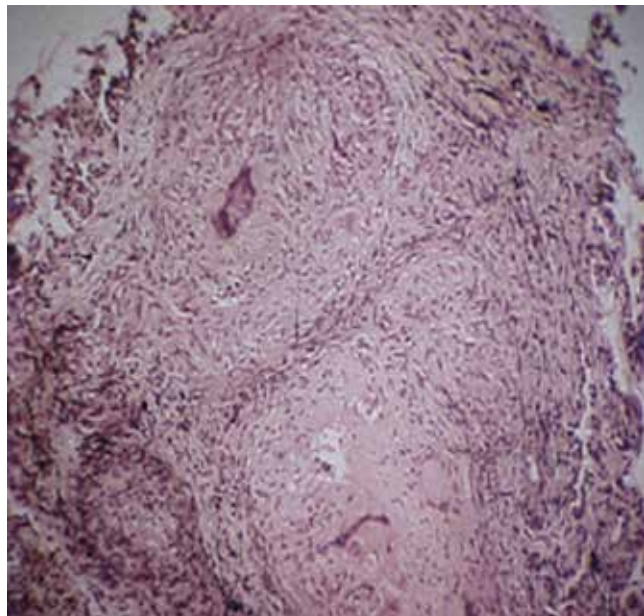


Рис. 4. Морфологическая картина саркоидоза легких пациентки 3. Центр гранулемы состоит из эпителиоидных и многоядерных гигантских клеток, окруженных ободком из лимфоцитов, моноцитов и фибробластов

Комплексное исследование функции легких.: ЖЕЛ в пределах нижней границы нормы 85% д.в.; ООЛ увеличен 163,3% д.в.; соотношение ООЛ/ОЕЛ увеличено 157,7%; общее сопротивление дыхательных путей 54% д.в.; ДСЛ 72,1% д.в.; структура ОЕЛ изменена по обструктивному типу. Пройодимость дыхательных путей не нарушена. Вентиляция односторонняя. Бронходилатационная проба с вентолином и атровентом отрицательная. Диффузионная способность умеренно снижена за счет свойств альвеолярной мембраны.

Девочка выписана с диагнозом: саркоидоз легких, II стадия (с саркоидозом лимфатических узлов).

Уже в течение года после госпитализации и проведенного обследования стабильное состояние, без ухудшения, проводится терапия тренталом.

Заключение

Диагноз СОД следует устанавливать на основании комплексного клиничко-рентгенологического обследования, включая тщательное изучение анамнеза, особенностей течения заболевания, с учетом наличия внелегочных поражений и сопутствующей патологии и, по возможности, гистологическим подтверждением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. П., Илькович М. М., Сперанская А. А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания / <http://pmarchive.ru/trudnosti-dagnostiki-sarkoidoza-organov-dykhaniya/>
2. Илькович М. М. Саркоидоз органов дыхания: В кн. Интерстициальные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – С. 288-329.
3. Шмелев Е. И. Дифференциальная диагностика саркоидоза // Саркоидоз: Монография / под ред. проф. А. А. Визеля. – М.: Атмосфера, 2010. – С. 312-321.
4. Козлова Н.В., Журавлев В.Ю. Диссеминированный туберкулез легких: В кн. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – С. 208-215.
5. Journal of independent medical research / <http://www.joimr.org/>
6. Визель А. А., Потанин В. П., Визель И. Ю. и др. Саркоидоз и сходные с ним гранулематозы, саркоидные реакции // Саркоидоз: Монография / под ред. проф. А. А. Визеля. — М.: Атмосфера, 2010. – С. 322-348.
7. Саркоидоз: Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / под общ. ред. акад. А. Г. Чучалина. — Казань, 2010. – 58 с.
8. Hunninghake G., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 1999. – Vol. 16. – P. 149-173.
9. Sarcoidosis Worldwide Support Group / <http://www.worldsarcosociety.com/>

REFERENCES

1. Baranova O.P., Ilkovich M.M., Speranskaya A.A. *Trudnosti diagnostiki sarkoidoza organov dykhaniya*. [Difficulties of respiratory sarcoidosis diagnostics]. <http://pmarchive.ru/trudnosti-dagnostiki-sarkoidoza-organov-dykhaniya/>
2. Ilkovich M.M. *Sarkoidoz organov dykhaniya*. [Respiratory sarcoidosis]. *Interstitzialnye zabolovaniya legkikh*. [Interstitial lung diseases]. Edited by M.M. Ilkovich, A.N. Kokosov, St. Petersburg, Nordmedizdat publ., 2005, pp. 288-329.
3. Shmelev E.I. *Differentsialnaya diagnostika sarkoidoza*. [Differential diagnostics of sarcoidosis]. *Sarkoidoz: Monografiya*. [Sarcoidosis]. Edited by Pr. A.A. Vizel', Moscow, Atmoshera Publ., 2010, pp. 312-321. (In Russ.)
4. Kozlova N.V., Zhuravlev V.Yu. *Disseminirovannyi tuberkulez legkikh*. [Disseminated pulmonary tuberculosis]. *Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu*. [Manual on pulmonary and extrapulmonary tuberculosis]. Edited by Yu.N. Levashev, Yu.M. Repin St. Petersburg, ELBI-SPb Publ., 2006, pp. 208-215.
5. Journal of independent medical research / <http://www.joimr.org/>
6. Vizel A.A., Potanin V.P., Vizel I.Yu. et al. *Sarkaidoz i skhodnye s nim granulematozy, sarkaidnye reaktzii*. [Sarcoidosis and granulomatosis similar to it, sarcoid reactions]. *Sarkoidoz: Monografiya*. [Sarcoidosis]. Edited by Pr. A.A. Vizel', Moscow, Atmoshera Publ., 2010, pp. 322-348.
7. *Sarkaidoz: Uchebno-metodicheskoye posobie dlya slushateley poslevuzovskogo i dopolnitelnogo professionalnogo obrazovaniya*. [Sarcoidosis: Manual for postgraduate and additional professional education.] Edited by Academician A.G. Chuchalin, Kazan, 2010, 58 p.
8. Hunninghake G., Costabel U., Ando M. et al. ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999, vol. 16. pp. 149-173.
9. Sarcoidosis Worldwide Support Group / <http://www.worldsarcosociety.com/>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Старевская Светлана Валерьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
лаборатории бронхологии и эндоскопической хирургии
отдела хирургии легких ПСПбГМУ НИИП,
заведующая отделением пульмонологии СПбГБУЗ ДГБ № 19.
Тел. 8 (921) 746-82-49, 8 (812) 578-75-40.
E-mail: bigushkina@rambler.ru, pulmo_dgb19@mail.ru

Поступила 09.11.2014

80 ЛЕТ ДЕТСКОМУ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМУ САНАТОРИЮ «ТОЛПАР» РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

THE 80TH ANNIVERSARY OF TOLPAR CHILDREN TUBERCULOSIS SANATORIUM,
BASHKORTOSTAN REPUBLIC



В 2015 г. исполняется 80 лет Государственному автономному учреждению здравоохранения Республики Башкортостан «Детский противотуберкулезный санаторий "Толпар"», одному из крупнейших детских санаторно-курортных учреждений противотуберкулезного профиля в Приволжском и Уральском федеральных округах. История образования и становления санатория восходит к первым годам хозяйствования народных комиссариатов, образованных советской властью на территории молодой Башкирской АССР.

В 1930 г. Государственный туберкулезный институт Наркомздрава РСФСР совместно с Башкирской комиссией Академии наук СССР провел исследование истинного уровня пораженности населения Башкирии туберкулезом. Было установлено, что заболеваемость туберкулезом легких в тот период составляла 18,1% от общего числа всех зарегистрированных заболеваний. Башнаркомздрав во главе с Г. Г. Куватовым отдал распоряжение построить лечебные корпуса для детей, больных туберкулезом, а также для детей из детдомов, домов для грудничков и беспризорников, больных соматическими заболеваниями.

В 1934 г. на окраине г. Уфы возникли первые лечебные корпуса Детского областного санатория. Первыми врачами санатория были П. С. Зотов (главный врач), Э. Д. Элькинд и Алферов*. Санаторий, в силу печного отопления, работал в основном в летнее время. Летом 1934 г. в санатории лечилось до 350 детей. Однако уже в июле 1935 г. началось и к февралю 1937 г. в основном закончилось строительство санатория. К тому времени санаторий располагал школой, классами, спальным корпусом, собственным оборудованным пляжем на берегу р. Белой. Директором Областного детского санатория с 25 мая 1935 года стала М. З. Гробина. Были организованы два отделения: дошкольное и школьное.

В 1937 г. состоялась 1-я Всебашкирская областная конференция по борьбе с туберкулезом, а 1 апреля 1939 г. приказом Уфгорздравотдела соматический санаторий и костно-туберкулезный санаторий были объединены в единый костно-туберкулезный санаторий № 1, главным врачом которого стал доктор Левицкий*. К апрелю 1940 г. был построен так называемый «новый дом». Официальное на-

* – инициалы установить не удалось.

звание санатория к тому времени – «Областной детский санаторий Башкирского наркомата здравоохранения». О значимости санатория как лечебного учреждения свидетельствует тот факт, что перед войной, в 1940 г., на всю республику было всего 224 детские койки, из них 135 – отданы детям, больным туберкулезом.

В годы войны в санатории одновременно лечились до 350 детей, из них в костном отделении – 90 детей. Детям с костным туберкулезом проводили сложные хирургические операции под общим наркозом: резекции суставов, вскрытие натечников, некрэктомии позвонков, костей и суставов и т. д.

Если перед войной в республике было 135 детских туберкулезных коек, то в 1946 г. их стало 540, а количество мест в лесных школах и интернатах возросло с 25 до 800. Показатель выздоровления детей в 1945 г. составил всего 12,8%, а в 1946 г. вырос до 16,3%. Смертность детей в санатории в 1945 г. составила 2,5%, а в 1946 г. – 3,8% («книга умерших», приказ № 68 от 30.12.1946 г.).

Послевоенные годы отмечены строительством нового кирпичного корпуса с центральным водоснабжением и канализацией (1968 г.), несколько изменился профиль санатория: стали лечиться дети с легочными формами туберкулеза, а также дети, инфицированные микобактериями туберкулеза, и дети из контактов со взрослыми больными туберкулезом. В 1971 г. с санаторием соединили детское стационарное отделение гортубдиспансера, располагавшееся на общей территории. Несколько раз во время крупных вспышек инфекционных заболеваний (1972 г. – эпидемия холеры, 1975 г. – ОКИ) санаторий становился крупным инфекционным стационаром с тремя детскими дизентерийными отделениями, одно из которых было предназначено для детей грудного возраста. Так санаторий внес свой вклад в общую копилку здравоохранения родного города.

Вплоть до начала XXI в. санаторий успешно занимался оздоровлением детей г. Уфы, в том числе подростков с риском развития туберкулеза и переболевших туберкулезом. Официальное название санатория – ГУЗ «Детский противотуберкулезный санаторий».

Одновременно с развитием Детского областного санатория на территории Чишминского района Республики Башкортостан в бывшей усадьбе помещицы Алкиной 13 мая 1927 г. на базе Дома отдыха учителей был открыт кумысолечебный санаторий на 100 коек. Санаторий работал только летом и занимался оздоровлением лиц с заболеваниями легких, в том числе туберкулезом.

В годы Великой Отечественной войны с октября 1941 по май 1945 г. в санатории был развернут военный эвакуогоспиталь № 4045. С весны 1945 г. здравница вновь действует как санаторий. В августе 1958 г. кумысолечебный санаторий реорганизуется во Всесоюзный санаторий для подростков, больных

туберкулезом легких с активной формой процесса. Санаторий был рассчитан на прием летом 150, а зимой 100 больных детей.

В 1962 г. в санатории открыта средняя школа, а в 1970 г. реорганизован в детский противотуберкулезный санаторий и передан Министерству здравоохранения БАССР. Вплоть до 2000 г. санаторий располагался в одноэтажных деревянных зданиях барачного типа с печным отоплением и выгребной канализацией, и только в 2001 г. завершено строительство современного трехэтажного спального корпуса и здания школы. Официальное название санатория – ГУЗ «Республиканский противотуберкулезный санаторий "Алкино"».

Вплоть до начала XXI в. ГУЗ «Детский противотуберкулезный санаторий», рассчитанный на 225 коек, и ГУЗ «Республиканский противотуберкулезный санаторий "Алкино"» (250 коек) являлись флагманом оказания детской санаторно-курортной помощи противотуберкулезного профиля Республики Башкортостан, представляя пример образцовой работы еще для шести детских противотуберкулезных санаториев Республики Башкортостан, имевших в общей сложности 375 круглосуточных коек. Таким образом, в 2010 г. санаторно-курортная помощь противотуберкулезного профиля детям оказывалась на 850 круглосуточных койках.

В соответствии с новыми веяниями в отрасли здравоохранения сеть санаториев была оптимизирована, и в июле 2010 г. на базе двух вышеуказанных санаториев образован единый детский санаторий – Государственное автономное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Детский противотуберкулезный санаторий "Толпар"», имеющий в своем составе 575 круглосуточных коек и четыре филиала («Алкино» – 245 коек, Уфимский – 175, Бирский – 125 и Октябрьский – 50 коек).

В настоящее время санаторий динамично развивается, имеет хорошую материальную базу и ежегодно ее улучшает. Филиалы расположены в экологически чистых зонах с уникальными природными условиями, в лесных массивах с сосновыми насаждениями. В санатории работает высококвалифицированный медицинский и педагогический персонал, в том числе 20 врачей. Медицинские работники награждены высокими правительственными наградами: один имеет звание заслуженного врача, 9 врачей и 9 медсестер – отличники здравоохранения, одна медсестра имеет почетное звание заслуженного работника здравоохранения. Квалификационные категории имеют 85% врачей, 75% педагогов и 80% медицинских сестер.

Ежегодно лечение в санатории получают более 5 500 детей и подростков, проживающих в Республике Башкортостан. В санатории организовано шестиразовое высокобелковое питание, круглогодично дети получают кумыс, кислородные коктейли, травяные сборы, минеральную воду. Учреждение располагает широкой лечебной базой. С целью

оздоровления используются соляные шахты, свето- и электролечение, ингаляции с противовоспалительными травами и минеральной водой, талассотерапия, ручной массаж, лечебная физкультура, лечебные ванны и души, комнаты сенсорной разгрузки и многое другое.

За детьми осуществляется круглосуточный медицинский контроль, с ними работают врачи – фтизиатры, педиатр, врач ЛФК и физиотерапевты, врач-стоматолог. Педагогическое сопровождение ведется на протяжении всего срока пребывания ребенка в санатории. С детьми работают опытные педагоги, воспитатели и психологи. Для школьников в течение учебного года организовано обучение по основной общеобразовательной программе. Чтобы лечение было не только полезным, но и интересным, в санатории проводятся массово-культурные, досуговые мероприятия.

Внедряются новые методы диагностики и лечения. Уже несколько лет в санатории успешно применяется диаскинтест, в отделении «Алкино» оборудована и работает водолечебница, во всех филиалах появились соляные шахты, внедрена светотерапия на аппаратах «Биоптрон». Согласно современным тенденциям в детской фтизиатрии, в санатории «Толпар» организовано оздоровление детей с латентной туберкулезной инфекцией из групп риска

по заболеванию туберкулезом с общепедиатрических участков. Обновляется и кадровый состав санатория. За последние три года влились во врачебный коллектив 6 молодых специалистов – врачей-интернов, ожидается приход еще двух выпускников медицинского университета.

В канун 80-летнего юбилея Государственное автономное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Детский противотуберкулезный санаторий "Толпар"» вносит весомый вклад в снижение заболеваемости детей в республике и уверенно проводит работу по совершенствованию санаторной помощи детям.

Ф. Г. Хисамов, С. Д. Ахметсафина

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Хисамов Фарит Галимович

Государственное автономное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан

*«Детский противотуберкулезный санаторий "Толпар"»,
главный врач.*

*452154, Республика Башкортостан, Чишминский район,
село санатория «Алкино», ул. Нагорная, д. 1.*

Тел.: 8 (347) 23-57-851, 8 (34797) 26-102.

E-mail:tolparalkino@mail.ru

ЮБИЛЕЙ ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНЫ БОРОДУЛИНОЙ

ANNIVERSARY OF ELENA ALEXANDROVNA BORODULINA



Елена Александровна Бородулина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Родилась 11 апреля 1965 г. в селе Надеждино Кошкинского района Самарской области. В 1988 г. окончила Куйбышевский медицинский институт им. Д. И. Ульянова по специальности «Лечебное дело», после окончания интернатуры работала врачом в районной поликлинике г. Самары, где заинтересовалась проблемами туберкулеза, что привело ее на кафедру фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ. С сентября 2000 г. работала в должности ассистента кафедры. В 2002 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинические особенности, реакции клеточного и гуморального иммунитета при силикозе и их роль в развитии специфических инфекционных осложнений». С 2002 г. являлась заведующей учебной частью кафедры, организовала педагогический процесс в полном соответствии с требованиями, предъявляемыми учебно-методическим отделом университета. С 2003 г. проведена по конкурсу на должность доцента, в 2006 г. получила звание доцента.

Работая на кафедре, Е. А. Бородулина активно занимается вопросами туберкулезной инфекции у детей. В 2007 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Особенности диагностики инфици-

рования туберкулезом при atopических заболеваниях и у часто болеющих детей», открыв новое научное направление во фтизиатрии и педиатрии. С 2009 г. работает в должности профессора кафедры, в 2011 г. ей присвоено звание профессора. С февраля 2015 г. назначена заведующей кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ Минздрава России.

Елена Александровна занимается педагогической и методической работой, читает лекции и ведет практические занятия на 4-м и 6-м курсах лечебного факультета, 5-м курсе педиатрического, 4-м курсе стоматологического, 6-м курсе медико-профилактического факультетов. Под руководством Е. А. Бородулиной написаны и изданы 16 пособий для студентов и врачей, из которых 13 утверждено в УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России, учебник «Фтизиатрия» (издательство «Академия», г. Москва), который выдержал два издания.

Научные интересы Елены Александровны в настоящее время направлены на актуальные направления и поиск новых решений проблем с учетом последних достижений фтизиатрии и пульмонологии. Она разработала и запатентовала методику постановки кожной пробы для диагностики туберкулезной инфекции «прик-тест». В рамках реализации ФЗ № 217 при участии профессора Е. А. Бородулиной создано малое научное предприятие. Проект, возглавляемый Е. А. Бородулиной, имеет важное социальное значение, так как пред-

назначен для выявления туберкулеза, проведения скрининговых исследований на туберкулез среди детей, больных ВИЧ-инфекцией и диагностике аллергических заболеваний. Разработанное ее коллективом медицинское изделие отмечено золотой медалью на выставке «Новое время» (Украина, 2010 г.), медалью Ассоциации изобретателей и производителей (A.I.F.F.) на выставках «Лепин» (Франция, 2011 г.), «Медика» (Дюссельдорф, 2012).

С ее участием впервые в Самарской области в курируемом ею пульмонологическом центре внедрена неинвазивная вентиляция легких, разработаны и запатентованы два вида масок для ингаляционной доставки препаратов при НВЛ у больных с заболеваниями легких.

Е. А. Бородулина является автором более 200 опубликованных научных работ, из которых 68 – в центральной печати, 8 – за рубежом. Автор 5 монографий: «Инфильтративный туберкулез и внебольничная пневмония у лиц молодого возраста» (2009 г.); «Факторы риска инфицирования детей микобактериями туберкулеза» (2009 г.); «Диагностика инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с атопическим дерматитом» (2012 г.); «Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей» (2015 г.). Имеет 22 патента на полезную модель и изобретение. Под ее руководством защищено 10 кандидатских диссертаций.

Е. А. Бородулина высококвалифицированный специалист, имеет сертификаты и высшие категории по специальностям «Фтизиатрия» и «Пульмонология», является консультантом внелегочного отделения областного противотуберкулезного диспансера, городского пульмонологического центра ГБ № 4 г. Самары. Большое внимание профессор Е. А. Бородулина уделяет обучению врачебных кадров на курсах последипломного образования, ею подготовлены сотни врачей фтизиатров, пульмонологов, врачей общей практики, педиатров и узких специалистов.

Елена Александровна Бородулина – целеустремленный ученый, квалифицированный педагог и клиницист, гуманный, трудолюбивый, добросовестный и доброжелательный человек, пользуется заслуженным уважением в коллективе кафедры и сотрудников университета, среди студентов, практических врачей, учеников, пациентов.

Она не просто воспринимает действительность, но и пытается изменить мир к лучшему. Она организовала вокруг себя коллектив единомышленников, активно участвует в жизни вуза, помогает молодым ученым.

Коллеги, друзья, ученики поздравляют Елену Александровну с юбилеем, желают доброго здоровья и успехов во всех начинаниях и делах!

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2015. № 4

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, информа-
ционных технологий и массовых коммуника-
ций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.



ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

НЬЮ  **ТЕРРА**

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина
E-mail: tuberculez@fiot.ru
Корректор Е. Г. Николаева
Оригинал-макет, компьютерная вёрстка
Е. В. Бекишев

Служба рекламы А. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография
ПАРАДИЗ»

Статьи принимаются по адресу:
107564, Москва, Яузская аллея, 2,
ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор
проф. **И. А. ВАСИЛЬЕВА**

Ответственный секретарь
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией
Е. В. ШИШЛО
телефон: (499) 785 91 90

**Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели.**

Все права защищены. Ни одна часть этого изда-
ния не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом без предва-
рительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230

Официальный сайт журнала:
www.tibl-journal.com

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОИЗВОДСТВА ОАО «АКРИХИН»

ИЗОКОМБ®

1 таблетка Изокомб® содержит:

Изониазид	60 мг
Рифампицин	120 мг
Пиразинамид	300 мг
Этамбутола гидрохлорид	225 мг
Пиридоксина гидрохлорид	20 мг



ФТИЗОПИРАМ® B6

1 таблетка Фтизопиром® B6 содержит:

Изониазид	150 мг
Пиразинамид	500 мг
Пиридоксина гидрохлорид	15 мг

ФТИЗОЭТАМ® B6

1 таблетка Фтизоэтам® B6 содержит:

Изониазид	150 мг
Этамбутола гидрохлорид	400 мг
Пиридоксина гидрохлорид	15 мг



NB!

В состав препаратов входит пиридоксина гидрохлорид!
Пиридоксина гидрохлорид – витаминное средство, участвует в обмене веществ, снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервные системы.

- ⊗ Новый механизм действия
- ⊗ Высокая бактерицидная активность
- ⊗ Высокая эффективность при МЛУ/ШЛУ ТБ
- ⊗ Сокращение длительности лечения
- ⊗ Сокращение периодов бактериовыделения*

 **Sirturo™**



Закрываем
проблему
МЛУ
туберкулеза



Generium

123317, г. Москва, ул. Тестовская, 10. Тел. +7 (495) 988-47-94



Фармстандарт

*The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). Geneva, World Health Organization. 2013