

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 94

5
2016

Много – не значит
хорошо.

Протиокомб®

✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИОКОМБА СОПОСТАВИМА
С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ МОНОПРЕПАРАТОВ^{1,3}**

✓ **ПОВЫШАЕТ КОНТРОЛИРУЕМОСТЬ
СО СТОРОНЫ МЕДПЕРСОНАЛА²**

✓ **ПОВЫШАЕТ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ
ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ³**

**! В 4 РАЗА
УМЕНЬШАЕТ
КОЛИЧЕСТВО
ПОТРЕБЛЯЕМЫХ
ТАБЛЕТОК В СУТКИ⁴**



ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

акрихин

Люди заботятся о Людах

ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»
142450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Тел. (495) 702 95 06; факс (495) 702 95 03

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению.

Список литературы:

1. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия национальное руководство/под редакцией Перельмана М.И. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 512.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов//Главврач, 2005. - № 9. - С. 26-33.
3. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джура П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина, 2011. - № 3. - С. 141-148.
4. Данные взяты из инструкций к лекарственным препаратам, соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94
5
2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

БАТЫРОВ Фарит Ахатович
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна
д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич
д.м.н., профессор, ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович
академик РАН, д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

ВЛАСОВ Василий Викторович
д.м.н., профессор, НИУ «Высшая школа экономики», Москва, Россия

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

КРАСНОВ Владимир Александрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич
д.м.н., профессор, ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

ОВСЯНКИНА Елена Сергеевна
д.м.н., профессор,
ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
д.м.н., профессор,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио
директор программы по борьбе с туберкулезом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Женева, Швейцария

СКРЯГИНА Елена Михайловна
д.м.н., ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, НИИ ФП ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет,
Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич
д.м.н., профессор, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань, Россия

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович
д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

ГОЛУБЕВ Дмитрий Николаевич
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

САФАРЯН Марина Давидовна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович
д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М.

Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможность массового скрининга. 5

Оригинальные статьи

Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Древаль П. А., Воробьев А. А., Исаева Ю. Д.

Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. . 18

Батыршина Я. Р., Краснов В. А., Петренко Т. И.

Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов. 28

Бородулина Е. А., Бородулин Б. Е., Вдоушкина Е. С., Бородулина Э. В.

Динамика характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение. 35

Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И.

Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда 42

Корж Е. В., Мирошниченко Д. С.

Сравнительная характеристика туберкулезного плеврита в зависимости от ВИЧ-статуса больных 46

Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В.

Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного 56

Чеченин М. Г., Волков А. М., Кудлай Д. А., Ильина В. Н., Орлова М. Н., Самойлова Л. М., Сучкова И. А.

Распределение микрофлоры в легких как причина и следствие неэффективности антибактериальной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии 62

Клиническое наблюдение

Ждакаев М. С., Ловачева О. В., Перминова И. В., Рейхардт В. В.

Клинический случай излечения больного деструктивным диссеминированным туберкулезом легких с применением клапанной бронхоблокации 74

Информация

Требования к оформлению материалов, направляемых для публикации в журнал «Туберкулёз и болезни лёгких» 80

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

5

2016

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Sergey E. BORISOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Municipal Scientific Practical
Center for Tuberculosis Control by Moscow Health Department, Moscow, Russia

Nikolay I. BRIKO

Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vasily V. VLASOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Higher School of Economics, Moscow, Russia

Leonid I. DVORETSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. KRASNOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Olga V. LOVACHEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Vladimir D. PARSHIN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mario RAVIGLIONE

Director of the Global TB Programme at the World Health Organization (WHO),
Geneva, Switzerland

Elena M. SKRYAGINA

Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific Practical Center
of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Research Institute of Phthiopulmonology
by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School,
Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Atadzhan E. ERGESHOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Petr K. YABLONSKY

Doctor of Medical Sciences, Professor,
St. Petersburg Phthiopulmonology Research Institute, St. Petersburg, Russia

EDITORIAL COUNCIL:

Gennady L. GUREVICH

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Republican Scientific Practical
Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

Ravil Sh. VALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

Dmitry N. GOLUBEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

Marina D. SAFARYAN

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia

Abdulla M. UBAYDULLAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific
Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Ural Phthiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

CONTENTS

Review

Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E. M.

Comparative description of immunological tests for tuberculous infection detection. Mass screening opportunities.....5

Original Articles

Guntupova L. D., Borisov S. E., Dreval P. A., Vorobiev A. A., Isaeva Yu. D.

Pulmonary mycobacterioses: surgical aspects of diagnostics and treatment 18

Batyrshina Ya. R., Krasnov V. A., Petrenko T. I.

Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in patients with high risk of unfavorable outcomes 28

Borodulina E. A., Borodulin B. E., Vdoushkina E. S., Borodulina E. V.

Changes in parameters in the group of patients with concurrent HIV-infection and tuberculosis during 3 year follow-up 35

Stepanova N. A., Streltsova E. N., Galimzyanov Kh. M., Kantemirova B. I.

Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs 42

Korzh E. V., Miroshnichenko D. S.

Comparative characteristics of tuberculous pleurisy depending on HIV status 46

Barmina N. A., Baryshnikova L. A., Shurygin A. A., Reykhardt V. V.

Latent tuberculous infection screening using recombinant tuberculous allergen... 56

Chechenin M. G., Volkov A. M., Kudlay D. A., Ilyina V. N., Orlova M. N., Samoylova L. M., Suchkova I. A.

Distribution of microbial population as a cause and consequence of the anti-bacterial therapy failure of ventilator-associated pneumonia 62

Clinical Case

Zhdakaev M. S., Lovacheva O. V., Perminova I. V., Reykhardt V. V.

Clinical case of cure of the patient suffering from destructive disseminated pulmonary tuberculosis with the use of valve bronchial block 74

Information

Requirements to manuscripts submitted to «Tuberculosis and Lung Diseases» Journal 80

© Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Е. М. БОГОРОДСКАЯ, 2016

УДК 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-5-5-16

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ. ВОЗМОЖНОСТЬ МАССОВОГО СКРИНИНГА

Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Е. М. БОГОРОДСКАЯ

ГБУЗ «Московский городской НПП борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

ГБОУ ДПО «РМАПО», Москва

Цель: оценка эффективности различных иммунологических тестов (туберкулиновые пробы, тесты IGRA и кожные пробы с препаратами, содержащими специфичные для *M. tuberculosis* белки – ESAT-6, CFP10) для выявления туберкулезной инфекции, их чувствительности, специфичности и возможности использования для массового скрининга у детей и подростков.

Материалы. Проанализированы 122 источника российской и иностранной литературы, включая обзоры и метаанализы.

Результаты. Туберкулинодиагностика в условиях массовой вакцинации БЦЖ детей и подростков обладает низкой специфичностью, тесты IGRA обладают высокой специфичностью, но не применимы при массовом скрининге из-за высокой стоимости, внутривенных манипуляций и необходимости оснащенной лаборатории. Кожные пробы с препаратами, содержащими те же белки, что и тесты IGRA, обладают высокой специфичностью, чувствительностью, а также эффективностью при массовом скрининге. Выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений у детей с положительными реакциями на эти пробы значительно выше, чем у лиц с положительными реакциями на пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L.

Ключевые слова: туберкулез, массовый скрининг, туберкулинодиагностика, тесты IGRA, кожные тесты с ESAT-6 и CFP-10.

COMPARATIVE DESCRIPTION OF IMMUNOLOGICAL TESTS FOR TUBERCULOUS INFECTION DETECTION. MASS SCREENING OPPORTUNITIES.

L. V. SLOGOTSKAYA, E. M. BOGORODSKAYA

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Goal: to evaluate efficiency of various immunological tests (tuberculin tests, IGRA tests, skin tests containing proteins specific for *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP10) in the detection of tuberculous infection, their sensitivity, specificity and opportunities to be used for mass screening in children and adolescents.

Materials. 122 Russian and foreign publications have been analyzed including reviews and meta-analyses.

Results. The specificity of tuberculin testing is fairly low due mass BCG vaccination among children and adolescents, IGRA tests possess high specificity but can not be used for mass screening due to high costs, intravenous manipulations and need for the well-equipped laboratory. Skin tests with agents containing the same proteins as IGRA tests are highly specific, sensible and effective for mass screening. Detection rate of tuberculosis and post-tuberculous changes in children with positive reaction to these tests is significantly higher compared to those with positive reactions to Mantoux testing with 2 TU PPD-L.

Key words: tuberculosis, mass screening, tuberculin diagnostics, IGRA tests, skin tests with ESAT-6 and CFP-10.

Более 100 лет используют метод туберкулинодиагностики как способ выявления туберкулезной инфекции, однако он отличается чрезвычайно низкой специфичностью из-за большого числа ложноположительных реакций в результате вакцинации БЦЖ [1, 2, 55, 67, 71, 89, 104, 105], сенсibilизации нетуберкулезными микобактериями [55, 89, 100, 108].

Специфичность туберкулиновой пробы

По данным А. Ф. Мейснер и др. [17, 18], в Москве с 2000 по 2006 г. не более 1% от туберкулиноположительных детей и подростков были взяты на диспансерное наблюдение в группы риска по результатам пробы Манту. Авторы посчитали, что специфичность пробы составила 41,7% у детей и 22,2% – у подростков. Такая же ситуация наблюдалась и в последующие годы. Так, в 2013 г. обследо-

вано с помощью пробы Манту 1 420 084 человека данного контингента. Положительные реакции наблюдались у 71% обследованных, при этом в группу риска (VI группа диспансерного учета) был взят всего 1,0% от туберкулиноположительных лиц, что свидетельствует о низкой специфичности пробы Манту [6, 7, 35]. В Саратовской области на учет в VI группу диспансерного учета берут 1,5% от обследованных по пробе Манту [10]. Специфичность пробы, по данным авторов из Санкт-Петербурга, составила всего 8,3 [24] и 23% [37].

В мире используется в основном 3 вида туберкулина: датский PPDRT23 (в большинстве стран), американский PPD-S и российский PPD-L. Несмотря на то что первые два изготовлены идентично из одного штамма микобактерий (*humanus*), 2 ТЕ PPDRT23 эквивалентны 5 ТЕ PPD-S [56]. Российский туберкулин PPD-L изготовлен из 2 штаммов

(humanus и bovis), сопоставление его с другими туберкулинами никогда не проводили. В первых двух туберкулинах определены 3 границы положительных результатов в зависимости от группы риска и наличия вакцинации. Так, в инструкции к датскому туберкулину папула 15 мм – граница положительного результата у вакцинированных детей, более 10 мм – у детей в возрасте до 5 лет, не вакцинированных БЦЖ. Положительный результат пробы Манту на 5 ТЕ PPD-S регистрируется при папуле более 10 мм.

Ряд авторов считают ошибочной практику ревакцинации БЦЖ на основании отсутствия туберкулиновой реакции, поскольку это не означает отсутствие иммунологической памяти [58, 65, 93, 110].

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы зависят от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при папуле более 5 мм специфичность пробы Манту с 2 ТЕ PPDRT23 составляет 64,5% [24], и даже при таком низком пороге остаются невыявленными инфицированные микобактериями туберкулеза (МБТ) лица. По данным Aissa K. (2008) [43], при папуле 10 мм у невакцинированных и 15 мм у вакцинированных лиц специфичность пробы составила всего 34% [59]. Имеется мнение, что у вакцинированных лиц из-за низкой специфичности пробы Манту ее не рекомендуется проводить [97].

Чувствительность туберкулиновой пробы также зависит от выбранной границы положительного результата. В России искусственно завышена чувствительность пробы Манту за счет того, что положительным результатом считается папула 5 мм. В результате специфичность резко снижена, но и чувствительность далека от 100%. По данным Л. В. Поддубной и др. (2015) [23], у детей с осложненным течением туберкулеза чувствительность пробы Манту составила 77%.

В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [87].

По данным Diel R. et al. (2009), чувствительность пробы Манту при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при папуле более 10 мм составляла 72%, а при размере папулы более 15 мм – только 39,7% [59].

Прогностическая значимость иммунологических тестов

Связь между положительными реакциями на туберкулин и риском развития активного туберкулеза исследовали с участием невакцинированных лиц, в противном случае вакцинация БЦЖ оказала бы влияние на результаты [86, 88, 106, 107, 116].

Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом, проведенный M. Rangaka et al. (2012), указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической значимостью для оценки риска развития туберкулеза [99].

Учитывая глубокие изменения в эпидемиологии микобактериальных инфекций, произошедшие во многих странах за последние десятилетия, для разработки практических рекомендаций по интерпретации туберкулиновых проб необходима свежая информация о туберкулиновых реакциях у населения [51].

Открытие антигенов ESAT-6, CFP-10, специфичных для *Mycobacterium tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на измерении продуцирования гамма-интерферона (ИИФ-γ) Т-лимфоцитами крови в ответ на стимуляцию этими антигенами. Эти тесты, названные IGRA (Interferon-gamma release assay), показали почти 100%-ную специфичность, поскольку тесты не реагируют на вакцинацию БЦЖ [61, 64, 87, 91, 96].

Появление новых тестов IGRA переломило ситуацию в определении туберкулезной инфекции. В качестве антигенов в них используются белки, которые секретируются только вирулентными микобактериями и только в процессе деления. Поскольку ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [44, 62, 114], иммунный ответ на эти антигены соответствует наличию активной туберкулезной инфекции [49, 60, 63, 80, 85, 91].

Тесты IGRA обладают, помимо высокой специфичности, и высокой чувствительностью [45-47, 52, 53, 77, 78, 83, 92].

У тестов IGRA отмечается высокая прогностическая значимость в оценке вероятности развития заболевания [61, 63, 70, 91].

По многочисленным исследованиям, которые сравнивали прогностическое значение развития туберкулеза при положительных результатах туберкулиновой пробы Манту и тестов IGRA, как правило, высокие показатели продукции ИИФ-γ в тестах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [57, 58, 69, 72, 79, 90, 105].

Вероятность прогрессирования туберкулеза при положительных результатах этих тестов варьирует от 8,0 до 15,0%, превышая соответствующую прогностическую значимость пробы Манту (3,0%) [61, 79]. При конверсии результатов этих тестов риск развития туберкулеза из ЛТИ увеличивается в 8,5 раза [82].

Прогностическая ценность положительной пробы Манту, по данным А. Ф. Мейснер и др. (2008) [18], у детей Москвы в 2000-2006 гг. составила 0,01%. Авторы утверждают, что «истинной ценностью метода туберкулинодиагностики у детей 0-14 лет в условиях Москвы является возможность исключить туберкулез при отрицательной реакции на туберкулин и как следствие – обоснованный отбор контингентов для профилактики вакциной БЦЖ».

По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия (ПТ) у лиц с ЛТИ существенно уменьшает риск развития у них активного процесса [42, 45, 83].

До появления тестов IGRA и кожного теста с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР;

препарат диаскинтест) при решении вопроса о ПТ лиц с ЛТИ ранее использовали результаты туберкулиновой пробы Манту. И в итоге ПТ нередко назначали лицам, не инфицированным *M. tuberculosis*, а вакцинированным БЦЖ или инфицированным нетуберкулезными микобактериями.

Многие исследователи считают, что положительные тесты IGRA являются основанием для ПТ [75, 84] без повышения риска развития туберкулеза в случае, когда игнорируются положительная проба Манту и отрицательный тест IGRA.

Установлено, что среди лиц, имеющих семейный контакт с больными туберкулезом, заболевают лица с положительным тестом IGRA [60]. Частота развития туберкулеза у контактов была многократно выше у лиц с положительными, чем отрицательными результатами IGRA [122].

Опираясь на данные новых высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [8, 35, 54, 81, 102].

Сопоставление иммунологических тестов

Сопоставление результатов тестов IGRA и туберкулинодиагностики, проведенное рядом зарубежных исследователей, показало, что если принять за границу положительной реакции пробы Манту размер папулы ≥ 15 мм, то совпадение тестов приближается к 90% [113], а при более низких границах – совпадение менее 30% [59, 98, 109, 113].

Кожный тест с АТР, представляющим собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, является аналогом теста IGRA. Стоимость 1 дозы АТР составляет 94 руб. (менее 1,5 евро), в то время как стоимость только расходных материалов на одно исследование QuantiFERON – 40 евро. Проба с АТР может применяться в массовом скрининге. Отличие ее от тестов IGRA в том, что она более чувствительна, поскольку тесты IGRA определяют *in vitro* только образование ИФН- γ циркулирующими Т-клетками, а в кожных пробах задействованы CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, а также цитокины: ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ФНО- β и др. [73, 74, 91, 95, 101].

Российский тест с АТР (препарат диаскинтест) показал высокую чувствительность (более 95%) при сплошном обследовании больных, выявленных в Москве в 2012-2014 гг. [34, 35], а также в других регионах страны: в Новосибирской [23], Рязанской областях [11, 12], Санкт-Петербурге [14] и др. Отрицательные реакции как на АТР, так и на пробу Манту при туберкулезе встречаются в раннем детском возрасте из-за несформированного иммунитета, при осложнениях БЦЖ (оститах), ВИЧ-инфекции [34, 35].

Тест с АТР показал высокую специфичность – 100% отрицательных результатов у 226 детей, вакцинированных БЦЖ [26].

Благодаря высокой специфичности тест показал высокую эффективность при проведении скрининговых исследований. Так, по данным Л. В. Слогодской и др. [35], в 2013 г. проба с АТР была проведена у 131 000 детей г. Москвы, при этом выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР составила 5,0% обследованных, столько же (5%) выявлены с посттуберкулезными изменениями (ША группа), в то время как выявляемость туберкулеза среди туберкулиноположительных детей была в 40 раз меньше – 0,13%, что свидетельствует о высокой специфичности пробы с АТР. Аналогичные данные получены в других регионах России в 2015 г. [16]. В Ставропольском крае у лиц с положительной реакцией на АТР активный туберкулез был выявлен в 11-14% случаев [20]. В Рязанской области среди детей с положительными реакциями на АТР лица с посттуберкулезными изменениями выявлены в 12,4% случаев. Все ранее наблюдались в противотуберкулезных диспансерах в группах риска по пробе Манту, но были выявлены только после обнаружения положительной реакции на АТР и проведения компьютерной томографии (КТ). После этого они были взяты на учет в ША группу диспансерного учета [12]. При скрининге в Пермской области среди лиц с положительной реакцией на АТР у 1,2% выявлен активный туберкулез, 2,8% взяты на учет в ША группу, из них большинство (72%) ранее наблюдались в диспансере в связи с изменением чувствительности на пробу Манту и у них не были выявлены локальные изменения [4]. В Нижегородской области туберкулез выявлен у 1,4% от числа положительно реагирующих на пробу с АТР, посттуберкулезные изменения – у 9,0%, в то время как по пробе Манту выявление туберкулеза составило всего 0,006% от обследованных и 0,007% от имеющих положительную реакцию на пробу Манту [36]. В Ярославской области, по данным Л. А. Васильевой (2016), среди направленных к фтизиатру по пробе Манту только 18,2% детей и подростков требовали обследования, а из них лишь у 13-14% установлена ЛТИ. В то время как по результатам пробы с АТР требовали консультации фтизиатра 0,8% дошкольников и 1,57% подростков [16].

В первые годы внедрения пробы с АТР в Москве показатель заболеваемости детей и подростков резко увеличился за счет изменения подхода к выявлению, а в дальнейшем – стал снижаться [6, 7].

Применение КТ у детей с положительной реакцией на пробу с АТР привело к росту выявления «малых процессов» заболевания (которые визуализируются только при КТ). В Москве их доля среди впервые выявленных больных детей 0-14 лет увеличилась с 60% (2008-2009 гг.) до 90% (2010-2012 гг.). Доля детей, выявленных при периодических осмотрах, выросла с 70-75 до 82-90% соответственно [6]. Аналогичные результаты получены и в других регионах России [2, 4, 12].

Для сравнения – за период 2000-2006 гг. методом туберкулинодиагностики в Москве было выявлено только 53,7% заболевших детей и 14% подростков, при этом рассчитанная эффективность туберкулинодиагностики составила 0,003% у детей и 0,002% – у подростков [18].

В Российской Федерации в группе из 42 субъектов, где уже была внедрена проба с АТР, в 2010-2011 гг. произошел рост суммарного числа впервые выявленных больных на 28,2%, а на остальных территориях зафиксировано снижение на 7% ($p < 0,01$) [38].

Проведенные сопоставления пробы с АТР и тестов IGRA (QuantiFERONG-IT) показали их совпадение более чем в 90% случаев [15, 27, 28]. Случаи несовпадения заключались в том, что был отрицательный кожный тест с АТР, а данные теста IGRA находились на границе положительных и отрицательных результатов [27, 28]. Многие западные ученые считают, что границы тестов IGRA требуют корректировки [112].

Российский тест с АТР отличается тем, что не имеет количественного выражения – папула любого размера расценивается как положительный результат.

В Дании создан аналогичный российскому кожный тест с препаратом С-Тб из тех же 2 белков ESAT-6, CFP-10, но только в смеси 1 : 1, в отличие от российского. Проведенные клинические испытания у 151 здорового, вакцинированного БЦЖ добровольца показали его специфичность 99,7%. При этом специфичность туберкулина PPD RT23 была 63%. При кожной пробе с дозой 0,1 мг препарата С-Тб сравнение с тестом IGRA (QuantiFERONG-IT) показало совпадающие результаты у больных туберкулезом в 82% случаев [41].

Чувствительность датского теста с препаратом С-Тб у больных туберкулезом соответствовала 1 ТЕ датского туберкулина PPDRT23.

Проба с препаратом диаскинтест имеет более высокую чувствительность, потому что используется доза в 2 раза выше – 0,2 мкг (у датского – 0,1 мкг).

Доклинические и клинические исследования

Доклинические и клинические исследования пробы с препаратом диаскинтест, проводимые с разными его дозами, показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, это и объяснило выбор последней для клинической практики [9, 26].

Исследования, проводимые у животных, дают возможность получить объективную информацию о чувствительности и специфичности кожных тестов путем проверки патоморфологического материала. S. Flores-Villalva et al. [66] показали эффективность использования кожного теста с двумя белками ESAT-6 и CFP-10 у коров. Показана его 100%-ная специфичность. Чувствительность была

выше, чем у туберкулинового теста. Иммунный ответ иммунокомпетентных клеток на ESAT-6 тесно коррелирует с размножением бактерий и развитием патологии [62, 111, 114].

Так, по данным И. В. Бочаровой и А. В. Демина (2011) [9], проводивших на морских свинках исследование препарата диаскинтест, получена зависимость выраженности реакции от дозы инфицирования животных и наличия предшествующей вакцинации. Показано, что у животных, не вакцинированных BCG и инфицированных вирулентным штаммом микобактерий, сначала (на 3-й нед.) появляется ответная реакция на диаскинтест, а позже – на туберкулин (2 ТЕ PPD-L).

У вакцинированных BCG животных последовательно другая. Так, по данным К. Weldingh, P. Andersen (2008) [117], ответная реакция на датский препарат С-Тб с этими же белками (ESAT-6 и CFP-10), что и у диаскинтеста, сначала появляется реакция на туберкулин, а потом на С-Тб. Авторы изучали до момента начала развития клиники болезни и до гибели животных кожные реакции на ESAT-6 и CFP-10 и на туберкулин (PPD) у морских свинок, привитых и не привитых BCG, и зараженных *Mycobacterium tuberculosis*. Промонстрирована отрицательная корреляция между размером кожной папулы и временем начала развития клиники заболевания: больший размер кожной папулы коррелировал с более коротким временем выживания животных после кожного теста, в то время как меньший размер реакции кожи коррелировал с более длительным временем выживания ($r = -0,6$ и $p < 0,0001$). Никакой корреляции не найдено при использовании туберкулина PPD. Эти данные позволили авторам считать, что получен прогностический кожный тест, который может идентифицировать лиц, имеющих самый высокий риск развития активного туберкулеза в ближайшем будущем.

Морские свинки очень восприимчивы к туберкулезу, но прививка BCG до инфицирования МБТ может задержать начало болезни на 6-7 нед. На 7-й и 13-й нед. после заражения число бактерий в легких животных, привитых BCG, в 20-30 раз меньше, чем у непривитых. Среднее время выживания для непривитой группы составляло 21 нед. по сравнению с 36,5 нед. для привитых животных, графики выживания для непривитых и привитых животных значительно отличались ($p = 0,0068$). Эксперимент показал, что у невакцинированных животных развилась кожная реакция на ESAT-6/CFP-10 вскоре после инфицирования и оставалась положительной все время прогрессирования болезни. Напротив, вакцинированные животные первоначально сопротивлялись развитию болезни, однако через 20 нед. после инфицирования развилась положительная кожная реакция и продолжала увеличиваться до момента гибели. Что важно, у привитых животных реакция на туберкулин была положительной уже

на 4-й нед. после инфицирования [117]. Этот эксперимент подтвердил результаты многочисленных исследований о том, что прививка BCG приводит к значительной отсрочке начала клинических проявлений болезни и продлевает срок выживания после инфицирования [94, 120].

Эти экспериментальные данные согласуются с полученными Л. В. Слоговой (2011) в клинике – у вакцинированных детей реакция на пробу с диаскинтестом появляется позже, чем на туберкулин, это объясняется тем, что вакцинация препятствует усиленной репликации микобактерий и сдерживает развитие туберкулезной инфекции. Если ребенок находится в постоянном контакте с бактериовыделителем, такой защиты становится недостаточно и появляется положительная реакция на пробу с АТР, что свидетельствует о прогрессировании инфекции [26, 31].

Оппоненты этой точки зрения (М. В. Шилова, 2014; Н. Н. Кисличкин и др., 2014) [13, 39] эти данные расценивают не как положительные качества пробы с АТР, четко указывающие на прогрессирование инфекции, а как «опоздание» и пропуск патологии. При этом приводятся ссылки на те же работы Л. В. Слоговой (2011) [26, 31]. Авторами в результате повторной постановки пробы с АТР у лиц с впервые выявленной положительной пробой Манту и отрицательной на АТР отмечено, что спустя 3 мес. у ряда лиц (из контакта с больными туберкулезом) появилась положительная проба на АТР. Но это не означает, что она появилась именно через 3 мес. – нельзя повторять пробу каждый месяц, это недопустимо по этическим соображениям. И. Л. Волчкова и др. (2015) [10] повторили пробы с АТР через 2 мес. у лиц VIA группы (с выражением туберкулиновой пробы и отрицательной пробой на АТР), и у 48% этих лиц появились положительные реакции.

Согласно данным многочисленных международных исследований, после инфицирования только у 5% разовьется туберкулез в ближайшие годы. В большинстве случаев организм ребенка справится с инфекцией и, как показали наши исследования, реакция на АТР останется отрицательной. Появление же положительной реакции на АТР указывает на развитие инфекции. В этом случае необходимо дополнительное обследование ребенка с помощью КТ и в случае отсутствия локальных проявлений – назначение превентивной химиотерапии.

Метаанализ публикаций на английском языке за 2004-2013 гг., проведенный М. Lamberti (2015) [76], показал, что большинство национальных руководств рекомендуют IGRA в качестве теста для диагностики туберкулезной инфекции, только ВОЗ не рекомендует эти тесты для стран с низкими доходами, так как они затратны. Отбор на ПТ проводится по результатам тестов IGRA. Большой обзор литературы и метаанализ, проведенный М. Rangaka et al. (2012) [99], показали, что благодаря примене-

нию тестов IGRA значительно снижается число лиц, подлежащих ПТ при ЛТИ.

В Москве с 2010 г., согласно методическим рекомендациям [22], ПТ в группах риска проводится лицам с положительной пробой с АТР. При этом заболеваемость в группах риска не увеличивается, а снижается. Так, в Москве в 2013 по сравнению с 2012 г. отмечено следующее снижение: у детей с выражением пробы Манту – со 108,3 до 32,8 на 100 тыс. контингента группы, у лиц с гиперергией – с 792,9 до 172,2, у лиц с усилением реакции – со 185,7 до 44,0 соответственно. Заболеваемость лиц из контактных с больными туберкулезом бактериовыделителями (IV группа) снизилась с 1 051,4 до 185,7 соответственно [35].

В 2006 г., когда превентивную химиотерапию проводили всем детям, наблюдаемым в VI группе, заболеваемость детей на 100 тыс. контингентов этой группы в Москве составляла 7 692 (заболело 4 детей из 52) [18]. Л. А. Барышникова и др. (2009) [5] отмечают, что в эти же годы среди заболевших детей и подростков 44,1% ранее получали ПТ, наблюдаясь в группах риска, но это оказалось неэффективным.

В Саратовской области детям, наблюдавшимся в VI группе диспансерного учета, у которых была положительная проба с АТР, провели ПТ, а с отрицательными пробами – не проводили, среди последних никто не заболел [10].

В целом в Российской Федерации в 2012-2013 гг. произошли снижение заболеваемости туберкулезом в VIA и VIB группах и рост в VIB группе диспансерного учета. Несмотря на наибольшее снижение показаний к ПТ в VIA группе (38,5%) и VIB (60,3%), именно в них произошло снижение заболеваемости, а в VIB группе, где показания к ПТ снизились меньше всего (67,6%), произошел рост [38].

Что касается лиц, выявленных с посттуберкулезными изменениями (IIIА группа диспансерного учета), то в настоящее время почти все они выявляются по результатам пробы с АТР (у 98% положительные пробы), поскольку им проводится КТ и выявляются мельчайшие кальцинаты, которые ранее не определялись [4, 6, 12, 35].

В целом в Российской Федерации рост числа детей в IIIА группе диспансерного учета в 2010-2011 гг. определялся увеличением регистрации таких случаев в 10-15 субъектах РФ. В группе субъектов РФ, где более чем у 30% впервые выявленных детей при диагностике туберкулеза была использована проба с АТР, в 2010-2011 гг. произошел рост суммарного числа взятых в IIIА группе диспансерного учета на 58,1%, а в тех субъектах, где менее чем у 30%, – только на 13,9% ($p < 0,01$) [38].

Однако рост доли детей, взятых в IIIА группу диспансерного учета, по отношению ко всем впервые выявленным детям в целом по России отмечался и ранее – с 2001 по 2007 г. [19].

Согласно рекомендациям NICE clinical guideline (2011) и консенсуса TBNET [83] вакцинированным

детям для выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проведение тестов IGRA.

Обзор публикаций по иммунологическим тестам [81] указывает, что для ЛТИ тесты IGRA хорошо коррелируют с наличием контакта с туберкулезом и отмечается снижение числа детей, которые проходят профилактическое лечение в связи с ложноположительной кожной пробой Манту. Положительные результаты IGRA могут быть использованы в качестве доказательства туберкулезной инфекции у детей.

По данным Л. В. Слогоцкой и др. (2011) [30-32], Л. В. Поддубной (2015) [23], у детей с ЛТИ положительная реакция на пробу с АТР прямо коррелировала с наличием контакта с больным-бактериовыделителем, в отличие от контакта без бактериовыделения или детей из здорового окружения.

На заседании профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте-фтизиатре Минздрава России В. А. Аксеновой (01 апреля 2016 г.) [16] были проанализированы данные, предоставленные из 20 субъектов, о сравнительном анализе результатов проб Манту с 2 ТЕ PPD-L и проб с АТР (0,2 мкг) в скрининговом обследовании. По представленным данным, результаты скрининга при помощи пробы Манту потребовали проведения дополнительных диагностических мероприятий более чем в 30 раз чаще по сравнению с методикой скрининга при помощи АТР.

Проведено сравнение результатов пробы Манту и пробы с АТР у всех впервые выявленных больных активным туберкулезом детей и подростков в 2013-2014 гг. Совпадение результатов отмечено в 95,5% случаев. Положительные реакции на оба теста совпали в 93,5% случаев, отрицательные – в 2,0% случаев [16].

Выводы

1. Низкая специфичность туберкулинодиагностики в условиях тотальной вакцинации БЦЖ детского населения приводит к тому, что только 10-15% детей и подростков с положительной реакцией на пробу Манту обследуют в противотуберкулезном диспансере и только 1% – берут на учет в группы риска. Это приводит к тому, что в противотуберкулезном диспансере проводят обследование лиц, которые в этом не нуждаются, а, с другой стороны, остаются случаи невыявленного туберкулеза среди тех 90% детей и подростков с положительной реакцией на пробу Манту, которые не попали к фтизиатру.

2. Новые тесты IGRA обладают высокой специфичностью, т. е. не дают ложноположительных реакций при выявлении туберкулезной инфекции. Препарат АТР создан для проведения кожных проб, имеет те же белки, что и тесты IGRA. При высокой согласованности их результатов тесты IGRA отличаются рядом недостатков – они дороги, для их про-

ведения требуются оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. Границы положительного результата определены неточно, требуется их пересмотр. В развитых странах эти тесты используют для выявления ЛТИ в группах риска. Скрининга населения из-за вышеперечисленных проблем не проводят.

В России скрининг туберкулезной инфекции проводят с помощью кожной пробы с препаратом АТР, которая продемонстрировала высокую эффективность. Так, выявляемость туберкулеза по этой пробе в десятки раз выше, чем при пробе Манту.

Проведение ПТ только лицам с высоким риском развития заболевания (с положительным тестом IGRA или пробы с АТР) повышает эффективность этой терапии, исключает ее необоснованное проведение. Учитывая токсичность химиотерапии и длительность (более 3 мес.), это немаловажный аргумент.

3. Чувствительность кожной пробы с АТР и тестов IGRA у детей, больных туберкулезом, выше 95%. Отрицательные реакции отмечаются у детей, у которых туберкулез выявлен в раннем возрасте – в первые месяцы жизни и при осложнениях вакцинации БЦЖ (оститах). У детей раннего возраста и проба Манту отрицательная из-за несформированного иммунитета. Отрицательная анергия при тяжелом течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции проявляется при постановке всех иммунологических тестов – и тестов IGRA, и АТР, и пробы Манту. Это связано с тем, что при тяжелом течении туберкулеза отмечается снижение клеточного иммунитета. Высокая чувствительность теста с АТР дает основание считать, что практически все случаи туберкулеза и ЛТИ с высоким риском развития заболевания будут выявлены. Тяжелые случаи заболевания, сопровождающиеся анергией, которая выражается отрицательной реакцией на все иммунологические пробы, имеют выраженную клиническую и рентгенологическую картину, поэтому эти случаи будут выявлены при клиническом и рентгенологическом обследовании.

4. Проба Манту остается незаменимой в период наблюдения за эффективностью вакцинации БЦЖ в первые годы жизни ребенка и отбора лиц на ревакцинацию в 7-летнем возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей в России // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 6-14.
2. Аксенова В. А., Барышников Л. А., Клевню Н. И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Ч. 2., гл. 1. – Изд. второе, переработанное и дополненное, под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: Шико, 2011. – С.134-152.
3. Александрова Е. А., Морозова Т. И. Туберкулез у детей раннего возраста, проживающих в очагах с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. – 2015. – № 5. – С. 26-27.

4. Бармина Н. А., Барышникова Л. А. и др. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
5. Барышникова Л. А., Аксенова В. А., Федорин И. М. Особенности туберкулеза у детей и подростков, получавших ранее химиопрофилактику // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 30-33.
6. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Пучков К. Г. и др. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 16-23.
7. Богородская Е. М., Севостьянова Т. А., Сенчихина О. Ю. и др. Туберкулез у детей и подростков / В кн.: Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу 2012 г. – М.: МНПЦБТ, 2013. – С. 64-78.
8. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодкая Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
9. Бочарова И. В., Демин А. В. Доклинические исследования специфической активности препарата «Диаскинтест» // В кн.: Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Ч. 1., гл. 7. – Изд. второе, переработанное и дополненное, под ред. акад. РАН и РАМН М. А. Пальцева. – М.: Шико, 2011. – С. 114-125.
10. Волчкова И. Л., Казимирова Н. Е., Панкратова Л. Э. Использование пробы с диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией // Туб. – 2015. – № 5. – С. 64-65.
11. Долженко Е. Н. Использование аллерегена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туб. – 2013. – № 6. – С. 28-29.
12. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллерегена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
13. Кисличкин Н. Н., Фурс С. М., Красильников И. В. и др. Диагностика туберкулеза. Туберкулин или диаскинтест – что выбрать? // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2014. – № 5. – С. 50-55.
14. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Овчинникова Ю. Э. и др. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. – 2013. – № 6. – С. 49-50.
15. Лозовская М. Э., Белушков В. Б., Новик Г. А. и др. Диагностика туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями на основе иммуоаллергических тестов // Туб. – 2015. – № 7. – С. 84-85.
16. Материалы Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре Минздрава России <http://www.humanhealth.ru/>
17. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Выявление туберкулеза у подростков в Москве // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 40-45.
18. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
19. Михайлова Ю. В., Сон И. М., Скачкова Е. И. и др. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 5-10.
20. Моисеева Н. Н., Одинец В. С. Опыт применения кожной пробы с диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
21. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста*) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туб. – № 1. – 2010. – С. 16-19.
22. Овсянкина Е. С., Слогодкая Л. В., Губкина М. Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест*) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях // Метод. реком. – М.: МНПЦБТ, 2010. – 29 с.
23. Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Степченко И. М. и др. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туб. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
24. Сапожникова Н. В., Истомина Е. В., Старшинова А. А. и др. Выявление латентной туберкулезной инфекции среди групп риска по развитию туберкулеза // Туб. – 2015. – № 7. – С. 123.
25. Слогодкая Л. В. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность // Туб. – 2013. – № 5. – С. 39-46.
26. Слогодкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
27. Слогодкая Л. В., Иванова Д. А., Кочетков Я. А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туб. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
28. Слогодкая Л. В., Иванова Д. А., Сенчихина О. Ю. и др. Сравнительное исследование результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторного теста QuantiFERON-GIT у детей и подростков с туберкулезной инфекцией // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 45-50.
29. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
30. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // Вопр. совр. педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 8-13.
31. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Кочетков Я. А. и др. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2011. – С. 20-24.
32. Слогодкая Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туб. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
33. Слогодкая Л. В., Овсянкина Е. С., Кочетков Я. А. и др. Инфицированность туберкулезом детей и подростков – взгляд через столетие // Туб. – 2011. – № 3. – С. 21-28.
34. Слогодкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок CFP10-ESAT6, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве // Туб. и соц. значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 37-44.
35. Слогодкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В. и др. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатр. фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
36. Сотнева И. Б., Павлушин А. В. Использование пробы с диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туб. – 2015. – № 6. – С. 173.
37. Старшинова А. А., Корнева Н. В., Ананьев С. М. и др. Сравнение диагностической значимости иммунологических тестов (T-SPOT.TB и пробы Манту с 2 ТЕ) в диагностике латентной туберкулезной инфекции у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом // Туб. – 2015. – № 7. – С. 133-134.
38. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 311 с.
39. Шилова М. В. Актуальные аспекты заболеваемости туберкулезом у детей // Мед. вестник. – 2014. – № 8 (657). – С. 13.
40. Aagaard C., Govaerts M., Meikle V. et al. Optimizing antigen cocktails for detection of *Mycobacterium bovis* in herds with different prevalences of bovine tuberculosis: ESAT6-CFP10 mixture shows optimal sensitivity and specificity // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 4326-4335.
41. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. e64215.
42. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Developm. Immunology. – 2010. – P. 1-17.
43. Aissa K., Madhi F., Ronsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 1041-1047.
44. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
45. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175-182.

46. Andersen P, Munk M, Pollock J. et al. Specific immune – based diagnosis of tuberculosis // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
47. Arend S, Thijsen S, Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.
48. Arend S, van Meijgaarden K, de Boer K. et al. Tuberculin skin testing and *in vitro* T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii* // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 186. – P. 1797-1807.
49. Bakir M, Millington K, Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 11. – P. 777-787.
50. Bergstedt W, Tingskov P, Thierry-Carstensen B. et al. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rDESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. e11277.
51. Berkel G, Cobelens F, de Vries G. et al. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 310-316.
52. Brock I, Munk M, Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5. – P. 462-467.
53. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 65-69.
54. Campainha S, Gomes T, Carvalho A. et al. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients // *Eur. Respir. J.* – 2012.
55. Cauthen G, Snider D, Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, № 6. – P. 1597-1600.
56. Comstock G, Edwards L, Philip R. et al. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23 // *Bull. WHO*. – 1964. – Vol. 31. – P. 161-170.
57. del Corral H, Paris S, Marin D. et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // *PloS One*. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. e8257.
58. Diel R, Goletti D, Ferrara G. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 88-99.
59. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K. et al. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot. TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis // *Chest*. – 2009. – Vol. 135. – P. 1010-1018.
60. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177. – P. 1164-1170.
61. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence – based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, № 4. – P. 952-968.
62. Dietrich J, Aagaard C, Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
63. Doherty T, Demissie A, Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, № 2. – P. 704-706.
64. Ewer K, Deeks J, Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1168-1173.
65. Ferreira A, Ferreira M. de F, Macedo E. et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 289-294.
66. Flores-Villalva S, Suárez-Güemes F, Espitia C. et al. Specificity of the Tuberculin Skin Test Is Modified by Use of a Protein Cocktail Containing ESAT-6 and CFP-10 in Cattle Naturally Infected with *Mycobacterium bovis* // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 797-803.
67. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination // *S. Afr. Med. J.* – 1990. – Vol. 77, № 8. – P. 387-389.
68. Guld J, Waaler H, Sundaresan T. et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies // *Bull. World Health Organ.* – 1968. – Vol. 39, № 5. – P. 829-836.
69. Higuchi K, Harada N, Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – Vol. 88, № 3. – P. 244-248.
70. Hill P, Fox A, Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 273-278.
71. Horowitz H, Luciano B, Kadel J. et al. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guerin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? // *Am. J. Infect. Control.* – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 181-187.
72. Kik S, Franken W, Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1346-1353.
73. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 1898-1906.
74. Lalvani A, Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 264-271.
75. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 69-84.
76. Lamberti M, Uccello R, Monaco M. et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 2. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.occup-med.com/content/10/1/2>
77. Legesse M, Ameni G, Mamo G. et al. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists, Ethiopia, using QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 89.
78. Legesse M, Ameni G, Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 354.
79. Leung C, Yam W, Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease // *AJRCCM*. – 2010. – Vol. 182. – P. 834-840.
80. Lienhardt C, Fielding K, Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN-γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10508.
81. Ling D, Zwerling A, Steingart K. et al. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 9-15.
82. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186, № 10. – P. 1051-1056.
83. Mack U, Migliori G, Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
84. Mazurek G, Jereb J, Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-25.
85. Mazurek G, Weis S, Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 837-845.
86. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitz Gerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167, № 4. – P. 599-602.
87. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
88. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. – New York: Marcel Dekker. Inc. – 2000. – P. 279-322.

89. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I. et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, № 3. – P. 190-198.
90. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204 (suppl. 4). – P. 1120-1129.
91. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
92. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183, № 1. – P. 175-176.
93. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination // *Bull. World Health Organ.* – 1969. – Vol. 41, № 1. – P. 63-73.
94. Olsen A., Williams A., Okkels L. et al. Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72. – P. 6148-6150.
95. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 4130-422.
96. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 177-184.
97. Pollock N., Mc. Adam A., Pai M. et al. Interferon γ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60, № 5. – P. 714-718.
98. Rafiza S., Rampal K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia // *BMC Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 19.
99. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 45-55.
100. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 120, № 1. – P. 59-65.
101. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 709-713.
102. Salinas C., Pascual Erquicia S., Diez R. et al. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection // *Med. Clin. (Barc)*. – 2010.
103. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, № 6. – P. 1456-1463.
104. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol. 7. – P. 578-581.
105. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C. et al. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 142, № 1. – P. 24-28.
106. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis // *Adv. Tuberc. Res.* – 1980. – Vol. 20. – P. 1-63.
107. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // *Bull. Int. Union. Tuberc.* – 1985. – Vol. 60. – P. 117-119.
108. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1979. – Vol. 119, № 4. – P. 587-597.
109. Topić R., Dodig S., Zoričić-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 103-108.
110. Tornell E. Post-examination of BCG-material // *Acta. Tuberc. Scand.* – 1947. – Vol. 21. – P. 241-273.
111. van Pinxteren L., Ravn P., Agger E. et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10 // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2000. – Vol. 7. – P. 155-160.
112. van Zyl-Smit R., Pai M., Peprah K. et al. Within-subject variability and boosting of T cell IFN- γ responses following tuberculin skin testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 49-58.
113. Vinton P., Mhrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 215-221.
114. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.
115. Vordermeier H., Whelan A., Cockle P. et al. Use of synthetic peptides derived from the antigens esat-6 and cfp-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 571-578.
116. Watkins R., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2000. – Vol. 4. – P. 895-903.
117. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 1978.
118. Whelan A., Clifford D., Upadhyay B. et al. Development of a skin test for bovine tuberculosis for differentiating infected from vaccinated animals // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 3176-3181.
119. Whelan A., Hope J., Howard C. et al. Modulation of the bovine delayed-type hypersensitivity responses to defined mycobacterial antigens by a synthetic bacterial lipopeptide // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – P. 6420-6425.
120. Williams A., Hatch G., Clark S. et al. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2005. – Vol. 85. – P. 29-38.
121. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. Policy Statement. – P. 1-61.
122. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON-TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 7. – P. 819-827.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. Tuberculosis among children in Russia. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 6-14. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. *Novye vozmozhnosti skringinga i diagnostiki razlichnykh proyavleniy tuberkuleznoy infektsii u detey i podrostkov v Rossii. V kn.: Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest – novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii.* [New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents. In: Skin test with the use of Diaskintest – new opportunities for tuberculous infection identification]. Part 2, ch. 2, 2nd Edition, ed. by M.A. Platsev, Moscow, Shiko Publ., 2011, pp. 134-152.
3. Aleksandrova E.A., Morozova T.I. Tuberculosis in children of the tender age exposed to drug resistant tuberculosis in the place of their residence *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 26-27. (In Russ.)
4. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A. et al. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups with the use of a new diagnostic test. *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
5. Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Fedorin I.M. Specific manifestations of tuberculosis in children and adolescents after preventing treatment in the past. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 30-33. (In Russ.)
6. Bogorodskaya E.M., Belilovskiy E.M., Puchkov K.G. et al. Tuberculosis incidence in children of the tender age in the city of Moscow and factors influencing on it. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 16-23. (In Russ.)
7. Bogorodskaya E.M., Sevostianova T.A., Senchikhina O.Yu. et al. *Tuberkulez u detey i podrostkov. V kn.: Protivituberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analitichesky obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii 2012g.* [Tuberculosis in children and adolescents. In: Tuberculosis control activities in the city of Moscow. Analytic review of tuberculosis statistic rates used in the Russian Federation in 2012]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2013, pp. 64-78.
8. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tub.*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
9. Bocharova I.V., Demin A.V. *Doklinicheskie issledovaniya spetsificheskoy aktivnosti preparata «Diaskintest».* V kn.: *Kozhnaya proba s preparatom Diaskintest* –

- novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii. [Pre-clinical testing of specific activity of Diaskintest. In: Skin test with the use of Diaskintest – new opportunities for tuberculous infection identification]. Part 1, ch. 7, 2nd Edition, ed. by M.A. Platsev, Moscow, Shiko Publ., 2011, pp. 114-125.
10. Volchkova I.L., Kazimirova N.E., Pankratova L.E. Use of diaskintest for selection of children and adolescents with latent tuberculous infection for preventive treatment *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 64-65. (In Russ.)
 11. Dolzhenko E.N. Use of tuberculous recombinant allergen (Diaskintest) in the detection of active tuberculosis in children. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 28-29. (In Russ.)
 12. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Ryzan Region *Tub.*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
 13. Kislichkin N.N., Furs S.M., Krasilnikov I.V. et al. Diagnostics of tuberculosis. Tuberculin or diaskintest – what one should choose? *Epidemiol. i Infekts. Bolezni*, 2014, no. 5, pp. 50-55. (In Russ.)
 14. Korneva N.V., Starshinova A.A., Ovchinnikova Yu.E. et al. Comparison of results with 2TU Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub.*, 2013, no. 6, pp. 49-50. (In Russ.)
 15. Lozovskaya M.E., Belushkov V.B., Novik G.A. et al. Diagnostics of tuberculosis in children with allergic reactions and diseases basing on the immune-allergic tests. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 84-85. (In Russ.)
 16. *Materialy Profilnoy komissii po spetsialnosti «Ftiziatriya» pri glavnom vneshtatnom detskom spetsialiste ftiziatre Minzdrava Rossii.* [Materials of the Special Commission in Phthisiatry by the Chief Pediatric TB Doctor of the Russian Ministry of Health]. <http://www.humanhealth.ru/>
 17. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Detection of tuberculosis in adolescents in Moscow. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 40-45. (In Russ.)
 18. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
 19. Mikhaylova Yu.V., Son I.M., Skachkova E.I. et al. Tuberculosis prevalence in children and adolescents in the Russian Federation (analysis of official statistic data). *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)
 20. Moiseeva N.N., Odinets V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
 21. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Ershova N.G. et al. The experience of using the skin test (Diaskintest) for respiratory tuberculosis diagnostics in children and adolescent in a TB unit. *Tub.*, no. 1. 2010, pp. 16-19. (In Russ.)
 22. Ovsyankina E.S., Slogotskaya L.V., Gubkina M.F. *Rekomendatsii po primeneniyu kozhnogo proby s preparatom allergen tuberkulezny rekombinantny 0,2 mgk v 0,1 ml rastvor dlya vnutrikozhnogo vvedeniya (Diaskintest) dlya identifikatsii tuberkuleznoy infektsii u detey i dispansernogo nablyudeniya v protivotuberkuleznykh uchrezhdeniyakh. Metod. rekom.* [Recommendations on using skin test with tuberculous recombinant allergen with 0.2 mcg in 0.1 ml if solution for intracutaneous administration (Diaskintest) for tuberculous infection identification in children and dispensary follow-up in TB units. Guidelines]. Moscow, MNPTsBT Publ., 2010, 29 p.
 23. Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Stepchenko I.M. et al. Epidemiological factors and immunological tests when forming tuberculosis risk groups. *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 153-154. (In Russ.)
 24. Sapozhnikova N.V., Istomina E.V., Starshinova A.A. et al. Detection of latent tuberculous infection among groups of the advanced risk of developing tuberculosis. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 123. (In Russ.)
 25. Slogotskaya L.V. Skin immunological tests in tuberculosis – past and present times. *Tub.*, 2013, no. 5, pp. 39-46. (In Russ.)
 26. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodershaschim rekombinantny belok ESAT6 CFP10 v diagnostike, vyavlenii i opredelnii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of ESAT6 CFP10 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
 27. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Kochetkov Ya.A. et al. *Sravnitelnye rezultaty kozhnogo testa s preparatom, sodershaschim rekombinantny belok CFP10ESAT6 i laboratornogo testa QUANTIFERON.* [Comparative results of the skin test with the recombinant protein of CFP10ESAT6 and the laboratory test of QUANTIFERON]. *Tub.*, 2012, no. 10, pp. 27-33. (In Russ.)
 28. Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Senchikhina O.Yu. et al. Comparative study of results of skin testing with tuberculous recombinant allergen and laboratory tests of QuantiFERON-GIT in children and adolescents suffering from tuberculous infection. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 2, pp. 45-50. (In Russ.)
 29. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu. et al. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tub.*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
 30. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Filippov A.V. Efficiency of the new skin test (Diaskintest) when detecting active and latent tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis. *Vopr. Sovr. Pediatrii*, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 8-13. (In Russ.)
 31. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Kochetkov Ya.A. et al. Opportunities of new skin test of Diaskin in diagnostics of tuberculous infection in children. *Voprosy Diagnostiki v Pediatrii*, 2011, pp. 20-24. (In Russ.)
 32. Slogotskaya L.V., Litvinov V.I., Filippov A.V. et al. Susceptibility of new skin test of Diaskintest® in case of tuberculous infection in children and adolescents. *Tub.*, 2010, no. 1, pp. 10-15. (In Russ.)
 33. Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Kochetkov Ya.A. et al. The incidence of tuberculous infection in children and adolescents – view over the century. *Tub.*, 2011, no. 3, pp. 21-28. (In Russ.)
 34. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Bogorodskaya E.M. Susceptibility of the test with tuberculous recombinant allergen containing the protein of CFP10-ESAT6 in new tuberculosis cases among children and adolescents in Moscow. *Tub. i Sots. Znachimye Zabolevaniya*, 2013, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
 35. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V. et al. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatr. Farmakologiya*, 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
 36. Sotneva I.B., Pavlunin A.V. Use of diaskintest for mass screening of children and adolescents in Nizhegorodskaya Region in 2013. *Tub.*, 2015, no. 6, pp. 173. (In Russ.)
 37. Starshinova A.A., Korneva N.V., Ananiev S.M. et al. Comparison of diagnostic value of immunological testing (T-SPOT.TB and Mantoux test with 2 TU) in the diagnostics of latent tuberculosis infection in children with allergy in their medical history. *Tub.*, 2015, no. 7, pp. 133-134. (In Russ.)
 38. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013. 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 311 p.
 39. Shilova M.V. Actual aspects of tuberculosis incidence in children. *Med. Vestn.*, 2014, no. 8 (657), pp. 13. (In Russ.)
 40. Aagaard C., Govaerts M., Meikle V. et al. Optimizing antigen cocktails for detection of *Mycobacterium bovis* in herds with different prevalences of bovine tuberculosis: ESAT6-CFP10 mixture shows optimal sensitivity and specificity. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, pp. 4326-4335.
 41. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. Randomised Clinical Trial Investigating the Specificity of a Novel Skin Test (C-Tb) for Diagnosis of *M. tuberculosis* Infection. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 5, pp. e64215.
 42. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Developm. Immunology*, 2010, pp. 1-17.
 43. Aissa K., Madhi F., Ronsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 177, pp. 1041-1047.
 44. Andersen P., Andersen A., Sorensen A. et al. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 7, pp. 3359-3372.
 45. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? *Trends Mol. Med.*, 2007, vol. 13, no. 5, pp. 175-182.
 46. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune – based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1099-1104.
 47. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 6, pp. 618-627.
 48. Arend S., van Meijgaarden K., de Boer K. et al. Tuberculin skin testing and *in vitro* T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, pp. 1797-1807.
 49. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 11, pp. 777-787.
 50. Bergstedt W., Tingskov P., Thierry-Carstensen B. et al. First-in-Man Open Clinical Trial of a Combined rESAT-6 and rCFP-10 Tuberculosis Specific Skin Test Reagent. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 6, pp. e11277.

51. Berkel G., Cobelens F., de Vries G. et al. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 3, pp. 310-316.
52. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, pp. 462-467.
53. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 65-69.
54. Campainha S., Gomes T., Carvalho A. et al. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients. *Eur. Respir. J.*, 2012.
55. Cauthen G., Snider D., Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, vol. 149, no. 6, pp. 1597-1600.
56. Comstock G., Edwards L., Philip R. et al. A comparison in the United States of America of two tuberculins, PPD-S and RT23. *Bull. WHO*, 1964, vol. 31, pp. 161-170.
57. del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN-gamma response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. e8257.
58. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 88-99.
59. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Comparative Performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot. TB Test in Contact Investigations for Tuberculosis. *Chest*, 2009, vol. 135, pp. 1010-1018.
60. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, vol. 177, pp. 1164-1170.
61. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence – based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968.
62. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 6332-6339.
63. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, vol. 40, no. 2, pp. 704-706.
64. Ewer K., Deeks J., Alvarez L. et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*, 2003, vol. 361, pp. 1168-1173.
65. Ferreira A., Ferreira M. de F., Macedo E. et al. BCG revaccination in school children: evolution of the lesion at the vaccination site between 48 hours and 10 weeks. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2002, vol. 78, no. 4, pp. 289-294.
66. Flores-Villalva S., Suárez-Güemes F., Espitia C. et al. Specificity of the Tuberculin Skin Test Is Modified by Use of a Protein Cocktail Containing ESAT-6 and CFP-10 in Cattle Naturally Infected with *Mycobacterium bovis*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 5, pp. 797-803.
67. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination. *S. Afr. Med. J.*, 1990, vol. 77, no. 8, pp. 387-389.
68. Guld J., Waaler H., Sundaresan T. et al. The duration of BCG-induced tuberculin sensitivity in children, and its irrelevance for revaccination. Results of two 5-year prospective studies. *Bull World Health Organ.*, 1968, vol. 39, no. 5, pp. 829-836.
69. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2008, vol. 88, no. 3, pp. 244-248.
70. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 40, pp. 273-278.
71. Horowitz H., Luciano B., Kadel J. et al. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacille Calmette-Guérin: recent *Mycobacterium tuberculosis* infection or booster effect? *Am. J. Infect. Control*, 1995, vol. 23, no. 3, pp. 181-187.
72. Kik S., Franken W., Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 35, pp. 1346-1353.
73. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*, 2007, vol. 131, pp. 1898-1906.
74. Lalvani A., Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 20, pp. 264-271.
75. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. *Br. Med. Bull.*, 2010, vol. 93, pp. 69-84.
76. Lamberti M., Uccello R., Monaco M. et al. Tuberculin skin test and QuantiFERON test agreement and influencing factors in tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2015, vol. 10, pp. 2. The electronic version of this article is the complete one and can be found online at: <http://www.occup-med.com/content/10/1/2>
77. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists, Ethiopia, using QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, pp. 89.
78. Legesse M., Ameni G., Mamo G. et al. Performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFTGIT) for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection in Afar Pastoralists, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, pp. 354.
79. Leung C., Yam W., Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *AJRCCM*, 2010, vol. 182, pp. 834-840.
80. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN-γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10508.
81. Ling D., Zwerling A., Steingart K. et al. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? *Paediatr. Respir. Rev.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 9-15.
82. Machingaidze S., Verver S., Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, no. 10, pp. 1051-1056.
83. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
84. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Recomm. Rep.*, 2010, vol. 59, pp. 1-25.
85. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, pp. 837-845.
86. Menzies D., Fanning A., Yuan L., Fitz Gerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, vol. 167, no. 4, pp. 599-602.
87. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
88. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis: a comprehensive international approach*. New York, Marcel Dekker, Inc., 2000, pp. 279-322.
89. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I. et al. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann. Intern. Med.*, 1994, vol. 120, no. 3, pp. 190-198.
90. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, suppl. 4, pp. 1120-1129.
91. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-γ-based assay using new antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, pp. 59-64.
92. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 183, no. 1, pp. 175-176.
93. Nyboe J. The immediate effects of BCG revaccination. *Bull World Health Organ.*, 1969, vol. 41, no. 1, pp. 63-73.
94. Olsen A., Williams A., Okkels L. et al. Protective effect of a tuberculosis subunit vaccine based on a fusion of antigen 85B and ESAT-6 in the aerosol guinea pig model. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, pp. 6148-6150.
95. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2006, vol. 6, pp. 4130-422.

96. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infections; an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, pp. 177-184.
97. Pollock N., McAdam A., Pai M. et al. Interferon γ -release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons. *Clin. Chem.*, 2014, vol. 60, no. 5, pp. 714-718.
98. Rafiza S., Rampal K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 11, pp. 19.
99. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, pp. 45-55.
100. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, vol. 120, no. 1, pp. 59-65.
101. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 2004, vol. 140, pp. 709-713.
102. Salinas C., Pascual Erquicia S., Diez R. et al. Three-month course of rifampicin and isoniazid for the treatment of latent tuberculous infection. *Med. Clin. (Barc)*, 2010.
103. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 6, pp. 1456-1463.
104. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1988, vol. 7, pp. 578-581.
105. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C. et al. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, vol. 142, no. 1, pp. 24-28.
106. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv. Tuberc. Res.*, 1980, vol. 20, pp. 1-63.
107. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1985, vol. 60, pp. 117-119.
108. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1979, vol. 119, no. 4, pp. 587-597.
109. Topić R., Dodig S., Zorčić-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection. *Arch. Med. Res.*, 2009, vol. 40, no. 2, pp. 103-108.
110. Tornell E. Post-examination of BCG-material. *Acta. Tuberc. Scand.*, 1947, vol. 21, pp. 241-273.
111. van Pinxteren L., Ravn P., Agger E. et al. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2000, vol. 7, pp. 155-160.
112. van Zyl-Smit R., Pai M., Peprah K. et al. Within-subject variability and boosting of T cell IFN- γ responses following tuberculin skin testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, pp. 49-58.
113. Vinton P., Mhrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect. Control, Hosp. Epidemiol.*, 2009, vol. 30, no. 3, pp. 215-221.
114. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 3026-3032.
115. Vordermeier H., Whelan A., Cockle P. et al. Use of synthetic peptides derived from the antigens esat-6 and cfp-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, pp. 571-578.
116. Watkins R., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2000, vol. 4, pp. 895-903.
117. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 4, pp. 1978.
118. Whelan A., Clifford D., Upadhyay B. et al. Development of a skin test for bovine tuberculosis for differentiating infected from vaccinated animals. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, pp. 3176-3181.
119. Whelan A., Hope J., Howard C. et al. Modulation of the bovine delayed-type hypersensitivity responses to defined mycobacterial antigens by a synthetic bacterial lipopeptide. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 6420-6425.
120. Williams A., Hatch G., Clark S. et al. Evaluation of vaccines in the EU TB Vaccine Cluster using a guinea pig aerosol infection model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2005, vol. 85, pp. 29-38.
121. World Health Organization (2011) Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. *Policy Statement*, pp. 1-61.
122. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON-TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2010, vol. 14, no. 7, pp. 819-827.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»,
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

Слогоцкая Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая научно-клиническим отделом,
профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО».
Тел.: 8 (499) 268-04-15.
E-mail: lyu186@yandex.ru

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, директор,
профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО».
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpbctdir2012@yandex.ru

Поступила 11.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, 10, Stronymka St.,
Moscow, 107014

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences, Head of Research-Clinical Department, Professor of Phthiology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education.
Phone: +7 (499) 268-04-15.
E-mail: lyu186@yandex.ru

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Director, Professor of Phthiology Department of Russian Medical Academy of Postgraduate Education.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpbctdir2012@yandex.ru

Submitted on 11.04.2016

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность
в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок

5



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда

6



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг

7



Выявление микобактерий

4



BD BACTEC™ MGIT™ 960
BD BACTEC™ MGIT™ 320

3

Обработка диагностического материала



BD MicoPrep™

2

Окраска для микроскопии



TB Stain Kit ZN, TB Stain Kit K
TB Fluorescent Stain Kit M

Сбор диагностического материала



Пробирки 50 мл



Представительство
компании BD в России:
123117, 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



МИКОБАКТЕРИОЗЫ ЛЕГКИХ: ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Л. Д. ГУНТУПОВА, С. Е. БОРИСОВ, П. А. ДРЕВАЛЬ, А. А. ВОРОБЬЕВ, Ю. Д. ИСАЕВА

ГБУЗ «Московский городской НПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

Цель: изучение эффективности диагностики и лечения микобактериозов (МБ) легких с помощью хирургических методов.

Материалы и методы. У 31 пациента с диагностированным МБ легких выполнены оперативные вмешательства. При не установленном до хирургического вмешательства МБ операцию выполняли по стандартным показаниям для фиброзно-кавернозного туберкулеза легких или туберкулемы.

Результаты. Сегментарных резекций произведено 20, лобэктомий – 4 (при *MAC*-, *M. kansasii*-инфекции), пневмонэктомий – 5 (при *M. xenopi* и *M. fortuitum*-инфекции), комбинированных резекций – 2. У 11 (35,4%) возбудитель выделен только из операционного материала, еще у 10 (32,3%) больных диагноз МБ подтвержден обнаружением нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) в мокроте и/или в бронхиальном смыве наряду с обнаружением возбудителя в резецированной ткани. У остальных 10 (32,3%) больных НТМБ выделены только из мокроты и/или промывных вод бронхов до проведения хирургического пособия. Осложнения после операций были у 6 (19,4%) больных, у 1 – летальный исход вследствие инфаркта миокарда. Клиническое излечение достигнуто у 29 (93,6%) больных.

Ключевые слова: микобактериоз, диагностика, оперативное вмешательство, лечение.

PULMONARY MYCOBACTERIOSES: SURGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

L. D. GUNTUPOVA, S. E. BORISOV, P. A. DREVAL, A. A. VOROBIEV, YU. D. ISAEVA

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

Goal: to investigate efficiency of surgical diagnostics and treatment of pulmonary mycobacteriosis.

Materials and methods: 31 patients diagnosed with pulmonary mycobacteriosis underwent surgery. Should mycobacteriosis be not diagnosed before the surgical intervention, the surgery was performed as per standard indications for fibrous cavernous pulmonary tuberculosis or tuberculoma.

Results. There were 20 segmental resections, 4 lobectomies (with *MAC*-, *M. kansasii*-infection), 5 pneumonectomies (with *M. xenopi* and *M. fortuitum*-infection), 2 combined resections. The causative agent was isolated out of surgical specimens in 11 (35.4%) patients; in 10 patients (32.3%) mycobacteriosis was confirmed by detection of non-tuberculous mycobacteria in sputum or bronchial lavage along with the detection of the causative agent in the resected tissue. In the remaining 10 (32.3%) patients non-tuberculous mycobacteria were detected only in sputum and/or bronchial lavage before surgical interventions. Post-surgery complications were observed in 6 (19.4%) of patients, lethal outcome due to myocardial infarction. Clinical cure was achieved in 29 (93.6%) patients.

Key words: mycobacteriosis, diagnostics, surgical intervention, treatment.

Вызываемые нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) заболевания – микобактериозы (МБ) – в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра объединены под кодом А31 и включают все возможные локализации патологического процесса с перечислением наиболее часто идентифицируемых возбудителей [4]. Выделение данного класса заболеваний стало возможным по мере совершенствования микробиологических и молекулярно-генетических методов этиологической диагностики туберкулеза и внедрения их в повседневную клиническую практику [1, 3]. В качестве возбудителей МБ описано более 50 видов НТМБ, и их число будет только увеличиваться [8, 21]. Во фтизиатрической практике основную проблему представляют МБ с поражением легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов [7, 13, 14, 20].

Диагностика МБ легких представляет серьезные затруднения, поскольку для них, как и для туберкулеза, характерны полиморфные клинические проявления, заключающиеся в комбинации

интоксикационного и респираторного синдромов. При МБ описаны самые различные морфологические варианты поражений – от септического процесса до практически идентичного туберкулезу казеифицирующегося эпителиоидно-клеточного гранулематоза [2, 5, 9]. При микроскопии диагностического материала от больных МБ выявляют кислотоустойчивые микобактерии, отличить которые от микобактерий туберкулеза можно только на основании комплекса фенотипических свойств и/или молекулярно-генетического исследования.

В связи с этим даже при наличии международного консенсуса по диагностическим критериям МБ легких [10] в подавляющем большинстве случаев диагноз МБ устанавливают после длительного обследования, зачастую после безуспешных попыток лечения по поводу первоначально диагностированного туберкулеза.

В связи с природной устойчивостью НТМБ не только к противотуберкулезным препаратам широкого спектра, но и ко многим антибактериальным препаратам (АБП) широкого спектра действия консервативная терапия не всегда приводит к успеш-

ному результату даже при многомесячных курсах лечения (например, при МБ, вызванном *M. avium complex* (MAC), рекомендуется применение 7 АБП в течение 18 мес.) [11, 16, 22, 23]. Кроме того, наличие типичных для МБ бронхоэктатических изменений, участков пневмоцироза не позволяет надежно санировать легочную ткань.

Таким образом, оперативное лечение больных МБ актуально и перспективно как для излечения больного, так и для предотвращения рецидивов и осложнений заболевания. Однако подходы к хирургическому лечению МБ, как части комплексного решения проблемы данной инфекции, на сегодняшний день не разработаны [6]. По данным J. D. Mitchell et al., междисциплинарный подход, включающий медикаментозную антимикробную терапию и полную анатомическую резекцию, явился ключом к успеху 236 оперированных пациентов [17]. Некоторые исследователи констатируют неплохие результаты у подавляющего большинства оперированных пациентов с МБ несмотря на развитие послеоперационных осложнений [12, 15, 18, 19].

Цель исследования: изучение эффективности диагностики и лечения МБ легких, вызванных НТМБ, с помощью хирургических методов.

Материалы и методы

Из 70 пациентов с диагностированным МБ легких, соответствующим критериям Американского торакального общества [8], у 31 (44,3%) выполнены оперативные вмешательства для диагностики и лечения в стационаре МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2004-2012 гг.

У 25 (80,6%) оперированных больных выделены медленнорастущие НТМБ, у 6 (19,4%) – быстро-растущие (рис. 1).

Среди оперированных было 9 лиц женского пола и 22 – мужского пола, возраст к моменту заболевания колебался от 3 до 66 лет (табл. 1). Однако при заболеваниях, вызванных *M. xenopi*, преобладали мужчины, а при заболеваниях, вызванных

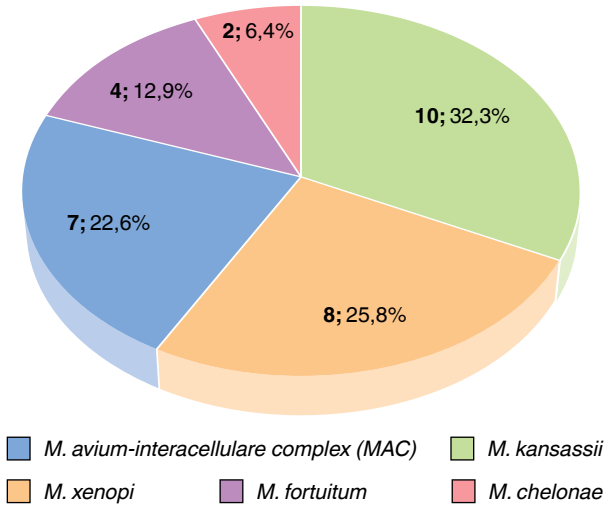


Рис. 1. Больные МБ, оперированные в МНПЦ
Fig. 1. Mycobacteriosis patients having surgery in Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control

M. fortuitum, – женщины ($p = 0,048$). *M. kansassii*-инфекцией страдали в более молодом возрасте, тогда как при МБ, вызванном MAC, больные старше ($p = 0,033$).

Все больные прошли клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование в общепринятом для пациентов с патологией легких объеме. Лабораторные показатели и некоторые маркеры воспаления были в пределах вариантов нормы (за исключением единичных случаев) и не отличались от таковых при туберкулезе (табл. 2).

В зависимости от вида возбудителя достоверно чаще отмечен лейкоцитоз при МБ, вызванном MAC, нежели при инфекции, связанной с *M. xenopi* ($p = 0,006$). Содержание альбумина в сыворотке крови было выше при *M. kansassii*, в отличие от MAC-инфекции ($p = 0,033$). Остальные исследуемые показатели крови, включая маркеры воспаления, у пациентов с идентифицированными НТМБ существенно не различались (табл. 3).

Превалирующими рентгенологическими изменениями у оперированных больных МБ были

Таблица 1. Пол и возраст (к началу заболевания) оперированных больных МБ и возбудитель заболевания

Table 1. Sex and age of mycobacteriosis patients having surgery (at the beginning of the disease)

Параметры	MAC (n = 7, 22,6%)	M. kansasii (n = 10, 32,3%)	M. xenopi (n = 8, 25,8%)	M. fortuitum (n = 4, 12,9%)	M. chelonae (n = 2, 6,5%)
Пол					
мужчины	4	8	8*	1*	1
женщины	3	2	-	3	1
U-критерий Манна – Уитни	p > 0,05	p > 0,05	*p = 0,048		p > 0,05
Возраст					
M ± m	46,9 ± 4,5*	34,5 ± 3,3*	45,1 ± 4,1	24,5 ± 9,9	42,5 ± 19,5
Медиана	48,0	29,0	48,5	24,0	42,5
Min-max	33-66	24-55	26-61	3-47	23-62
U-критерий Манна – Уитни	*p = 0,033		p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Примечание: полужирный шрифт – наличие достоверности различий.

Таблица 2. Некоторые показатели крови оперированных больных МБ

Table 2. Certain blood rates of post-operative mycobacteriosis patients

Параметры описательной статистики	Лейкоциты	Незрелые формы нейтрофилов	Лимфоциты	СОЭ	Общий белок	Альбумин
M ± m	7,30 ± 0,41	1,30 ± 0,12	29,60 ± 1,43	13,10 ± 1,64	74,7 ± 1,5	45,1 ± 1,1
Медиана	7,0	1,0	30,0	11,0	73,5	46,0
Min-max	4,0-14,7	0-3,0	9,0-41,0	2,0-40,0	56,0-89,9	31,0-57,0

Таблица 3. Некоторые показатели крови оперированных больных МБ в зависимости от вида НТМБ

Table 3. Certain blood rates in post-operative mycobacteriosis patients depending on the type of non-tuberculous mycobacteria

Вид НТМБ	MAC	M. kansasii	M. xenopi	M. fortuitum	M. chelonae
Лейкоциты					
M ± m	6,00 ± 0,36*	7,5 ± 0,7	8,10 ± 0,53*	8,7 ± 2,1	4,5 ± 0,1
Медиана	6,2	7,5	8,1	7,5	4,5
Min-max	4,5-7,0	4,0-10,9	5,2-10,0	5,2-14,7	4,4-4,6
Незрелые формы нейтрофилов					
M ± m	1,30 ± 0,29	1,20 ± 0,13	1,60 ± 0,32	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,0
Медиана	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min-max	1,0-3,0	1,0-2,0	1,0-3,0	0-1,0	1,0-1,0
Лимфоциты					
M ± m	28,7 ± 2,5	30,7 ± 2,3	32,5 ± 1,7	20,8 ± 6,9	34,0 ± 2,0
Медиана	30,0	30,0	31,0	17,5	34,0
Min-max	20,0-39,0	20,0-41,0	27,0-40,0	9,0-39,0	32,0-36,0
СОЭ					
M ± m	12,4 ± 3,4	13,5 ± 2,5	12,3 ± 2,9	16,0 ± 8,2	11,0 ± 9,0
Медиана	11,0	12,5	8,5	10,5	11,0
Min-max	2,0-28,0	3,0-30,0	4,0-25,0	3,0-40,0	2,0-20,0
Общий белок сыворотки крови					
M ± m	76,0 ± 2,8	75,1 ± 2,4	79,2 ± 2,5	67,8 ± 2,7	63,4 ± 7,4
Медиана	76,8	75,3	78,4	67,3	63,4
Min-max	67,0-89,9	62,3-85,8	70,4-89,6	61,7-74,7	56,0-70,7
Альбумин					
M ± m	41,3 ± 2,4**	47,8 ± 1,1**	46,9 ± 1,6	41,3 ± 2,0	46,0 ± 11,0
Медиана	40,0	49,0	46,5	41,0	46,0
Min-max	31,0-50,0	40,9-53,0	39,0-52,0	37,0-46,0	35,0-57,0
Фибриноген					
M ± m	801,4 ± 528,5	1553,0 ± 554,4	2811,3 ± 851,9	2030,0 ± 761,4	2000,0 ± 2000,0
Медиана	0,0	1000,0	3755,0	2285,0	2000,0
Min-max	0-3300,0	0-4440,0	0-5550,0	0-3550,0	0-4000,0

Примечание: * – U-критерий Манна – Уитни $p = 0,006$; ** – U-критерий Манна – Уитни $p = 0,033$

полости деструкции у 19 (61,3%), фокусные тени округлой и неправильной формы размером более 10 мм отмечены у 11 (35,5%) человек. Диссеминацию в легочной ткани наблюдали лишь у 1 (3,2%) пациента.

Всем больным, оперированным по поводу МБ или предполагаемого туберкулеза, определяли лекарственную чувствительность и устойчивость выделенных НТМБ к препаратам I и резервного рядов (табл. 4).

Результаты

Особенности течения МБ с формированием полостей деструкции и казеом на фоне природной лекарственной устойчивости НТМБ к АБП пред-

полагали комплексное лечение, включающее консервативную этиотропную терапию, далее – оперативное вмешательство.

При сочетании микобактериального гранулематоза (верифицированного при фибробронхоскопии с чрезбронхиальной биопсией легочной ткани) с формированием полости деструкции и неспецифического хронического воспаления при хронической обструктивной болезни легких, распространенных бронхоэктазах оперативное вмешательство было признано нецелесообразным. Так, 8 больным из 70 пациентов с диагностированным МБ хирургическое пособие было противопоказано ввиду тяжелой сопутствующей патологии, 7 больным из 70 хирургическое лечение не проведено из-за отказа пациентов.

Таблица 4. Лекарственная устойчивость к препаратам I и резервного рядов у оперированных больных МБ
Table 4. Drug resistance to first line and reserve drugs in post-operative mycobacteriosis patients

№	ФИО, пол, возраст	Вид НТМБ	Устойчивость (препараты)	
			I ряд	резервный ряд
Медленнорастущие НТМБ				
1	Б-ва Н. М., ж., 54 года	MAC	H	PasOfI
2	Г-ва Л. Н., ж., 68 лет	MAC	HRESZ	KPt/EtPasOfICapLev
3	М-ов С. А., м., 33 года	MAC	HRES	KCapPasOfICiproLev
4	О-ев И. А., м., 48 лет	MAC	HRZS	KPt/EtCapPasOfILev
5	Р-ая Е. Е., ж., 53 года	MAC	HRE	OfILev
6	Ц-ов А. А., м., 36 лет	MAC	HRES	KCapPasOfICiproLev
7	Я-ец Г. К., м., 38 лет	MAC	HRES	KCapPasOfICiproLev
8	А-ов Е. В., м., 24 года	<i>M. kansasii</i>	чувств	Pas
9	Б-ус И. В., ж., 36 лет	<i>M. kansasii</i>	чувств	Pas
10	Г-ов В. Н., м., 29 лет	<i>M. kansasii</i>	HEZS	KPt/EtCapPasCs
11	К-аш В. Н., м., 30 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	чувств
12	К-ов В. Б., м., 29 лет	<i>M. kansasii</i>	HSZ	Pas
13	К-ин В. А., м., 28 лет	<i>M. kansasii</i>	H	Pas
14	К-ов Э. Ю., м., 46 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	Pas
15	Р-ек М. А. ж., 26 лет	<i>M. kansasii</i>	H	Pas
16	С-ин В. П., м., 45 лет	<i>M. kansasii</i>	HSE	чувств
17	С-ко В. А., м., 58 лет	<i>M. kansasii</i>	HS	Pas
18	Г-ов А. Б., м., 49 лет	<i>M. xenopi</i>	ЛЧ не установлена из-за низкой жизнедеятельности МБ	
19	З-ин Ф. Ф., м., 43 года	<i>M. xenopi</i>	H	чувств
20	К-ин В. В., м., 31 год	<i>M. xenopi</i>	Чувствительна ко всем препаратам	
21	Н-ов С. В., м., 54 года	<i>M. xenopi</i>	Чувствительна ко всем препаратам	
22	П-ев С. Н., м., 49 лет	<i>M. xenopi</i>	HRES	KPt/EtCapCsPasOfICiproLevMoxi
23	П-ев В. И., м., 61 год	<i>M. xenopi</i>	RE	чувств
24	Т-ов С. В., м., 48 лет	<i>M. xenopi</i>	Чувствительна ко всем препаратам	
25	Х-ов О. А., м., 26 лет	<i>M. xenopi</i>	HE	чувств
Быстрорастущие НТМБ				
26	О-ва А. Н., ж., 25 лет	<i>M. fortuitum</i>	R	не определили
27	О-ва Н. Г., ж., 26 лет	<i>M. fortuitum</i>	HREZS	KCs
28	С-ок И. Ф., м., 48 лет	<i>M. fortuitum</i>	HRES	KPt/EtCapCsPas
29	Ш-ва Е. В., ж., 34 года	<i>M. fortuitum</i>	Чувствительна ко всем препаратам	
30	О-ов Б. К., м., 23 года	<i>M. chelonae</i>	HRES	KPt/EtCapCsPasOfICiproLevMoxi
31	П-ва В. Н., ж., 64 года	<i>M. chelonae</i>	HREZS	KPt/EtCapCsPasOfICiproLevMoxi

В случае МБ, не установленного до хирургического вмешательства, операцию выполняли по стандартным показаниям для туберкулеза – формирование фиброзно-кавернозного туберкулеза или туберкулемы. При выявлении округлого образования легкого и/или легочной диссеминации неясной этиологии морфологическая верификация с помощью хирургических методов была единственно верным тактическим мероприятием.

Одной (3,2%) пациентке с диссеминированным поражением легочной паренхимы хирургическое вмешательство проведено с диагностической целью. У 30 (96,8%) больных произведено оперативное

лечение после курса неэффективной полихимиотерапии, в том числе по поводу предполагаемых туберкулемы или фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Объем оперативного вмешательства определялся распространенностью поражения аналогично принципам, применяемым в торакальной хирургии туберкулеза. Сегментарных резекций произведено 20 (64,5%), в том числе с раздельной обработкой элементов корня сегмента – 8 (25,8%). Лобэктомий совершено 4 (12,9%), пневмонэктомий – 5 (16,1%), комбинированных резекций – 2 (6,5%). У 1 больного атипичная резекция произведена с обеих сторон

из последовательных доступов. Комбинированная резекция в одном случае дополнена корригирующей интраплевральной торакопластикой из-за значительной очаговой диссеминации в оставшихся отделах легкого. Плевропневмонэктомия и пневмонэктомия выполнены при МБ, вызванном *M. xenopi* и *M. fortuitum*. Ограниченное микобактериальное воспаление отмечено при MAC-, *M. kansasii*-инфекции, что позволило выполнить органосохраняющие операции в пределах сегмента и/или доли легкого (табл. 5).

У 9 (29%) больных интраоперационно отмечено формирование выраженных плевральных сращений. При этом в 5 (16,1%) случаях указаний либо клинико-рентгенологических проявлений перенесенного плеврита в дооперационном периоде не отмечено.

Среди всех пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству, у 11 (35,4%) возбудитель выделен только из операционного материала, еще у 10 (32,3%) больных диагноз МБ подтвержден обнаружением НТМБ в мокроте и/или в бронхиальном смыве наряду с обнаружением возбудителя в резецированной ткани. У остальных 10 (32,3%) больных НТМБ выделены были только из мокроты и/или промывных вод бронхов до проведения хирургического пособия (табл. 6).

На рис. 2-4 представлены рентгенологическая картина и макропрепараты пораженного участка легких, резецированного в ходе оперативного вмешательства у наблюдаемых пациентов.

Из 31 оперированного больного у 1 (3,2%) был летальный исход вследствие острого инфаркта миокарда на 7-е сут после произведенной лобэктомии.

Осложнения зафиксированы у 6 (19,4%) больных: у 5 – ранние послеоперационные осложнения, у 1 – через год после вмешательства. Из ранних осложнений в 3 (9,7%) наблюдениях сформировалась пострезекционная остаточная плевральная полость, ликвидированная дренированием, у 1 (3,2%) больного отмечена длительная (10 сут) негерметичность легочной ткани, в 1 (3,2%) случае наблюдали послеоперационное интраплевральное кровотечение. У 1 больного через 12 мес. после пневмонэктомии сформировалась эмпиема остаточной плевральной полости, ликвидированная торакомиопластикой (табл. 7).

В послеоперационном периоде у 20 больных с верифицированным ранее МБ этиотропную терапию проводили по индивидуальному режиму; 11 пациентам антимикробные препараты назначали эмпирически; после выделения из операционного материала и идентификации этиологического агента определяли лекарственную устойчивость НТМБ и проводили коррекцию лечения в каждом конкретном случае.

Реактиваций процесса в послеоперационном периоде не зафиксировали.

Таким образом, у 1 (3,2%) пациентки хирургическое вмешательство позволило диагностировать МБ до лечебных мероприятий. Сочетание консервативной этиотропной терапии и хирургического вмешательства позволило достичь клинического излечения у 29 (93,6%) больных МБ, среди которых у 11 (35,4%) возбудитель выделен только из операционного материала. В 1 (3,2%) случае летальный исход обусловлен объективными причинами.

Таблица 5. Виды оперативного лечения больных МБ в зависимости от возбудителя

Table 5. Surgical treatment of mycobacteriosis patients depending on the causative agent

Параметры	Медленнорастущие НТМБ			Быстрорастущие НТМБ	
	MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Сегментэктомия, бисегментэктомия	4	8	5	2	1
Лобэктомия	2	2			
Комбинированная резекция	1				1
Пневмонэктомия			3	2	

Таблица 6. Обнаружение НТМБ в мокроте, бронхиальном смыве и резецированном материале в зависимости от вида возбудителя

Table 6. Detection of non-tuberculous mycobacteria in sputum, bronchial lavage and resected material depending on the type of the causative agent

Параметры	Медленнорастущие НТМБ			Быстрорастущие НТМБ	
	MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Обнаружение НТМБ в мокроте	4	8	6	1	1
Обнаружение НТМБ в бронхиальном смыве	2	2	1	–	–
Обнаружение НТМБ только в резецированном материале	3	1	3	3	1

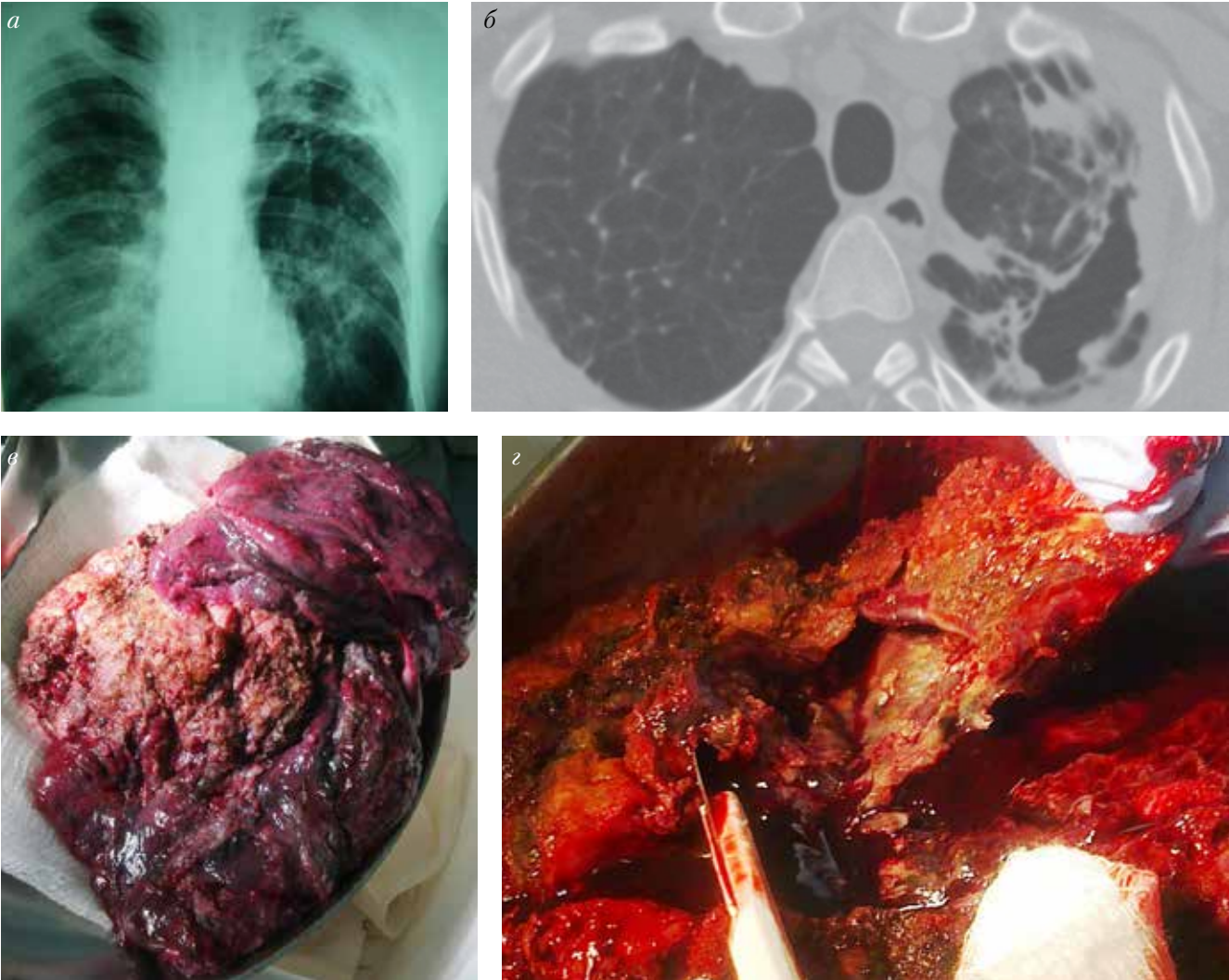


Рис. 2. МБ, вызванный *M. xenopi* (Т-ов С. В., м., 48 лет): а – обзорная рентгенограмма в прямой проекции; б – компьютерная томограмма органов грудной клетки; резецированное легкое, плеврорезектомия слева; в – общий вид легкого, г – полость деструкции

Fig. 2. *Mycobacteriosis*, caused by *M. xenopi* (S.V. T-ov, male, 48 y.o.): а – chest X-ray, frontal view; б – chest CT; resected lung, pleuropneumonectomy on the left; в – general view of the lung, d – cavity.

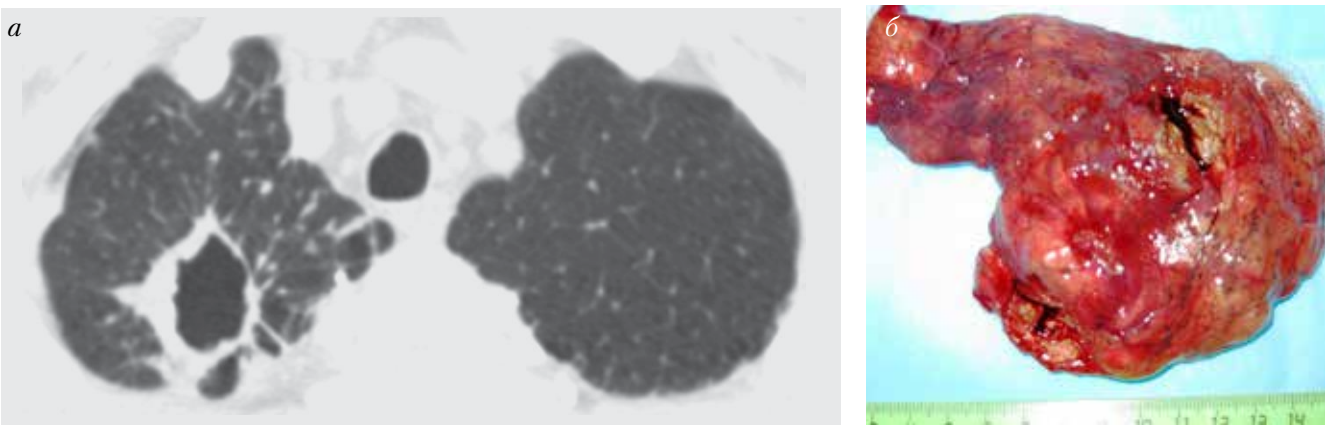


Рис. 3. МБ, вызванный *M. kansasii* (Р-ек М. А., ж., 26 лет): а – компьютерная томограмма органов грудной клетки; б – верхняя лобэктомия справа; интраоперационно в S_1 блокированная напряженная каверна, в S_3 каверна с частично фиксированным казеозно-некротическим содержимым

Fig. 3. *Mycobacteriosis*, caused by *M. kansasii* (M.A. R-ek, female, 26 y.o.): а – chest CT; б – upper lobectomy on the right side; tense cavity blocked during surgery in S_1 cavity with partially fixed caseous necrotic content in S_3

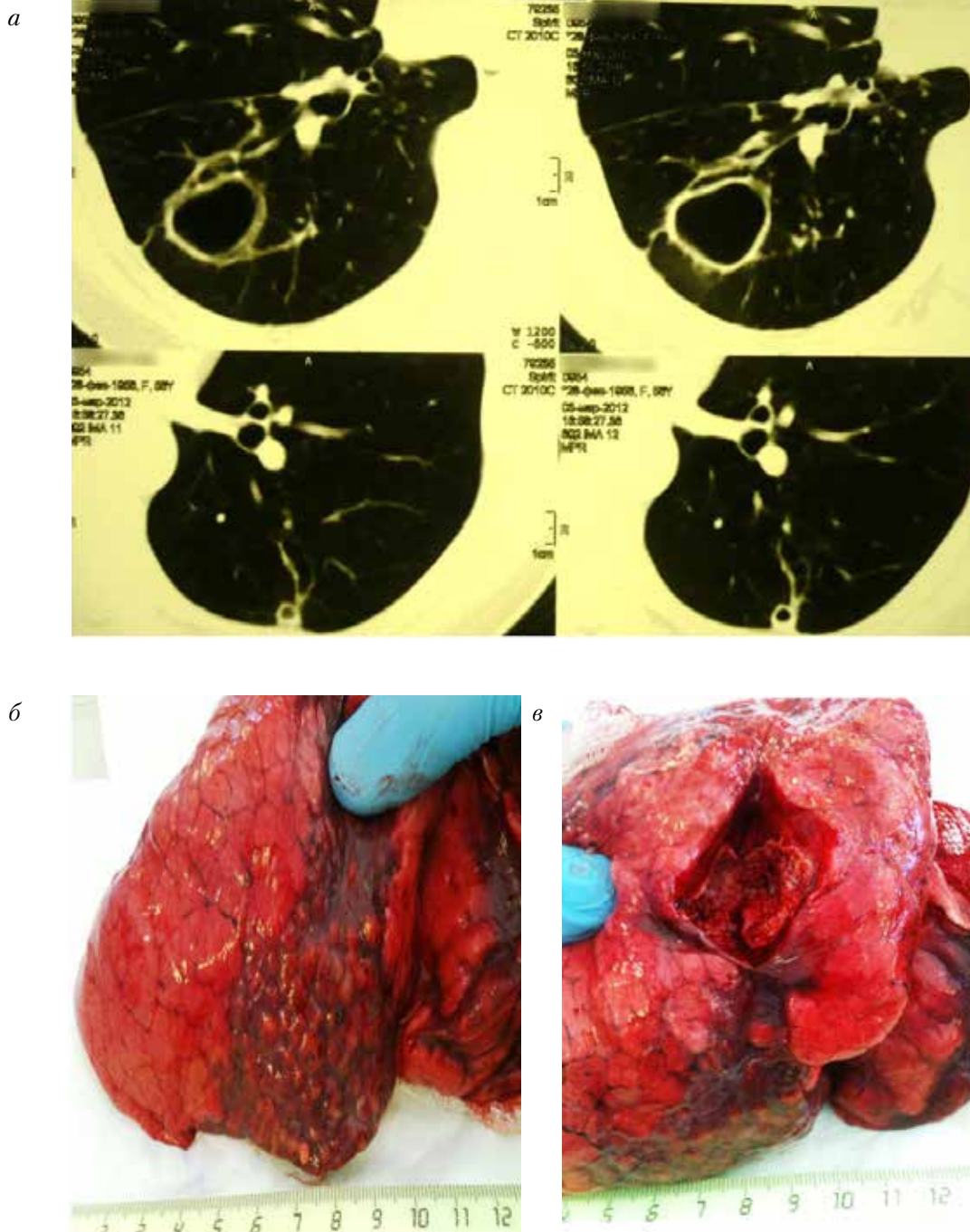


Рис. 4. МАС-инфекция (Б-ва Н. М., ж., 54 года):

a – компьютерная томограмма органов грудной клетки; б – каверна с неравномерно утолщенной фиброзной стенкой, ниже мелкие сливные участки воспаления; в – нижняя билобэктомия справа

Fig. 4. MAC-infection (N.M. B-va, female, 54 y.o.):

a – chest CT; b – cavity with fibrous wall of irregular thickness, lower minor confluent inflammatory parts; c – lower bilobectomy on the right side

Выводы

1. Хирургические методы являются важным компонентом диагностических мероприятий при установлении МБ. В 35,4% случаев только оперативное вмешательство позволило установить диагноз.

2. Оперативное пособие представляет существенный, иногда неотъемлемый этап комплексного лечения МБ органов дыхания.

3. Подходы хирургического вмешательства при туберкулезе и МБ легких одинаковы как в плане определения показаний к оперативному вмешательству, так и техники выполнения операции.

Таблица 7. Осложнения в послеоперационном периоде у больных МБ

Table 7. Post-surgery complications in mycobacteriosis patients

Параметры	Медленнорастущие НТМБ			Быстрорастущие НТМБ	
	MAC	M. kansasii	M. xenopi	M. fortuitum	M. chelonae
Атипичные резекции	–	–	1 (ОПП)	–	–
Сегментэктомии	–	1 (ОПП)	–	–	–
Лобэктомии	1 (ОПП)	–	–	–	–
Комбинированные резекции	–	–	–	–	1 (негерметичность)
Пневмонэктомии	–	–	1 (эмпиема)	1 (кровотечение)	–

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Макарова М. В. и др. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики // Эпидемиол. и инфекционные болезни. – 2012. – № 2. – С. 8-14.

2. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // Архив патологии. – 2011. – № 5 (73). – С. 12-16.

3. Макарова М. В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.

4. МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней). – 2003. – 924 с.

5. Оттен Т. Ф., Фоменкова Н. В., Майская М. Ю. и др. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа // Туб. – 2015. – № 8. – с. 57-62.

6. Репин Ю. М. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: хирургическое лечение // СПб.: Гиппократ, 2007. – 168 с.

7. Dailoux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 1211-1215.

8. Daley C. Mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 1-22.

9. Ellis S. M., Hansell D. M. Imaging of nontuberculous (atypical) mycobacterial pulmonary infection // Clin. Radiol. – 2002. – Vol. 57. – P. 661-669.

10. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.

11. Horsburgh C. R. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. In: Korvick J. A., Benson C. A. *Mycobacterium avium* complex infection: Progress in Research and Treatment. New York, NY: Marcel Dekker. – 1996. – P. 1-22.

12. Johnson M. M., Odell J. A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections // J. Thorac. Dis. 2014. – 6, № 3. – P. 210-219.

13. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 87-94.

14. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases // J. Korean Med. Sci. – 2005. – 20, № 6. – P. 913-925.

15. Koh W. J., Kim Y. H., Kwon O. J. Surgical Treatment of Pulmonary Diseases Due to Nontuberculous Mycobacteria // J. Korean Med. Sci. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 397-401.

16. McGrath E. E., Anderson P. B. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung. Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK. – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 389-396. Abstract.

17. Mitchell J. D., Bishop A., Cafaro A. et al. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85, № 6. – P. 1887-1892.

18. Sherwood J. T., Mitchell J. D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – 129, № 6. – P. 1258-1265.

19. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78, № 2. – P. 399-403.

20. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 906-910.

21. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 103-109.

22. Von Rhein C. F., Arbeit R. D., Horsburgh R. et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS // J. Infect. – 2002. – Vol. 44. – P. 166-170.

23. Von Rhein C. F., Waddell R. D., Eaton T. et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 12. – P. 3227-3230.

REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V. et al. Respiratory mycobacteriosis: epidemiology, microbiological and clinical aspects of diagnostics. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2012, no. 2, pp. 8-14. (In Russ.)

2. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P. et al. Clinical and morphological description of pulmonary mycobacteriosis. *Arkhiv Patologii*, 2011, no. 5 (73), pp. 12-16. (In Russ.)

3. Makarova M.V. *Vydeleniye i identifikatsiya netuberkuleznykh mikobakteriy u patsientov ftiziatricheskikh uzrezhdeniy. Diss. dokt. med. nauk.* [Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria in the patients in tuberculosis units. Doct. Diss.]. Moscow, 2010, 48 p.

4. ICD-10. (International Classification of Diseases). 2003, 924 p. (In Russ.)

5. Otten T.F., Fomenkova N.V., Mayskaya M.Yu. et al. The AIDS patient suffering from generalized mycobacteriosis. *Tub.*, 2015, no. 8, pp. 57-62. (In Russ.)

6. Repin Yu.M. *Lekarstvenno-ustoychivyy tuberkulyoz lyogkikh. Khirurgicheskoye lecheniye.* [Drug resistant pulmonary tuberculosis. Surgical treatment]. St. Petersburg, Gippokrat Publ., 2007, 168 p.

7. Dailoux M., Abalain M., Laurain C. et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 28, pp. 1211-1215.

8. Daley C. Mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 1-22.

9. Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculous (atypical) mycobacterial pulmonary infection. *Clin. Radiol.*, 2002, vol. 57, pp. 661-669.

10. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 367-416.

11. Horsburgh C.R. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. In: Korvick J. A., Benson C. A. *Mycobacterium avium* complex infection: Progress in Research and Treatment. New York, NY: Marcel Dekker. 1996, pp. 1-22.

12. Johnson M.M., Odell J.A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J. Thorac. Dis.*, 2014, 6, no. 3, pp. 210-219.

13. Kendall B., Winthrop K. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 87-94.

14. Koh W., Kwon O., Lee K. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *J. Korean Med. Sci.*, 2005, 20, no. 6, pp. 913-925.

15. Koh W.J., Kim Y.H., Kwon O.J. Surgical Treatment of Pulmonary Diseases Due to Nontuberculous Mycobacteria. *J. Korean Med. Sci.*, 2008, vol. 23, no. 3, pp. 397-401.
16. McGrath E.E., Anderson P.B. The therapeutic approach to non-tuberculous mycobacterial infection of the lung. Department of Respiratory Medicine, Northern General Hospital, Sheffield, UK. 2010, vol. 23, no. 5, pp. 389-396. Abstract.
17. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A. et al. Anatomic lung resection for non-tuberculous mycobacterial disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, vol. 85, no. 6, pp. 1887-1892.
18. Sherwood J.T., Mitchell J.D., Pomerantz M. Completion pneumonectomy for chronic mycobacterial disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2005, 129, no. 6, pp. 1258-1265.
19. Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragi N. et al. Pneumonectomy for nontuberculous mycobacterial infections. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, vol. 78, no. 2, pp. 399-403.
20. Tortoli E. Clinical manifestation of nontuberculous mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2009, vol. 15, no. 10, pp. 906-910.
21. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 34, no. 1, pp. 103-109.
22. Von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R. et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *J. Infect.*, 2002, vol. 44, pp. 166-170.
23. Von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 12, pp. 3227-3230.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы,
107014, Москва, ул. Стромьнка, д. 10.
Факс: 8 (499) 785-20-82.

Гунтупова Лидия Доржиевна
врач-фтизиатр городского клинко-диагностического центра.
Тел.: 8 (499) 161-02-30.
E-mail: guntupov@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич
заместитель директора по научно-клинической работе.
Тел.: 8 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Древал Петр Алексеевич
торакальный хирург 2-го хирургического отделения клиники № 1.
Тел.: 8 (495) 603-30-93.
E-mail: drevaldok@yandex.ru

Воробьев Андрей Александрович
заместитель главного врача по торакальной хирургии.
Тел.: 495-603-30-93.
E-mail: andre-vorobev@yandex.ru

Исаева Юлия Дмитриевна
научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии.
Тел.: 499-268-70-33.
E-mail: Juliaisaeva81@rambler.ru

Поступила 17.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, 10, Stromynka St., Moscow, 107014 Fax: +7 (499) 785-20-82.

Lidiya D. Guntupova
TB Doctor of Municipal Clinical Diagnostic Center.
Phone: +7 (499) 161-02-30.
E-mail: guntupov@mail.ru

Sergey E. Borisov
Deputy Director for Research and Clinical Activities,
Phone: +7 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Petr A. Dreval
Thoracic Surgeon of the 2nd Surgical Department, Clinic no. 1.
Phone: +7 (495) 603-30-93.
E-mail: drevaldok@yandex.ru

Andrey A. Vorobiev
Deputy Chief Doctor for Thoracic Surgery.
Phone: +7 (495) 603 -30 -93.
E-mail: andre-vorobev@yandex.ru

Julia D. Isaeva
Researcher of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology.
Phone: +7 (499) 268 -70 -33.
E-mail: Juliaisaeva81@rambler.ru

Submitted on 17.03.2016

Фтизоэтам®

ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

- В 2 раза уменьшают количество потребляемых таблеток в сутки^{1,2,3}
- Применяются для профилактики и лечения туберкулеза легких^{2,3,4,5,6}
- Разрешены детям с 12 лет^{2,3}
- Полный цикл российского производства^{2,3}



Фтизоэтам®

Препарат первого выбора для лечения туберкулеза легких, включенный в ЖНВЛП^{2,4,5}

Фтизоэтам® B₆

Препарат выбора для профилактики и лечения туберкулеза легких^{3,6,7}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкция на лекарственные препараты, соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых, больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. – М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЗЕКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

Я. Р. БАТЫРШИНА, В. А. КРАСНОВ, Т. И. ПЕТРЕНКО

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск

Выполнено ретроспективное когортное исследование с целью оценки исходов лечения 476 больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, выявления факторов риска неблагоприятных исходов и оценки влияния резекционных хирургических вмешательств на результаты лечения. Излечение достигнуто у 71,8% больных, у 22,7% – лечение неэффективно, 5,5% – умерли во время лечения. Основными предикторами неблагоприятных исходов были наличие деструктивных изменений в легких (отношение шансов (ОШ) 10,0; 95%-ный ДИ 2,4-41,9), распространенность туберкулезного процесса более 2 сегментов легких (ОШ 6,8; 95%-ный ДИ 3,9-11,9), положительный результат микроскопии мокроты (ОШ 3,1; 95%-ный ДИ 2,0-4,9), пре-ШЛУ *M. tuberculosis* (ОШ 1,9; 95%-ный ДИ 1,3-2,9), сопутствующие ВИЧ-инфекция (ОШ 3,3; 95%-ный ДИ 1,3-8,2), алкоголизм или/и наркомания (ОШ 4,8; 95%-ный ДИ 3,1-7,5), прерывания курса лечения (ОШ 7,3; 95%-ный ДИ 4,6-11,8), назначение нестандартных схем химиотерапии (ОШ 2,2; 95%-ный ДИ 1,4-3,4), низкий доход (ОШ 3,4; 95%-ный ДИ 2,1-5,5), нахождение в местах лишения свободы (ОШ 2,2; 95%-ный ДИ 1,3-3,6). Применение резекционных хирургических вмешательств было статистически значимо связано со снижением риска неблагоприятных исходов, в том числе у пациентов с предикторами неудачи лечения.

Ключевые слова: туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, хирургическое лечение туберкулеза, резекционные хирургические вмешательства.

TREATMENT OUTCOMES OF MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND EFFICIENCY OF SURGICAL RESECTIONS IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF UNFAVORABLE OUTCOMES

YA. R. BATYRSHINA, V. A. KRASNOV, T. I. PETRENKO

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

The retrospective cohort study was aimed to evaluate treatment outcomes of 476 patients suffering from multiple and extensive drug resistance, to detect risk factors of unfavorable outcomes and to assess the impact of surgical resections on treatment outcomes. 71.8% of patients were cured, in 22.7% treatment failed, and 5.5% died during treatment. Main predictors of the unfavorable outcome were destructive changes in the lungs (Odds ratio (OR) 10.0; 95% CI 2.4-41.9), more than 2 segments of the lungs affected by tuberculosis (OR 6.8; 95% CI 3.9-11.9), positive results of sputum smear microscopy (OR 3.1; 95% CI 2.0-4.9), pre-XDR of *M. tuberculosis* (OR 1.9; 95% CI 1.3-2.9), concurrent HIV infection (OR 3.3; 95% CI 1.3-8.2), addiction to alcohol and/or substances (OR 4.8; 95% CI 3.1-7.5), treatment interruption (OR 7.3; 95% CI 4.6-11.8), prescription of non-standard chemotherapy regimens (OR 2.2; 95% CI 1.4-3.4), low income (OR 3.4; 95% CI 2.1-5.5), incarceration (OR 2.2; 95% CI 1.3-3.6). Regarding statistical significance the use of surgical resections was related to the reduction of the risk of unfavorable outcomes also among the patients with treatment failure predictors.

Key words: Multiple and extensive drug resistant tuberculosis, surgical treatment of tuberculosis, resections.

С начала мониторинга туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в России в 1999 г. за последние 15 лет доля его возросла в 3,2 раза – с 6,7 до 21,1% (2013 г.) среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания (ТОД) с бактериовыделением и в 3,8 раза – с 10,5 до 40,0% среди пациентов, состоящих на диспансерном учете [5, 6]. В Новосибирской области эти показатели к 2013 г. достигли 31,2 и 53,1% соответственно [2]. По данным когортного анализа, проводимого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), в 2010 и 2011 г. глобально в мире излечение достигнуто только у 48% от числа больных МЛУ-ТБ, начавших лечение, в России – у 43 и 37%, в Новосибирской области – у 48,6 и 46,4% соответственно [2, 13].

Столь низкая результативность лечения МЛУ-ТБ является одним из основных препятствий для эффективного контроля за туберкулезом и улучшения эпидемической ситуации.

В современных международных руководствах по программному ведению МЛУ-ТБ рекомендации по применению хирургического лечения ограничены случаями осложненного ТОД либо случаями туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, когда возможности этиотропной терапии исчерпаны [4]. Тем не менее в последние годы в отечественной и зарубежной литературе появляются публикации, в которых указывается на возрастание роли хирургического лечения в условиях роста распространенности туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя [3, 15]. Резекционные

хирургические вмешательства (РХВ) являются радикальным средством ликвидации очага поражения с высокой концентрацией (до 10^7 - 10^9 в полости распада) способных к размножению микобактерий туберкулеза (МБТ) [7]. Данные проведенных ранее исследований также свидетельствуют об эффективности резекционной хирургии в лечении больных этой категории [9, 10]. Но в настоящий момент имеются только один систематический обзор и мета-анализ нерандомизированных клинических исследований применения хирургии в лечении ЛУ-ТБ, соответствующие уровню доказательности 2 [8], включающие 24 сравнительных исследования и 23 обсервационных исследования без контрольных групп с общим числом пациентов 5 284 и 1 572 соответственно. При этом суммарный метаанализ сравнительных исследований выявил значимую связь между хирургическими вмешательствами и успехом лечения ЛУ-ТБ (ОШ 2,24; 95%-ный ДИ 1,68-2,97). Суммарный анализ несравнительных исследований продемонстрировал успех лечения в 92% (95%-ный ДИ 88,1-95%) и в 87% (95%-ный ДИ 83-91%) случаев при оценке непосредственных и отдаленных (> 12 мес.) исходов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ [12]. При этом значение РХВ в лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ в настоящее время не является полностью определенным ввиду недостатка данных об оценке ее эффективности на приемлемом доказательном уровне.

Цель исследования: оценить исходы лечения больных МЛУ-ТБ в Новосибирской области, определить факторы риска неблагоприятных исходов и влияние РХВ на результаты лечения.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование включено 476 больных с впервые диагностированным ТОД с бактериологически подтвержденной МЛУ возбудителя, состоявших на учете в Новосибирском ОПТД в 2003-2010 гг. и завершивших лечение. Исходы лечения оценивали по окончании основного курса полихимиотерапии (ПХТ) МЛУ-ТБ на основании заключений лечебно-консультативной комиссии как «излечение», «неэффективное лечение», «смерть от туберкулеза». Критериями излечения либо неудачи лечения служили, соответственно, стойкое прекращение либо наличие бактериовыделения, отсутствие либо наличие полостей распада в легких. Отдаленные исходы лечения в сроки от 1 до 5 лет прослежены у 294 больных.

Выполнен сбор клинико-терапевтических, микробиологических и социально-демографических данных пациентов. Источником информации служили «Медицинские карты больного туберкулезом» (форма № 081/у), персональные данные пациентов были обработаны анонимно. Для оценки собранных данных как потенциальных факторов риска неблагоприятных исходов лечения все пациенты

когорты были подразделены на две группы: с благоприятными (излечение) ($n = 342$) и неблагоприятными (неэффективное лечение, смерть) ($n = 132$) исходами. Далее в подгруппах пациентов с наличием выявленных факторов риска неблагоприятных исходов дополнительно была проведена оценка связи использования РХВ с исходами лечения.

Методы статистического анализа. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0. Описательную статистику (частота, доля, медиана – Ме, межквартильный интервал – МКИ) использовали для характеристики выборки, непосредственных и отдаленных исходов лечения. Для оценки различий в группах использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Оценку факторов риска неблагоприятных исходов выполняли с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Этот же показатель использовали в качестве меры связи РХВ с исходами лечения у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов. Анализ выживаемости проводили в группах пациентов с РХВ и без таковых по методу Каплана – Мейера, для оценки различий выживаемости в группах использовали логранговый критерий и критерий Гехана – Бреслоу – Вилкоксона. При всех методах анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика когорты. Основные социально-демографические, клинические и микробиологические параметры пациентов когорты представлены в табл. 1. Для пациентов выборки в целом характерно преобладание распространенных (более 2 сегментов легких) процессов (62,2% в сумме с двусторонними поражениями), деструктивные изменения описаны у каждого девятого. Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5) имелся у 90 (18,9%) человек; 105 (22,1%) имели более одного (от 2 до 4) сопутствующего заболевания.

Начальная ЛУ МБТ у всех пациентов была определена культуральным методом с использованием плотных питательных сред. ЛУ только к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го ряда отмечена у 307 (64,5%) больных, с наибольшей частотой – 284/476 (59,7%) – встречалась устойчивость к сочетанию 3 ПТП (изониазид, рифампицин, стрептомицин), ЛУ к 4 ПТП была у 119 (25,0%), к 5 – у 43 (9,0%), к 6 – у 21 (4,4%), к 7 – у 6 (1,3%), к 8 – у 2 (0,4%), к 9 – у 1 (0,2%) больного.

После подтверждения диагноза МЛУ-ТБ 375/476 (78,8%) пациентам выборки были назначены стандартные схемы ПХТ в соответствии с 4-м режимом приказа № 109 МЗ РФ (140/375) или рекомендованные ВОЗ (235/375); 101/476 (21,2%) больным ПХТ

Таблица 1. Социально-демографические, клинические и микробиологические параметры пациентов когорты*Table 1. Social, demographic, clinical and microbiological characteristics of the cohort*

Параметр		n (%)
Пол	Мужчины	329 (69,1)
	Женщины	147 (30,9)
Возраст, лет, Me (МКИ), min-max		34 (25-46), 15-83
Место жительства	Город	279 (58,6)
	Село	185 (38,9)
	БОМЖ	12 (2,5)
Социальная группа	учащийся, студент	33 (6,9)
	рабочий или служащий	181 (38,0)
	не имеющий постоянной работы	196/377* (51,9)
	пенсионер	24 (5,0)
	инвалид	42 (8,8)
Среднемесячный доход на человека в семье	> 10 000 руб.	175 (36,8)
	< 10 000 руб.	301 (63,2)
Нахождение в местах лишения свободы в анамнезе		75 (15,8)
Сопутствующая патология 248 (52,1)	ВИЧ-инфекция	20 (4,2)
	Алкогольная и/или наркотическая зависимость	114 (23,9)
	Патология ЖКТ	101 (21,2)
	Дисфункция почек	12 (2,5)
	Сахарный диабет	44 (9,2)
	Психическая патология	20 (4,2)
	ХОБЛ	30 (6,3)
Клиническая форма при установлении диагноза МЛУ-ТБ	Очаговая	3 (0,6)
	Инфильтративная	329 (69,1)
	Казеозная пневмония	21 (4,4)
	Диссеминированная	92 (19,3)
	Фиброзно-кавернозная	27 (5,7)
	Туберкулезный плеврит	2 (0,4)
	Туберкулема(ы) легкого	1 (0,2)
	Туберкулез бронхов	1 (0,2)
Бактериовыделение	Положительный результат прямой микроскопии мокроты	250 (52,5)
	Положительный результат культурального исследования	476 (100)
Профиль первоначальной устойчивости МБТ	МЛУ	327 (68,7)
	пре-ШЛУ	141 (29,5)
	ШЛУ	8 (1,7)
Распространенность специфического процесса	1-2 сегмента легких	180 (37,8)
	> 2 сегментов	105 (22,1)
	двусторонняя	191 (40,1)
Деструктивные изменения легких	есть	429 (90,1)
	нет	47 (9,9)

Примечание: * – в пересчете на число пациентов трудоспособного возраста.

проводили по индивидуализированным режимам. Общим свойством индивидуализированных режимов было изначальное назначение схемы ПХТ менее чем из 5 ПТП, к которым имелась чувствительность МБТ, а также частые отмены или замены ПТП 2-го ряда. В большинстве случаев назначение этих режимов было вызвано плохой переносимостью либо отсутствием ПТП по месту лечения пациентов.

Из 476 пациентов когорты только 38 (8,0%) ПТП 2-го ряда были назначены в течение первого месяца после установления диагноза туберкулеза. У остальных длительность лечения ПТП 1-го ряда до диагностики МЛУ МБТ и начала лечения резервными препаратами составляла: 1 мес. и 1 день – 3 мес. – у 152 (31,9%), 3 мес. и 1 день – 6 мес. – у 128 (26,9%), 6 мес. и 1 день – 12 мес. – у 86

(18,1%), 12 мес. и 1 день – 24 мес. – у 60 (12,6%), более 24 мес. – у 12 (2,5%). Отсроченное назначение ПТП 2-го ряда было связано с задержкой выявления бактериовыделения на 1-6 мес. и более у части пациентов, а также с использованием в большинстве случаев для лабораторного подтверждения МЛУ МБТ метода культуральной диагностики на плотных питательных средах с длительным сроком получения результата. У части пациентов МЛУ МБТ была приобретенной в течение первых 6-12 мес. лечения туберкулеза, некоторым ПТП 2-го ряда назначали в более поздние сроки из-за изначального отсутствия приверженности к лечению.

Длительность курса ПХТ по поводу МЛУ-ТБ составила (Ме (МКИ): интенсивной фазы – 9 (7-15) мес., фазы продолжения – 12 (9-13) мес. Прерывания курса ПХТ сроками от 2 нед. до 2,5 мес. зарегистрированы у 106 (22,3%) пациентов.

Выполнены РВХ у 96/476 (20,2%) больных. Из них: 66 – сегментарные, бисегментарные, комбинированные резекции, 28 – лобэктомии и 2 – плевропульмонэктомии. Показанием к операции в большинстве случаев (85/96, 88,5%) служила сохраняющаяся после 6-12 мес. и более ПХТ МЛУ-ТБ полости (полости) распада, 3 (3,1%) пациентам выполнены лобэктомии в связи с легочным кровотечением, 8 (8,3%) – резекции по поводу сформировавшихся туберкулем с распадом, 3 (3,1%) больным РХВ выполнены на обоих легких.

Среди пациентов с РХВ распространенные туберкулезные изменения имелись у 47 (49,0%), двусторонние – у 26 (27,1%) человек. Дефицит массы тела был у 16 (16,6%). Сопутствующие заболевания выявлены у 45 (46,9%), в том числе заболевания желудочно-кишечного тракта – у 21 (21,9%), сахарный диабет – у 7 (7,3%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 5 (5,2%), алкоголизм или/и наркомания – у 16 (16,7%), ВИЧ-инфекция – у 1 (1,0%) пациента; у 8 (8,3%) человек имелось сочетание двух сопутствующих патологий, у 1 (1,0%) – трех. Дополнительная к МЛУ резистентность МБТ к ПТП 2-го ряда была у 37 (38,5%) больных, в том числе пре-ШЛУ – у 28 (29,2%), ШЛУ – у 5 (5,2%); ЛУ к 4 ПТП была у 19 (19,8%), к 5 – у 12 (12,5%), к 6 – у 4 (4,2%), к 7 – у 3 (3,1%), к 8 – у 1 (1,0%). Сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда составили: ≤ 1 мес. – 11 (11,5%) пациентов, 1 мес. и 1 день – 3 мес. – 26 (27,1%), 3 мес. и 1 день – 6 мес. и 6 мес. и 1 день – 12 мес. – по 22 (22,9%), 12 мес. и 1 день – 24 мес. – 14 (14,6%), > 24 мес. – 1 (1,0%).

Возраст пациентов с РХВ был от 17 до 59 лет, Ме (МКИ) – 32 (24-45), мужчины составили 66/96 (68,8%).

Непосредственные исходы лечения пациентов когорты продемонстрированы в табл. 2. В целом излечение достигнуто более чем у $\frac{2}{3}$ (71,1%) когорты, при этом доля излеченных среди пациентов с выполненными РХВ была на 24,9% больше, чем среди леченных консервативно. Доля смертей в группе пациентов с РХВ была меньше, но без статистической значимости. Летальный исход наступил у 1 пациента в группе с РХВ с распространенным инфильтративным туберкулезом легких, осложненным легочным кровотечением, с первичной ШЛУ МБТ, тяжелым течением сопутствующего сахарного диабета, нарушением функции печени и почек, в результате прогрессирования туберкулезного процесса.

Факторы риска неблагоприятных исходов.

Из всех рассматривавшихся как потенциальные факторы риска неэффективного лечения значимую связь с неблагоприятными исходами имели только перечисленные в табл. 3. В их числе вирусные гепатиты В и С (35,6% от числа заболеваний желудочно-кишечного тракта). Наличие ЛУ МБТ к фторхинолонам или инъекционным аминогликозидам.

Из факторов терапии МЛУ-ТБ наиболее значимым предиктором неблагоприятных исходов выступают прерывания курса ПХТ, а также вышеописанные индивидуализированные режимы и история предшествовавшего ПХТ МЛУ-ТБ лечения ПТП 1-го ряда свыше 3 мес. и более.

Сопутствующая алкогольная и/или наркотическая зависимость, кроме непосредственного отрицательного влияния на результаты ПХТ, была связана с прерываниями курса ПХТ как одной из основных детерминант неблагоприятного исхода. Так, перерывы в лечении были зарегистрированы у 55/114 (48,2%) пациентов с сопутствующим алкоголизмом или наркоманией и у 51/362 (14,1%) пациентов без этой патологии, $p < 0,0001$. Кроме того, у этих больных чаще выявляли распространенные процессы (93/114 (81,6%) против 203/362 (56,1%), $p < 0,0001$), ВИЧ-инфекцию (9/114 (7,9%) против 11/362 (3,0%), $p = 0,047$), заболевания желудочно-кишечного тракта (41/114 (36,0%) против 60/362 (16,6%), $p < 0,0001$); чаще возникали побочные эффекты на ПТП (70/114 (61,4%) против 171/362 (47,2%), $p = 0,011$).

Таблица 2. Непосредственные исходы лечения пациентов когорты

Table 2. Immediate treatment outcomes in the cohort

Исходы лечения	Все пациенты (n = 476)	Пациенты с РХВ (n = 96)	Пациенты без РХВ (n = 380)	p
Излечение	342 (71,8)	88 (91,7)	254 (66,8)	< 0,0001
Неэффективное лечение	108 (22,7)	7 (7,3)	101 (26,6)	< 0,0001
Смерть	26 (5,5)	1 (1,0)	25 (6,6)	0,06

Таблица 3. Независимые факторы риска неблагоприятных исходов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ**Table 3. Independent risk factors of unfavorable treatment outcomes of MDR/XDR TB**

Фактор риска	Число пациентов, n (%)		ОШ* (95%-ный ДИ)	p
	с излечением (n = 342)	с неблагоприятными исходами (n = 134)		
Наличие полости(ей) распада в легких	297 (86,8)	132 (98,5)	10,0 (2,4-41,9)	0,002
Распространенность ТБ-процесса > 2 сегментов	178 (52,1)	118 (88,1)	6,8 (3,9-11,9)	< 0,0001
Положительный результат микроскопии мокроты	163 (47,7)	99 (73,9)	3,1 (2,0-4,9)	< 0,0001
Наличие пре-ШЛУ МБТ	87 (25,4)	54 (40,3)	1,9 (1,3-2,9)	0,002
ВИЧ-инфекция	9 (2,6)	11 (8,2)	3,3 (1,3-8,2)	0,009
Алкоголизм и/или наркомания	52 (15,2)	62 (46,3)	4,8 (3,1-7,5)	< 0,0001
Сопутствующие заболевания ЖКТ	62 (18,1)	39 (29,1)	1,9 (1,2-2,9)	0,009
Прерывания курса ПХТ	40 (11,7)	66 (49,3)	7,3 (4,6-11,8)	< 0,0001
Назначение индивидуализированных схем ПХТ	60 (17,5)	42 (31,3)	2,2 (1,4-3,4)	0,001
Сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда > 3 мес.	190 (55,5)	96 (71,6)	2,0 (1,3-3,1)	0,002
Проживание в сельской местности	118 (34,5)	67 (50,0)	1,9 (1,3-2,8)	0,002
Нахождение в местах лишения свободы в анамнезе	43 (12,6)	32 (23,9)	2,2 (1,3-3,6)	0,003
Доход менее 10 000 руб. на человека в семье	192 (56,1)	109 (81,3)	3,4 (2,1-5,5)	< 0,0001

Примечание: здесь и в табл. 4 * – отношение шансов для неблагоприятных исходов.

Проживание в сельской местности как фактор риска неудачного лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ, вероятно, связано с территориальной удаленностью пациентов от фтизиатрической, в том числе хирургической помощи, нерегулярным обследованием, несвоевременной коррекцией ПХТ.

Влияние резекционной хирургии на исходы лечения. Проведенный далее аналогичным методом анализ обнаружил, что применение РХВ у пациентов с вышеперечисленными предикторами неблагоприятных исходов лечения ассоциировано со снижением риска их развития. Результаты его приведены в табл. 4. Следует отметить, что у 8 па-

циентов с РХВ с неудачей лечения имелось более одного (3-6) фактора риска. Из 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в когорту, только одному было выполнено РХВ, что не позволило провести оценку эффективности РХВ в этой подгруппе больных выбранным методом. Данный пациент – мужчина 30 лет, лечившийся по поводу инфильтративного туберкулеза обоих легких с МЛУ (HRS) возбудителя, не получавший антиретровирусную терапию. Полисегментарная резекция по поводу множественных туберкулем с распадом была выполнена после 15 мес. консервативного лечения. Исходом курса ПХТ МЛУ-ТБ

Таблица 4. РХВ у пациентов с наличием факторов риска неблагоприятных исходов**Table 4. Surgical resections in the patients with the advanced risk of unfavorable outcome**

Подгруппы пациентов	Пациенты с исходами		ОШ* (95%-ный ДИ)	p
	излечение	неблагоприятный		
С наличием полостей распада	76/297(25,6)	8/132(6,1)	0,19 (0,09-0,4)	< 0,0001
С распространенным ТБ-процессом	40/178(22,5)	7/118(5,9)	0,22 (0,09-0,5)	0,0004
С положительным результатом бактериоскопии мокроты	31/155(20,0)	3/95(3,2)	0,13 (0,04-0,44)	0,001
С пре-ШЛУ МБТ	29/93(31,2)	4/56(7,1)	0,17 (0,06-0,51)	0,002
С алкоголизмом/наркоманией	19/62(30,7)	2/39(5,1)	0,12 (0,03-0,55)	0,007
С заболеваниями ЖКТ	55/190(28,9)	4/96(4,2)	0,11 (0,04-0,3)	< 0,0001
С прерыванием курса ПХТ	8/40(20,0)	2/66(3,0)	0,13 (0,03-0,61)	0,011
С нестандартными режимами ПХТ	20/60(33,3)	2/42(4,8)	0,1 (0,02-0,45)	0,003
С начальной ПХТ ПТП 1-го ряда > 3 мес.	12/52(23,1)	4/62(6,5)	0,23 (0,07-0,76)	0,016
Сельские жители	34/118 (28,8)	1/67 (1,5)	0,04 (0,01-0,28)	0,0014
Находившиеся в МЛС	9/43(20,9)	1/32(3,1)	0,12 (0,02-0,99)	0,052
С низким/очень низким доходом	44/192(22,9)	5/109(4,6)	0,16 (0,06-0,42)	0,0002
Вся когорта	88/342(25,7)	8/134(6,0)	0,18 (0,09-0,39)	< 0,0001

явилось излечение, длительность ПХТ составила 22 мес.; на момент окончания исследования безрецидивный срок наблюдения в III группе диспансерного учета составил 2,5 года. В зарубежной литературе в настоящее время представлена одна публикация о результатах применения резекционной хирургии у больных ВИЧ-инфекцией, МЛУ/ШЛУ-ТОД. По данным Y. S. Kwon et al., из 35 пациентов с РХВ (14 пневмоэктомию, 29 лоб-билобэктомию и 1 сегментэктомию) успешное лечение отмечено у 31 (89%) из 35, послеоперационная летальность составила 2,9% (1 человек), послеоперационные осложнения наблюдались у 10 (29%) больных [11].

Отдаленные результаты лечения пациентов когорты. В отдаленном периоде наблюдения среди эффективно леченных рецидивы выявлены у 5 (10,0%) из 50 пациентов с РХВ и у 10 (7,3%) из 136 без оперативного лечения, $p = 0,776$. Из 101 пациента с неудачей лечения в группе без РХВ умерли 18 (17,8%) человек, у 39 (38,6%) наблюдалось хроническое, отностительно стабильное течение туберкулеза, у 44 (43,6%) отмечено дальнейшее прогрессирование туберкулезного процесса. Среди 7 неэффективно леченных больных с РХВ в обозначенные сроки летальных исходов не зафиксировано, прогрессирование хронического туберкулеза было у 2, стабильное течение – у 5 человек ($p = 0,19$).

Анализ выживаемости с помощью метода Каплана – Мейера, представленный на рис., выявил значимые различия между группами пациентов с РХВ и без таковых. Кумулятивная выживаемость составила 98,6 и 73,8% соответственно.

Сбор данных о видах оперативных вмешательств при туберкулезе с 2009 г. исключен из формы № 33 государственной статистической отчетности, что затрудняет оценку эффективности РХВ в лечении туберкулеза [6]. Но и имеющиеся данные статистики показывают, что возможности хирургии в лечении туберкулеза используются недостаточно. Так, хирургические методы впервые выявленным больным ТОД в 2013 г. применялись в 6,7% случаев (в 2012 г. – 6,9%), больным с рецидивами – в 2,4% (РФ, 2008 г.) [6]. В Новосибирской области доля оперированных больных от среднегодовой численности больных составила 8,9 и 7,9% в 2013 и 2012 г. соответственно [2].

В «Национальных клинических рекомендациях по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких», разработанных совместно Национальной ассоциацией фтизиатров и Ассоциацией торакальных хирургов России, в качестве показаний к РХВ при туберкулезе легких с полостью распада указываются три клинические формы – туберкулема с распадом, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких и сроки принятия решения о применении хирургического метода – не менее 6 мес. при наличии бактериовыделения [1]. Вопрос же о расширении показа-

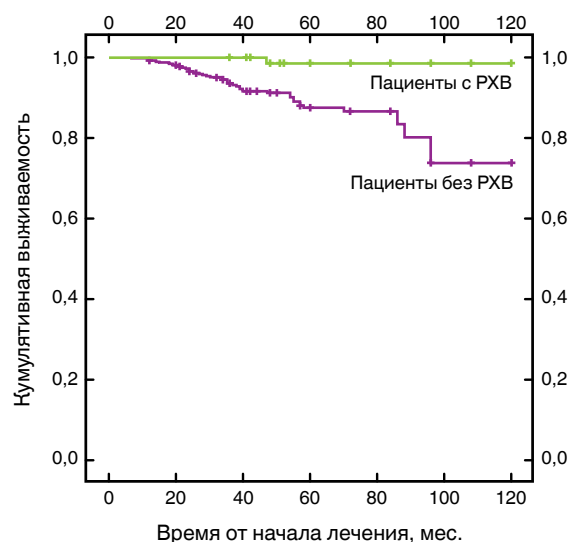


Рис. Выживаемость пациентов с РХВ и без РХВ в отдаленном периоде наблюдения; $p = 0,001$ – лог-ранговый критерий; $p = 0,001$ – критерий Гехана – Бреслоу – Вилкоксона

Fig. Survival rate of patients with surgical resection and without it during the postponed follow-up, $p = 0.001$ – log-rank test, $p = 0.001$ – Gehan – Breslow – Wilcoxon test

ний к РХВ, особенно при туберкулезе с первичной МЛУ/ШЛУ МБТ, и о сокращении сроков принятия решения остается малоизученным.

Закключение

Выполненное ретроспективное когортное исследование с включением 476 пациентов с впервые диагностированным ТОД с МЛУ/ШЛУ возбудителя показало, что по результатам законченного курса ПХТ излечение достигнуто у 71,8% больных, 22,7% имели неэффективный курс ПХТ, 5,5% умерли во время лечения. Независимыми предикторами неблагоприятных исходов лечения выступают: деструктивные и распространенные туберкулезные процессы легких, массивность популяции МБТ в очаге (очагах) поражения, ЛУ возбудителя типа пре-ШЛУ, сопутствующие ВИЧ-инфекция, алкоголизм и/или наркомания, патология желудочно-кишечного тракта, прерывание курса и назначение нестандартных схем ПХТ, сроки предшествовавшего лечения ПТП 1-го ряда более 3 мес., низкий материальный достаток и социальная дезадаптированность пациентов, проживание в сельской местности. Применение резекционных методов хирургического лечения больных МЛУ/ШЛУ-ТБ позволяет улучшить результаты лечения, в том числе у пациентов с наличием факторов риска неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные клинические рекомендации по применению хирургических методов в лечении туберкулеза легких. Национальная ассоциация фтизиатров. Ассоциация торакальных хирургов России. 2013. http://nasph.ru/index/klinicheskie_rekomendacii/0-30

2. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. Сборник таблиц. – Новосибирск, 2013. – 89 с.
3. Стрелис А. К. и др. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы DOTS-PLUS // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1. – С. 85-93.
4. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
5. Шилова М. В. Туберкулез в России в 1999 г. – М., 2000. – 48 с.
6. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М., 2014. – 244 с.
7. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1965. – Vol. 92 – P. 687-703.
8. Harbour R., Miller J.A new system for grading recommendation in evidence based guidelines // *BMJ*. – 2001. – Vol. 323. – P. 334336.
9. Kang M. W. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis // *Ann. Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P.1597-1602.
10. Kir A. et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis// *J. Thorac. Cardiovas. Surgery*. – 2006. – Vol. 131, № 3. – P. 693-696.
11. Kwon Y.S., Kim Y.H., Suh G. Y. et al. Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Diseases*, 2008, vol. 47, no. 4, pp. 496-502.
12. Marrone M.T., Venkataramanan V., Goodman M. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 6-16.
13. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08 / Geneva, 2014. 118 p.
14. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402 / Geneva, 2008. 247 p.
15. World Health Organization. The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB/ Geneva, 2014. 23 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Батыршина Яна Рэмовна

врач-бактериолог.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-62.

E-mail: batirshina@inbox.ru

Краснов Владимир Александрович

директор.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-65.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Петренко Татьяна Игоревна

заместитель директора по науке.

Тел./факс: 8 (383) 203-83-58, 8 (383) 203-78-25.

E-mail: tipetrenko@gmail.com

REFERENCES

1. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po primeneniyu khirurgicheskikh metodov v lechenii tuberkuleza legkikh. Natsionalnaya assotsiatsiya ftiziatrov. Assotsiatsiya torakalnykh khirurgov Rossii.* [National clinical guidelines for surgical treatment of pulmonary tuberculosis. National Association of TB Doctors. Association of Thoracic Surgeons of Russia]. 2013. http://nasph.ru/index/klinicheskie_rekomendacii/0-30
2. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnykh okrugakh.* [Main rates of anti-tuberculosis activities in Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health Publ., Collection of Tables, Novosibirsk, 2013, 89 p.
3. Strelis A.K. et al. Efficiency of surgical treatment of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis within DOTS Plus Programme. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*, 2009, no. 1, pp. 85-93. (In Russ.)
4. Federal Service of State Statistics. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare
5. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 1999 g.* [Tuberculosis in Russia in 1999]. Moscow, 2000, 48 p.
6. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2012-2013 godu.* [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, 2014, 244 p.
7. Canetti G. The J. Burns Amberson lecture. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1965, vol. 92, pp. 687-703.
8. Harbour R., Miller J.A new system for grading recommendation in evidence based guidelines. *BMJ*, 2001, vol. 323, pp. 334-336.
9. Kang M.W. et al. Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann. Thoracic Surgery*, 2010, vol. 89, no. 5, pp. 1597-1602.
10. Kir A. et al. Adjuvant resectional surgery improves cure rates in multidrug-resistant tuberculosis. *J. Thorac. Cardiovas. Surgery*, 2006, vol. 131, no. 3, pp. 693-696.

Поступила 16.03.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Yana R. Batyrshina

Bacteriologist.

Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25; +7 (383) 203-83-62.

E-mail: batirshina@inbox.ru

Vladimir A. Krasnov

Director.

Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25; +7 (383) 203-83-65.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Tatiana I. Petrenko

Deputy Director for Research.

Phone/Fax: +7 (383) 203-83-58; +7 (383) 203-78-25.

E-mail: tipetrenko@gmail.com

Submitted on 16.03.2015

ДИНАМИКА ХАРАКТЕРИСТИК ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА ЗА 3-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е. А. БОРОДУЛИНА, Б. Е. БОРОДУЛИН, Е. С. ВДОУШКИНА, Э. В. БОРОДУЛИНА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

Цель исследования: изучить динамику характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение.

Материалы и методы. В течение первого полугодия 2011 г. было взято под наблюдение 80 пациентов, больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, выявленным после 01.01.2011 г. Проводился мониторинг этой группы пациентов с частотой 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет.

Результаты. Дана динамика по полугодиям наблюдения. К моменту завершения 3-годичного наблюдения излечение туберкулеза достигнуто у 43,5%, умерли 47,5%, потерялись из поля зрения врача 3,75% ($n = 3$), остались на продолжении лечения туберкулеза 4 (5%) пациента. Наибольшее число умерло на 2-м году наблюдения, составив 50% от всех умерших. Причиной смерти было заболевание, вызванное ВИЧ, у 29 пациентов, что составляет 76,3% от всех умерших. Прогрессирование туберкулеза зафиксировано у 16 (55,2%) из 29 умерших. Неинфекционные причины смерти (передозировка наркотиков, травмы и иное) зафиксированы у 9 (23,7%) пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза, летальные исходы, причины смерти, наркомания.

CHANGES IN PARAMETERS IN THE GROUP OF PATIENTS WITH CONCURRENT HIV-INFECTION AND TUBERCULOSIS DURING 3 YEAR FOLLOW-UP

E. A. BORODULINA, B. E. BORODULIN, E. S. VDOUSHKINA, E. V. BORODULINA

Samara State Medical University, Samara, Russia

Goal of the study: to study the changes in parameters of the group of patients with concurrent HIV infection and tuberculosis during 3 year follow-up.

Materials and methods. During first 6 months of 2011 80 patients were enrolled for follow-up provided that they had HIV infection and tuberculosis detected after 01.01.2011. This group was monitored every 6 months during 3 years.

Results. Changes occurring every six months have been described. By the completion of 3 year period tuberculosis was cured in 43.5%, 47.5% died, 3.75% lost for follow-up ($n = 3$), and 4 patients (5%) continued treatment of tuberculosis. The majority of those with lethal outcome died during the 2nd year of follow-up, which made 50% of all died. The cause of death was the HIV-associated disease in 29 patients, which made 76.3% of all died. Progression of tuberculosis was observed in 16 (55.2%) patients out of 29 those died. 9 (23.7%) patients died due to non-infectious causes of death (overdose of substances, traumas and other).

Key words: tuberculosis, HIV-infection, multiple drug resistance, lethal outcomes, causes of death, substance addiction.

В последние 10 лет вопросы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией являются наиболее актуальными во фтизиатрии [3, 5, 6, 9]. Самарская область имеет высокий уровень распространения ВИЧ-инфекции и входит в первую тройку регионов Российской Федерации с самыми высокими показателями по заболеваемости туберкулезом и смертности от него [1, 2].

Число больных ВИЧ-инфекцией на начало 2015 г. в Самарской области составило более 55 тыс. человек. Доля больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом в Самарской области неуклонно возрастает: в 2005 г. – 5%, в 2008 г. – 11,7%, в 2010 г. – 16,3%, в 2012 г. – 22%, в 2014 г. – более 30%. Средний показатель доли больных ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом в Самарской области составляет 32%, что уже опережает планируемые показатели по России к 2020 г. (30%) [10].

В последние годы также отмечается, что у пациентов, госпитализируемых в противотуберкулезный стационар, часто выявляется ВИЧ-инфекция в тер-

минальной стадии (СПИД) [4, 8]. Для решения вопросов об особенностях коморбидности туберкулеза и ВИЧ-инфекции может помочь динамическое наблюдение за такими пациентами, наблюдающимися в противотуберкулезном диспансере.

Цель исследования: изучить динамику характеристик группы пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза за 3-летнее наблюдение.

Материалы и методы

В течение первого полугодия 2011 г. на базе Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера (поликлиническое отделение № 1) было взято под наблюдение 80 пациентов, больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Критерии включения: пациенты старше 18 лет, подтвержденная ВИЧ-инфекция, диагноз туберкулеза установлен не ранее 01.01.2011 г. Критерии исключения: пациенты в возрасте до 18 лет, отсутствие документированного подтверждения ВИЧ, пациенты

с предположительным диагнозом туберкулеза, у которых противотуберкулезное лечение остановлено и туберкулез исключен.

ВИЧ-инфекция подтверждалась обнаружением специфических антител к ВИЧ методами ИФА и иммунного блоттинга к белкам ВИЧ 1-го типа. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определяли по классификации В. И. Покровского, утвержденной приказом МЗ РФ № 166 от 17.03.2006 г. и рекомендованной для применения в России. Диагноз СПИДа ставили при положительных тестах на ВИЧ и количестве $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 200 кл./мкл. Туберкулез диагностировали на основании клинко-рентгенологических и бактериологических данных. Наличие микобактерий туберкулеза в мокроте определяли методом микроскопии с окраской препарата по Цилю – Нельсену и посевом на стандартную среду Левенштейна – Йенсена.

Причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, умерших от этих заболеваний, всегда выбиралась болезнь, вызванная ВИЧ (B20.0 МКБ-10), независимо от того, какое состояние было диагностировано раньше, в соответствии с [8].

Проводился мониторинг пациентов с частотой 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет.

Результаты исследования

В группе наблюдения было мужчин 70% ($n = 56$), женщин – 30% ($n = 24$). Средний возраст $32,6 \pm 2,6$ года ($p < 0,5$). Давность ВИЧ-инфекции на момент обнаружения туберкулеза: до 1 года – у 10% ($n = 8$), 2-5 лет – у 22,5% ($n = 18$), более 5 лет – у 11,3% ($n = 9$), более 10 лет – у 31,3% ($n = 25$) наблюдаемых. Среди путей заражения ВИЧ у мужчин преобладало внутривенное вве-

дение наркотиков, у женщин – половой путь. ВИЧ-инфекция была диагностирована одновременно при выявлении туберкулеза у 25% наблюдаемых ($n = 20$) (рис. 1). В среднем ВИЧ-инфекция предшествовала туберкулезу на $6,2 \pm 3,6$ года. На момент диагностики туберкулеза высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) получали 33 (55%) из 60 пациентов, зарегистрированных в СПИД-центре.

Среди включенных в исследование пациентов направлены в противотуберкулезный диспансер: 75% ($n = 60$) из общей лечебной сети, 20% ($n = 16$) – после периодических осмотров на туберкулез и только 5% ($n = 4$) – из СПИД-центра. При изучении анамнестических данных контакт с больным туберкулезом установлен в 22,5% ($n = 18$) случаев.

На момент включения пациентов в исследование были диагностированы следующие клинические формы туберкулеза легких: инфильтративная (47,5%, $n = 38$), диссеминированная (45%, $n = 36$), очаговая (5%, $n = 4$), кавернозная (2,5%, $n = 2$). При описании рентгенологической картины отмечалось, что долевыми инфильтраты были выражены слабо, нечетко, диссеминация проявлялась лишь усилением легочного рисунка, каверны были редко, отмечалась лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов. Инфильтративный туберкулез при уровне $CD4^+$ -лимфоцитов 300 кл./мкл и менее у 5 пациентов был с сопутствующим экссудативным плевритом.

Микобактерии туберкулеза были выявлены у 45 (56,2%) пациентов, у 6 (13,3%) пациентов – при микроскопии и посеве мокроты, у 39 (86,6%) – только методом посева. У всех пациентов с бактериовыделением назначен тест на лекарственную чувствительность возбудителя.

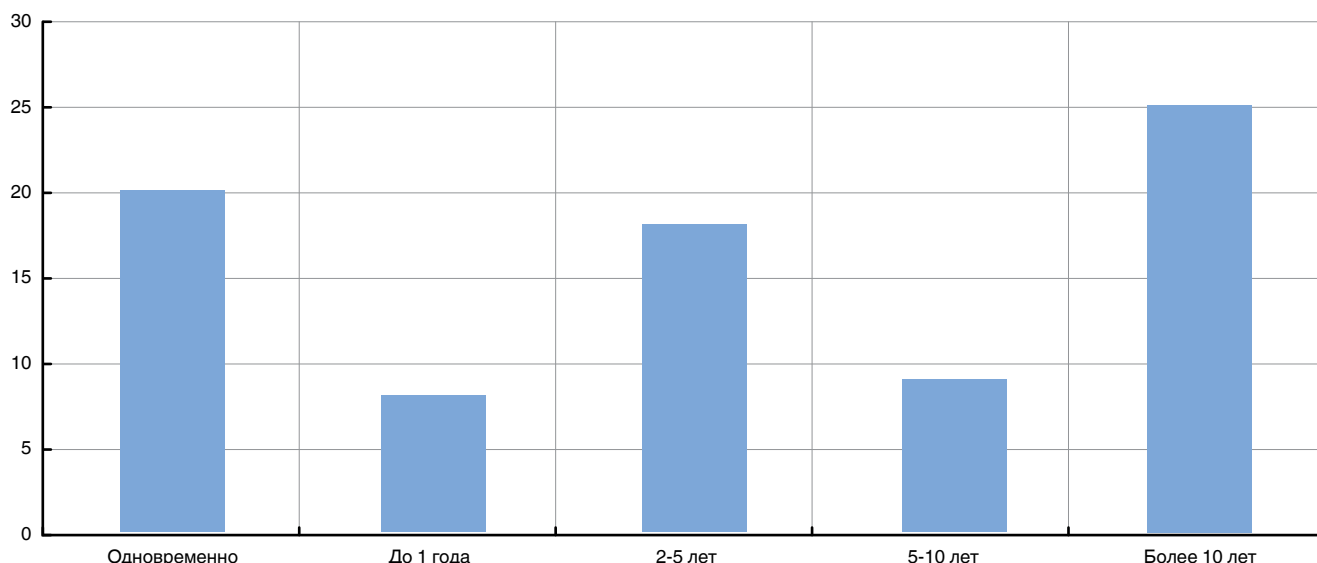


Рис. 1. Давность диагноза ВИЧ-инфекции к моменту диагностики туберкулеза

Fig. 1. Time of HIV diagnosis by the moment of tuberculosis diagnostics

При изучении клинических данных на момент заболевания туберкулезом выявлено острое начало заболевания – 52,5% ($n = 42$), подострое – 45% ($n = 36$), бессимптомное – всего 2,5% ($n = 2$). По клиническим проявлениям больные жаловались на слабость, проливные поты, повышенную (субфебрильная и фебрильная) температуру – в 78,7% случаев ($n = 63$), кашель был достоверно чаще без мокроты – 52,5% ($n = 42$), потеря массы тела на 10 кг и более – 96,3% ($n = 77$).

Среди сопутствующих заболеваний: наркомания – 77,5% ($n = 62$), хронический вирусный гепатит С – 55% ($n = 44$), алкоголизм – 12,5% ($n = 10$). Герпес-вирусная инфекция выявлена у 21,3% ($n = 17$), кандидоз пищевода – у 8,7% ($n = 7$), саркома Капоши – у 3 пациентов. Уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 50 кл./мкл имели 33,8% ($n = 27$) больных, 50-200 кл./мкл – 26,2% ($n = 21$), 200-500 кл./мкл – 20% ($n = 16$), более 500 кл./мкл – 20% ($n = 16$) (рис. 2).

Диагноз СПИДа ставили при потере массы тела более 10%; необъяснимой диарее или лихорадке более одного месяца; поражениях кожи и слизистых, кахексии; поражениях центральной нервной системы различной этиологии, отсутствии эффекта от проводимой терапии, снижении количества CD4⁺-клеток ниже 200 кл./мкл.

Всем пациентам было назначено лечение туберкулеза по I режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин) до получения данных о лекарственной устойчивости возбудителя.

При контрольном обследовании через 6 мес., в соответствии с дизайном исследования, были получены следующие сведения. По данным теста на лекарственную чувствительность первичная множественная лекарственная устойчивость

выявлена у 35 (77,8%) из 45 пациентов с бактериовыделением. У 4 больных была множественная лекарственная устойчивость возбудителя к 4 препаратам и более (1 случай – изониазид, рифампицин, офлоксацин, пиразинамид, амикацин; 1 случай – рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин; 1 случай – изониазид, рифампицин, офлоксацин, стрептомицин; 1 случай – изониазид, рифампицин, стрептомицин, пиразинамид, этамбутол). В соответствии с полученными результатами и по мере их поступления пациентам был скорректирован режим лечения.

Всем больным была назначена ВААРТ с контролем уровня CD4⁺-лимфоцитов и вирусной нагрузки под наблюдением специалиста СПИД-центра. Отказались от ВААРТ 16 (20%) больных, все имели отягощенный социальный статус и низкую приверженность к лечению.

Положительная динамика течения туберкулезного процесса была отмечена у 27,5% ($n = 22$) больных, они были переведены для фазы продолжения лечения в противотуберкулезный диспансер по месту жительства.

Умерло 6 (17,14%) больных, все в противотуберкулезном стационаре, все не принимали ВААРТ и являлись активными потребителями инъекционных наркотиков. Причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ (В20.0 МКБ-10 [8]). ВИЧ-инфекция была у них в стадии СПИДа, у 2 больных был инфильтративный, у 4 – диссеминированный туберкулез.

Прерывали лечение туберкулеза на 2 мес. и более 5 (6,25%) больных. Выбыли из исследования 2 пациента, сменив место жительства и прервав контакт с лечащим врачом. Под наблюдением осталось 72 пациента.

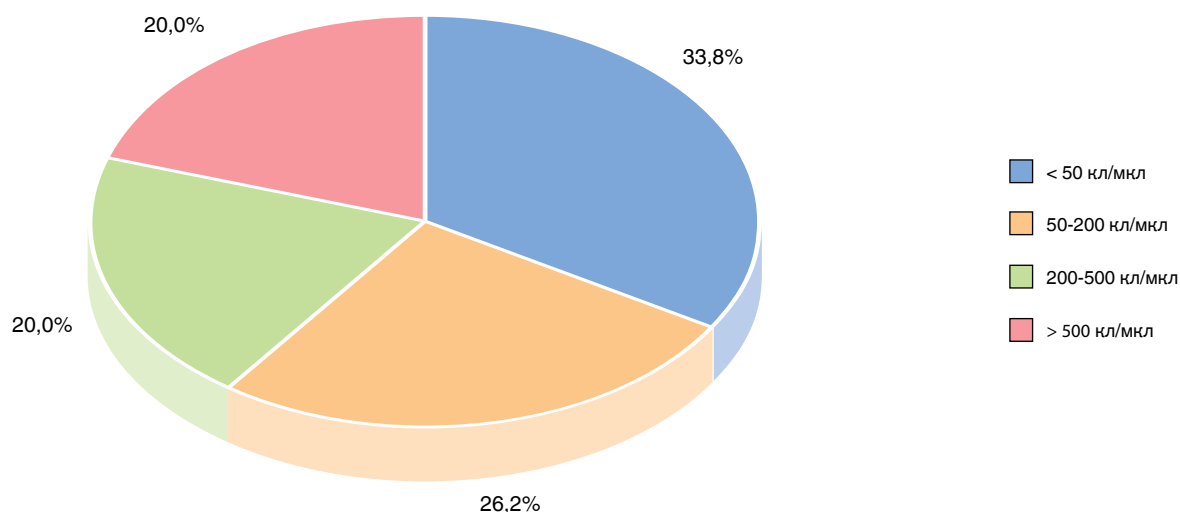


Рис. 2. Уровень CD4-лимфоцитов в обследуемой группе

Fig. 2. CD4 count in the examined group

При контрольном обследовании через 1 год получены следующие сведения. Положительная динамика туберкулезного процесса отмечалась у 34 (58,3%) пациентов из оставшихся в исследовании ($n = 72$), из них излечение было отмечено у 4 (5,5%) пациентов, которые были переведены в 3-ю группу диспансерного наблюдения. Принимали ВААРТ и наблюдались специалистом СПИД-центра 57 (79,2%) больных.

Умерло 3 (4,1%) больных, все в противотуберкулезном стационаре. Причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ (B20.0 МКБ-10 [8]). Прервал лечение туберкулеза 1 больной, выбыл из наблюдения 1 больной. Под наблюдением осталось 68 пациентов, т. е. 85% из первоначально набранной группы.

При контрольном обследовании через 1,5 года были получены следующие сведения. Положительная динамика отмечалась у 36 (52,9%) пациентов из оставшихся в исследовании ($n = 68$), или 45% от набранных в исследование ($n = 80$). Излечение было отмечено у 10 (14,7 и 12,5% соответственно) пациентов, которые были переведены в 3-ю группу диспансерного наблюдения. Принимали ВААРТ под наблюдением специалиста СПИД-центра 48 (70,5%) больных.

Умерло 8 больных (11,7 и 10,0% от оставшихся в исследовании и включенных в исследование соответственно). Из них 7 умерли в противотуберкулезном стационаре, причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ (B20.0 МКБ-10 [8]). Умер дома 1 пациент от передозировки наркотиков.

У 5 пациентов, ранее прервавших лечение, развился милиарный туберкулез. У 2 пациентов с инфильтративным туберкулезом отмечено прогрессирование ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа. Прервали лечение туберкулеза 2 пациента.

Под наблюдением осталось 60 (75%) пациентов из 80 набранной группы.

Через 2 года наблюдения получены следующие сведения. Положительная динамика отмечена у 47 пациентов, что составило 78,3% из оставшихся в исследовании ($n = 60$), или 58,8% от набранных в исследование ($n = 80$). Излечение отмечено у 11 пациентов, которые переведены в 3-ю группу диспансерного наблюдения. Принимали ВААРТ под наблюдением специалиста СПИД-центра 54 (90%) пациента.

Умерло 11 больных. Из них в противотуберкулезном стационаре 10 (90,9%) человек, причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ (B20.0 МКБ-10 [8]). Умер вне стационара 1 пациент от последствий черепно-мозговой травмы. У 5 умерших больных отмечалось прогрессирование туберкулезного процесса на фоне иммунодефицита, у остальных 5 – прогрессирование ВИЧ-инфекции.

Под наблюдением осталось 49 (61,25%) пациентов.

При контрольном наблюдении через 2,5 года установлено следующее. Переведены в 3-ю группу диспансерного наблюдения 7 пациентов с клиниче-

ским излечением туберкулеза. Среди оставшихся на лечении были только пациенты, продолжающие лечение из-за нарушения режима. Среди них выявлена лекарственная устойчивость возбудителя у 9 пациентов, им изменен режим лечения после получения этих данных. Отказались от приема препаратов ВААРТ 4 (8,1%) пациента, остальные принимали ВААРТ под наблюдением специалиста СПИД-центра.

Умерло 8 (10,2%) больных. Из них 2 с инфильтративным туберкулезом умерли в противотуберкулезном стационаре, причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ (B20.0 МКБ-10 [8]) в стадии СПИДа, 6 пациентов умерли вне стационара от передозировки наркотических средств и причин, не связанных с инфекцией.

Под наблюдением остался 41 (55%) пациент от включенных в исследование.

Через 3 года наблюдения еще 3 пациента переведены в 3-ю группу диспансерного учета с излечением туберкулеза. Не принимали ВААРТ 2 больных.

Умерло 2 больных, один в стадии СПИДа с инфильтративным туберкулезом легких – в противотуберкулезном стационаре. Вне стационара умер 1 пациент от передозировки наркотических средств.

Закключение

Обобщающие данные 3-летнего наблюдения за группой больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом зафиксировали следующее (табл.). Излечение туберкулеза достигнуто у 43,5% ($n = 35$), умерли за период наблюдения 47,5% ($n = 38$), потерялись из поля зрения врача 3,75% ($n = 3$), остались на продолжении лечения туберкулеза 4 (5%) пациента. Умерло в течение первого года наблюдения 11,3% ($n = 9$). Наибольшее число умерших ($n = 19$) было в течение второго года и составило 23,8% от всех наблюдаемых и 50% от всех умерших за период 3-летнего наблюдения. В течение третьего года умерло 10 пациентов, что составило 12,5% от всех наблюдаемых и 26,3% от всех умерших больных. Причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ, была у 29 пациентов, что составляет 76,3% от всех умерших. Прогрессирование туберкулеза зафиксировано у 16 (55,2%) из 30 умерших. Неинфекционные причины смерти (передозировка наркотиков, травмы и иное) зафиксированы у 9 (23,7%) пациентов.

Лечение больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом осложняется социальной отягощенностью пациентов, приверженностью к наркомании в 77,5% случаев, наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя в 48%, иммуносупрессией CD4⁺-клеток менее 200 кл/мл в 57,4%. Положительная динамика отмечена у пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов 300 кл/мкл и более, приверженных к лечению, принимавших ВААРТ. Средние сроки клинического излечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией составили $2,3 \pm 0,7$ года.

Таблица. Структура и динамика движения пациентов по срокам контрольных наблюдений

Table. Structure and changes in the movement of patients as per dates of follow-up

Результаты	Через 0,5 года	Через 1 год	Через 1,5 года	Через 2 года	Через 2,5 года	Через 3 года	Итого
Излечение, абс./%	–	4/5%	10/12,5%	11/13,75%	7/8.75%	3/3.75%	35/43,75%
Динамика с предыдущим периодом, абс./%	–	+4/5%	+6/7,5%	+1/1,25%	-4/5%	-4/5%	–
Умерло, абс./%	6/7,5%	3/3,75%	8/10%	11/13,75%	8/10%	2/2,5%	38/47,5%
Динамика с предыдущим периодом, абс./%	+6/7,5%	-3/3,75%	+5/6,25%	+3/3,75%	-3/3,75%	-6/7,5%	–
Причина смерти – болезнь, вызванная ВИЧ, абс.	6	3	7	10	2	1	29
Из них с прогрессированием ТБ, абс.	4	2	5	5	0	0	16
Из них без прогрессирования ТБ, абс.	2	1	2	5	2	1	13
Причина смерти – не связанная с инфекцией, абс.	–	–	1	1	6	1	9
Выбыли, абс./%	2/2.5%	1/1,25%	–	–	–	–	3/3,75%
Динамика с предыдущим периодом, абс./%	+2/2,5%	-1/1,25%	-1/1,25%	0/0	0/0	0/0	–
Осталось под наблюдением из 80 больных, абс./%	72 /90%	68/85%	60/75%	49/61,25	41/51,25%	39/48,75%	–
Динамика с предыдущим периодом, абс./%	-8/10%	-4/15%	-8/10%	-11/13,8%	-8/10%	-2/2,5%	4/5%

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б. Е. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в крупном промышленном центре // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 56-59.

2. Бородулина Е. А. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Туб. – 2015. – № 5. – С. 44-45.

3. Браженко О. Н. Состояние основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в России в начале III тысячелетия // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – Т. XX, № 2. – С. 23-27.

4. Мордык А. В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 51-55.

5. Мордык А. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-109.

6. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» // Туб. – 2014. – Т. 91, № 6. – С. 3-8.

7. Разъяснения департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ от 25 марта 2016 г.

8. Рахманова А. Г. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120-123.

9. Цыбикова Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России в начале XXI века (2004-2013 гг.) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – Т. 43, № 3. – С. 14.

10. Цыганков И. Л. Актуальные вопросы по распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в г. о. Тольятти (Россия, Самарская область) // Аспирантский вестник Поволжья № 5-6, 2012 г. – С. 263-266.

REFERENCES

1. Borodulin B.E. Tuberculosis in the HIV-infected in a big industrial city. *Pulmonology*, 2007, no. 2, pp. 56-59. (In Russ.)

2. Borodulina E.A. Causes of death of patients suffering from HIV-infection and tuberculosis *Tub.*, 2015, no. 5, pp. 44-45. (In Russ.)

3. Brazhenko O.N. *Sostoyanie osnovnykh epidemiologicheskikh pokazateley po tuberkulezu v Rossii v nachale III tysyacheletiya. Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova.* [Main epidemiological tuberculosis rates in Russia in the beginning of the 3rd millennium. Notes by I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University]. 2013, vol. XX, no. 2, pp. 23-27.

4. Mordyk A.V. Experience of using anti-tuberculosis and antiretroviral therapy in tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Journal Infektologii*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 51-55. (In Russ.)

5. Mordyk A.V. Tuberculosis with concurrent HIV-infection in Omsk Region from 2008 to 2012. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 106-109. (In Russ.)

6. Pokrovsky V.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: «both are worse». *Tub.*, 2014, vol. 91, no. 6, pp. 3-8. (In Russ.)

7. Comments of Department for Monitoring, Analysis and Strategic Development by Russian Ministry of Health as of March 25, 2016. (In Russ.)

8. Rakhmanova A.G. Description of lethal outcomes in those suffering from TB/HIV co-infection. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 120-123. (In Russ.)

9. Tsybikova E.B. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia in the early XXI cent. (2004-2013). *Sotsialnye Aspekty Zdorovyya Naseleniya*, 2015, vol. 43, no. 3, pp. 14. (In Russ.)

10. Tsygankov I.L. Actual issues of tuberculosis prevalence among the HIV-infected in the city of Tolyatti (Russia, Samara Region). *Aspiransky Vestnik Povolzhya*, no. 5-6, 2012, pp. 263-266 (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
443000, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.
Тел.: 8 (846) 332-57-35.

Бородулина Елена Александровна
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Бородулин Борис Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Вдоушкина Елизавета Сергеевна
очный аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии.
E-mail: vdoushkina@rambler.ru

Бородулина Эльвира Вячеславовна
клинический ординатор кафедры фтизиатрии
и пульмонологии.
E-mail: eljusha@yandex.ru.

FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University, Russian Ministry of Health
89, Chapaevskaya St., Samara, 443000.
Phone: +7 (846) 332-57-35.

Elena A. Borodulina
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiatry
and Pulmonology Department.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Boris E. Borodulin
Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiatry
and Pulmonology Department.
E-mail: borodulinbe@yandex.ru

Elizaveta S. Vdovushkina
Post-graduate Student of Phthisiatry and Pulmonology
Department.
E-mail: vdoushkina@rambler.ru

Elvira V. Borodulina
Resident of Phthisiatry and Pulmonology Department.
E-mail: eljusha@yandex.ru.

Submitted on 12.04 2016

Поступила 12.04 2016

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

 **Sirturo™**



реклама



Generium

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



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

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ОСНОВНОГО РЯДА

Н. А. СТЕПАНОВА¹, Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА¹, Х. М. ГАЛИМЗЯНОВ¹, Б. И. КАНТЕМИРОВА²

¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», г. Астрахань

²НИИ краевой инфекционной патологии АГМА, г. Астрахань

Изучена частота встречаемости нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом легких по данным ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани в 2012-2013 гг. Исследование отражает виды и характер нежелательных побочных реакций на специфические химиопрепараты. Установлено, что на комбинацию противотуберкулезных препаратов нежелательные побочные реакции встречаются чаще, чем на один противотуберкулезный препарат. Показана эффективность специфической терапии при нежелательных побочных эффектах.

Ключевые слова: туберкулез легких, противотуберкулезные препараты, эффективность специфического лечения, побочные эффекты, микобактерия туберкулеза, химиопрепараты.

UNFAVORABLE SIDE EFFECTS TO FIRST LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

N. A. STEPANOVA¹, E. N. STRELTSOVA¹, KH. M. GALIMZYANOV¹, B. I. KANTEMIROVA²

¹Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia

²Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan, Russia

The article presents the study of frequency of unfavorable side effects to anti-tuberculosis drugs in new pulmonary tuberculosis patients in Regional Clinical TB Dispensary in Astrakhan in 2012-2013. The study reflects the type and nature of unfavorable side effects to specific drugs. It has been found out that side effect occur more often in case of combination of TB drugs compared to one TB drugs. The efficiency of specific therapy in case of side effects has been demonstrated.

Key words: pulmonary tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, efficiency of specific treatment, side effects, tuberculous mycobacteria, drugs.

Современная химиотерапия (ХТ) создала возможность лечения больных не только с ограниченным, но и с тяжело протекающим, распространенным процессом [15]. Проблема эффективной и безопасной фармакотерапии является актуальной во всем мире [3, 4].

Современная полихимиотерапия – длительный прием нескольких противотуберкулезных препаратов (ПТП), большинство из которых являются потенциально гепатотоксичными [17, 18, 19]. Частота лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне противотуберкулезной полихимиотерапии варьирует в пределах 5,4-67,7% [1, 14, 15, 16].

При использовании режимов ХТ, включающих только препараты первого ряда, частота нежелательных побочных реакций (НПР) колеблется от 8 до 61%, при применении резервных препаратов эти показатели достигают 92% [6, 7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, НПР – это «любая непреднамеренная, вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики» [20]. Развитие НПР на фоне противотуберкулезной терапии снижает эффективность последней и наносит дополнительный вред здоровью и жизни пациента [2]. В структуре НПР одно из первых мест занимают лекарственные поражения печени, частота которых

колеблется в широких пределах – от 7 до 74% [9, 11, 13].

Цель исследования: определение частоты встречаемости и характера НПР на ПТП основного ряда у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проанализирована медицинская документация пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, получавших лечение в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», стационар № 1, в 2012-2013 гг. В исследование включено 114 пациентов – мужчин 66 (57,9%), женщин 48 (42,1%) – в возрасте 19-53 лет, ранее туберкулезом не болевших, у которых на фоне специфического лечения (согласно приказу МЗ РФ № 109 [10]) по I режиму возникли НПР на ПТП. Суточные дозы препаратов, входящих в состав стандартного первого режима ХТ, рассчитывали согласно концепции ХТ [5]: изониазид – 10 мг/кг массы тела, рифампицин – 10 мг/кг, пиразинамид – 30 мг/кг, этамбутол – 25 мг/кг. Суточная доза данных препаратов назначается в один прием, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови [5]. В истории болезни данных пациентов документировали все неблагоприятные

побочные реакции на прием ПТП, включая однократный прием полной суточной дозы. Все случаи возникновения НПР консультировал клинический фармаколог, были поданы извещения. Средняя длительность пребывания пациентов на стационарном лечении составила $5,14 \pm 1,80$ мес.

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ для Windows XP (парный Т-критерий, рассчитываемый с использованием SPSS 14-й версии). Уровень достоверности статистических гипотез составил 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В клинической структуре туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез легких – 46 (40,4%), диссеминированный туберкулез – 31 (27,2%). В меньшем числе случаев диагностирован кавернозный туберкулез легких – 12 (10,5%), экссудативный плеврит – 10 (8,8%), фиброзно-кавернозный – 9 (7,9%), туберкулема – 6 (5,3%). Бактериовыделение установлено у 75 (65,8%) пациентов, деструкция легочной ткани – у 71 (62,3%). Туберкулез бронхов определялся в 15,8% (18 пациентов) случаев.

НПР аллергического характера встречалась у 12 (10,5%) пациентов. Ее проявления в виде эозинофилии установлены у 3 (25%) пациентов, зуда на внутренней поверхности плеч и предплечий, груди, животе, передней поверхности бедер – у 8 (66,7%), сыпи (в том числе крапивница) – у 5 (41,7%) больных.

НПР токсического характера определяли в 66,7% случаев (76 пациентов). Лекарственно-индуцированное поражение печени зарегистрировано у 44 (57,9%) больных, из них подтвержденное только повышением уровня трансаминаз в крови у 38 (86,4%), у 6 (13,6%) пациентов синдром цитолиза сопровождался клиническими проявлениями (повышение фракций прямого билирубина, желтуха, тошнота, рвота). Со стороны нервной системы НПР токсического характера регистрировались у 20 (26,3%) пациентов в виде головных болей, у 14 (18,4%) – в виде расстройства сна. Сердечно-сосудистая система на прием ПТП реагировала у ряда пациентов

следующим образом: повышением артериального давления – у 21 (27,6%) больного, болями в сердце – у 8 (10,5%), метаболическими изменениями на ЭКГ – у 7 (9,2%). Проявления НПР со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались в 63,2% случаев (48 пациентов) в виде тошноты и в 55,3% – рвоты. Со стороны опорно-двигательного аппарата НПР токсического характера в виде артралгий были у 17 (22,4%) больных, в виде ограничения движений в мелких суставах верхних и нижних конечностях – у 11 (14,5%) человек. Со стороны зрительного анализатора – 4 (5,3%) пациента отмечали выпадение полей зрения и двоение предметов.

НПР токсико-аллергического характера зарегистрированы в 22,8% случаев (26 пациентов). У 17 (65,4%) пациентов это проявлялось зудом и иктеричностью кожных покровов, тошнотой, рвотой; у 5 (19,2%) – зудом, мелкоточечной сыпью, тошнотой, повышением артериального давления, болями в эпигастрии; у 4 (15,4%) – сыпью, болями в сердце и суставах, повышением уровня трансаминаз.

Этапы формирования НПР отражены в табл., из которой видно, что НПР аллергического характера чаще развивается на начальных этапах ХТ, не превышающих 1 мес., а в 25% случаев (у 3 пациентов из 12) – на однократный прием суточной дозы ПТП. НПР токсического характера в 39,5% (30 пациентов) развиваются на первом месяце лечения и в 55,3% – на втором. НПР токсико-аллергического характера в 69,2% случаев проявляются по получении пациентом 60 доз ПТП, а в 11,5% случаев возможно развитие НПР при лечении в течение 4 мес.

Методом пробного введения по одному ПТП установлено, что НПР на один препарат отмечаются в 46,5% случаев (53 пациента). Чаще всех отмечались реакции на рифампицин – 18 (34%), на изониазид – 16 (30,2%), на пиразинамид – 14 (26,4%), на этамбутол – 5 (9,4%). На комбинацию препаратов реакции отмечались в 53,5% случаев.

Временная отмена ПТП была проведена в 78,9% случаев. Возобновление специфической ХТ после купирования НПР осуществлено в 100% случаев. Повторное появление НПР возникло у 30 (26,3%) пациентов, что потребовало замены ПТП.

Таблица. Сроки формирования НПР

Table. Time of side effects manifestation.

Этап лечения ПТП	Аллергические НПР		Токсические НПР		Токсико-аллергические НПР	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 доза	3	25	-	-	1	3,8
30 доз	9	75	30	39,5	4	15,4
60 доз	-	-	42	55,3	18	69,3
90 доз	-	-	4	5,2	-	-
120 доз	-	-	-	-	3	11,5
Всего	12	100	76	100	26	100

Примечание: * – суточная доза 4 ПТП основного ряда.

Отмена ПТП, проведение дезинтоксикационной, антигистаминной, гепатопротективной терапии значительно удлиняло сроки пребывания пациентов в стационаре в среднем на 38 ± 11 койко-дней ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Заключение

Выявлено, что среди НПР на ПТП основного ряда преобладают НПР токсического характера (66,7%), в частности лекарственно-индуцированное поражение печени в 57,9% случаев ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Комбинация ПТП НПР вызывает чаще (53,5% случаев), чем прием одного препарата из схемы лечения в 46,5% ($r = 0,6$). НПР на ПТП существенно удлиняют сроки пребывания пациентов на этапе стационарного лечения в среднем на 38 ± 11 койко-дней ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Возненко А. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 22 с.
2. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированных поражений печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. – 2013. – № 11. – С. 25-31.
3. Кантемирова Б. И. Клинико-фармакологические подходы к повышению эффективности и безопасности применения лекарственных средств в педиатрической практике: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2013. – 43 с.
4. Кантемирова Б. И., Григанов В. И., Шилова А. А. и др. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Астрахан. мед. журнал. – 2011. – № 4. – С. 8-12.
5. Концепция химиотерапии и этиологической (микробиологической и молекулярно-биологической) диагностики туберкулеза в Российской Федерации на современном этапе. – М.: Триада, 2011. – 53 с.
6. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 20 с.
7. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М.: Компьютербург, 2004. – 208 с.
8. Мордык А. В., Березников А. В., Конев В. П. Лекарственные поражения печени с упорным течением и недостаточным ответом на терапию: результаты ведомственной экспертизы и клинических наблюдений // Пробл. туб. – 2010. – № 4. – С. 43-47.
9. Мордык А. В., Иванова О. Г., Нагибина Л. А. и др. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных туберкулезом // Пробл. туб. – 2014. – № 6. – С. 61-64.
10. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
11. Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиот. и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 12. – С. 12-16.
12. Хоменко А. Г. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
13. Яковлев А. Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний. Практические рекомендации. – СПб., 2011. – 32 с.
14. Aziz H., Shubair M., Debari V. A. Assessment of age-related isoniazid hepatotoxicity during treatment of latent tuberculosis infection // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22, № 1. – P. 217-221.

15. Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment // Tuberk. Toraks. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 136-144.
16. Coca N. S., Oliveira M. S., Voietta I. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2010. – Vol. 43, № 6. – P. 624-648.
17. Donald P. R., van Helden P. D. Anti-tuberculosis chemotherapy: Progress in Respiratory Research / Basel: Karger, 2011.
18. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. And Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 37-49.
19. Shang P. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drugs induced liver injury (ATLI) in China / P. Shang, Y. Xia, F. Liu // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. e21836.
20. WHO. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.htm/ (accessed Dec 27, 2012).

REFERENCES

1. Voznenko A.A. *Leikarsvennoindutsirovannye porazheniya pecheni u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya i puti ikh preodoleniya*. Diss. kand. med. nauk. [Drug-induced liver lesions in respiratory tuberculosis patients and ways of their management. Cand. Diss.]. Moscow, 2012, 22 p.
2. Ivanova D.A., Borisov S.E., Ryzhov A.M. et al. Frequency, nature and risk factors of drug-induced liver lesions in the treatment of new tuberculosis patients. *Tub.*, 2013, no. 11, pp. 25-31. (In Russ.)
3. Kantemirova B.I. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti primeneniya leikarsvennykh sredstv v pediatricheskoy praktike* Diss. dokt. med. nauk. [Clinical and pharmacological approaches to enhancement of efficiency and safety of drug use in the pediatric practice. Doct. Diss.]. Volgograd, 2013, 43 p.
4. Kantemirova B.I., Griganov V.I., Shilova A.A. et al. The issue of unfavorable side effects to medications. *Astrakhan. Med. Journal*, 2011, no. 4, pp. 8-12. (In Russ.)
5. *Kontseptsiya khimioterapii i etiologicheskoy (mikrobiologicheskoy i molekulyarno-biologicheskoy) diagnostiki tuberkuloza v Rossiyskoy Federatsii na sovremennom etape*. [Concept for chemotherapy and etiological (microbiological and molecular-biological) diagnostics of tuberculosis in the Russian Federation on the current stage]. Moscow, Triada Publ., 2011. 53 p.
6. Livchane E. *Leikarsvennaya neperenosimost, metody ee diagnostiki i korrektsii pri lechenii bolnykh tuberkulezom legkikh protivotuberkuleznymi preparatami rezervnogo ryada*. Diss. kand. med. nauk. [Drug intolerance, methods of its diagnostics and management during treatment of pulmonary tuberculosis patients with second line drugs. Cand. Diss.]. Moscow, 2003, 20 p.
7. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigoriev Yu.G. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii*. [Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs by the standard and individual chemotherapy regimens]. Moscow, Kompyuterburg Publ., 2004, 208 p. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Bereznikov A.V., Konev V.P. Drug-induced liver lesions with persistent course and poor response to treatment: results of internal expertise and clinical follow-up. *Probl. Tub.*, 2010, no. 4, pp. 43-47. (In Russ.)
9. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al. Medications based on succinic acid in the integral treatment of tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2014, no. 6, pp. 61-64. (In Russ.)
10. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
11. Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al. Comparative study of hepatoprotective action of remaxol, reamberin and ademetioninum in liver lesion induced by anti-tuberculosis drugs (experimental research). *Antibiot. i Khimioterap.*, 2011, vol. 56, no. 12, pp. 12-16. (In Russ.)
12. Khomenko A.G. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Tuberculosis. Doctors' Manual]. Edited by A.G. Khomenko, Moscow, Meditsina Publ., 1996, 496 p.
13. Yakovlev A.Yu. *Reamberin v praktike infuzionnoy terapii kriticheskikh sostoyaniy. Prakticheskie rekomendatsii*. [Reamberin in the infusion therapy of critical states. Guidelines]. St. Petersburg, 2011, 32 p.
14. Aziz H., Shubair M., Debari V.A. Assessment of age-related isoniazid hepatotoxicity during treatment of latent tuberculosis infection. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2006, vol. 22, no. 1, pp. 217-221.

15. Babalik A., Arda H., Bakirci N. et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk. Toraks.*, 2012, vol. 60, no. 2, pp. 136-144.
16. Coca N.S., Oliveira M.S., Voietta I. et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a comparison between patients with and without human immunodeficiency virus seropositivity. *Rev. Soc. Bras. Med., Trop.* 2010, vol. 43, no. 6, pp. 624-648.
17. Donald P.R., van Helden P.D. Anti-tuberculosis chemotherapy: Progress in Respiratory Research / Basel:Karger, 2011.
18. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J. Clin. Clin. and Experimental Hepatology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 37-49.
19. Shang P. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drugs induced liver injury (ATLI) in China/ P. Shang, Y. Xia, F. Liu. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 7, pp. e21836.
20. WHO, Global tuberculosis report 2012. Geneva, World Health Organization, 2012 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.htm (accessed Dec 27, 2012).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия»,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Степанова Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии.
E-mail: stepaniida@ya.ru

Стрельцова Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии.

Галимзянов Халил Мингалиевич

доктор медицинских наук, профессор, ректор.

Кантемирова Бэла Исмаиловна

доктор медицинских наук, директор НИИ краевой
инфекционной патологии АГМА.
E-mail: niikipagma@mail.ru

Поступила 05.02.2015

FOR CORRESPONDENCE:

*Astrakhan State Medical Academy,
121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000*

Natalya A. Stepanova

*Candidate of Medical Sciences, Assistant of Tuberculosis
Control Department.
E-mail: stepaniida@ya.ru*

Elena N. Streltsova

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Tuberculosis
Control Department.*

Khalil M. Galimzyanov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector.

Bela I. Kantemirova

*Doctor of Medical Sciences, Director of Research Institute
of Regional Infectious Pathology.
E-mail: niikipagma@mail.ru*

Submitted on 05.02.2015

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИЧ-СТАТУСА БОЛЬНЫХ

Е. В. КОРЖ¹, Д. С. МИРОШНИЧЕНКО²

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк

Цель исследования: изучить особенности проявления туберкулезного плеврита (ТП) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, оценить эффективность видеоторакоскопии (ВТС) при диагностике ТП при различном ВИЧ-статусе пациентов.

Материалы и методы. Обследован 241 больной ТП: 88 – с ВИЧ-инфекцией (1-я группа) и 153 – ВИЧ-негативные (2-я группа). Медиана CD4-лимфоцитов в 1-й группе составляла 189 кл/мкл. Проведено сравнение этих групп по клинико-рентгенологическим проявлениям, микробиологическим, цитологическим и биохимическим данным крови и экссудата. У 77 пациентов с изолированным плевритом (из них 33 больных с ВИЧ-инфекцией) с диагностической целью выполнена ВТС с биопсией. Приведены данные гистологического исследования плевры, полученной при ВТС и аутопсии.

Результаты: отличительными особенностями ТП при ВИЧ-инфекции являются частое развитие геморрагических выпотов, скудный клеточный осадок экссудата, выраженное снижение уровня глюкозы и повышение показателей тимоловой пробы в экссудате. Независимо от ВИЧ-статуса частота микроскопического и культурального выявления микобактерий туберкулеза из экссудата является низкой и не превышает 10%. Гистологическое исследование биоптатов, полученных при ВТС, позволило у всех больных получить данные, характерные для ТП, тем самым завершив дифференциальную диагностику с метастатическими процессами. Это позволяет рекомендовать ВТС для диагностики сложных случаев ТП независимо от ВИЧ-статуса пациента.

Морфологически ТП на фоне ВИЧ-инфекции характеризовался развитием специфических гранул, которые были представлены лимфоидными и эпителиоидными клетками с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса с незначительным казеозным некрозом в центре (9,1%) или его полным отсутствием (90,9%).

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, ВИЧ-инфекция, коинфекция туберкулез и ВИЧ-инфекция, видеоторакоскопия, гистология туберкулеза плевры, плевральный экссудат.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TUBERCULOUS PLEURISY DEPENDING ON HIV STATUS

Е. В. KORZH¹, D. S. MIROSHNICHENKO²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

Goal of the study: to study specific manifestations of tuberculous pleurisy in HIV patients, to evaluate the efficiency of video-assisted thoracoscopy when diagnosing tuberculous pleurisy in case of different HIV status of the patients.

Materials and methods: 241 tuberculous pleurisy patients were examined. 88 – HIV positive (group 1), 153 – HIV negative (group 2). Average CD4 count in group 1 made 189 cells/mcl. The following parameters were compared in those groups: clinical and X-ray manifestations, microbiological, cytologic and biochemical rates in blood and effluent. 77 patients with isolated pleurisy (of them 33 HIV positive) had video-assisted thoracoscopy with biopsy for diagnostic purposes. The data of histological examination of pleura, obtained through video-assisted thoracoscopy and autopsy have been presented.

Results: tuberculous pleurisy with concurrent HIV infection is characterized by frequent occurrence of hemorrhagic effusion, scarce cellular sediment of effluent, expressed reduction of glucose level and increase of thymol test rates in effluent. Regardless of HIV status the frequency of tuberculous mycobacteria detection through microscopy and culture is low and does not exceed 10%. Histological testing of specimens obtained through video-assisted thoracoscopy allowed proving tuberculosis in all patients thus differentiating tuberculous changes from metastases. Thus video-assisted thoracoscopy can be recommended for diagnostics of difficult cases of tuberculous pleurisy regardless of HIV status.

From morphological point of view tuberculous pleurisy was characterized by specific granulomas which were presented by lymphoid and epithelioid cells with Pirogov-Langhans cells with minor caseous necrosis in the center (9.1%) or its complete absence (90.9%).

Key words: tuberculous pleurisy, HIV-infection, TB/HIV co-infection, video-assisted thoracoscopy, histology of pleural tuberculosis, pleural effluent.

В последние годы рост заболеваемости внелегочным туберкулезом, в том числе туберкулезным плевритом (ТП), отмечается во всем мире, что связано с распространением ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) [10, 13]. ТП у лиц с ВИЧ-и является второй по частоте клинической формой внелегочного туберкулеза после туберкулезного лимфаденита и наблюдается почти в 2 раза чаще, чем у ВИЧ-негативных лиц [1, 5, 8]. До сих пор не известно, является ли это результатом более частого специфического пораже-

ния плевры туберкулезными микобактериями или плевральные выпоты возникают вследствие выраженного аллергического компонента и гиперсенситизации плевральных листков [8].

ТП на фоне ВИЧ-и чаще начинаются остро, протекают с высокой температурой тела, кашлем, болью в грудной клетке, одышкой, выраженной потерей массы тела [11]. Туберкулез плевры у больных ВИЧ-и часто сочетается с туберкулезом легких и хорошо отвечает на противотуберкулезное лече-

ние. По сравнению с ВИЧ-негативными больными ТП не было выявлено существенных различий по объемам плевральных выпотов, срокам клинического улучшения состояния и рентгенологической динамике процесса, а также эффективности противотуберкулезной химиотерапии [11, 12]. Являются характерными для туберкулеза и изменения в клеточном и биохимическом составе плеврального экссудата [3, 11]. Вместе с тем в работе [14] сообщается, что по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами в плевральной жидкости при ВИЧ-и находится значительно меньше моноцитов и присутствуют мезотелиальные клетки.

Золотым стандартом диагностики туберкулезной этиологии плеврита является выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) в экссудате. По данным [14], применение микроскопического и культурального методов позволяет выявить возбудитель туберкулеза в экссудате у 33-91% больных, тогда как исследование биоптатов плевры – у 44-69%. В отличие от этих сообщений, в работе [13] отмечается, что частота получения колоний МБТ при посеве плеврального экссудата не превышает 40%, а выявление кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методом микроскопии – не более 5%.

Диагностика ТП у больных ВИЧ-и представляет трудности и нуждается в разработке дополнительных методов подтверждения диагноза, в связи с чем в клинических условиях все большее распространение получает видеоторакоскопия (ВТС). ВТС является современным и эффективным методом повышения качества диагностики ТП, однако эффективность ее у больных ВИЧ-и недостаточно изучена.

Цель исследования: изучить особенности проявления ТП у пациентов с ВИЧ-и, оценить эффективность ВТС при диагностике ТП при различном ВИЧ-статусе пациентов.

Материалы и методы

На базе легочно-хирургического отделения Республиканской клинической туберкулезной больницы обследован 241 больной ТП: 88 – с ВИЧ-и (1-я группа), 153 – ВИЧ-негативные (2-я группа). Медиана CD4-лимфоцитов в 1-й группе составляла 189 кл/мкл. Диагноз ТП устанавливали на основании характерной клинической и рентгенологической картины, данных микробиологического, цитологического и биохимического исследований экссудата, результатов гистологического изучения биоптатов плевры, наличия туберкулеза легких или других органов.

Выполняли микроскопию мокроты и осадка плеврального экссудата на наличие КУМ, посев на жидкую среду на аппарате Bactec и твердую среду Левенштейна – Йенсена. При получении культуры МБТ проводили тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП)

1-го ряда: изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E) и стрептомицину (S).

Всем больным проводили клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование, пробу Манту с 2 ТЕ. У 64 больных в каждой группе проведено развернутое клинико-цитологическое исследование плеврального экссудата. При помощи стандартных наборов реактивов в крови и экссудате определяли содержание глюкозы, общего белка, билирубина, фибриногена, мочевины, креатинина, активности аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатамино-трансферазы (АсТ).

Для уточнения роли ВТС в верификации туберкулезной этиологии плеврита были отобраны 77 больных с изолированным (без поражения легких) ТП, которым выполнили ВТС, из них 33 были из 1-й группы (средний возраст $31,7 \pm 0,7$ года) и 44 – из 2-й группы (средний возраст $34,3 \pm 1,1$ года). В положении лежа на здоровом боку под наркозом с использованием миорелаксантов и однократной интубации выполняли торакоцентез в 5-6-м межреберье по средней или заднеподмышечной линии, через торакопорт вводили жесткую оптику. Оценивали состояние плевральных листков, видимой части паренхимы легкого и средостения. После выполнения дополнительного торакоцентеза в 3-4-м межреберье по среднеключичной линии и установки торакопорта при помощи биопсийных щипцов проводили биопсию париетальной плевры из нескольких патологически измененных участков.

Проанализировали результаты патолого-анатомического исследования 35 лиц, умерших от туберкулеза в стационарных отделениях Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка с января по сентябрь 2008 г. У всех больных прижизненно был установлен диагноз ТП. Согласно дизайну исследования, эти случаи вошли в 1-ю группу ($n = 26$) – с наличием ВИЧ-и и 2-ю группу ($n = 9$) – ВИЧ-негативные.

Статистический анализ проводили с использованием пакета MedStat (Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., 2006, лицензионная копия № MS 000029) и Statistica 6.0 (лицензионная копия № 254372B) [4]. Для оценки количественных признаков определяли значения средней арифметической и стандартную ошибку средней арифметической, в случае качественных признаков – показатель частоты проявления. В случае нормального распределения наличие отличий средних значений в группах сравнения оценивали при помощи критерия Стьюдента. При отклонении распределения от нормального полученные данные представляли в виде медианы, достоверность отличий оценивали при помощи непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. При сравнении частоты проявления качественных признаков использовали точный метод Фишера [2, 4]. Для оценки степени линейной связи между парой признаков рассчитывали коэффициент корреляции

Пирсона (R). Гипотезу о наличии между признаками линейной корреляционной связи принимали в случае, когда значение коэффициента корреляции отличалось от 0 на уровне значимости $p < 0,05$ [2, 4].

Результаты исследования

Установлено, что пациенты с ВИЧ-и были достоверно моложе, чем ВИЧ-негативные, средний возраст – $33,8 \pm 0,8$ и $37,1 \pm 1,2$ года соответственно, $p < 0,05$, среди больных обеих групп преобладали мужчины: 65 (73,9%) и 103 (67,3%). Средняя длительность ВИЧ-и до момента развития туберкулеза составляла в среднем 33,4 мес., в том числе у 38 (43,2%) больных впервые антитела к ВИЧ были выявлены непосредственно в отделении.

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием был хронический гепатит, который значительно чаще выявляли в группе ВИЧ-и – у 42 (47,7%) человек против 16 (10,5%) во 2-й группе, $p < 0,005$. В 1-й и 2-й группах достаточно часто регистрировали случаи хронической обструктивной болезни легких – 13 (14,8%) и 13 (8,5%), болезни сердечно-сосудистой системы – 4 (4,5%) и 7 (4,6%), болезни почек – 8 (9,1%) и 2 (1,3%) соответственно, $p > 0,05$. У 12 (7,8%) пациентов 2-й группы туберкулез развивался на фоне сахарного диабета.

В 1-й группе у 83 (94,3%) больных туберкулез диагностирован впервые, в том числе у 4 зарегистрировано лечение после перерыва и у 3 – неудача лечения. Рецидив туберкулеза установлен у 3 (3,4%) больных, хронически текущий туберкулез легких (фиброзно-кавернозный) – у 2 (2,3%). Схожее распределение наблюдалось во 2-й группе: 143 (93,5%) случая составлял впервые диагностированный туберкулез, в том числе 1 случай с лечением после перерыва и 2 случая с неудачей лечения,

2 (1,3%) больных страдали рецидивом туберкулеза и 5 (3,3%) пациентов – хронически текущим туберкулезом.

В 1-й группе у 8 (9,1%) лиц диагностирована эмпиема плевры, у 80 (90,9%) больных – экссудативный плеврит, у 36 (40,9%) человек выпот локализовался с правой стороны, у 33 (37,5%) – с левой, с двух сторон – у 19 (21,6%). У больных 2-й группы частота экссудативного плеврита была несколько ниже (132 (86,3%) за счет более частого развития эмпиемы плевры – 21 (13,7%) случаев, $p > 0,05$. Среди больных с односторонним плевритом частота правосторонней и левосторонней локализаций процесса в 1-й и 2-й группах была примерно одинаковой, но среди больных 1-й группы в 3,3 раза реже регистрировали двусторонние плевральные выпоты: у 10 (6,5%) человек, $p < 0,05$. В 1-й и 2-й группах было 38,6 и 42,5% соответственно изолированных плевритов, то есть без туберкулеза легких (табл. 1).

Как видно из табл. 1, диссеминированный туберкулез легких достоверно чаще встречался у пациентов с ВИЧ-и. Не установлено статистически значимых различий между группами по частоте других форм туберкулеза, наличия деструктивных изменений и бактериовыделения, а также эффективности разных методов выявления бактериовыделения.

Почти все больные, независимо от ВИЧ-статуса, при поступлении в отделение жаловались на боль в грудной клетке, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, заметное снижение массы тела (табл. 2).

В 1-й группе у большей части было постепенное начало ТП, но сопровождалось более выраженным нарушением общего состояния: чаще регистрировались жалобы на фебрильную температуру тела и тяжелую одышку.

Таблица 1. Характеристики туберкулезного процесса в группах больных

Table 1. Tuberculosis parameters in the groups of patients

Характеристики туберкулезного процесса	1-я группа <i>n</i> = 88		2-я группа <i>n</i> = 153	
	абс.	%	абс.	%
Изолированное поражение плевры	34	38,6	65	42,5
Сочетание с формами туберкулеза легких				
Инфильтративная	29	32,9	49	32,0
Очаговая	9	10,2	25	16,3
Диссеминированная	15	17,0	7*	4,6
Фиброзно-кавернозная	1	1,1	7	4,6
Наличие деструкции	11	12,5	25	16,3
Бактериовыделение: бактериоскопия посев	25	28,4	35	22,9
	8	9,1	14	9,1
	21	23,9	31	20,3

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2. Особенности клинической картины ТП в группах

Table 2. Specific clinical manifestations of tuberculous pleurisy in the groups

Симптомы	1-я группа, n = 88	2-я группа, n = 153	p
Острое начало	41 (46,6%)	108 (70,6%)	< 0,02
Исхудание	84 (95,5%)	122 (79,7%)	> 0,05
Боль в грудной клетке	75 (85,2%)	150 (98%)	> 0,05
Тяжелая одышка	69 (78,4%)	80 (52,3%)	< 0,01
Лихорадка до 39-40°C	67 (76,1%)	67 (43,8%)	< 0,03
Кашель	75 (85,2%)	128 (83,7%)	> 0,05

Одной из причин развития дыхательной недостаточности у больных 1-й группы могло быть наличие большего объема экссудата в плевральной полости: тотальное и субтотальное затемнение (до 2-го ребра) на рентгенограммах наблюдалось у 38 (43,2%) лиц, во 2-й группе – у 27 (17,6%), $p < 0,02$.

При анализе результатов ТЛЧ культур МБТ, полученных из мокроты и плеврального экссудата у 21 больного 1-й группы и у 31 больного 2-й группы, установлено, что лекарственная устойчивость МБТ имела в 13 (61,9%) и 10 (32,3%) случаях соответственно, $p < 0,03$. У пациентов 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й группе, регистрировали

устойчивость к изониазиду: 9 (42,9%) и 4 (12,9%), $p < 0,015$; рифампицину: 9 (42,9%) и 4 (12,9%), $p < 0,015$; стрептомицину: 13 (61,9%) и 5 (16,1%) случаев, $p < 0,001$ соответственно. Резистентность к этамбутолу определяли примерно с одинаковой частотой: 5 (23,8%) случаев в 1-й группе и 3 (9,7%) – во 2-й группе, $p > 0,05$. Множественная лекарственная устойчивость МБТ в 1-й группе была достоверно чаще, чем во 2-й группе: 8 (38,1%) против 2 (6,5%) случаев, $p < 0,006$.

Содержание клеточных элементов крови у больных обеих групп находилось в пределах физиологической нормы (табл. 3).

Таблица 3. Средние показатели клинических и биохимических параметров крови в группах больных

Table 3. Average rates of clinical and biochemical blood rates in the groups of patients

Параметры	1-я группа	2-я группа
Эритроциты, абс. $\times 10^{12}/л$	4,0 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,1
Гемоглобин, г $\cdot л^{-1}$	124,5 $\pm$ 1,5	128,7 $\pm$ 2,3
Лейкоциты, абс. $\times 10^9/л$	6,4 $\pm$ 0,4	6,9 $\pm$ 0,3
Эозинофилы, %	2,2 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,2
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,1 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 0,3
Сегментоядерные нейтрофилы, %	60,0 $\pm$ 1,1	60,9 $\pm$ 0,9
Лимфоциты, %	28,1 $\pm$ 1,8	27,6 $\pm$ 0,8
Моноциты, %	4,6 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,3
СОЭ	46,4 $\pm$ 2,0	28,4 $\pm$ 2,1*
Глюкоза, ммоль $\cdot л^{-1}$	4,4 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1
Билирубин, ммоль $\cdot л^{-1}$	11,0 $\pm$ 1,0	9,3 $\pm$ 0,3
АсАТ, мкмоль пирувата / (мл $\cdot ч$)	0,58 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,03*
АлАТ, мкмоль пирувата / (мл $\cdot ч$)	0,63 $\pm$ 0,05	0,45 $\pm$ 0,04*
Тимоловая проба, ед.	10,4 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,2 *
Общий белок, г $\cdot л^{-1}$	79,2 $\pm$ 1,1	72,6 $\pm$ 1,0 *
Фибриноген, г $\cdot л^{-1}$	8,4 $\pm$ 0,5	8,3 $\pm$ 0,4
Мочевина, ммоль $\cdot л^{-1}$	4,2 $\pm$ 0,1	4,5 $\pm$ 0,1
Креатинин, ммоль $\cdot л^{-1}$	78,0 $\pm$ 1,4	79,4 $\pm$ 1,0

У больных с ВИЧ-и определялись более высокие средние показатели СОЭ, что свидетельствовало об активности воспалительного процесса с преобладанием экссудативного компонента. В 1-й группе не выявлено таких расстройств, как тяжелая анемия, лейкопения и лимфопения, что является частой находкой при коинфекции ТБ/ВИЧ-и и с особым постоянством наблюдается на стадии выраженного угнетения иммунной системы [7]. Можно предположить, что ТП у лиц с ВИЧ-и чаще развивается при менее выраженной иммуносупрессии и сопровождается ярко выраженными экссудативными реакциями.

Биохимическое исследование крови показало, что статистически достоверными были только различия по показателям тимоловой пробы, содержанию белка и активности трансаминаз. Повышение значений, так называемых «печеночных проб», особенно тимоловой, является широко распространенным явлением среди лиц с ВИЧ-и и может быть объяснено высокой частотой у них сопутствующих гепатитов, в том числе медикаментозных.

При проведении туберкулинодиагностики в 1-й группе положительная проба Манту зарегистрирована у 83 (94,3%) человек, сомнительная – у 4 (4,5%), отрицательная – у 1 (1,1%). Во 2-й группе соответствующие показатели составляли 148 (96,7%) и 5 (3,3%), случаев анергии не зафиксировано. Средние размеры папулы также достоверно не отличались и составляли $13,7 \pm 1,2$ и $13,6 \pm 0,9$ мм соответственно.

Изучение плеврального экссудата показало, что в обеих группах в 100% случаев была положительной проба Ривальта, у больных 1-й группы достоверно чаще экссудат имел геморрагический характер, а в препаратах из осадка определялось меньшее количество лейкоцитов (табл. 4).

В обеих группах цитологический состав экссудата при расчете средних значений был практически

одинаков, среди клеточных элементов преобладали лимфоциты. Изучение распределения внутри групп показало, что у каждого десятого больного ВИЧ-и количество нейтрофилов в экссудате превышало уровень лимфоцитов, $p > 0,05$. Также в экссудате пациентов 1-й группы в 2 раза чаще обнаруживали клетки мезотелия.

Анализ результатов микроскопии продемонстрировал низкую эффективность выявления КУМ в экссудате больных обеих групп, использование метода посева повышало частоту выявления МБТ, но бактериологическая верификация диагноза по совокупности в обеих группах была низкой и не превышала 10%.

Изучение биохимического состава плеврального экссудата не выявило различий между группами по большинству изученных показателей (табл. 5).

У пациентов ВИЧ-и определяли более низкие показатели содержания глюкозы и повышенные значения тимоловой пробы.

При сравнительном изучении содержания биохимических компонентов в крови и плевральной жидкости (табл. 3 и 5) установлено, что уровень продуктов азотистого обмена был практически одинаковым в группах, находился в пределах нормы и не зависел от ВИЧ-статуса. Это позволило дополнительно исключить наличие тяжелых поражений печени и почек и их влияние на возникновение плеврального выпота. В 1-й группе значения тимоловой пробы были повышены в экссудате и в крови, при этом между ними определялась прямая корреляция ($R = +0,72$, $p < 0,05$).

Изменения, выявленные в экссудате, имели такой же характер, как и в крови: у больных 1-й группы по сравнению со 2-й прослеживалась тенденция к параллельному увеличению содержания общего белка, билирубина, повышению активности трансаминаз, в обеих группах практически одинаковым был средний уровень мочевины и креатинина.

Таблица 4. Показатели исследования плеврального экссудата

Table 4. Rates of pleural effluent tests

Показатели	1-я группа, $n = 64$	2-я группа, $n = 64$	p
Геморрагический характер, абс. (%)	16 (25,0)	6 (9,4)	$< 0,05$
Лейкоциты в поле зрения, кол-во	$9,8 \pm 1,0$	$13,4 \pm 1,9$	$< 0,05$
Ср. сод. лимфоцитов, %	$89,0 \pm 3,1$	$87,5 \pm 2,6$	$> 0,05$
Ср. сод. нейтрофилов, %	$25,0 \pm 2,5$	$23,5 \pm 2,9$	$> 0,05$
Превалирование нейтрофилов, абс. (%)	7 (10,9)	3 (4,7)	$> 0,05$
Наличие клеток мезотелия, абс. (%)	25 (39,1)	12 (18,8)	$< 0,007$
Наличие КУМ в осадке, абс. (%)	2 (3,1)	0	–
Рост культуры МБТ, абс. (%)	4 (6,3)	6 (9,4%)	$> 0,05$

Таблица 5. Биохимические параметры плеврального экссудата у больных обеих групп

Table 5. Biochemical parameters of pleural effluent in the patients from both groups

Параметры	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Содержание белка, г · л ⁻¹	52,3 ± 2,8	47,2 ± 1,8	> 0,05
Содержание мочевины, г · л ⁻¹	4,8 ± 0,4	5,3 ± 0,3	> 0,05
Содержание креатинина, ммоль · л ⁻¹	83,7 ± 1,8	83,7 ± 3,9	> 0,05
Содержание билирубина, ммоль · л ⁻¹	9,9 ± 1,8	7,9 ± 1,0	> 0,05
Активность АлТ, мкмоль пирувата/(мл · г)	0,51 ± 0,09	0,38 ± 0,05	> 0,05
Активность АсТ, мкмоль пирувата/(мл · г)	0,50 ± 0,09	0,41 ± 0,04	> 0,05
Содержание глюкозы, ммоль · л ⁻¹	2,5 ± 0,2	3,3 ± 0,3	< 0,05
Тимоловая проба, Ед	4,3 ± 0,4	2,1 ± 0,3	< 0,03

При одинаковом содержании глюкозы в крови ее концентрация в экссудате у лиц ВИЧ-и была достоверно ниже, разница коэффициентов соотношения глюкоза крови/глюкоза экссудата в группах не была достоверной – $1,6 \pm 0,2$ и $1,3 \pm 0,1$ соответственно.

Отдельно проанализированы данные 33 пациентов 1-й группы и 44 – 2-й группы с изолированным (без туберкулеза легких или других локализаций) ТП, которым затем выполнена ВТС как наиболее сложным в диагностическом плане пациентам. При изолированных ТП при ВИЧ-и чаще имелось острое начало заболевания – 22 (66,7%) – по сравнению с таковыми у ВИЧ-негативных пациентов 18 (40,9%), $p < 0,05$. Большинство этих больных из 1-й (26; 78,8%) и 2-й групп (41; 93,2%) на догоспитальном этапе получали терапию по ошибочному диагнозу – пневмония и плевропневмония. Ни у одного больного диагноз туберкулеза не верифицирован, и главным критерием направления больных в противотуберкулезный диспансер послужило отсутствие полного рассасывания экссудата после неспецифического лечения. Во фтизиохирургическом отделении не выявлено существенных различий между пациентами с наличием и отсутствием ВИЧ-и по характеру плевральной жидкости и цитологическим показателям. Так, определялся преимущественно серозный и серозно-геморрагический экссудат (81,8 и 84,1%) с превалированием лимфоцитов, доля которых составляла в среднем $95,9 \pm 5,0$ и $86,3 \pm 12,4\%$ соответственно, $p > 0,05$. Ни в одном случае при микроскопии осадка экссудата КУМ не обнаружены. Имеющиеся данные не позволяли верифицировать туберкулезную этиологию плеврита, поэтому им была выполнена ВТС.

Визуальная оценка при ВТС была следующей: у пациентов с ВИЧ-и экссудат чаще имел геморра-

гический характер: 20 (60,6%) случаев против 15 (34,1%) у ВИЧ-негативных, $p < 0,05$. У больных с ВИЧ-и консистенция содержимого плевральной полости была более вязкая, зачастую имеющая желеобразный вид, выявлялась тенденция к образованию гроздеподобных карманов. Спаечный процесс и фибриновые наложения, которые считаются характерными признаками ТП, в 1-й группе наблюдались значительно реже, чем во 2-й группе: 6 (18,2%) и 39 (88,6%) случаев соответственно, $p < 0,001$. Также у больных с ВИЧ-и реже определялись бугорковые высыпания на плевре: 8 (24,2%) и 28 (63,6%) случаев, $p < 0,05$.

Гистологическое изучение биоптатов показало: независимо от ВИЧ-статуса у всех больных на фоне ярких признаков аллергического воспаления присутствовали специфические изменения в плевре, что позволило трактовать подобные изменения как туберкулез плевры, при этом наличие ВИЧ-и определяло только особенности морфологических реакций.

Так, у ВИЧ-негативных пациентов (2-я группа) определялась классическая морфологическая картина специфического воспаления [6]. У 35 (79,5%) лиц в препаратах обнаруживали разрастание фиброзной ткани, обширные участки казеозного некроза, лимфоидно-эпителиоидно-клеточные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова – Лангханса и с казеозным некрозом в центре. У 9 (20,5%) человек в плевре присутствовали только специфические гранулемы без казеозного некроза, но с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса на фоне фиброзных изменений и обеднения сосудистого русла.

У 30 (90,9%) больных с ВИЧ-и (1-я группа) в гистологических препаратах обнаруживали рас-

сеянные лимфоидно-эпителиоидно-клеточные гранулемы с единичными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса и без казеозного некроза в центре, что свидетельствовало о сохраненной способности организма к продуктивным тканевым реакциям. Лишь у 3 (9,1%) пациентов в центре туберкулезной гранулемы определяли небольшие зоны казеозного некроза (рис. 1).

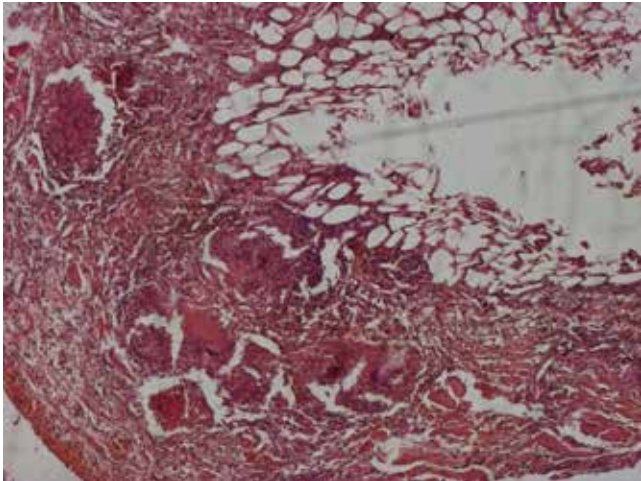


Рис. 1. Ткань плевры. Коинфекция ТБ/ВИЧ-и. Туберкулезные гранулемы с центральным казеозным некрозом и без такового. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 200

Fig. 1. Pleural tissue. TB/HIV co-infection. Tuberculous granulomas with central caseous necrosis and without it. Staining with hematoxylin-eosin. Mag. × 200

Таким образом, гистологическое исследование биоптатов, полученных при ВТС, позволило в 100,00-1,25% получить данные, характерные для ТП, тем самым завершив дифференциальную диагностику с метастатическими процессами. Это позволяет рекомендовать ВТС для диагностики сложных случаев ТП независимо от ВИЧ-статуса пациента.

Наличие в плевре морфологических изменений, характерных для туберкулеза, подтвердили и данные аутопсии. Морфологическая картина туберку-

лезного поражения плевры при наличии ВИЧ-и характеризовалась преобладанием специфических для туберкулеза гранулем, что позволяло говорить о сохраненной способности организма к продуктивному воспалению (табл. 6).

Как и в других органах, основные морфологические изменения в плевре были представлены специфическими эпителиоидно-клеточными гранулемами как с наличием казеозного некроза в центре, так и без него (рис. 2).

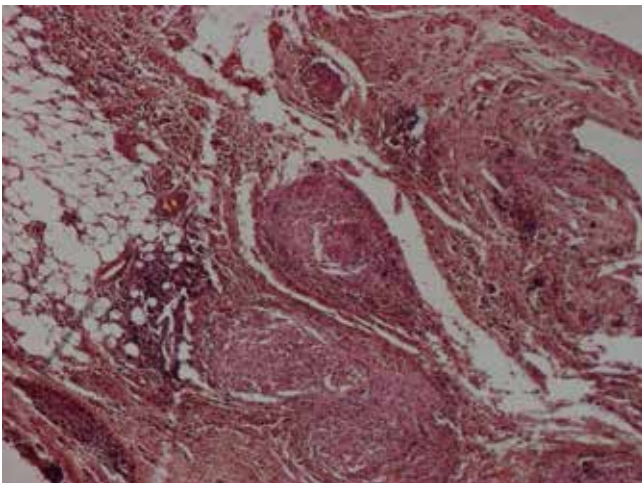


Рис. 2. Ткань плевры (аутопсия). Коинфекция туберкулез/ВИЧ-и. Туберкулезные гранулемы без казеозного некроза в центре. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. × 200

Fig. 2. Pleural tissue (autopsy). TB/HIV co-infection. Tuberculous granulomas without caseous necrosis in the center. Staining with hematoxylin-eosin. Mag. × 200

На фоне ВИЧ-и мелкие очаги казеозного некроза встречались реже, чем у ВИЧ-негативных больных $p < 0,05$. В отличие от исследования [9], в ткани плевры не обнаруживали участки неспецифической воспалительной инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. В 1-й и 2-й группах определялась примерно одинаковая частота развития специфических грануляций, однако обызвествление плевральных листков было чаще у ВИЧ-нега-

Таблица 6. Частота морфологических изменений плевры (результаты аутопсии) в обследованных группах
Table 6. Frequency of morphological changes of pleura (autopsy results) in the examined groups.

Морфологические признаки	1-я группа, n = 26	2-я группа n = 9	p
Эпителиоидно-клеточные гранулемы, абс. (%)	25 (96,2)	6 (66,7)	< 0,05
Мелкие очаги казеозного некроза, абс. (%)	15 (57,6)	8 (88,9)	< 0,05
Скопления эпителиоидных клеток и клеток Пирогова – Лангханса, абс. (%)	12 (46,1)	1 (11,1)	< 0,03
Фибринозно-гнойные наложения, абс. (%)	22 (84,6)	8 (88,9)	> 0,05
Наличие грануляций, абс. (%)	6 (23,1)	4 (44,4)	> 0,05
Обызвествление плевры, абс. (%)	1 (3,8)	4 (44,4)	< 0,005

тивных больных, что может быть связано с более частым развитием у них эмпиемы плевры и более длительным течением заболевания.

Проведение противотуберкулезной химиотерапии больным 1-й и 2-й групп показало, что средние сроки прекращения интенсивного накопления жидкости в плевральной полости у больных 1-й группы были продолжительнее, чем во 2-й группе: $82,2 \pm 4,1$ и $34,3 \pm 3,0$ дня соответственно, $p < 0,05$. Повторное быстрое накопление экссудата делало ТП у пациентов с ВИЧ-и похожими на метастатические и вынуждало продолжать дифференциальную диагностику вплоть до использования ВТС, проводить эвакуацию экссудата в течение более длительного периода.

Выводы

1. Сравнение клинических проявлений ТП у пациентов с ВИЧ-и и без нее установило, что ТП на фоне ВИЧ-и чаще вызывает выраженное нарушение состояния пациента с наличием фебрильной лихорадки и тяжелой одышки, характеризуется накоплением в плевральной полости больших объемов экссудата, двусторонним выпотом, чаще сочетается с диссеминированным туберкулезом легких.

2. Развитие ТП у лиц с ВИЧ-и характеризуется положительной пробой Манту, отсутствием анемии, лейкопении и лимфоцитопении, высокими значениями тимоловой пробы в крови.

3. Отличительными особенностями ТП при ВИЧ-и являются частое развитие геморрагических выпотов, скудный клеточный осадок экссудата, выраженное снижение уровня глюкозы и повышение показателей тимоловой пробы в экссудате. Независимо от ВИЧ-статуса частота микроскопического и культурального выявления МБТ из экссудата является низкой и не превышает 10%.

4. Течение изолированных плевритов на фоне ВИЧ-и характеризуется острым началом, яркой клинической картиной и низкой эффективностью традиционных методов диагностики. ВТС является высокоэффективным методом получения диагностически значимого материала при ТП независимо от ВИЧ-статуса пациента. Эндоскопическая картина ТП при ВИЧ-и характеризуется менее выраженными фибринозными наложениями и спаечными процессами, более редким развитием бугорковых высыпаний на плевре, геморрагическим характером и вязкой желеобразной консистенцией экссудата.

5. Морфологически ТП на фоне ВИЧ-и характеризовался развитием специфических гранул, которые были представлены лимфоидными и эпителиоидными клетками с наличием гигантских клеток Пирогова – Лангханса, с незначительным казеозным некрозом в центре (9,1%) или его полным отсутствием (90,9%).

6. Гистологическое исследование биоптатов, полученных при ВТС, позволило у всех больных

получить данные, характерные для ТП, тем самым завершив дифференциальную диагностику с метастатическими процессами. Это позволяет рекомендовать ВТС для диагностики сложных случаев ТП независимо от ВИЧ-статуса пациента.

7. При ТП у больных ВИЧ-и чаще, чем у ВИЧ-негативных, регистрировали первичную устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, а также множественную лекарственную устойчивость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипов А. Г., Аралова И. С., Матросов М. В., Бормотов Б. А., Ловачева О. В. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ статуса больных // *Туб.* – 2014. – № 9. – С. 8-9.
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 293 с.
3. Коломиец В. М., Гусева В. А., Рублева Н. В. и др. Особенности течения клинического течения и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза // *Человек и его здоровье.* – 2012. – № 1. – С. 142-147.
4. Лях Ю. Е. и др. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк: Папакитца Е. К., 2006. – 214 с.
5. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Комарова Д. В. и др. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120-123.
6. Суслов Є. І. Ефективність патоморфологічної діагностики туберкульозу // *Укр. пульмон. журнал.* – 2007. – № 3. – С. 53-55.
7. Costantini A. et al. Abnormalities of erythropoiesis during HIV-1 disease: a longitudinal analysis // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52, № 1. – P. 70-74.
8. Daljit Singh MD et al. Clinical and radiological finding of tuberculosis inpatient with TB/HIV coinfection // *Chest.* – 2010. – Vol. 11. – P. 138-518.
9. Denis Jones et al. Mesothelial Cells in Tuberculous Pleural Effusions of HIV-Infected Patients <http://chestjournal.chestpubs.org/content/117/1/289.full-target-1> // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, № 1. – P. 289-291.
10. Forssbohm M. et al. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 99-105.
11. Frye M. D. Tuberculous pleural effusions in HIV-infected patients [Internet resource] <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~qOHCbFAh58gA6O#H2>. – 2012.
12. Getachew A., Kibrebeal M., Guta Z. Pleural tuberculosis in patients infected with HIV in Addis Ababa // *Int. Conf AIDS.* – 1996. – Vol. 11. – P. 117.
13. Light R., Richard W. Update on tuberculous pleural effusion // *Respirology.* – 2010. – № 15. – P. 451-458.
14. Mostert C., Pannell N. The pleural effusion in HIV – an approach to diagnosis // *SA FamPract.* – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 280-282.

REFERENCES

1. Antipov A.G., Aralova I.S., Matrosov M.V., Bormotov B.A., Lovacheva O.V. Comparative analysis of bronchial tuberculosis depending HIV status of the patients. *Tub.*, 2014, no. 9, pp. 8-9. (In Russ.)
2. Gubler E.V. *Vychislitelnye metody analiza i raspoznavaniye patologicheskikh protsessov.* [Analysis computational methods and identification of pathological process]. Leningrad, Meditsina Publ., 1978, 293 p.
3. Kolomiets V.M., Guseva V.A., Rubleva N.V. et al. Specific clinical course and treatment of HIV-associated tuberculosis. *Chelovek i Ego Zdorovye*, 2012, no. 1, pp. 142-147. (In Russ.)
4. Lyakh Yu.E. et al. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat.* [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, Papakitsa E.K., 2006, 214 p.

5. Rakhmanova A.G., Yakovlev A.A., Komarova D.V. et al. Characteristics of lethal outcomes due to tuberculosis in HIV patients. *VICH-Infektsiya i Immunosupressiya*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 120-123. (In Russ.)
6. Suslov E.S. Efficiency of pathomorphological diagnostics of tuberculosis. *Ukr. Pulmonolog. Journal*, 2007, no. 3, pp. 53-55.
7. Costantini A. et al. Abnormalities of erythropoiesis during HIV-1 disease: a longitudinal analysis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, vol. 52, no. 1, pp. 70-74.
8. Daljit Singh MD et al. Clinical and radiological finding of tuberculosis inpatient with TB/HIV coinfection. *Chest*, 2010, vol. 11, pp. 138-518.
9. Denis Jones et al. Mesothelial Cells in Tuberculous Pleural Effusions of HIV-Infected Patients. <http://chestjournal.chestpubs.org/content/117/1/289.full-target-1>. *Chest*, 2000, vol. 117, no. 1, pp. 289-291.
10. Forssbohm M. et al. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur. Respir. J.*, 2008, vol. 31, pp. 99-105.
11. Frye M.D., Tuberculous pleural effusions in HIV-infected patients [Internet resource]. <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~qOHCbFAh58gA6O#H2>. 2012,
12. Getachew A., Kibrebeal M., Guta Z. Pleural tuberculosis in patients infected with HIV in Addis Ababa xt. *Int. Conf AIDS*, 1996, vol. 11, pp. 117.
13. Light R., Richard W. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*, 2010, no. 15, pp. 451-458.
14. Mostert C., Pannell N. The pleural effusion in HIV – an approach to diagnosis. *SA FamPract.*, 2009, vol. 51, no. 4, pp. 280-282.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мирошниченко Дмитрий СтаниславовичРеспубликанская клиническая туберкулезная больница,
заведующий легочно-хирургическим отделением.
г. Донецк, ул. Изотова, д. 48.E-mail: dimas-miron@rambler.ru**Корж Е. В.**Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, г. Донецк

Поступила 16.11.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Dmitry S. MiroshnichenkoRepublican Clinical TB Hospital,
Head of Pulmonary Surgery Department.
48, Izotova St., Donetsk.
E-mail: dimas-miron@rambler.ru**Korzh E. V.**

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

Submitted on 16.11.2015



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

многоканальный

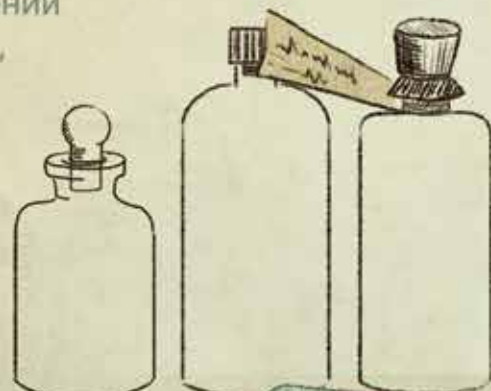


компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

Мы накопили серьезный 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



СКРИНИНГ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

Н. А. БАРМИНА¹, Л. А. БАРЫШНИКОВА², А. А. ШУРЫГИН³, В. В. РЕЙХАРДТ¹

¹ТБУЗ Пермского края «Противотуберкулезный клинический диспансер "Фтизиопульмонология"», г. Пермь

²ТБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Самара

³ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Росздрава, г. Пермь

В последние годы наблюдается существенное ухудшение состояния здоровья школьников. По официальным данным, лишь 20% детей, заканчивающих школу, считаются полностью здоровыми, а 60% имеют хронические заболевания, т. е. III, IV или V группу здоровья, среди которых велика доля детей, относящихся к группам риска по туберкулезу и имеющих невыявленную латентную туберкулезную инфекцию. Проведена оценка эффективности нового метода выявления активной туберкулезной инфекции у детей и подростков III, IV и V групп здоровья. Скрининговое исследование показало уменьшение числа пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, в 8,4 раза по сравнению с традиционной массовой туберкулинодиагностикой. Гиперергические реакции на пробу с диаскинтестом выявляются в 6 раз реже по сравнению с пробой Манту. При этом на диспансерный учет у врача-фтизиатра взято 99,2% детей от направленных на консультацию против 23,4% детей, направленных по результатам массовой туберкулинодиагностики ($p < 0,001$). Таким образом, в 4,2 раза увеличилась обоснованность направления ребенка к врачу-фтизиатру. Выявляемость активных форм туберкулеза новым методом составила 0,4 на 1 000 обследованных против 0,1 при проведении массовой традиционной туберкулинодиагностики.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, туберкулинодиагностика, дети, диаскинтест.

LATENT TUBERCULOUS INFECTION SCREENING USING RECOMBINANT TUBERCULOUS ALLERGEN

N. A. BARMINA¹, L. A. BARYSHNIKOVA², A. A. SHURYGIN³, V. V. REYKHARDT¹

¹TB Clinical Dispensary of Phthisiopulmonology, Perm, Russia

²Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

³E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

In recent years the significant deterioration of health has been observed in schoolchildren. As per official data only 20% of children graduating from school are considered to be completely healthy, and 60% suffer from chronic diseases, i.e. belong to health groups III, IV and V, among which there are many children belonging to tuberculosis risk groups and suffering from undetected latent tuberculous infection. The efficiency of the new technique aimed to detect active tuberculous infection in children and adolescents of health groups III, IV and V has been evaluated. Screening proved the reduction in the number of patients in need of TB doctor advising by 8.4 fold compared to traditional mass diagnostics with tuberculin. Hyperergic reactions to diaskintest are 6 fold less common compared to Mantoux test. And 99.2% of children referred to TB doctor were registered to the dispensary follow-up versus 23.4% of children referred to TB doctor as per mass tuberculin testing results. ($p < 0.001$). Thus the validity of referral to TB doctor increased 4.2 fold. The detection rate of active forms of tuberculosis made 0.4 per 1000 examinations versus 0.1 in case of mass screening with tuberculin testing.

Key words: latent tuberculous infection, tuberculin diagnostics, children, diaskintest.

В Российской Федерации в последние годы одной из приоритетных задач здравоохранения в условиях модернизации и развития является совершенствование службы охраны здоровья матери и ребенка. При этом одно из важных направлений – совершенствование организации медицинского обслуживания детей в образовательных учреждениях [5].

Обозначены основные проблемы обеспечения здоровья подрастающего поколения: наиболее значимое ухудшение состояния здоровья детей происходит в возрасте от 7 до 17 лет, то есть в период обучения в различных образовательных учреждениях; за последние 10 лет повысилась распространенность функциональных отклонений и хронических заболеваний среди учащихся младшей и средней школы, ведущее место занимают болезни костно-мышечной

системы, органов пищеварения, нервной системы и психическая сфера [3].

Материалы ежегодной государственной статистической отчетности при динамическом наблюдении за состоянием здоровья детского населения свидетельствуют, что индекс здоровья детей уменьшается при переходе учеников из младших в старшие классы [9].

По официальным данным, только 20% детей, заканчивающих школу, могут считаться полностью здоровыми [9]. С одной стороны, оценка состояния здоровья населения, в том числе детского, несомненно, обусловлена уровнем современных диагностических возможностей медицины. Развитие здравоохранения позволяет выявлять различную патологию на более ранних этапах. С другой стороны, это влечет за собой явление существенного

«омоложения» различных патологических состояний и увеличения доли детей и подростков с хроническими заболеваниями. В современных условиях на участке врача-педиатра увеличивается доля детей III, IV и V групп здоровья, имеющих патологические состояния, которые ранее не диагностировали в детском возрасте.

В результате налаженной системы скрининга детей на туберкулезную инфекцию при помощи туберкулинодиагностики в РФ ежегодно выявляется впервые измененная чувствительность к туберкулину у 0,8-1,0% детского населения в возрасте от 0 до 14 лет [2]. Эти дети, составляя группу повышенного риска заболевания туберкулезом, берутся на диспансерный учет у врача-фтизиатра в VIA группу диспансерного учета (ГДУ) с выражением туберкулиновых проб. Таким образом, в целом у 13-15% детского населения с большой долей вероятности может быть диагностирована латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) [1, 6].

ЛТИ – состояние, при котором микобактерии туберкулеза (МБТ) присутствуют в организме человека, обуславливая положительные реакции на иммунологические тесты, в том числе на аллергены туберкулезные, при отсутствии клинических и рентгенологических признаков локального туберкулеза [11].

При наличии у детей различной хронической соматической и врожденной патологии своевременное выявление ЛТИ представляется особенно важным направлением, так как сниженный индекс здоровья и состояния резистентных факторов организма повышает риск заболевания туберкулезом, что требует проведения полных и своевременных профилактических противотуберкулезных мероприятий у пациентов этой категории. Появление инновационного отечественного препарата для выявления лиц с ЛТИ – аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтест; регистрационный номер ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.) – открывает новые возможности повышения эффективности работы по раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков [4, 7]. Показатель выявляемости локальных форм туберкулеза при использовании пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным значительно выше, чем при использовании пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л [10].

Цель работы: совершенствование методов выявления активной туберкулезной инфекции у детей и подростков г. Перми, имеющих III, IV или V группы здоровья.

Материалы и методы

Ретроспективно сплошным методом в г. Перми изучены результаты ежегодного скрининга на туберкулезную инфекцию 22 037 детей школьного возраста, имеющих III, IV и V группы здоровья. Проведено сравнение двух методов – традиционной

внутрикожной пробы Манту с 2 туберкулиновыми единицами и внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест). В 2012 г. эти дети обследованы при помощи пробы Манту. После издания в ноябре 2012 г. приказа Управления здравоохранения г. Перми в 2013 г. проведен скрининг этой группы детей и подростков с использованием внутрикожной пробы с препаратом диаскинтест вместо традиционной пробы Манту.

Дети и подростки с измененной чувствительностью к аллергену туберкулезному рекомбинантному обследованы в соответствии с разработанным алгоритмом [8].

Кроме того, проведен анализ 975 школьных карт детей, имеющих III, IV или V группу здоровья.

Результаты исследования

Положительные и сомнительные реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в сравнении с результатами массовой туберкулинодиагностики выявлены существенно реже – в 3,0% случаев ($p < 0,001$), так же как и гиперергические реакции, которые обнаружены значительно реже – 0,6% ($p < 0,001$). Средний размер положительных реакций на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составил $11,07 \pm 5,38$ мм. По результатам применения нового метода на диспансерный учет взяты 648 (99,2%) детей против 1 304 (23,4%) – по результатам массовой туберкулинодиагностики (таб.).

Локальные туберкулезные изменения по результатам массовой туберкулинодиагностики выявлены в 9 случаях (0,7% от взятых на диспансерный учет), из них впервые выявленные остаточные посттуберкулезные изменения (ППА ГДУ) установлены у 7 (0,5%) детей. В 3 случаях это были последствия первичного туберкулезного комплекса, в 4 случаях – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Активные специфические изменения, требующие наблюдения в I ГДУ, в виде туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (бронхопульмональной группы в одном случае и паратрахеальной группы в другом) выявлены в 2 (0,15%) случаях. Один из этих детей наблюдается педиатром по поводу бронхиальной астмы, атопической, средней степени тяжести. Второй – по поводу хронического гепатита С. Таким образом, в целом от общего числа детей, направленных к фтизиатру, локальные изменения выявлены в 0,2% случаев. Показатель выявляемости локальных проявлений туберкулеза в 2012 г. с использованием пробы Манту составил 0,4 на 1 000 обследованных, выявляемость активных форм – 0,1 на 1 000 обследованных.

После применения современного диагностикума локальные специфические изменения выявлены у 26 человек: 18 (2,8%) из них имели впервые выявленные остаточные посттуберкулезные изменения

Таблица. Результаты скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию (n = 22 037)

Table. Results of screening for tuberculous infection in children and adolescents (n = 22,037)

Результат пробы	Метод скрининга			
	проба Манту, абс. %		проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, абс. %	
Отрицательный	3 129	14,2	21 365	97,0
Сомнительный	4 032	18,3	177	0,8
Положительный	14 875	67,5	476	2,2
Из них гиперергический	802	3,6	137	0,6
Направлены на консультацию к фтизиатру	5 553	25,2	653	3,0
Из них взято на диспансерный учет всего	1 304	23,4	648	99,2
В I ГДУ	2	0,15	8	1,2
В IIIA ГДУ	7	0,5	18	2,8

и были взяты в IIIA ГДУ. Из этих детей 13 (72,2%) человек в течение 3-4 лет наблюдались на участке педиатра в группах риска и ежегодно двукратно обследовались при помощи пробы Манту, результат которой носил нормергический характер. В остальных 8 случаях дети были взяты в I ГДУ по поводу: диссеминированного туберкулеза, туберкулезного плеврита и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (по 1 случаю), очагового туберкулеза (2 ребенка), инфильтративного туберкулеза (3 случая).

У 3 детей реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была гиперергической, у остальных 5 человек – умеренной и выраженной. Результаты предшествующей пробы Манту у детей были следующими: у одного ребенка – гиперергическая реакция, у одного ребенка – отрицательная реакция, в остальных случаях – нормергические реакции без существенной динамики нарастания в сравнении с предыдущими результатами. Изучение анамнеза детей, взятых в I ГДУ, показало наличие следующей сопутствующей патологии: хронический гастродуоденит и хронический панкреатит (3 случая), дисметаболическая нефропатия (1), бронхиальная астма (1), вирусный гепатит С (1), киста левой почки и атопический дерматит (1). У одного ребенка имелась ВИЧ-инфекция, 4А стадия.

Следует отметить, что 18 детей, взятых в IIIA ГДУ, в 2012 г. по результатам пробы Манту к врачу-фтизиатру не направлены.

Таким образом, 69,2% детей с локальными проявлениями туберкулеза имели остаточные посттуберкулезные изменения, выявить которые традиционная массовая туберкулинодиагностика не позволяла.

Таким образом, от общего числа детей, направленных к фтизиатру, локальные изменения установлены в 4% случаев. Выявляемость локальных проявлений туберкулеза с применением аллергена

туберкулезного рекомбинантного составила 1,2 на 1 000 обследованных, выявляемость активных форм – 0,4 на 1 000 обследованных, что в 4 раза превышает данный показатель по результатам пробы Манту.

Изучение анамнеза детей, взятых на диспансерный учет фтизиатрами, показало наличие различной сопутствующей патологии, в связи с чем было принято решение проанализировать школьные карты этих детей. Всего в разработку было взято 975 карт.

Мальчиков было 433 (44,5%), девочек – 542 (55,5%).

По результатам исследования установлено, что при поступлении в школу I группу здоровья имели 1,7% детей, II группу – 33%, III группу – 60,6%, IV – 4,5% и у 1 (0,1%) ребенка была установлена V группа здоровья с диагнозом: ретинопатия недоношенных, глаукома. Из 339 детей с I и II группами здоровья к 10 годам не имели хронической патологии только 28,3%, а к 14 годам всем была установлена III группа здоровья.

Кроме того, о важности проблемы состояния здоровья детей школьного возраста свидетельствует и тот факт, что 19 (1,9%) детей при поступлении в школу имели 6 заболеваний и более, а нарушения в питании в виде избытка массы тела или ожирения имели место у 160 (16,4%) детей.

Диагноз инфицированы МБТ имели 458 (46,9%) детей, группу риска по туберкулезу составляли 294 (30,1%) ребенка.

Распределение имеющейся патологии: заболевания МБС – 172 (17,6%), заболевания легких – 91 (9,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта – 41 (4,2%), в том числе язвенная болезнь – 3 (0,3%), пороки сердца – 22 (2,2%), болезни крови – 17 (1,7%), сахарный диабет – 6 (0,6%).

Результаты скринингового исследования, проведенные у этих детей в 2014/2015 учебном году, показали, что в 97,1% случаев реакции

были отрицательными, сомнительными – 0,2%, положительными – 1,5%, в 1,2% случаев родители отказались от проведения иммунологической пробы. Положительные реакции зарегистрированы у 15 детей, их размер составил $13,6 \pm 4,4$ мм, из них в 6 случаях были зарегистрированы гиперергические реакции. Все 17 детей с сомнительными и положительными реакциями на аллерген туберкулезный рекомбинантный были направлены к фтизиатру, обследованы с применением КТ, локальных активных изменений у детей не выявлено.

Кроме того, прицельно была оценена результативность иммунологических тестов у детей с различными аллергическими состояниями (131 ребенок). Так, ранее применяемая массовая туберкулинодиагностика дала положительный результат в 92,4% случаев и в 7,6% – сомнительный. При проведении иммунологической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным 98,5% проб имело отрицательную реакцию и только 1,5% – положительную. На консультацию фтизиатра по результатам пробы Манту ранее было направлено 80 (61%) детей, по результатам же пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – только 2 ребенка (1,5%) с положительным результатом пробы ($p < 0,001$).

Также была проанализирована результативность иммунологических тестов у детей с патологией мочевыделительной системы (168 детей). На консультацию фтизиатра ранее по результатам пробы Манту было направлено 120 (71,4%) детей, по результатам же пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – только 1 (0,5%) ребенок с положительной реакцией ($p < 0,001$). Локальные изменения в обеих группах детей не выявлены.

Заключение

Применение нового метода скрининга на туберкулезную инфекцию детей и подростков, имеющих III, IV или V группу здоровья, показало уменьшение числа пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, в 8,4 раза по сравнению с традиционной массовой туберкулинодиагностикой. Гиперергические реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным выявляются в 6 раз реже по сравнению с пробой Манту. При этом на диспансерный учет у врача-фтизиатра взято 99,2% детей от направленных на консультацию против 23,4% детей, направленных по результатам массовой туберкулинодиагностики ($p < 0,001$). Таким образом, в 4,2 раза увеличилась обоснованность направления ребенка к врачу-фтизиатру, в том числе детей и подростков с различной соматической патологией, требующих особого внимания со стороны фтизиатра, так как в большей части эти дети составляют группу риска по туберкулезу. Выявляемость активных форм туберкулеза новым методом составила 0,4 на 1 000 обследованных против 0,1 при проведении массовой традиционной туберкулинодиагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков // Учебное пособие – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А. и др. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туб. – 2014. – № 3. – С. 40-46.
3. Доклад председателя комитета СФ по социальной политике и здравоохранению Совета Федерации Валентины Петренко, 2008 г. «Положение детей в Российской Федерации (Национальный приоритет – охрана здоровья ребенка)». – <http://www.b-port.com/health/item/23458.html#ixzz3E9pmnC00>.
4. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
5. Перечень поручений Президента Российской Федерации от 07.06.2011 г. № Пр-1580ГС по итогам заседания Президиума Госсовета РФ и Комиссии при Президенте по реализации приоритетных Национальных проектов и демографической политике.
6. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ».
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 855 от 29.10.2009 г. «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г.»
8. Приказ Министерства здравоохранения Пермского края от 19.11.2012 г. СЭД-34-01-06-543 «О проведении обследования с использованием Диаскинтеста».
9. Сайт Федеральной службы государственной статистики. – Здравоохранение в России. – 2013. – <http://www.gks.ru>
10. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В. и др. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – 2014. – <http://www.femb.ru>

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. [Tuberculosis in children and adolescents]. Moscow, 2007, 269 p. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostianova T.A. et al. Tuberculosis in children in Russia and tasks of phthisiopulmonologic and general pediatric services in the prevention and early detection of the disease. *Tub.*, 2014, no. 3, pp. 40-46. (In Russ.)
3. *Doklad predsedatelya komiteta SF po sotsialnoy politike i zdavookhraneniyyu Soveta Federatsii Valentiny Petrenko, 2008 g. Polozhenie detey v Rossiyskoy Federatsii (Natsional'ny prioritet – okhrana zdorov'ya rebenka)*. [Report by Valentina Petrenko Head of FC Committee for Social Policy and Health Care, 2008, on Status of Children in the Russian Federation (Children health is a national priority)]. <http://www.b-port.com/health/item/23458.html#ixzz3E9pmnC00>.
4. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
5. The list of messages by the Russian Federation President as of 07.06.2011 no. PR-1580GS as per results of the meeting of RF State Council Presidium and President's Commission on the Implementation of Priority National Projects and Demographic Policy. (In Russ.)
6. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
7. Edict no. 855 by the Russian Ministry of Health and Social Development as of 29.10.2009 on the Introduction of Changes to Annex no. 4 to Edict no. 109 by the Russian Ministry of Health as of 21.03.2003. (In Russ.)
8. Edict no. SED-34-01-06-543 by Perm Kray Ministry of Health as of 19.11.2012 On Examination with Diaskintest. (In Russ.)
9. Federal Service of State Statistics. Health Care in Russia. 2013, <http://www.gks.ru>. (In Russ.)
10. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V. et al. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. [Practical Pharmacology]. 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)

11. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. 2014, <http://www.femb.ru>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ ПК «ПКД "Фтизиопульмонология"»,
614990, г. Пермь, ш. Космонавтов, д. 160.

Бармина Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел./факс: 8 (342) 237-31-82.
E-mail: barminana333@mail.ru

Рейхардт Валерий Владимирович

главный врач.
Тел./факс: 8 (342) 226-40-14.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Барышникова Лада Анатольевна

ГБУЗ «СОКПТД»,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по лечебной работе.
443008, г. Самара, ул. Вольская, д. 76.
Тел.: 8 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovala@gmail.com

Шурыгин Александр Анатольевич

ГОУ ВПО «ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Росздрава,
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
фтизиопульмонологии.
614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, д. 26.
Тел./факс: 8 (342) 226-43-09.
E-mail: alex_shurygin@mail.ru,

FOR CORRESPONDENCE:

*Clinical Phthisiopulmonology Dispensary,
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990*

Natalya A. Barmina

*Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Phone/Fax: +7 (342) 237-31-82.
E-mail: barminana333@mail.ru*

Valery V. Reykhardt

*Chief Doctor.
Phone/Fax: +7 (342) 226-40-14.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru*

Lada A. Baryshnikova

*Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Doctor on Treatment.
76, Volskaya St., Samara, 443008.
Phone: +7 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovala@gmail.com*

Alexander A. Shurygin

*E.A. Vagner Perm State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor, Head
of Phthisiopulmonology Department.
26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000.
Phone/Fax: +7 (342) 226-43-09.
E-mail: alex_shurygin@mail.ru,*

Submitted on 24.02.2016

Поступила 24.02.2016



НИАРМЕДИК

Компания НИАРМЕДИК создает и развивает диагностический, фармацевтический и медицинский бизнес на основании собственных исследований и переноса передовых зарубежных технологий.

ФАРМАЦЕВТИКА

- Исследования и разработка
- Производство
- Продвижение
- Продажи

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ НАБОРЫ И ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

- Исследования и разработка
- Производство
- Продажи
- Оборудование для медицинских лабораторий

МЕДИЦИНСКИЙ СЕРВИС

- Многофункциональные клиники «Ниармедик»
- Медицинский центр «Новейшая медицина» в Москве
- Центральная клиническая диагностическая лаборатория «Ниармедик»

НИАРМЕДИК — Российская фармацевтическая, биотехнологическая и медицинская компания, основанная в 1989 году группой ученых из НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ В ЛЕГКИХ КАК ПРИЧИНА И СЛЕДСТВИЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

М. Г. ЧЕЧЕНИН¹, А. М. ВОЛКОВ¹, Д. А. КУДЛАЙ², В. Н. ИЛЬИНА¹, М. Н. ОРЛОВА¹, Л. М. САМОЙЛОВА¹, И. А. СУЧКОВА¹

¹ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва

Цель исследования: изучить особенности распределения микрофлоры в легких у длительно вентилируемых пациентов по результатам микробиологического посева материала из различных участков легких и трахеобронхиального дерева, получаемого прижизненно при бронхоскопии либо посмертно.

Материалы и методы. Пилотное исследование, включающее прижизненное и посмертное определение микрофлоры в различных участках легких и трахеобронхиального дерева у 18 пациентов с признаками развития вентилятор-ассоциированной пневмонии после сердечно-сосудистых и нейрохирургических операций. Прижизненное микробиологическое исследование аспирата из всех долевого бронхов обоих легких, полученного при фиброbronхоскопии, выполнено у 9 пациентов. Посмертный секционный забор тканей легких для посева из всех долей обоих легких, язычковых сегментов левого легкого и соответствующих им бронхов (всего 12 образцов из легкого и бронхов) в течение суток после смерти выполнен у 9 пациентов.

Результаты исследования. По данным микробиологического исследования, легочная инфекция имела у всех пациентов обеих групп. Прижизненное исследование выявило междолевые различия микробного спектра в 5 случаях, в 4 из которых также были межлегочные различия. Посмертное микробиологическое исследование выявило внутридолевые и междолевые различия в 6 случаях, среди которых в 5 случаях также имелись межлегочные различия. Во всех случаях неравномерного распределения микрофлоры, выявленных посмертно, междолевые различия сопровождались внутридовыми (между образцами из легочной ткани и дренирующего бронха). Анализ данных прижизненной и посмертной микробиологической диагностики выявил при вентилятор-ассоциированной пневмонии схожесть распределения микрофлоры в трахеобронхиальном дереве, несмотря на различную методику забора материала для исследования. Предложен диагностический тест, способный отражать регионарное распределение микрофлоры: посев аспирата из 5 долевого бронхов, что может использоваться при лечении пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония, вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, распределение микрофлоры в легком, бронхоальвеолярный лаваж, микробиологическое исследование аспирата из бронхов, посмертный забор микрофлоры из легких.

DISTRIBUTION OF MICROBIAL POPULATION AS A CAUSE AND CONSEQUENCE OF THE ANTI-BACTERIAL THERAPY FAILURE OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

M. G. CHECHENIN¹, A. M. VOLKOV¹, D. A. KUDLAY², V. N. ILYINA¹, M. N. ORLOVA¹, L. M. SAMOYLOVA¹, I. A. SUCHKOVA¹

¹E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

²Professional Development Institute, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Goal of the study: to study the specific distribution of microbial population in the lungs in the patients being on artificial pulmonary ventilation for a continuous period of time basing on the results of bacteriological culture of the specimens collected from various parts of the lungs and tracheobronchial system through intravital bronchoscopy or post mortem.

Materials and methods. Pilot study including intravital and post mortem identification of microbial population in various parts of the lungs and tracheobronchial system in 18 patients with signs of ventilator-associated pneumonia developed after cardiac-vascular and neurosurgical interventions. Intravital microbiological tests of the aspirate collected from all lobar bronchi of both lungs obtained through fiber-optic bronchoscopy were performed in 9 patients. Post mortem collection of pulmonary tissue for culture from all lobes of both lungs, lingulars of the left lung and relevant bronchi (totally 12 specimens from the lungs and bronchi) during 24 hours after death was performed in 9 patients.

Results of the study. As per the data of microbiological tests the pulmonary infection was found in all patients from both groups. Intravital tests detected inter-lobar differences of microbial profile in 5 cases, and in 4 cases the differences were detected between the lungs. Post mortem microbiological tests detected differences between lobes and within lobes in 6 cases, of them in 5 cases there were also differences between the lungs. In all cases of nonuniform distribution detected post mortem, differences between lobes were accompanied by the differences within lobes (between tissue of the lungs and draining bronchus). Data analysis of intravital and post mortem microbiological diagnostics detected the similarity in the microbial population distribution in the tracheobronchial system in case of ventilator-associated pneumonia despite the different techniques of specimen collection. The diagnostic test capable to reflect regional distribution of the microbial population has been offered: aspirate culture from 5 lobar bronchi which could be used when managing patients with ventilator-associated pneumonia.

Key words: ventilator-associated pneumonia, ventilator associated tracheobronchitis, distribution of microbial population in the lung, bronchoalveolar lavage, microbiological testing of bronchial aspirate, post mortem collection of the pulmonary microbial population.

Пневмония занимает одно из лидирующих мест среди причин смерти больных различного профиля всех возрастных групп [6]. Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) увеличивает риск

возникновения пневмонии в 6-21 раз [4]. Пневмония, возникающая после 48 ч интубации трахеи, определяется как вентилятор-ассоциированная [22]. Летальность больных с вентилятор-ассоциированной

ной пневмонией (ВАП) составляет от 10 до 65%, причем сама пневмония является причиной летального исхода примерно у 30% пациентов [1].

Мониторинг микрофлоры легких у пациентов, которым проводится ИВЛ, является важнейшим компонентом рациональной антибактериальной терапии (АБТ) пневмонии [22, 27]. Посев содержимого бронхов, полученного при фибробронхоскопии, входит в обязательный протокол профилактики и лечения нозокомиальной пневмонии и считается золотым стандартом выявления возбудителей ВАП [4, 14, 23]. Несмотря на то что пациенты с инвазивной респираторной поддержкой получают АБТ с учетом чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, выявленной с помощью посева содержимого бронхов, частота развития ВАП к 8-10-м сут возрастает до 80%, а после 2 нед. проведения ИВЛ приближается к 100% [4]. По результатам патолого-анатомического вскрытия пневмонию выявляют у 60-95% длительно вентилируемых пациентов с различными вариантами полиорганной недостаточности (ПОН) [25].

Широкая распространенность ВАП, высокая атрибутивная летальность при ней, скромная динамика снижения частоты возникновения и тяжести госпитальных респираторных инфекций, несмотря на применение новых методов лечения, направляют интерес исследователей к изучению различных аспектов патогенеза ВАП [7, 9, 16].

Как известно, залогом эффективного изучения патогенеза любого заболевания является использование надежных диагностических методов, которые бы обладали высокими чувствительностью и специфичностью, чтобы выявлять многообразные нюансы рассматриваемых процессов [2]. Однако общепринятая технология выявления возбудителей ВАП в настоящее время не может считаться надежной в связи с тем, что забор аспирата из бронха на посев берется лишь из одного участка легких, в то время как микрофлора других участков легких может отличаться [13, 20, 25]. Это одна из возможных причин неэффективности АБТ пневмонии, выбранной согласно посеву материала из бронхов, взятого локально.

Во множестве публикаций, посвященных вопросам совершенствования диагностики ВАП, неизменно сравнивают доступные для клинического использования тесты с золотым стандартом – посевом материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) из одного участка легких [16, 21, 26]. В результате получают высокие, сопоставимые с золотым стандартом, показатели чувствительности и специфичности (60-100%), в то время как вопросы регионального распределения микрофлоры и антибактериальных препаратов, как правило, остаются незатронутыми [10, 17]. В публикациях, касающихся лечения ВАП, также часто игнорируются механизмы неравномерности микрофлоры и регионарных функций легких, вследствие чего авторы

вынуждены констатировать, что причины различной эффективности АБТ пневмонии в настоящее время неизвестны [24].

Неэффективность АБТ у длительно вентилируемых пациентов может быть обусловлена в том числе уязвимостью методики выявления возбудителя – забор содержимого бронхов из одного участка легких, в то время как микрофлора других участков может отличаться. Для проверки данной гипотезы проведено настоящее пилотное исследование.

Цель исследования: изучить особенности распределения микрофлоры в легких у длительно вентилируемых пациентов по результатам микробиологического посева материала из различных участков легких и трахеобронхиального дерева, получаемого прижизненно при бронхоскопии либо посмертно.

Материалы и методы

Исследование микрофлоры легких и трахеобронхиального дерева (ТБД) выполнено в 2014-2015 гг. у 18 пациентов, находящихся или находившихся в предшествующие бактериальному посеву сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) взрослых ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ и получающих длительную ИВЛ после плановых кардиохирургических, сосудистых и нейрохирургических операций (табл. 1, 2). В зависимости от методики забора материала на посев пациенты разделены на 2 группы: группа 1 – 9 пациентов с прижизненным забором бактериального материала на посев, группа 2 – 9 пациентов с посмертным забором бактериального материала на посев. Критерии включения в исследование: ИВЛ более 2 сут, оценка по шкале инфекционной легочной патологии Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) ≥ 6 баллов [15, 27] либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре – 10^4 (группа 1); наступивший на фоне ИВЛ более 2 сут летальный исход, которому предшествовали оценка по шкале CPIS ≥ 6 баллов либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре – 10^4 (группа 2). Во всех случаях операционный и (или) послеоперационный периоды протекали с осложнениями. Информация о демографических показателях, оперативных вмешательствах, осложнениях, исходе лечения, сроках забора тканей на посев и общей длительности ИВЛ представлена в табл. 1 и 2.

Всем пациентам проводили АБТ по деэскалационной схеме с последующим учетом чувствительности микроорганизмов, полученных при посеве аспирата из бронхов. Для АБТ использовали карбапенемы, цефалоспорины, фторхинолоны, ванкомицин, линезолид в терапевтических дозировках. При выявлении грибов вводили флуконазол, каспофунгин.

Таблица 1. Характеристика пациентов группы 1 (забор аспириата из бронхов на микробиологический посев проводился при бронхоскопии в ОРИТ) (0 – летальный исход, 1 – улучшение, перевод из ОРИТ)**Table 1. Description of patients from group 1 (collection of aspirates from bronchi for microbiological tests was done through bronchoscopy in the Intensive Care Unit) (0 - lethal outcome, 1 - improvement, transfer from the Intensive Care Unit)**

Пациент	Пол	Возраст	Описание патологии и лечебных мероприятий	Исход	Сутки ИВЛ до посева	Общая длительность ИВЛ, сут
1	ж	34	Пластика трикуспидального клапана, протезирование митрального клапана. Репротезирование митрального клапана. Тромбэктомия из полости левого желудочка. Подключение ЭКМО. Кровотечение, ПОН	0	21	24
2	ж	29	Эндоваскулярная субтотальная окклюзия дуральной артериовенозной фистулы в области верхнего сагиттального синуса неадгезивной композицией. Реканализация правого поперечного синуса. Прогрессирование церебральной недостаточности на фоне синус-тромбоза	0	6	42
3	ж	67	Протезирование восходящего отдела, дуги аорты. Резекция аневризмы грудного отдела аорты. Протезирование грудного отдела аорты. Ишемический спинальный инсульт с нижней вялой параплегией, сердечная, дыхательная почечная недостаточность, нарушения ритма по типу тахиформы фибрилляции предсердий	0	32	38
4	м	67	Аневризмэктомия. Протезирование торакоабдоминального отдела аорты. ОНМК на уровне спинного мозга, нижний парализ, мышечная атрофия, дыхательная недостаточность	1	14	66
5	м	79	Протезирование аортального клапана. Рестернотомия, гемостаз. Лапароскопическая холецистэктомия. Кровотечение, ПОН, тяжелый сепсис	1	22	26
6	м	43	Протезирование трикуспидального клапана. Остеосинтез грудины. Установка проточно-промывных дренажей переднего средостения. септицемия, двусторонняя полисегментарная пневмония, почечная недостаточность	1	5	38
7	м	64	Периферический рак верхней доли левого легкого. Состояние после атипичной резекции левого легкого, частичная медиастинальная лимфаденэктомия, прогрессирование, прорастание в верхнюю полую вену, тромбоз верхней полой вены. ОНМК по ишемическому типу, тромбоз внутренней яремной вены. Острая ишемически-гипоксическая энцефалопатия. ПОН	0	9	15
8	ж	28	Резидуальный период ОНМК по геморрагическому типу с формированием субарахноидального кровоизлияния и внутримозговой гематомы правой теменной области вследствие разрыва артериовенозной мальформации. Установка, удаление, коррекция положения вентрикулярных дренажей, вентрикуло-перитонеальное шунтирование, фенестрация дна III желудочка. Апатический синдром. Двусторонняя полисегментарная пневмония	0	18	85
9	м	68	Каротидная эндартерэктомия слева. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонним гемипарезом, парезом лицевого нерва. Геморрагический гипертонический инсульт с формированием субдуральной плащевидной гематомы левого полушария. Тотальное микрохирургическое удаление нетравматической внутримозговой гематомы под нейронавигационным контролем. Кома II	0	9	27

Респираторную поддержку проводили респираторами Dräger Evita XL с положительным давлением конца выдоха 5-10 см вод. ст. в зависимости от нарушений оксигенации и торакопульмональной рестрикции. Четверем пациентам выполняли веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) аппаратом Maquet CardioHelp в связи с развитием острой сердечно-легочной недостаточности, рефрактерной к терапии. Большую часть времени суток больные находились на спине с приподнятым головным концом. Режим позиционирования не включал повороты на живот. По мере накопления мокроты в трахеобронхиальном дереве (ТБД) выполнялась ее катетерная вакуум-аспирация.

Забор аспириата из бронхов для микробиологического посева выполняли во время фибробронхоскопии в следующем порядке: 1) правый нижний бронх, 2) правый средний, 3) правый верхний, 4) левый нижний, 5) левый верхний бронхи. Использовали 1 бронхоскоп. Для профилактики смешивания флоры после каждого забора аспирационный канал бронхоскопа промывали 100 мл стерильного физиологического раствора. Собранный в контейнер-ловушку аспират из бронхов в объеме 5-7 мл в течение 10 мин доставляли в микробиологическую лабораторию.

Посмертный забор образцов легочной ткани и бронхов выполнялся в течение суток после смерти пациента во время патолого-анатомического вскрытия.

Таблица 2. Характеристика пациентов группы 1 (забор тканей на микробиологическое исследование выполнялся в течение суток после смерти во время патолого-анатомического вскрытия)

Table 2. Description of patients from group 1 (tissue for microbiological testing was collected within 24 hours after death during autopsy)

Пациент	Пол	Возраст	Описание патологии и лечебных мероприятий	Общая длительность ИВЛ, сут
1	м	76	Протезирование аортального клапана. Пункция перикарда. Дефект межжелудочковой перегородки, смещение бесшовного аортального клапана в выходной отдел левого желудочка, парапротезная фистула, межжелудочковый дефект выше створок графта, закрыть дефект не представлялось возможным без нарушения функции клапана. Нарастание сердечно-легочной недостаточности	8
2	м	62	Тромбэндартерэктомия из легочной артерии. Тампонада сердца. Рестернотомия, гемостаз. Правосторонняя среднедолевая полисегментарная пневмония, сердечная недостаточность, пароксизмы фибрилляции предсердий, ренальная дисфункция, постгипоксическая энцефалопатия	3
3	м	59	ЧТКА со стентированием диагональной и передней нисходящей артерий. Тромбоз стентов с развитием переднего распространенного острого инфаркта миокарда. Повторное ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии. Желудочно-кишечное кровотечение, ПОН	24
4	м	53	Экзовальвулярное протезирование восходящего отдела аорты. Подключение ЭКМО. По поводу гидроторакса пациенту неоднократно выполнялись пункции плевральных полостей	36
5	м	64	Стентирование правой подключичной артерии. Разрыв правой подключичной артерии. Торакотомия справа, ревизия правой плевральной полости, удаление свернувшегося гемоторакса. Удаление стента из правой подключичной артерии. Лигирование правой подключичной артерии. Рецидивирующее кровотечение в правую плевральную полость. Легочная тромбоэмболия	2
6	ж	64	Пластика митрального клапана. Протезирование аортального клапана. ЭКМО. Послеоперационный период протекал с явлениями дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, энтеральной недостаточности. Желудочно-кишечное кровотечение. Легочное кровотечение. Коагулопатия потребления. Кома. Острый респираторный дистресс-синдром. Двусторонняя септическая пневмония	35
7	ж	65	Тромбэндартерэктомия из легочной артерии, биопсия легкого. Реторакотомия, гемостаз, ликвидации тромба правого предсердия. Снижение сократительной способности правого желудочка, нарастание давления в легочной артерии	4
8	ж	55	Расширенная миозектомия выходного отдела левого желудочка. Криоабляция левого предсердия. Протезирование митрального клапана. Выключение ушка левого предсердия. Состояние прогрессивно ухудшалось. Подключение ЭКМО. Дефект межжелудочковой перегородки. Оперативное закрытие дефекта неэффективно. Прогрессировала ПОН	13
9	ж	65	Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование первой ветви тупого края. Стентирование подвздошных артерий. Пострениционная болезнь. ПОН. Сепсис. Флегмона левой голени. Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра	97

тия. На посев микрофлоры брали 12 образцов ткани из следующих участков легких и бронхов: 1) верхняя доля правого легкого, 2) средняя доля, 3) нижняя доля правого легкого, 4) верхняя доля левого легкого, 5) нижняя доля левого легкого, 6) язычковый сегмент левого легкого; 7) верхнедолевой бронх справа, 8) среднедолевой бронх, 9) нижнедолевой бронх справа, 10) верхнедолевой бронх слева, 11) нижнедолевой бронх слева, 12) бронх язычковых сегментов. Забор выполняли стерильным инструментом с соблюдением мер профилактики внешней контаминации образцов тканей. Собранные в контейнеры образцы в течение 10 мин доставляли в микробиологическую лабораторию.

Посев осуществлялся в течение 1 ч после доставки материала в лабораторию. Для оценки результатов использовали количественный метод. Аспират из бронхов, представляющий собой гомогенную взвесь, условно принимали за разведение 1 : 9. Да-

лее готовили серийные разведения в бульоне до 10^5 , каждый раз меняя пипетки. Посев осуществляли в обратном порядке с большего разведения. Засевали по 0,1 мл из разведений 10^5 , 10^3 , 10^1 на чашку с кровавым агаром и шоколадным агаром. Посев на агар МакКонки, хромогенные агары производили из исходного разведения 1 : 9. Инкубация составляла 48 ч при 37°C . Количество микроорганизмов каждого вида определяли в максимальном разведении, в котором еще удалось обнаружить рост. Диагностически значимым считалось обнаружение условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 . Идентификацию грибов, не ферментирующих глюкозу грамотрицательных бактерий, проводили на автоматическом анализаторе BD Phoenix 100, ATB Expression, идентификацию стафилококков и бактерий семейства кишечной палочки – рутинным методом с помощью биохимических тестов. Определение антибиоти-

корезистентности осуществляли согласно клиническим рекомендациям 2014 г. «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам».

Ретроспективно оценивали результаты посевов. Дальнейшему анализу подвергали результаты посевов с диагностически значимым титром 10⁴ и более. Фиксировали междолевые, межлегочные и внутридолевые различия микробного спектра. Междолевыми считали различия между долями одного легкого, межлегочными – различия между правым и левым легкими. Внутридолевыми считали различия между легочной паренхимой доли и дренирующим бронхом.

В связи с малым числом включенных в исследование пациентов и качественным характером исследуемых показателей статистическая обработка полученных данных ограничена подсчетом абсолютных чисел.

Результаты исследования

Результаты посевов аспирата из 5 долевых бронхов у каждого пациента 1-й группы представлены в табл. 3.

Анализ данных, содержащихся в табл. 3, показал:

1) легочная инфекция имелаcь у всех больных 1-й группы, получающих ИВЛ более 2 сут и имеющих оценку по шкале CPIS ≥ 6 баллов либо у которых ранее был выделен возбудитель из дыхательных путей в диагностически значимом титре;

2) у 5 пациентов из 9 распределение микрофлоры в легких было неоднородным: при этом во всех 5 случаях имелись междолевые различия, а у 4 из них еще и межлегочные;

3) у 4 пациентов из 9 распределение микрофлоры в легких было равномерным: отсутствовали как межлегочные, так и междолевые отличия.

Из представленной информации закономерно вытекает, что только в случаях с равномерным распределением микрофлоры (4 из 9) традиционный посев аспирата из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАП.

Результаты посевов образцов легочной ткани и бронхов у пациентов 2-й группы (посмертный забор материала) приведены в табл. 4.

Анализ данных, содержащихся в табл. 4, показал:

1) легочная инфекция имелаcь у всех больных с наступившим на фоне ИВЛ более 2 сут летальным исходом, которому предшествовали оценка по шкале CPIS ≥ 6 баллов либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре – 10⁴;

2) в 6 из 9 случаев имелось неравномерное распределение микрофлоры в легких с междолевыми и внутридолевыми различиями, которые также в 5 случаях сочетались с межлегочными различиями микробного состава (5 случаев из 6), лишь в 1 случае отсутствовали межлегочные различия;

Таблица 3. Микрофлора, высеянная из 5 долевых бронхов у больных 1-й группы
Table 3. Microbial population detected through culture of 5 lobar bronchi in patients from group 1

Локализация	Пациенты								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Правое легкое	Верхнедолевой бронх	<i>S. aureus Burkholderia cepacia</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Enterobacter aerogenes, Ach. xylosoxidans C. albicans, C. tropicalis</i>	Нет роста	<i>S. xylosus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. epidermidis Ent. faecium</i>
		<i>S. aureus</i>			Нет роста	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis Burkholderia cepacia</i>	<i>S. aureus Burkholderia cepacia</i>	
		<i>S. aureus Burkholderia cepacia</i>			Нет роста	<i>S. xylosus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	
Левое легкое	Верхнедолевой бронх	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>		<i>C. albicans</i>	Роста нет	<i>S. epidermidis Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	Междолевые различия
	Нижнедолевой бронх	<i>S. aureus Burkholderia cepacia</i>			Нет роста	Роста нет	<i>S. epidermidis Ent. faecium</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	
ЗаклЮчение по распределению микрофлоры			Нет различий	Нет различий	Междолевые различия	Междолевые различия	Междолевые различия	Междолевые различия	Нет различий

Примечание: Ach. – *Achromobacter*, C. – *Candida*, Ent. – *Enterococcus*, S. – *Staphylococcus*.

Таблица 4. Микрофлора легких и бронхов у пациентов группы 2
Table 4. Microbial population in the lungs and bronchi of patients from group 2.

Локализация		Пациенты								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Правое легкое	Верхняя доля	E. coli C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa	P. aeruginosa K. pneumoniae C. albicans C. krusei	Ent. faecium, K. pneumoniae	Ent. faecium	A. baumani, M. morganii	Ent. faecium S. epidermidis	P. aeruginosa	Ent. faecalis K. pneumoniae P. aeruginosa A. baumannii
	Средняя доля	K. pneumoniae E. coli A. baumannii C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa	P. aeruginosa C. albicans C. krusei		Ent. faecium		Ent. faecium S. epidermidis		Pr. mirabilis Ent. faecalis K. pneumoniae P. aeruginosa A. baumannii
	Нижняя доля	K. pneumoniae E. coli A. baumannii C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa	P. aeruginosa C. albicans C. krusei		Ent. faecium		Ent. faecium S. aureus		K. pneumoniae A. baumannii
	Верхнедолевой бронх	E. coli C. glabrata	Ent. faecalis P. aeruginosa	P. aeruginosa C. albicans C. krusei		Ent. faecium		Ent. faecium S. epidermidis		Нет данных
	Среднедолевой бронх	K. pneumoniae E. coli C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa	P. aeruginosa K. pneumoniae C. albicans C. krusei		Ent. faecium C. albicans		Ent. faecium S. epidermidis		Нет данных
	Нижнедолевой бронх	K. pneumoniae E. coli A. baumannii C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa	P. aeruginosa K. pneumoniae C. albicans C. krusei		Ent. faecium		Ent. faecium S. epidermidis		Нет данных
Левое легкое	Верхняя доля	K. pneumoniae E. coli C. glabrata	Ent. faecalis P. aeruginosa	P. aeruginosa K. oxytoca	Ent. faecium C. albicans	Ent. faecium	Ent. faecium Staph. epidermidis	Ent. faecium S. epidermidis	K. pneumoniae A. baumannii	Pr. mirabilis Ent. faecalis K. pneumoniae P. aeruginosa A. baumannii
	Нижняя доля	K. pneumoniae E. coli C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa Crypt. neoformans	K. pneumoniae		Ent. faecium				K. pneumoniae A. baumannii
	Язычковый сег- мент	K. pneumoniae E. coli C. glabrata	Ent. faecium P. aeruginosa Crypt. neoformans	P. aeruginosa K. pneumoniae C. albicans C. krusei		Ent. faecium				Ent. faecium S. epidermidis

Таблица 4. (продолжение)
Table 4. (continuation)

Локализация		Пациенты								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Левое легкое	Верхнедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	<i>Ent. faecium</i> , <i>K. pneumoniae</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>M. morganii</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Нет данных
	Нижнедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i> <i>C. albicans</i>		<i>Ent. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>		
		Бронх язычкового сегмента	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Staph. epidermidis</i>		Нет данных
	Заключение по распределению микрофлоры	Междолевые, внутридолевые различия.	Междолевые, внутридолевые различия	Междолевые, внутридолевые различия	Нет различий		Междолевые, внутридолевые различия	Междолевые, внутридолевые различия		

Примечание: *A.* – *Acinetobacter*, *C.* – *Candida*, *Crypt.* – *Cryptococcus*, *E.* – *Escherichia*, *Ent.* – *Enterococcus*, *K.* – *Klebsiella*, *M.* – *Morganella*, *P.* – *Pseudomonas*, *Pr.* – *Proteus*, *S.* – *Staphylococcus*, *Sten.* – *Stenotrophomonas*.

3) междолевые различия неизменно сочетались с внутридолевыми (6 случаев из 6);

4) в 3 случаях из 9 во всех пробах от одного исследуемого высевалась одна и та же микрофлора, то есть ее внутрилегочное распределение было равномерным.

Представленные результаты свидетельствуют, что только в 3 случаях традиционный посев аспирата из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАП.

Анализ данных в прижизненной и посмертной группах выявил схожесть распределения микрофлоры в ТБД, несмотря на различную методику забора материала для исследования, что дает основания для объединения результатов (рис. 1).

На рис. 1 представлены результаты посевов в объединенной группе. Легочная инфекция установлена во всех случаях. В процессе развития ВАП более чем в половине случаев (11 из 18) имелась неравномерность распределения микрофлоры легких и нижних дыхательных путей с междолевыми и межлегочными различиями микробного спектра. В 7 случаях распределение микроорганизмов было равномерным, следовательно, традиционный способ забора для посева материала из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАП только в 7 случаях из 18.

Полученные результаты исследования согласуются с учением о регионарных функциях легких [2, 5]. На регионарное распределение микрофлоры в легких оказывают влияние следующие факторы:

- Значительный подъем внутригрудного давления во время ИВЛ блокирует кровоток в капиллярах с низким гидростатическим давлением, которые расположены в верхних хорошо вентилируемых альвеолах, где возрастает вентиляция дыхательного мертвого пространства [18]. При этом антибактериальные препараты не в состоянии проникать в неперфузируемые, но вентилируемые альвеолы, в то время как аэробный инфекционный процесс в них сохраняется и может прогрессировать [19].
- В условиях ИВЛ и длительной неподвижности больного перфузия смещается в нижние участки легких, в которые также под действием гравитации смещаются другие жидкости (лимфа, мокрота), происходит затопление альвеол, нарушается вентиляция, в ряде альвеол срабатывает механизм гипоксической вазоконстрикции, прекращается поступление антибиотика и создаются условия для развития анаэробной флоры [2, 18]. Кроме того, в затопленных участках легких включаются компенсаторные противоотечные механизмы (лимфатический дренаж, реабсорбция в капилляры малого круга кровообращения), препятствующие проникновению антибактериального препарата в ткань легких [5, 19].
- Росту регионарной неравномерности легочных функций в процессе развития ВАП также способствуют:

а) монотонная принудительная ИВЛ [5];

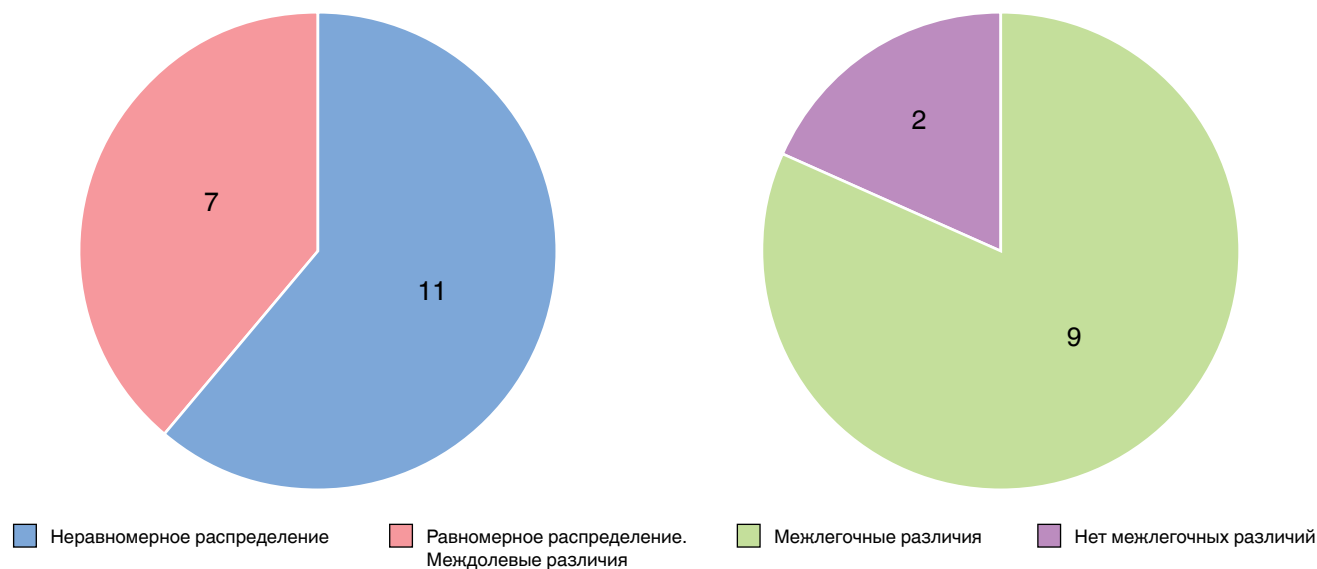


Рис. 1. Распределение микрофлоры в легких в процессе развития ВАП в объединенной группе
Fig. 1. Distribution of microbial population in the lungs during VAP development in the unified group

б) параметры вентиляции, не предотвращающие экспираторное закрытие дыхательных путей и, следовательно, не позволяющие поддерживать дыхательные пути открытыми [3];
в) длительная иммобилизация пациента либо режим смен положений тела, недостаточный для коррекции гравитационных осложнений неподвижности [2];

г) неэффективная санация мокроты из ТБД [8];
д) системное (неингаляционное) введение легочных вазодилататоров на фоне патологического веноартериального шунтирования [5].
Суммируя полученные в этом исследовании результаты с данными литературы [28], отобразили в виде схемы отдельные малоизученные механизмы ВАП (рис. 2).

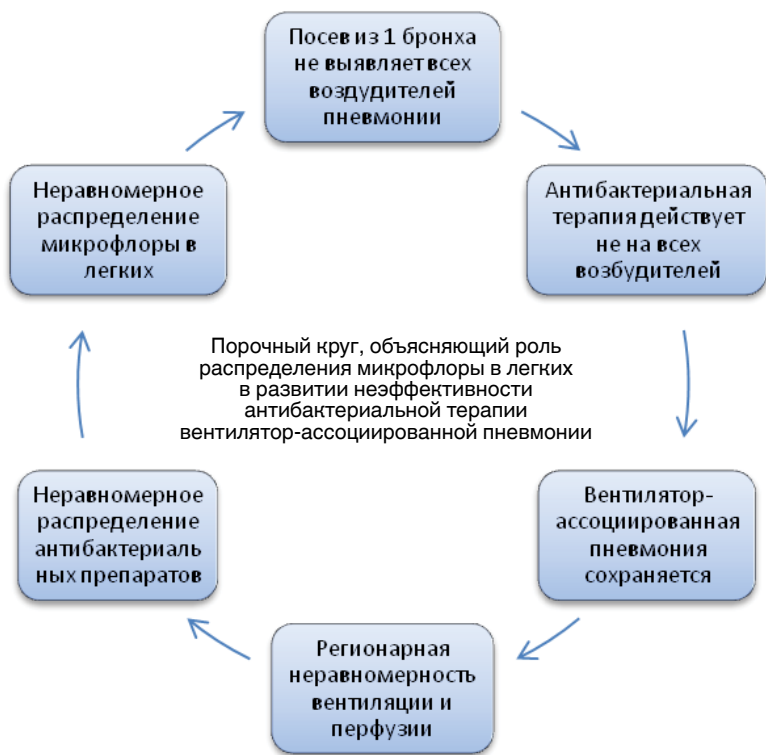


Рис. 2. Взаимодействие регионарного распределения микрофлоры и антибактериальных препаратов в легких при ВАП
Fig. 2. Interaction of regional distribution of microbial population and anti-bacterial agents in the lungs in case of VAP

На рис. 2 представлена последовательность основных процессов, поддерживающих прогрессирование ВАП на фоне антибактериального лечения. Рисунок демонстрирует причинно-следственную связь между распределением микрофлоры, антибактериального препарата и эффективностью последнего в отношении легочных микроорганизмов.

Заключение

Изучены особенности распределения микрофлоры в легких у 18 длительно вентилируемых пациентов на основании оценки результатов посевов микрофлоры различных участков легких и ТБД, получаемых при бронхоскопии прижизненно (группа 1 – 9 пациентов) либо путем взятия секционного материала посмертно (группа 2 – 9 пациентов). Наличие легочной инфекции установлено у всех пациентов обеих групп. Прижизненное исследование в группе 1 выявило междолевые различия микробного спектра в 5 случаях, у 4 из которых также были межлегочные различия. Посмертное микробиологическое исследование в группе 2 выявило внутридолевые и междолевые различия в 6 случаях, среди которых в 5 случаях также имелись межлегочные различия. Во всех 6 случаях неравномерного распределения микрофлоры, выявленных посмертно, междолевые различия сопровождались внутридовыми. Эти данные согласуются с мнением Craven D. E. et al. (2008) о том, что в патогенез ВАП входит вентилятор-ассоциированный трахеобронхит [12]. Последний предшествует ВАП, однако он может быть купирован без развития ВАП [11]. Преломляя эти сведения к данному исследованию, можно заключить, что в группе 2 пневмония неизменно сопровождалась трахеобронхитом.

Сравнение данных прижизненной и посмертной микробиологической диагностики выявило сходство распределения микрофлоры в ТБД, несмотря на различную методику забора флоры на посев, что, вероятно, является отражением единых механизмов регионарного распределения флоры в патогенезе ВАП в обеих группах. Таким образом, в процессе развития ВАП более чем в половине случаев имела неравномерность распределения микрофлоры легких и нижних дыхательных путей с междовыми различиями микробного спектра и преобладающим межлегочным характером распределения микрофлоры.

Предложен и апробирован диагностический тест, способный отражать регионарное распределение микрофлоры: посев аспирата из 5 долевых бронхов, что может использоваться при лечении пациентов с ВАП.

Примененный в исследовании мультидисциплинарный подход к изучению механизмов регионарного распределения микрофлоры в легких и в ТБД, включающий бронхоскопическое, микробиологи-

ческое и патолого-анатомическое исследования, позволил обратить внимание на новые ранее неизвестные механизмы развития ВАП в процессе длительной ИВЛ и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых инфекций на примере нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких, и сепсиса // Рус. мед. ж. – 2012. – № 6. – С. 286-293.
2. Гайтон А. К., Холл Д. Э. Медицинская физиология. – М., 2008.
3. Ершов А. Л. Влияние выбора режима искусственной вентиляции легких на вероятность возникновения пневмонии (экспериментальное исследование) // WWW.MEDLINE.RU Т. 8, Анестезиология, реаниматология. Июнь 2007. – С. 422-444.
4. Интенсивная терапия. Национальное руководство. – 2009. – Т. II. – С. 272-281.
5. Марини Д. Д., Уиллер А. П. Медицина критических состояний. – М., 2002.
6. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – С. 7-9.
7. Чеченин М. Г., Ломиворотов В. В., Полукаров А. Н., Борщикова Т. И. Диагностика нарушений оксигенации и торакопульмональной рестрикции во время респираторной поддержки с позиций нормальной и патологической физиологии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 34-38.
8. Blot S., Vandijck D., Lizy C., Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia // Minerva Anesthesiol. – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 468-469.
9. Carrel T. P., Eisinger E., Vogt M., Turina M. I. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 143-148.
10. Cobb J. P., Moore E. E., Hayden D. L. et al. Validation of the riboleukogram to detect ventilator-associated pneumonia after severe injury // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 250, № 4. – P. 531-539.
11. Craven D. E., Chroneou A., Zias N., Hjalmarson K. I. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes // Chest. – 2009. – Vol. 135, № 2. – P. 521-528.
12. Craven D. E. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? // Crit. Care. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 157.
13. Fagon J. Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 130.
14. Fagon J. Y., Chastre J., Rouby J. J. Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 123.
15. Fartoukh M., Maitre B., Honore S. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – № 8. – P. 168-173.
16. Fujitani S., Cohen-Melamed M. H., Tuttle R. P. et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia // Respir. Care. – 2009. – Vol. 54, № 11. – P. 1453-1461.
17. Grgurich P. E., Hudcova J., Lei Y. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 140-150.
18. Hamid O., Hannon J., Martin J. Physiologic basis of respiratory disease. – 2005. – P. 185-202.
19. Hutschala D., Skhirtladze K., Zuckermann A. et al. *In vivo* measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2005. – Vol. 49, № 12. – P. 5107-5111.
20. Kallander K., Burgess D. H., Qazi S. A. Early identification and treatment of pneumonia: a call to action // Lancet Glob. Health. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 12-13.
21. Klompas M., Kulldorff M., Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, № 9. – P. 1443-1446.

22. Langer M., Haeusler E. A. Ventilator associated pneumonia (VAP): an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75, № 10. – P. 584-590.
23. Lisboa T., Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 174-178.
24. Luyt C. E., Brechot N., Combes A. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: An update // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 511-521.
25. Magill S. S., Fridkin S. K. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 378-380.
26. O'Horo J. C., Thompson D., Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 551-561.
27. Rotstein C., Evans G., Born A. et al. Clinical practice guidelines for ventilator-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 19-53.
28. Wagener B. M., Pittet J. F. A more clinically relevant model of ventilator-associated pneumonia? // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1075-1077.
16. Fujitani S., Cohen-Melamed M.H., Tuttle R.P. et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*, 2009, vol. 54, no. 11, pp. 1453-1461.
17. Grgurich P.E., Hudcova J., Lei Y. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 140-150.
18. Hamid O., Hannon J., Martin J. Physiologic basis of respiratory disease. 2005, pp. 185-202.
19. Hutschala D., Skhirtladze K., Zuckermann A. et al. *In vivo* measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49, no. 12, pp. 5107-5111.
20. Kallander K., Burgess D.H., Qazi S.A. Early identification and treatment of pneumonia: a call to action. *Lancet Glob. Health.*, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 12-13.
21. Klompas M., Kulldorff M., Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 9, pp. 1443-1446.
22. Langer M., Haeusler E. A. Ventilator associated pneumonia (VAP): an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, vol. 75, no. 10, pp. 584-590.
23. Lisboa T., Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 174-178.
24. Luyt C.E., Brechot N., Combes A. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: An update. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2013, vol. 11, no. 5, pp. 511-521.
25. Magill S.S., Fridkin S.K. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 3, pp. 378-380.
26. O'Horo J.C., Thompson D., Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 551-561.
27. Rotstein C., Evans G., Born A. et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2008, vol. 19, no. 1, pp. 19-53.
28. Wagener B.M., Pittet J.F. A more clinically relevant model of ventilator-associated pneumonia? *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, no. 5, pp. 1075-1077.

REFERENCES

1. Beloborodov V.B. Issues of anti-bacterial therapy of sever infections using the example of nosocomial pneumonia related to artificial pulmonary ventilation and sepsis. *Rus. Med. J.*, 2012, no. 6, pp. 286-293. (In Russ.)
2. Gayton A.K., Khol D.E. *Meditsinskaya Fiziologiya*. (Russ. Ed.: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology). Moscow, 2008.
3. Ershov A.L. Impact of the choice of artificial pulmonary ventilation mode on the chances of pneumonia development (experimental study). WWW.MEDLINE.RU Vol. 8, *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, June 2007, pp. 422-444. (In Russ.)
4. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. 2009, vol. 2, pp. 272-281.
5. Marini D.D., Willer A.P. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. (Russ. Ed.: John J. Marini, Arthur P. Critical Care Medicine: The Essentials). Moscow, 2002.
6. *Nosokomialnaya pnevmoniya u vzroslykh. Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii*. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow, 2009, pp. 7-9.
7. Chechenin M.G., Lomivorotov V.V., Polukarov A.N., Borschikova T.I. Diagnostics of disorders in oxygenation and thoraco-pulmonary restriction during respiratory support from the position of normal and pathologic physiology. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokirurgiya*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
8. Blot S., Vandijck D., Lizy C., Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol.*, 2010, vol. 76, no. 6, pp. 468-469.
9. Carrel T.P., Eisinger E., Vogt M., Turina M.I. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 72, no. 1, pp. 143-148.
10. Cobb J.P., Moore E.E., Hayden D.L. et al. Validation of the riboleukogram to detect ventilator-associated pneumonia after severe injury. *Ann. Surg.*, 2009, vol. 250, no. 4, pp. 531-539.
11. Craven D.E., Chroneou A., Zias N., Hjalmarson K. I. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest*, 2009, vol. 135, no. 2, pp. 521-528.
12. Craven D.E. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? *Crit. Care*, 2008, vol. 12, no. 3, pp. 157.
13. Fagon J.Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 130.
14. Fagon J.Y., Chastre J., Rouby J.J. Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 123.
15. Fartoukh M., Maitre B., Honore S. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 8, pp. 168-173.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15.
Тел. (383) 347-60-58.

Чеченин Михаил Геннадьевич

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
центра анестезиологии и реаниматологии
E-mail: chechenin1970@mail.ru

Волков Александр Михайлович

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
центра новых технологий
E-mail: a_volkov@meshalkin.ru

Ильина Вера Николаевна

кандидат медицинских наук, врач-бактериолог
E-mail: v_ilyina@meshalkin.ru

Орлова Мария Николаевна

врач-эндоскопист
E-mail: m_orlova@meshalkin.ru

Самойлова Лариса Михайловна

врач-бактериолог

E-mail: l_samoylova@meshalkin.ru

Сучкова Ирина Анатольевна

заведующая бактериологической лабораторией

E-mail: i_suchkova@meshalkin.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15, к.1.

Тел. (499) 196-07-47.

E-mail: d62@lenta.ru

Alexander M. Volkov

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Center of New Technologies.

E-mail: a_volkov@meshalkin.ru

Vera N. Ilyina

Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist

E-mail: v_ilyina@meshalkin.ru

Maria N. Orlova

Endoscopist

E-mail: m_orlova@meshalkin.ru

Larisa M. Samoylova

Bacteriologist.

E-mail: l_samoylova@meshalkin.ru

Irina A. Suchkova

Head of Bacteriological Laboratory

E-mail: i_suchkova@meshalkin.ru

Dmitry A. Kudlay

Doctor of Medical Sciences, Professor of Health Care Economics and Marketing Department of Professional Development Institute,

15, Building 1, Gamaleya St., Moscow.

Phone +7(499) 196-07-47.

E-mail: d62@lenta.ru

Поступила 29.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation

Pathology, Russian Ministry of Health,

15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055.

Phone: +7 (383) 347-60-58.

Mikhail G. Chechenin

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of Anesthesiology and Intensive Care Center.

E-mail: chechenin1970@mail.ru

Submitted on 29.03.2016

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИЗЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО ДЕСТРУКТИВНЫМ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ

М. С. ЖДАКАЕВ¹, О. В. ЛОВАЧЕВА², И. В. ПЕРМИНОВА¹, В. В. РЕЙХАРДТ¹

¹ГБУЗ Пермского края «Противотуберкулезный клинический диспансер "Фтизиопульмонология"», г. Пермь

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Материалы и методы: описание клинического случая (1 пациент) успешного излечения распространенного (диссеминированного) туберкулеза с множественными полостями распада в верхних долях обоих легких. На фоне химиотерапии туберкулеза последовательно были установлены два эндобронхиальных клапана (верхнедолевой бронх левого и правого легких), которые длительно (более года) находились в бронхах одновременно.

Результат: удалось добиться прекращения бактериовыделения, рубцевания всех полостей распада, в том числе крупных, рассасывания и уплотнения очагов диссеминации, восстановлена трудоспособность.

Ключевые слова: туберкулез легких, диссеминированный туберкулез легких, лечение каверн, полости распада, эндобронхиальный клапан, клапанная бронхоблокация.

CLINICAL CASE OF CURE OF THE PATIENT SUFFERING FROM DESTRUCTIVE DISSEMINATED PULMONARY TUBERCULOSIS WITH THE USE OF VALVE BRONCHIAL BLOCK

M. S. ZHDAKAEV¹, O. V. LOVACHEVA², I. V. PERMINOVA¹, V. V. REYKHARDT¹

¹TB Clinical Dispensary of Phthisiopulmonology, Perm, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Materials and methods: presentation of the clinical case (1 patient) cured from disseminated tuberculosis with multiple cavities in the upper lobes of both lungs. Along with anti-tuberculosis chemotherapy two endobronchial valves were consecutively applied (proximal bronchus of the left and right bronchi), which were kept for the continuous period of time (more than 1 year) simultaneously in both bronchi.

Result: The following was achieved: cessation of bacillary excretion, healing of all cavities, including big ones, resolution and concretion of dissemination foci, restoration of working ability.

Key words: pulmonary tuberculosis, disseminated pulmonary tuberculosis, cavity healing, cavities, endobronchial valve, valve bronchial block.

На фоне ухудшения течения деструктивного туберкулеза легких все чаще приходится прибегать к хирургическому лечению [4]. Стабильно хорошие результаты хирургических вмешательств возможны лишь при относительной стабилизации специфического процесса и объеме операции, не приводящем к значительному ухудшению функциональных параметров. Распространенные деструктивные процессы, как при диссеминированном туберкулезе легких в фазе распада, являются противопоказанием для хирургического лечения из-за высокой частоты прогрессирования процесса и развития осложнений [1]. Метод клапанной бронхоблокации (КББ), разработанный профессором А. В. Левиным [2, 3, 5], может успешно применяться в таких случаях не только для подготовки к хирургическому лечению, но и как метод, ведущий к клиническому излечению туберкулеза. Приводим пример успешного лечения больного диссеминированным туберкулезом легких в фазе инфильтрации и распада с применением двусторонней КББ на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

Больной А., 1966 г. рождения. Туберкулез легких выявлен при флюорографии 10.08.2010 г. во время устройства на работу. До этого момента флюорографию не проходил более 6 лет. Пациент проживает в одной комнате общежития с женой и дочерью 1989 г. рождения. При обследовании контактных лиц активный туберкулез легких выявлен также у жены и дочери. Пациент имеет среднее специальное образование. Трудовой стаж – 20 лет, из них шестнадцать с половиной лет работы в литейном цеху (2-я сетка профессиональной вредности). В настоящее время пациент официально не трудоустроен. Пациент курит в течение 25 лет, алкоголь употребляет умеренно.

Для дообследования и лечения больной поступил в ГУЗ «Краевой противотуберкулезный диспансер № 6» г. Кунгура, где находился с 25.08.2010 г. по 01.09.2010 г.

При поступлении больной предъявлял жалобы на сухой кашель, общую слабость, похудение на 5 кг за 2 мес., субфебрильную температуру тела в течение последних 2 нед.

При объективном обследовании состояние больного было средней тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Пульс – 92 уд. в 1 мин, артериальное давление – 140/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. При перкуссии грудной клетки определялся легочный звук, аускультативно выслушивались жесткое дыхание, единичные сухие хрипы в межлопаточной области. Органы брюшной полости – без особенностей.

В периферической крови определялось повышенное содержание лейкоцитов ($11,4 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерных нейтрофилов (8%). Отмечалось повышение СОЭ до 29 мм/ч. В сыворотке крови определялись: снижение альбуминов до 40,1%, повышение тимоловой пробы до 6,7 ед. и фибриногена до 5,0 г/л, показатели АЛАТ, АСАТ и билирубин не превышали нормы. Общий анализ мочи – без патологии. Антитела ВИЧ – отрицательная реакция.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки и при томографическом исследовании в сегментах S_{1-2} обоих легких определялись полости распада: справа – $7,3 \times 5,0$ см; слева – несколько мелких полостей и крупная (3,5 см в диаметре). На всем протяжении обоих легких множественные полиморфные очаговые тени с перифокальной инфильтрацией. Корни легких бесструктурны. Диафрагма деформирована спайками (рис. 1, 2).

В мокроте бактериоскопически обнаружены кислотоустойчивые микобактерии. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 10 мм.

На электрокардиограмме нарушений не выявлено. По данным спирографии и пневмотахометрии, вентиляционная способность легких снижена



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов грудной полости больного А. при выявлении (описание в тексте)

Fig. 1. Chest X-ray of patient A., at the moment of detection (described in the text)

за счет смешанных нарушений 1-й степени (жизненная емкость легких – 81%, проба Тиффно – 74%).

Установлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+), IА группа диспансерного учета (ГДУ). Дыхательная недостаточность 0-1-й степени.

Начата химиотерапия по 1-му режиму, пациент переведен в Краевой клинический противотуберкулезный диспансер «Фтизиопульмонология», где находился с 01.09.2010 г. по 30.06.2011 г., при поступлении жалобы сохранялись.

Проведены дополнительные исследования: при фибробронхоскопии (ФБС) выявлен двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 2-й степени. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости установило диффузные изменения печени с признаками липодистрофии, диффузные изменения поджелудочной железы.

При исследовании мокроты методом посева на плотные питательные среды обнаружен рост МБТ, тест на лекарственную чувствительность МБТ определил чувствительность МБТ ко всем противотуберкулезным препаратам, поэтому коррекцию лечения не проводили, продолжали 1-й режим химиотерапии – изониазид 0,6 г, рифампицин 0,6 г, пиразинамид 2,0 г, этамбутол 1,6 г. Проводили детоксикационную терапию, были назначены гепатопротекторы и отхаркивающие средства.

Обследование окулистом и урологом не выявило специфического поражения органа зрения и мочеполовой системы. При бактериологическом исследовании мочи методом посева рост МБТ не выявлен.

С учетом распространенности специфического процесса, наличия деструктивных изменений к лечению присоединен пневмоперитонеум в объеме 600 мл 1 раз в 7 дней. Через 7 нед. лечения пневмоперитонеум отменен по желанию пациента.

31.03.2011 г. в связи с незначительной рентгенологической динамикой специфического процесса больному были выполнены ФБС и КББ верхнедолевого бронха (ВДБ) справа. Использован клапан ООО «Медланг», Россия.

При контрольной линейной томографии уже через месяц после КББ полость в верхней доле правого легкого не определялась. В апреле 2011 г. пациенту установлена вторая группа инвалидности.

На момент выписки из стационара общее состояние больного удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Отмечалась нормализация всех лабораторных показателей крови. Анализы мокроты на МБТ многократно (от 04/05/06.2011 г.) отрицательны (методами посева и люминесцентной микроскопии). При рентгенологическом обследовании от 21.06.2011 г. отмечались дальнейшее рассасывание, уменьшение размеров очаговых теней в обоих легких, закрытие мелких полостей распада в верхней доле левого легкого, сохранялась лишь в S_{1-2} левого легкого тонкостенная полость, которая из-за рассасывания инфильтрации вокруг и истон-

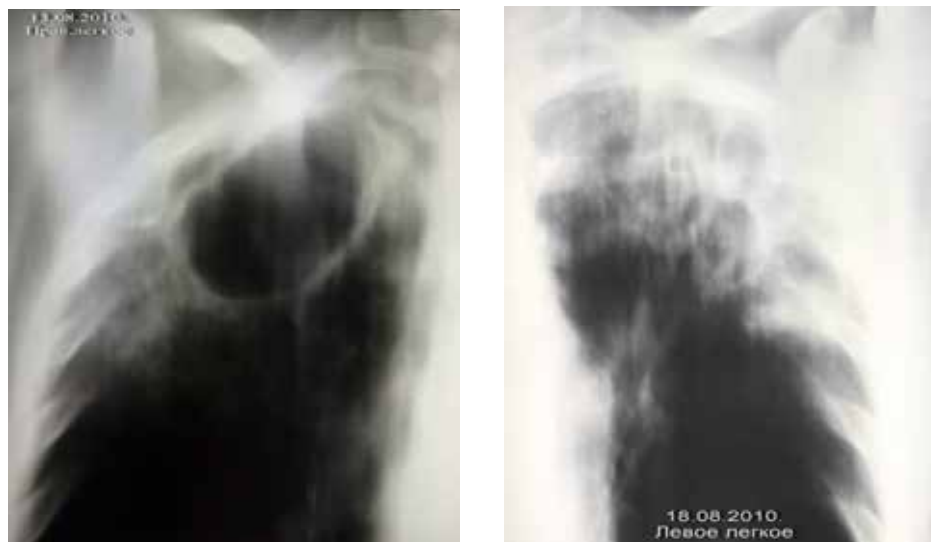


Рис. 2. Томограмма верхних отделов легких больного А. при выявлении туберкулеза (описание в тексте)

Fig. 2. Tomography of the upper parts of the lungs, patient A., at the moment of detection (described in the text)

чения стенок изменила конфигурацию и приобрела размер 2×4 см. В правом легком в верхнем отделе имеется гиповентиляция легкого за счет КББ, полость деструкции не определялась.

Пациент продолжал лечение по 1-му режиму химиотерапии в условиях стационара г. Кунгура (с 30.06.2011 г. по 20.09.2011 г.), затем амбулаторно. При контрольных ФБС от 25.08/25.10/27.12.2011 г./25.04.2012 г. выявлялся двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 1-й степени, эндобронхиальный клапан в верхней доле правого легкого функционировал правильно.

Рентгенологическое обследование в 2012 г.: по сравнению с 2011 г. – без существенной рентгенологической динамики, сохраняются очаговые

тени в S_{1-2} обоих легких. Уменьшение объема верхней доли правого легкого, зона фиброза на месте закрывшейся каверны, слева в S_{1-2} сохраняется тонкостенная полость прежних размеров. Пневмофиброз. Корни структурны (рис. 3).

Заключение центральной врачебной контрольной комиссии (ЦВКК) от 2012 и 2013 г.: диссеминированный туберкулез легких в фазе распада. Справа достигнуто рубцевание каверны на фоне эффективной КББ. Слева тонкостенная каверна без признаков воспаления со стабилизацией. Прекращение бактериовыделения. Рекомендовано продолжить лечение по 1-му режиму в фазе продолжения. В 2012 г. переведен во ПА ГДУ.

В мае 2013 г. пациент отмечал ухудшение состояния: появились кашель с мокротой, одышка при не-



Рис. 3. Томограммы C_{1-2}/C_{1-2} обоих легких пациента А. в 2012 г.: состояние гиповентиляции верхней доли правого легкого в результате КББ, каверна не определяется и тонкостенная полость деструкции в S_{1-2} левого легкого

Fig. 3. Tomography images of $C1-2/C1-2$ of both lungs of patient A. in 2012: hypoventilation of the upper lobe of the right lung due to VBB, cavity is not seen and the cavity with thin wall is visible in S_{1-2} of the left lung.

значительной физической нагрузке, общая слабость, повышение в течение нескольких дней температуры тела до 38°C. Обследование амбулаторно выявило воспалительные изменения в периферической крови в виде лейкоцитоза ($11,0 \times 10^9/\text{л}$), повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов (9%). Отмечались лимфопения (15%), повышение СОЭ до 48 мм/ч. Рентгенологически отрицательной динамики не выявлено. Состояние было расценено как последствие острого респираторного заболевания, но для исключения прогрессирования туберкулеза пациент госпитализирован в Противотуберкулезный клинический диспансер «Фтизиопульмонология» в г. Кунгуре, где находился с 16.05.2013 г. по 18.11.2013 г. с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(-), ПА ГДУ. Уменьшение объема верхней доли правого легкого в результате установки эндобронхиального клапана в ВДБ правого легкого.

МБТ в мокроте не обнаружены бактериоскопическим, люминесцентным и бактериологическим методами.

Продолжено противотуберкулезное лечение по 1-му режиму и добавлен кратковременно фторхинолон – офлоксацин 0,8 (15 доз). Проводили патогенетическую, детоксикационную, десенсибилизирующую терапию. Состояние пациента нормализовалось по клинико-лабораторным показателям. Для закрытия тонкостенной полости в верхней доле левого легкого 07.08.2013 г. установлен клапанный бронхоблокатор в ВДБ слева.

При выписке больной жалоб не предъявлял, состояние его удовлетворительное. Общий клинический и биохимический анализы крови в норме. При рентгенологическом обследовании от 12.11.2013 г.: в сегментах S_{1-2} левого легкого

сохраняются полиморфные очаги, в результате КББ полость уменьшилась до 2,0 см. Деформация легочного рисунка. Уменьшение объема верхней доли правого легкого в результате КББ. Пациент продолжал поддерживающий курс химиотерапии по 1-му режиму амбулаторно. При рентгенологическом обследовании от 16.12.2014 г. отмечалась положительная динамика в виде уменьшения полости деструкции в S_{1-2} левого легкого до 0,5 см (рис. 4). Этапные ЦВКК от 27.01.2014 г./24.11.2014 г.: диссеминированный туберкулез легких в фазе рассасывания и рубцевания, МБТ(-), ПА ГДУ. Группа инвалидности снята.

Контрольная ФБС от 30.09.2015 г.: двусторонний диффузный катаральный эндобронхит 1-й степени. Бронхоблокаторы справа и слева в ВДБ находятся в правильном положении, грануляционный процесс не выражен. Удален клапанный бронхоблокатор из ВДБ справа. Пациент 16.04.2015 г. решением ЦВКК переведен в III ГДУ с диагнозом: клиническое излечение диссеминированного туберкулеза легких с исходом в пневмофиброз и плотные очаги. Рентгенологическая картина стабильная. Трудовой прогноз относительно благоприятный.

Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует эффективное излечение двустороннего деструктивного процесса в легких, вызванного диссеминированным туберкулезом легких, путем применения на фоне химиотерапии метода КББ (поочередная установка 2 эндобронхиальных клапанов и их длительное одновременное нахождение в обоих легких). У пациента снята группа инвалидности и благоприятный трудовой прогноз.



Рис. 4. Томограммы верхнего отдела левого легкого 16.12.2014 г. (уменьшение полости распада) и 14.09.15 г. (полное закрытие полости распада)

Fig. 4. Tomography images of the upper part of the left lung as of 16.12.2014 (reduction of cavity size) and 14.09.2015 (complete healing of the cavity).

ЛИТЕРАТУРА

1. Елипаев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С., Елькин А. В. Анализ осложнений и рецидивов хирургического лечения больных с ограниченным легочным туберкулезом при разной морфологической активности специфического воспаления // Туб. – 2015. – № 10. – С. 20-23.
2. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. и др. Применение эндобронхиальных клапанов в комплексном лечении больных ограниченным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Пробл. клин. медицины. – 2013. – № 2 (31). – С. 60-64.
3. Левин А. В., Цеймах Е. А., Самуйленков А. М. и др. Клапанная бронхоблокация в лечении больных распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2007. – № 4. – С. 13-16.
4. Мотус И. Я., Голубев Д. Н., Баженов А. В. и др. Хирургия туберкулеза легких // Туб. – 2012. – Т. 89, № 6. – С. 14-20.
5. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений (Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю.). – М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. – 24 с.

REFERENCES

1. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S., Elkin A.V. Analysis of complications and relapses of surgical treatment of the patients with limited pulmonary lesions and morphological activity of specific inflammation. *Tub.*, 2015, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
2. Levin A.V., Tseymakh E.A., Zimonin P.E. et al. Use of endobronchial valve in the complex treatment of the patients suffering from limited fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. *Probl. Klin. Meditsiny*, 2013, no. 2 (31), pp. 60-64. (In Russ.)
3. Levin A.V., Tseymakh E.A., Samuylenkov A.M. et al. Valve bronchial block in the treatment of disseminated drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Probl. Tub.*, 2007, no. 4, pp. 13-14. (In Russ.)
4. Motus I.Ya., Golubev D.N., Bazhenov A.V. et al. Pulmonary tuberculosis surgery. *Tub.*, 2012, vol. 89, no. 6, pp. 14-20. (In Russ.)
5. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pilmonary tuberculosis and its complications]. (Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skorniyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I.Yu.) Izdatelstvo NEW-TERRA Publ., Moscow, 2015, 24 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Пермского края «Противотуберкулезный клинический диспансер "Фтизиопульмонология"». 614990, г. Пермь – ГСП, шоссе Космонавтов, д. 160. Тел.: 8 (342) 226-40-14.

Ждакаев Михаил Сергеевич

кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист.
E-mail: kabinete@yandex.ru1.

Перминова Ираида Владимировна

кандидат медицинских наук, заведующая физиотерапевтическим отделением, врач-физиотерапевт.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Рейхардт Валерий Владимирович

главный врач, заслуженный врач РФ.
Факс: 8 (342) 226-97-67.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Ловачева Ольга Викторовна

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндоскопии.
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
E-mail: lovol@zmail.ru

Поступила 14.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Perm TB Clinical Dispensary of Phthisiopulmonology. 160, Kosmonavtov Highway, Perm – GSP, 614990. Phone: +7 (342) 226-40-14.

Mikhail S. Zhdakaev

Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopy Department, Endoscopist.
E-mail: kabinete@yandex.ru1.

Iraida V. Perminova

Candidate of Medical Sciences, Head of Adjuvant Therapy Department, Physiotherapist.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Valery V. Reykhardt

Chief Doctor, Honored Doctor of Russia.
Fax: +7 (342) 226-97-67.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Olga V. Lovacheva

Central Tuberculosis Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Endoscopy Department. 2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
E-mail: lovol@zmail.ru

Submitted on 14.12.2015

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

РОССИЙСКИЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ:

ПЕРХЛОЗОН® (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) –
первый инновационный противотуберкулезный препарат
для лечения МЛУ ТБ за последние 40 лет.



- оказывает строго избирательное действие на МБТ
- активизирует фагоцитарную активность макрофагов
- сокращает время заживления очагов деструкции в легких
- обладает хорошей переносимостью

Предпочтительный режим применения:

Лечение по IV режиму и
V режиму ХТ согласно
рекомендациям «РОФ»
от 2015 года

Патогенетическая терапия:

- Ингаляция с АСС
- Бронхопителики
- Витамины группы «В»
- Гепатопротекторы

NEW!

НОВАЯ ДОЗИРОВКА – **ПЕРХЛОЗОН® 200 мг**

Преимущества:

- Более точный подбор дозировки препарата пациентам
- Более высокий уровень комплаенса со стороны пациента
- Благодаря более точному подбору дозировки препарата, уменьшение проявления возможных нежелательных явлений

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ, НАПРАВЛЯЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛ «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ»

REQUIREMENTS TO MANUSCRIPTS SUBMITTED TO «TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES» JOURNAL

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. В редакцию необходимо присылать 2 оригинала статьи в печатном виде (почтовым отправлением) и электронный вариант в формате Word (расширение doc или docx).

2. Статья должна быть написана на русском языке, напечатана с шириной полей 2,5 см, шрифт – Times New Roman размером 12 пунктов и двойным межстрочным интервалом.

3. В оригинальной статье не должно быть более 6 авторов. Размер статьи, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 16 страниц. Не принимаются к печати сообщения по незавершенным или планируемым исследованиям.

4. В выходных данных указываются:

- а) название работы;
- б) инициалы и фамилии авторов;
- в) название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа;
- г) город;
- д) страна.

5. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений.

6. Необходимо предоставлять сведения о каждом авторе, которые прилагаются к статье на отдельном листе:

- а) фамилия, имя, отчество;
- б) должность, место работы;
- в) полный служебный почтовый адрес (с почтовым индексом);
- г) адрес электронной почты;
- д) номер служебного телефона.

7. Статья должна быть подписана всеми авторами.

8. Обязательно должны быть указаны фамилия, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), телефон и электронная почта.

9. Материал публикации должен быть изложен в определенной последовательности с обязательным выделением в тексте следующих разделов:

• **Введение.** Кратко представляется состояние проблемы по выбранной теме, сформулированной в цели исследования (со ссылками на источники литературы).

• **Цель исследования.** Формулируется кратко и конкретно.

• **Материалы и методы.** Излагаются методики исследования без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на источники литературы), но с указанием модификаций. Если они введены авторами статьи, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу, длительность и т. д. Единицы измерения следует указывать в системе СИ.

При описании материала необходимо учитывать этические требования, пользоваться только принятыми классификациями и указывать все элементы лабораторных, экспериментальных и клинических работ (например, должны быть указаны все элементы лечебного комплекса, дозировки препаратов). Следует назвать конкретные статистические методы, используемые в данной работе.

• **Результаты исследования.** Излагаются в свободной форме. Приветствуется наличие таблиц, диаграмм, рисунков, облегчающих восприятие материала. Таблица и/или рисунок, не дублируя друг друга, должны заменять часть текста статьи.

Необходимы статистическая обработка результатов и использование приемов доказательной медицины. Цифровые данные результатов исследований приводятся в абсолютных и относительных величинах. Не следует сообщать о необходимости продолжать исследование или о незаконченных или запланированных исследованиях.

• **Выводы или заключение.** Должны в краткой форме представлять только те данные, которые были изложены в статье. Недопустимо появление новых цифр и сведений, не содержащихся в предыдущих разделах.

10. Таблицы должны быть компактными, иметь номер и название, столбцы и строки должны быть названы согласно содержащимся в них данным, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей. В тексте статьи должны быть ссылки на таблицы.

11. Все используемые формулы должны быть четко написаны с использованием символов, прописных и строчных букв, показателей степени и т. п.

12. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в системе единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.).

13. К статье может быть приложено минимальное количество цветных рисунков (фото, графики, диаграммы) в электронном виде. В тексте статьи должна быть на них ссылка, а на отдельном листе следует дать подписанные подписи. Рисунки необходимо присылать в редакцию отдельными файлами в растровых форматах (TIFF, JPEG, PNG) максимального имеющегося качества.

14. Статья должна содержать список литературы, включающий все упомянутые в ее тексте публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи (обзора) должны даваться в квадратных скобках номерами, соответствующими списку литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

- **для статей в журналах:** название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;
- **для книг и сборников:** название (по титульному листу), место (издательство) и год издания, количество страниц;
- **для диссертаций (авторефератов):** название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

15. К публикации (исключая информационные сообщения) **должно быть приложено резюме.** Текст резюме излагается четко и кратко, размер – не более 20 строк. Оформление: инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Текст резюме должен быть структурирован: цель исследования; материалы и методы; полученные основные результаты.

16. К статье автором должны быть указаны ключевые слова (от 3 до 8 слов или словосочетаний), несущих в тексте основную смысловую нагрузку.

17. Для публикации в журнале, кроме оригинальных статей, принимаются литературные и аналитические обзоры, лекции, информационные и исторические сообщения, клинические наблюдения.

18. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

19. Редакция оставляет за собой право сокращать авторский текст и объем демонстрационных приложений (рисунки, графики и т.п.) и вносить в него редакторские изменения, не искажающие смысл статьи.

20. Издание осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов для их экспертной оценки, в том числе на соответствие профилю журнала.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематикам профиля журнала и имеют в последние 3 года публикации по ним.

В журнале используется «двойное слепое рецензирование» (рецензент не имеет сведений об авторах, а авторы о рецензентах). Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и обратно авторам не пересылаются. Положительные рецензии могут направляться авторам для доработки статьи или снятия вопросов.

При поступлении в редакцию запроса от автора ему предоставляются копии рецензий или мотивированного отказа в публикации.

Рецензии на неопубликованные статьи хранятся в редакции не менее 5 лет.

21. За публикацию авторских материалов плата не взимается. Редакция не выплачивает авторам гонорар.

22. Оригиналы статей принимаются по адресу: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2, в журнал «Туберкулез и болезни легких».

Электронная версия статьи должна быть отправлена на электронную почту tbl2015@yandex.ru.

Электронная версия статьи хранится в редакции до момента получения подлинника статьи почтовым отправлением.

23. Только электронная версия статьи не может быть принята для публикации, так как не содержит подлинных подписей авторов и оригинальной печати направившего ее учреждения.

24. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, к публикации не принимаются.

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

**Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких», Том 94, № 5, 2016**

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

ПОДПИСКА ПО КАТАЛОГУ АГЕНТСТВА «РОСПЕЧАТЬ»:

71460 — для индивидуальных подписчиков;

71461 — для предприятий и организаций.

Формат 60x84/8. Бумага офсетная. Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография ПАРАДИЗ»

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

СТАТЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ПО АДРЕСУ:

**107564, МОСКВА, ЯУЗСКАЯ АЛЛЕЯ, 2,
ФГБНУ «ЦНИИТ»**

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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

Е. В. Бекишев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 94, no. 5, 2016**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

DISTRIBUTION THROUGH ROSPECHAT SUBSCRIPTION:

71460 — for individuals;

71461 — for organisations.

Format 60x84/8. Offset paper. Offset print.
Publisher's signature 8.21. Run: 3000 copies.
Printed by ООО Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILIEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

E-mail: TBL2015@yandex.ru

MANUSCRIPTS ARE TO BE SUBMITTED TO THE FOLLOWING

**ADDRESS: 2, YAUZSKAYA ALLEYA, MOSCOW, 107564
CENTRAL TUBERCULOSIS RESEARCH INSTITUTE**

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ООО NEW TERRA

Phone: +7 (495) 223 71 01

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova,

E-mail: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

E. V. Bekishev

Advertisement Service

A. A. Perunova

E-mail: Perunova@fiot.ru

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ. НИ ОДНА ЧАСТЬ ЭТОГО ИЗДАНИЯ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ ЗАНЕСЕНА В ПАМЯТЬ КОМПЬЮТЕРА ЛИБО ВОСПРОИЗВЕДЕНА ЛЮБЫМ СПОСОБОМ БЕЗ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПИСЬМЕННОГО РАЗРЕШЕНИЯ ИЗДАТЕЛЯ.

ALL RIGHTS RESERVED. NO PART OF THE CONTENT OF THIS JOURNAL MAY BE DOWNLOADED AND REPRODUCED IN ANY FORM OR BY ANY MEANS, EXCEPT WITH THE PRIOR WRITTEN PERMISSION OF THE PUBLISHER.

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал
«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



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»**

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.presscfe.ru (для Москвы)
3. В отделе подписки издательского дома «НБЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (495) 223-71-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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



Диаскинтест®

www.diaskin.ru

На правах рекламы

ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ



Generium
Pharmaceutical

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Чувствительность теста 96,5%¹

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 99%²

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ вакцинацией.³

Регистрационное удостоверение №ЛРС-006435/08

1. Л. В. Слогоцкая, О. Ю. Сенчихина, Е. М. Богородская; Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10, у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в городе Москве 2013; Научно-Практический Журнал «Туберкулез и социально значимые заболевания», 2013, №1, с. 37–44.

2. Л. В. Слогоцкая, А. В. Филиппов, Я. А. Кочетков, П. П. Сельцовский, В. И. Литвинов; Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внелегочной локализации у больных с ВИЧ-инфекцией и без нее; «Иммунология», 2011, №3, с. 116–119.

3. «Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под. Ред. Академика М.А. Пальцева. Второе издание, переработанное и дополненное. — М.: Издательство «Шико», 2011, с. 1256.