

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 94

7
2016

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94
7
2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АНСЕНОВА Валентина Александровна
д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «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, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, 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, ФГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, Россия

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, 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 Винторович
д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «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 Назимирович
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, 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

Добин В. Л., Демихов В. Г., Жарикова М. П.

Обмен железа у микобактерий. 6

Оригинальные статьи

**Сон И. М., Пашкевич Д. Д., Стерликов С. А., Данилова И. Д., Дергачёв А. В.,
Кучерявая Д. А.**

Связь медико-экономических и эпидемиологических показателей
с частотой досрочного прекращения лечения больных туберкулезом. 11

Гельманова И. Е., Земляная Н. А., Едильбаев А. Б., Крук Е. А.

Анализ стоимости противотуберкулезных мероприятий,
ориентированных на пациента с туберкулезом, в городских
амбулаторных условиях. 16

Копылова И. Ф., Кобелева Г. В., Пьянзова Т. В., Байбородова Т. И.

Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет
в Кемеровской области. 25

Кочетова Е. В.

Индекс BODE и риск остеопоротических переломов у больных
хронической обструктивной болезнью легких. 30

Шугаева С. Н., Савилов Е. Д.

Новая методика эпидемиологической оценки инцидентности
осложнений противотуберкулезной вакцинации. 34

Лаушкина Ж. А., Краснов В. А.

Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявляемых
во фтизиатрических стационарах. 38

Валиев Р. Ш., Валиев А. Р., Закирова Н. Р.

Состав больных, направляемых в дифференциально-диагностическое
отделение противотуберкулезного диспансера. 43

**Цеймах Е. А., Бондаренко А. В., Меньшиков А. А., Левин А. В., Зимонин П. Е.,
Казарцев А. В.**

Миниинвазивные технологии в комплексном лечении больных
с тяжелой сочетанной травмой с доминирующей травмой груди. 47

Клиническое наблюдение

Ваниев Э. В., Васильева И. А., Эргешов А. Э., Багдасарян Т. Р.

Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной
лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией. . 56

Информация

Требования к оформлению материалов, направляемых для публикации
в журнал «Туберкулёз и болезни легких». 62

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

7
2016

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthysiolgists' 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 Phthysiology, 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, Republican Scientific Practical Center
of Pulmonology and Phthysiology, 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 Phthysiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

Review

Dobin V. L., Demikhov V. G., Zharikova M. P.

Iron exchange in mycobacteria 6

Original Articles

Son I. M., Pashkevich D. D., Sterlikov S. A., Danilova I. D., Dergachyov A. V., Kucheryavaya D. A.

Correlations between medical-economic and epidemiological rates with the frequency of treatment defaults in tuberculosis patients 11

Gelmanova I. E., Zemlyanaya N. A., Yedilbaev A. B., Kruk E. A.

Cost analysis of tuberculosis control activities centered at the patient and performed on the out-patient basis in the urban settings 16

Kopylova I. F., Kobeleva G. V., Pyanzova T. V., Bayborodova T. I.

Changes in lethal outcomes in tuberculosis cases over 17 years in Kemerovo Region. 25

Kochetova E. V.

BODE index and the risk of osteoporotic fractures in chronic obstructive pulmonary disease patients 30

Shugaeva S. N., Savilov E. D.

New method of epidemiological evaluation of the incidence of complications after anti-tuberculosis vaccination. 34

Laushkina Z. A., Krasnov V. A.

Specific features of non-tuberculous pulmonary diseases detection in TB hospitals 38

Valiev R. Sh., Valiev A. R., Zakirova N. R.

The structure of patients referred to the differential diagnostic department of TB dispensary 43

Tseymakh E. A., Bondarenko A. V., Menshikov A. A., Levin A. V., Zimonin P. E., Kazartsev A. V.

Minimally invasive techniques in the integrated treatment of those suffering from severe concurrent injury with dominating chest trauma. 47

Clinical Case

Vaniev E. V., Vasilieva I. A., Ergeshov A. E., Bagdasaryan T. R.

Difficulties in managing the patient with multiple drug resistant tuberculosis and concurrent conditions 56

Information

Requirements to manuscripts submitted to «Tuberculosis and Lung Diseases» Journal 62



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, АВТОРЫ И ЧИТАТЕЛИ ЖУРНАЛА!

Сообщаем вам, что главный редактор нашего журнала д.м.н., профессор И. А. Васильева получила новое назначение и с 1 июля 2016 г. является директором НИИ фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России).

Поздравляем Вас, Ирина Анатольевна! Желаем успехов и на новом поприще. В стенах старейшего научного противотуберкулезного учреждения России, которым является возглавляемый теперь Вами институт, Вы, безусловно, сможете, сохраняя наработанные за 9 десятилетий традиции, организовать работу по дальнейшему развитию отечественной фтизиатрической науки, обеспечить разработки и внедрения новейших дости-

жений в клиническую практику, распространяя опыт на регионы страны. Уверены, что слаженная работа головного института под Вашим руководством создаст предпосылки снижения распространенности туберкулеза в РФ до уровня редких заболеваний. Залогом успеха являются хорошо известные всему фтизиатрическому сообществу страны Ваши знания, энергия, опыт, целеустремленность и организаторские способности. Доброго пути!

**Редакция и издательство журнала
«Туберкулез и болезни легких»**

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА У МИКОБАКТЕРИЙ

В. Л. ДОБИН, В. Г. ДЕМИХОВ, М. П. ЖАРИКОВА

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань

В обзоре проанализированы основные зарубежные публикации по обмену железа у микобактерий за последние годы. Рассмотрены проблемы поглощения железа микобактериями туберкулеза, его сохранения и регуляции метаболизма у них. Углубление и детализация описываемых процессов откроют новые возможности для терапевтического вмешательства в них и помогут разработать новые методы лечения туберкулеза.

Ключевые слова: обмен железа, микобактерии, туберкулез.

IRON EXCHANGE IN MYCOBACTERIA

V. L. DOBIN, V. G. DEMIKHOV, M. P. ZHARIKOVA

Ryazan State Medical University, Ryzan, Russia

The review analyzes the major foreign publications on the iron exchange in mycobacteria for the recent years. The issues of iron absorption by tuberculous mycobacteria, its preservation and regulation of their metabolism have been reviewed. Deeper and more detail description of the above process will provide new opportunities for therapeutic interventions into it and assist in development of new tuberculosis treatment techniques.

Key words: iron exchange, mycobacteria, tuberculosis.

Железо необходимо для жизни большинства организмов, включая микобактерии. Оно включено в состав протеинов в моно- или бинуклеарном виде, является частью гемовых групп и железисто-серных кластеров. Железо подвергается обратимым изменениям в состоянии окисления, колеблющимся между его окисленной (Fe^{3+}) и восстановленной (Fe^{2+}) формами. Кроме того, в зависимости от местного лигандного окружения железосодержащие соединения демонстрируют широкий диапазон окислительно-восстановительных потенциалов. Эти уникальные свойства делают этот металл очень разносторонним простетическим компонентом в виде биологического катализатора и электрононосителя (переносчика) в основных клеточных процессах, включая дыхание, цикл трихлоруксусной кислоты, транспорт кислорода, генную регуляцию, защиту от оксидативного стресса, биосинтез ДНК [1].

Железо – четвертый наиболее распространенный химический элемент в земной коре. Перед кислородным фотосинтезом он находился в растворимой черной форме (растворимость 0,1 М при pH 7,0), но позже введение кислорода в атмосферу стало причиной переключения на его окисленные формы, которые нерастворимы, как гидроксид железа. В результате свободное железо стало крайне скудным (растворимость 10^{-18} М при pH 7,0). В тканях хозяина концентрация этого металла еще ниже, так как железо Fe (III) секвестрируется железосвязывающими протеинами типа трансферрина, лактоферрина, ферритина [8, 29]. Кроме того, хозяин продуцирует протеины, которые или выводят железо из внутриклеточных микробных образований (NRAMP1), или связывают гем и гемоглобины (гемопексин и гаптоглобин) и уменьшают доступность гема как источника железа [3, 8, 30]. Таким образом, «же-

лезный» голод хозяина – серьезная угроза для инфицирующих бактерий, что признано уже в течение десятилетий [32]. Патогены могут быть способны выживать и размножаться в хозяине частично, потому что они сумели развить многочисленные и часто излишне высокоаффинные механизмы получения железа. Они включают: приобретение металла прямо из железосвязывающих протеинов хозяина (трансферрин и лактоферрин) путем рецептор-опосредованных транспортных систем; поглощение и утилизацию гема; растворение оксидов железа посредством восстановления окисного железа и транспорта растворимых форм; продукцию железooksисных хелаторов (сидерофоров) вместе с сидерофор-базирующимися транспортными системами. Микобактерия туберкулеза получает железо посредством продукции сидерофоров, но также она имеет способность к утилизации гема в качестве источника железа сидерофорнезависимым путем.

Поглощение железа МБТ. МБТ производит микобактин, клеточно-связанный, липофильный сидерофор, и растворимый, амфифильный вариант его, именуемый карбоксимикобактином [28]. МБТ не образует, но утилизирует экзохелин, пептидный сидерофор, синтезированный непатогенными микобактериями, такими как *M. smegmatis*. Микобактин и карбоксимикобактин состоят из гидроксидароматической кислоты, фрагмента оксазолина, β -гидроксикислоты и двух ϵ -N-гидроксилизинов. Геномный и биохимический анализы указывают, что mbt-1-кластер генов (mbt-IABCDEFG) кодирует протеины, необходимые для сборки сидерофорного ядра: Mbt-1 – для салицилатного синтеза; MbtA-F – для гибрида нерибосомального пептида синтазы/поликетидсинтазы; Mbt-G –

для L-Lys-гидроксилазы [11, 12, 16]. Микобактин и карбоксимикобактин отличаются в основном ацильной группой, прикрепленной к центральному L-Lys-остатку. Микобактин имеет длинную жирную ацильную цепь (10-21 карбон), которая ограничена метильной группой, тогда как карбоксимикобактин ограничен либо карбоксилатом, либо метиловым эфиром [5, 17]. Наличие длинной ацильной цепи делает микобактин очень гидрофобным и обеспечивает его сохранение в пределах или в непосредственной близости от цитоплазматической мембраны. Микобактин может посредничать при поглощении железа, отданного амфифильными молекулами, которые могут пенетрировать клеточную стенку, например такими, как карбоксимикобактин и ацинетоферрин [4, 20]. Карбоксимикобактин, будучи более полярным, чем микобактин, водорастворим и экспортируется во внеклеточную среду. Процесс экспорта карбоксимикобактина, по-видимому, представляется сочетанием процессов его синтеза, зависящего от двух резервных систем, состоящих из MmpL4- и MmpL5-транспортеров и их ассоциированных протеинов – MmpS4 и MmpS5 [33]. Эти транспортные системы требуются для опосредования экспорта карбоксимикобактина в периплазму. Однако гипотетический протеин внешней мембраны, который посредничает переходу карбоксимикобактина во внеклеточную среду, пока не известен. МБТ-мутанты, не способные синтезировать или экспортировать сидерофоры, кардинально ослабляются на туберкулезной модели мышей, подчеркивая важность действенного поглощения железа для распространения и размножения МБТ [33].

Во внеклеточном пространстве карбоксимикобактин активно захватывает окисное железо. Феррокарбоксимикобактин может медленно перемещать железо к микобактину [4] или доставлять этот металл с помощью железорегулирующего транспортера, IrtAB. IrtAB – это ABC-тип транспортера, синтезируемого в клетках, испытывающих недостаток железа, он необходим для поглощения Fe^{3+} карбоксимикобактина. IrtAB – мутанты, железodefицитны и перестают размножаться нормально в макрофагах мышей [15, 21]. Интересно, что аминотерминальный домен IrtA протеина локализуется в цитоплазме и имеет функциональный флавинадениндинуклеотид (ФАД)-связывающий мотив. Мутации, которые препятствуют ФАД-связыванию, затрагивают ассимиляцию железа, импортируемого IrtAB. Поскольку общим механизмом для диссоциации железосидерофорных комплексов является преобразование окисного железа в восстановленное при помощи цитоплазматических флавиновых редуктаз, вполне возможно, что IrtA-функции аминотерминального домена (как ФАД-зависимой редуктазы) состоят в опосредовании при высвобождении восстановленного

железа из импортированного Fe^{3+} карбоксимикобактина [23]. Таким образом, IrtAB мог иметь парную функцию – транспорта и ассимиляции железа в МБТ.

Учитывая sdвоенную мембранную структуру микобактериальной клеточной оболочки, вполне вероятно, что Fe^{3+} -карбоксимикобактериновое поглощение облегчается посредством сидефора, связанного с протеинами во внешней мембране и периплазме. Эти протеины, однако, еще должны быть определены. Микобактериальная секреторная система седьмого типа Esx-3 стимулируется в условиях низкого содержания железа, и она необходима для роста МБТ и *M. bovis* BCG в железodefицитной среде и для утилизации экзогенно добавленного Fe^{3+} карбоксимикобактина [27]. Эти открытия предполагают, что прямо или косвенно компоненты Esx-3 системы могут способствовать Fe^{3+} -карбоксимикобактериновому поглощению.

Многие патогены развивали стратегии получения железа из гема, который является наиболее богатым источником железа у млекопитающих. Бактерии могут получать гем, используя рецепторы внешней мембраны и периплазматические, связывающие протеинозависимые ABC-транспортеры, специфичные для гема. Кроме того, они синтезируют и секретируют специализированные протеины (гемофоры), способные секвестировать гем и добавлять его к специфическому рецептору внешней мембраны. МБТ может получать железо из гема и в отсутствие сидерофоров [9]. Для нормального получения железа из гема и гемоглобина необходима генетическая область, кодирующая секрецию гемсвязывающего протеина (гемофора) и двух мембранных транспортеров [31]. Однажды усвоенный гем для высвобождения железа должен быть деградирован. Эта функция обычно выполняется оксигеназами гема, которые разрушают его до железа, тетрапиррол-продукта и карбон монооксида. У микобактерии эта роль может быть исполнена энзимом Mhuf, гомологом оксигеназгема *isdI* и *isdI* *Staphylococcus aureus*. Mhuf разрушает гем уникальным путем – он освобождает железо и тетрапиррол-продукт, а именно: микобилин, но без образования CO [13]. Сейчас роль поглощения гема в патогенезе туберкулеза неизвестна. Исследования на животных моделях будут определять уместность утилизации гема в вирулентности МБТ.

Сохранение железа МБТ. Синтез железосохраняющих белков (ферритинов) – центральное звено в гомеостазе железа у большинства аэробных организмов. Он необходим и для вирулентности многих патогенов. Субъединицы ферритина формируют полую сферу, где вплоть до 4 500 атомов железа может быть секвестировано в виде минерала после окисления Fe^{3+} в феррооксидном центре [2]. Некоторые бактерии и грибы синтезируют ферритиноподобные протеины, содержащие гем b,

известный как бактериоферритин. МБТ имеет бактериоферритин (BfrA) и ферритин (BfrB). Кристаллическая структура этих протеинов демонстрирует типичную архитектуру надсемейства ферритина в виде полой оболочки (напоминающей клетку), сформированной 24 мономерами, с характерным сгибом четырехспирального пучка, содержащего феррооксидазный каталитический центр, и в бактериоферритине – гемовую группу в каждом интерфейсе субъединичных пар [7, 10]. Анализ мутантов МБТ с единичными делециями показал, что BfrA и BfrB функционально неизлишние. Потеря BfrB коренным образом изменяет гомеостаз железа, в то время как у мутантов с BfrA-делецией явные дефекты не выявляли [14]. Представляется, что накопленное посредством BfrB железо – предпостительный для МБТ резерв для преодоления дефицита. Кроме того, потеря МБТ BfrB является высокочувствительной для пероксидного и антибиотикочувствительного оксидативного стресса во время культивации на железообогатщенной среде. Это показывает, что BfrB требовался для предупреждения излишка свободного железа, катализирующего продукцию токсичных реактивных форм кислорода [14]. Значение должного сохранения железа в патогенезе МБТ было продемонстрировано на инфекционных моделях животных. Мутант с потерей BfrB не способен персистировать в легких мышей или вызывать инфекцию в печени [14]. Более того, двойной BfrA/BfrB-мутант сильно ослаблен в модели туберкулезной инфекции на морской свинке [18]. В дополнение к BfrA и BfrB МБТ обладает гистонотипным ДНК-связывающим протеином (МДР1), который захватывает железо и также имеет феррооксидазную активность. МДР1 может защищать ДНК посредством предупреждения локальной генерации реактивных радикалов кислорода [29].

Регуляция метаболизма железа у МБТ. Железо может быть очень токсичным, потому что оно катализирует продукцию реактивных форм кислорода из нормальных продуктов аэробного дыхания посредством Harber-Weiss- и Fenton-реакций. Реактивные виды кислорода могут повреждать большинство клеточных компонентов, включая ДНК, липиды и протеины. По этой причине аэробные организмы должны строго контролировать внутриклеточные уровни железа. В бактериях этот контроль обычно достигается путем регуляции поглощения, утилизации и хранения этого металла. Подобно другим прокариотам, МБТ регулирует метаболизм железа на уровне генной транскрипции. Она индуцирует экспрессию генов поглощения железа при его дефиците и активирует его сохранение и гены защиты от оксидативного стресса, когда оно легкодоступно [22]. МБТ достигает рационального баланса между потребностью в железе и его токсичностью через функцию железозависимого регулятора IdeR. IdeR – металло- и ДНК-связывающий протеин [24]. Структура IdeR обнаруживает два ме-

таллосвязывающих сайта и три различных функциональных домена: аминотерминальный (содержащий спираль-свертывающий ДНК-связывающий мотив), домен деминерализации и карбокситерминальный домен [15]. Связывание металла стабилизирует димерную формацию [25] и активирует ДНК-связывание. В качестве двух димеров IdeR связывает обе нити ДНК в уникальной 19 bp инвертированной повторяющейся последовательности, так называемой «ящичке железа» (TTAGGTTAGGTAACCTAA), представленной в промоторе железорегулирующих генов, модулируя тем самым их транскрипцию [6]. Разрушение IdeR гена МБТ возможно только в присутствии второй копии гена или когда возникают супрессорные мутации. Это указывает на то, что IdeR-протеин в МБТ – основной [22]. Приблизительно 150 генов МБТ отвечают за изменения доступности железа. IdeR контролирует экспрессию около одной трети этих генов, включая синтез сидерофора и экспорт генов, сидерофорный транспортер, кодирующий гены *irtA* и *irtB*, гены *esx-3* кластера, гены хранения железа *bfrA* и *bfrB* [6, 22]. IdeR и Fe^{2+} исключают поглощение железа и включают его сохранение.

Эти противоположные эффекты IdeR как репрессора поглощения железа и активатора сохранения железа могут быть поняты с точки зрения так называемого «ящичка железа» из угнетающих и активирующих промоторов. «Ящички» *ideR* угнетающих генов перекрывают (частично совпадают) 10-й регион или сайт стартовой транскрипции, вследствие чего связывание IdeR в «ящичке» блокирует доступ РНК-полимеразы и ингибирует транскрипцию этих генов. В промоторах *bfrA* и *bfrB* tandem «железных ящичков» локализуется дальше вверх (100-106 bp) от сайта стартовой транскрипции, предполагая механизм активации, с помощью которого ограничение IdeR- Fe^{2+} к этим сайтам повышает доступ РНК-полимеразы к промотору и инициации транскрипции. Из обзора по сильному ослаблению железосохраняющих мутантов *in vivo* [14] вполне вероятно, что IdeR-опосредованная активация сохранения железа является базовой для роста МБТ в течение инфекции.

В заключение следует отметить, что идентификация остающихся неизвестными компонентов аппарата получения железа и улучшение понимания механизмов, которые контролируют его сортировку и усвоение МБТ, откроют новые возможности для вмешательств в эти процессы. Например, способы заставить голодать МБТ в отношении железа или получать его до самоотравления путем разрыва ее железозондирующих механизмов могут способствовать разработке новых методов лечения больных туберкулезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrews S. C., Robinson A. K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis // FEMS Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 27. – P. 215-237.

2. Chiancone E., Ceci P., Ilari A. et al. Iron and proteins for iron storage and detoxification // *Biometals*. – 2004. – Vol. 17. – P. 197-202.
3. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin: new pieces to an old puzzle // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1997. – Vol. 35. – P. 647-654.
4. Gobin J., Horwitz M. A. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 183. – P. 1527-1532.
5. Gobin J., Moore C. H., Reeve J. R. Jr. et al. Iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis*: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 5189-5193.
6. Gold B., Rodriguez G. M., Marras S. A. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* IdeR is a dual functional regulator that controls transcription of genes involved in iron acquisition, iron storage and survival in macrophages // *Mol. Microbiol.* – 2001. – Vol. 42. – P. 851-865.
7. Gupta V., Gupta R. K., Khare G. et al. Crystal structure of Bfr A from *Mycobacterium tuberculosis*: incorporation of selenomethionine results in cleavage and demetallation of haem // *PLoS One*. – 2009. – 4:e8028.
8. Hood M. I., Skaar E. P. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 525-537.
9. Jones C. M., Niederweis M. *Mycobacterium tuberculosis* can utilize heme as an iron source // *J. Bacteriol.* – 2011. – Vol. 193. – P. 1767-1770.
10. Khaire G., Gupta V., Nangpal P. et al. Ferritin structure from *Mycobacterium tuberculosis*: comparative study with homologues identifies extended C-terminus involved in ferroxidase activity // *PLoS One*. – 2011. – 6:e18570.
11. Madigan C. A., Cheng T. Y., Layre E. et al. Lipidomic discovery of deoxysiderophores reveals a revised mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2012. – Vol. 109. – P. 1257-1262.
12. McMahon M. D., Rush J. S., Thomas M. G. Analyses of MbtB, MbtE, and MbtF suggest revisions to the mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Bacteriol.* – 2012. – Vol. 194. – P. 2809-2818.
13. Nambu S., Matsui T., Goulding C. W. et al. A new way to degrade heme: the *Mycobacterium tuberculosis* enzyme MhuD catalyzes heme degradation without generating CO // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 5. – P. 10101-10109.
14. Pandey R., Rodriguez G. M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice // *Infect. Immun.* – 2012. – Vol. 80. – P. 3650-3659.
15. Pohl E., Holmes R. K., Hoi W. G. Crystal structure of the iron-dependent regulator (IdeR) from *Mycobacterium tuberculosis* shows both metal binding sites fully occupied // *J. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 285. – P. 1145-1156.
16. Quadri L. E., Sello J., Keating T. A. et al. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene cluster encoding the biosynthetic enzymes for assembly of the virulence-conferring siderophoremecobactin // *Chem. Biol.* – 1998. – Vol. 5. – P. 631-645.
17. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis // *Tuberculosis*. – 2004. – Vol. 84. № 1-2. – P. 110-130.
18. Reddy P. V., Puri R. V., Khara A. et al. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection // *J. Bacteriol.* – 2012. – Vol. 194. – P. 567-575.
19. Rodriguez G. M., Neyrolles. Metallobiology of tuberculosis // *Microb. Spectr.* – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1-11.
20. Rodriguez G. M., Gardner R., Kaur N. et al. Utilization of Fe³⁺-acinetoferrin analogs as an iron source by *Mycobacterium tuberculosis* // *Biometals*. – 2008. – Vol. 21. – P. 93-103.
21. Rodriguez G. M., Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Bacteriol.* – 2006. – Vol. 188. – P. 424-430.
22. Rodriguez G. M., Voskuil M. I., Gold B. et al. An essential gene in *Mycobacterium tuberculosis*: role of IdeR in iron-dependent gene expression, iron metabolism, and oxidative stress response // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3371-3381.
23. Ryndak M. B., Wang S., Smith I. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* high-affinity iron importer, IrtA, contains an FAD-binding domain // *J. Bacteriol.* – 2010. – Vol. 192. – P. 861-869.
24. Schmitt M. P., Predich M., Doukhan L. et al. Characterization of an iron-dependent regulatory protein (IdeR) of *Mycobacterium tuberculosis* as a functional homolog of the diphtheria toxin repressor (DtxR) from *Corynebacterium diphtheriae* // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63. – P. 4284-4289.
25. Semavina M., Beckett D., Logan T. M. Metal-linked dimerization in the iron-dependent regulator from *Mycobacterium tuberculosis* // *Biochemistry*. – 2006. – Vol. 45. – P. 12480-12490.
26. Serafini A., Boldrin F., Palu G. et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* ESX-3 conditional mutant: essentiality and rescue by-iron and zinc // *J. Bacteriol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 6340-6344.
27. Siegrist M. S., Unnikrishnan M., McConnell M. J. et al. Mycobacterial Esx-3 is required for mycobactin-mediated iron acquisition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 18792-18797.
28. Snow G. A. Mycobactins: iron-chelating growth factors from mycobacteria // *Bacteriol. Rev.* – 1970. – Vol. 34. – P. 99-125.
29. Takatsuka M., Osada-Oka M., Satoh E. F. et al. A histone-like protein of mycobacteria possesses ferritin superfamily protein-like activity and protects against DNA damage by Fenton reaction // *PLoS One*. – 2011. – 6:e20985.
30. Tolosano E., Altruda F. Hemopexin: structure, function, and regulation // *DNA Cell Biol.* – 2002. – Vol. 21. – P. 297-306.
31. Tullius M. V., Harmston C. A., Owens C. P. et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 5051-5056.
32. Weinberg E. D. Iron and susceptibility to infectious disease // *Science*. – 1974. – Vol. 184. – P. 952-956.
33. Wells R. M., Jones C. M., Xi Z. et al. Discovery of a siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Pathogens*. – 2013. – 9:e1003120.

REFERENCES

1. Andrews S.C., Robinson A.K., Rodriguez-Quinones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2003, vol. 27, pp. 215-237.
2. Chiancone E., Ceci P., Ilari A. et al. Iron and proteins for iron storage and detoxification. *Biometals*, 2004, vol. 17, pp. 197-202.
3. Dobryszczyka W. Biological functions of haptoglobin: new pieces to an old puzzle. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, vol. 35, pp. 647-654.
4. Gobin J., Horwitz M.A. Exochelins of *Mycobacterium tuberculosis* remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the *M. tuberculosis* cell wall. *J. Exp. Med.*, 1996, vol. 183, pp. 1527-1532.
5. Gobin J., Moore C.H., Reeve J.R.Jr. et al. Iron acquisition by *Mycobacterium tuberculosis*: isolation and characterization of a family of iron-binding exochelins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, pp. 5189-5193.
6. Gold B., Rodriguez G.M., Marras S.A. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* IdeR is a dual functional regulator that controls transcription of genes involved in iron acquisition, iron storage and survival in macrophages. *Mol. Microbiol.*, 2001, vol. 42, pp. 851-865.
7. Gupta V., Gupta R.K., Khare G. et al. Crystal structure of Bfr A from *Mycobacterium tuberculosis*: incorporation of selenomethionine results in cleavage and demetallation of haem. *PLoS One*, 2009, 4:e8028.
8. Hood M.I., Skaar E.P. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol. 10, pp. 525-537.
9. Jones C. M., Niederweis M. *Mycobacterium tuberculosis* can utilize heme as an iron source. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 193, pp. 1767-1770.
10. Khaire G., Gupta V., Nangpal P. et al. Ferritin structure from *Mycobacterium tuberculosis*: comparative study with homologues identifies extended C-terminus involved in ferroxidase activity. *PLoS One*, 2011, 6:e18570.
11. Madigan C.A., Cheng T.Y., Layre E. et al. Lipidomic discovery of deoxysiderophores reveals a revised mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, pp. 1257-1262.
12. McMahon M.D., Rush J.S., Thomas M.G. Analyses of MbtB, MbtE, and MbtF suggest revisions to the mycobactin biosynthesis pathway in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, pp. 2809-2818.
13. Nambu S., Matsui T., Goulding C.W. et al. A new way to degrade heme: the *Mycobacterium tuberculosis* enzyme MhuD catalyzes heme degradation without generating CO. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 5, pp. 10101-10109.

14. Pandey R., Rodriguez G.M. A ferritin mutant of *Mycobacterium tuberculosis* is highly susceptible to killing by antibiotics and is unable to establish a chronic infection in mice. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, pp. 3650-3659.
15. Pohl E., Holmes R.K., Hoi W.G. Crystal structure of the iron-dependent regulator (IdeR) from *Mycobacterium tuberculosis* shows both metal binding sites fully occupied. *J. Mol. Biol.*, 1999, vol. 285, pp. 1145-1156.
16. Quadri L.E., Sello J., Keating T.A. et al. Identification of a *Mycobacterium tuberculosis* gene cluster encoding the biosynthetic enzymes for assembly of the virulence-conferring siderophoremicrobactin. *Chem. Biol.*, 1998, vol. 5, pp. 631-645.
17. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis*, 2004, vol. 84, no. 1-2, pp. 110-130.
18. Reddy P.V., Puri R.V., Khera A. et al. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. *J. Bacteriol.*, 2012, vol. 194, pp. 567-575.
19. Rodriguez G.M., Neyrolles. Metallobiology of tuberculosis. *Microb. Spectr.*, 2014, vol. 2, no. 3, pp. 1-11.
20. Rodriguez G.M., Gardner R., Kaur N. et al. Utilization of Fe³⁺-acinetoferrin analogs as an iron source by *Mycobacterium tuberculosis*. *Biometals*, 2008, vol. 21, pp. 93-103.
21. Rodriguez G.M., Smith I. Identification of an ABC transporter required for iron acquisition and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, pp. 424-430.
22. Rodriguez G.M., Voskuil M.I., Gold B. et al. An essential gene in *Mycobacterium tuberculosis*: role of IdeR in iron-dependent gene expression, iron metabolism, and oxidative stress response. *Infect. Immun.*, 2002, vol. 70, pp. 3371-3381.
23. Ryndak M.B., Wang S., Smith I. et al. The *Mycobacterium tuberculosis* high-affinity iron importer, IrtA, contains an FAD-binding domain. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, pp. 861-869.
24. Schmitt M.P., Predich M., Doukhan L. et al. Characterization of an iron-dependent regulatory protein (IdeR) of *Mycobacterium tuberculosis* as a functional homolog of the diphtheria toxin repressor (DtxR) from *Corynebacterium diphtheriae*. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, pp. 4284-4289.
25. Semavina M., Beckett D., Logan T.M. Metal-linked dimerization in the iron-dependent regulator from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2006, vol. 45, pp. 12480-12490.
26. Serafini A., Boldrin F., Palu G. et al. Characterization of a *Mycobacterium tuberculosis* ESX-3 conditional mutant: essentiality and rescue by iron and zinc. *J. Bacteriol.*, 2009, vol. 191, pp. 6340-6344.
27. Siegrist M.S., Unnikrishnan M., McConnell M.J. et al. Mycobacterial Esx-3 is required for mycobactin-mediated iron acquisition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, pp. 18792-18797.
28. Snow G. A. Mycobactins: iron-chelating growth factors from mycobacteria. *Bacteriol. Rev.*, 1970, vol. 34, pp. 99-125.
29. Takatsuka M., Osada-Oka M., Satoh E.F. et al. A histone-like protein of mycobacteria possesses ferritin superfamily protein-like activity and protects against DNA damage by Fenton reaction. *PLoS One*, 2011, 6:e20985.
30. Tolosano E., Altruda F. Hemopexin: structure, function, and regulation. *DNA Cell Biol.*, 2002, vol. 21, pp. 297-306.
31. Tullius M.V., Harmston C.A., Owens C.P. et al. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, pp. 5051-5056.
32. Weinberg E.D. Iron and susceptibility to infectious disease. *Science*, 1974, vol. 184, pp. 952-956.
33. Wells R.M., Jones C.M., Xi Z. et al. Discovery of a siderophore export system essential for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, 2013, 9:e1003120.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Рязанский государственный медицинский университет,
390046, г. Рязань, Голенченское шоссе, д. 15.

Добин Виталий Лазаревич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии с курсом лучевой
диагностики.

Тел.: 8 (4912) 92-01-51.

E-mail: viladob@gmail.com

Жарикова Мария Петровна

аспирант кафедры фтизиопульмонологии с курсом лучевой
диагностики.

E-mail: girlfriend103@mail.ru

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, директор
научно-клинического центра детской гематологии,
онкологии, иммунологии РГМУ.

390026, г. Рязань, ул. Строителей, д. 5В.

Тел.: 8 (4912) 50-57-47.

E-mail: demix777@ya.ru

Поступила 01.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Razyan State Medical University
15, Golenchenskoye Rd, Razyan, 390046

Vitaly L. Dobin

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
of Phthisiopulmonology and X-ray Diagnostics.

Phone: +7 (4912) 92-01-51.

E-mail: viladob@gmail.com

Maria P. Zharikova

Post-Graduate Student at Department of Phthisiopulmonology
and X-ray Diagnostics.

E-mail: girlfriend103@mail.ru

Valery G. Demikhov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Research
Clinical Center of Children Hematology, Oncology, Immunology
by Razyan State Medical University.

5V, Stroiteley St., Razyan, 390026

Phone: +7 (4912) 50-57-47.

E-mail: demix777@ya.ru

Submitted on 01.12.2015

СВЯЗЬ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ЧАСТОТОЙ ДОСРОЧНОГО ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

И. М. СОН¹, Д. Д. ПАШКЕВИЧ², С. А. СТЕРЛИКОВ¹, И. Д. ДАНИЛОВА³, А. В. ДЕРГАЧЁВ¹, Д. А. КУЧЕРЯВАЯ¹

¹ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва

²Всемирная организация здравоохранения, офис в Российской Федерации, Москва

³ГБУЗ «Московский городской НПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва

В статье изложены результаты корреляционного анализа стандартизованного показателя доли больных, досрочно прекративших лечение, с показателями, отражающими взаимодействие врача и пациента, медико-экономическими показателями и с показателями, отражающими эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Установлена связь доли больных, досрочно прекративших лечение, с числом врачей на одного пациента и регулярностью встреч пациента с врачом, с показателем смертности от туберкулеза, распространенностью туберкулеза с бактериовыделением, темпом снижения распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также с рядом показателей, отражающих эффективность лечения пациентов. Не установлена связь доли больных, досрочно прекративших лечение, с медико-экономическими показателями, показателями заболеваемости, частоты рецидивов, первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Снижение доли больных туберкулезом, досрочно прекративших лечение, будет способствовать реализации целей государственной политики Российской Федерации в сфере здравоохранения.

Ключевые слова: туберкулез, досрочное прекращение лечения, корреляционный анализ, заболеваемость туберкулезом, смертность от туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, эффективность лечения.

CORRELATIONS BETWEEN MEDICAL-ECONOMIC AND EPIDEMIOLOGICAL RATES WITH THE FREQUENCY OF TREATMENT DEFAULTS IN TUBERCULOSIS PATIENTS

I. M. SON¹, D. D. PASHKEVICH², S. A. STERLIKOV¹, I. D. DANILOVA³, A. V. DERGACHYOV¹, D. A. KUCHERYAVAYA¹

¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

²World Health Organisation, Russian Office, Moscow, Russia

³Moscow Scientific Practical TB Control Center, Moscow Health Department, Moscow, Russia

The article describes the results of the correlation analysis of the standardized rate of treatment defaulters and rates reflecting the interaction between the doctor and the patient, medical and economic rates and the rates reflecting the tuberculosis epidemic situation. The correlation has been found between the part of treatment defaulters and the number of doctors per one patient and regularity of the meetings of the doctor and patients, tuberculosis mortality rates, prevalence of tuberculosis with bacillary excretion, rate of reduction in the prevalence of multiple drug resistant tuberculosis and the number of rates reflecting the treatment efficiency. No correlation has been found between the part of patients defaulting from treatment with medical and economic rates, incidence, frequency of relapses and primary multiple drug resistance. Reduction of the part of treatment defaulters will promote the implementation of the tasks of the Russian state health care policy.

Key words: tuberculosis, treatment default, correlation analysis, tuberculosis incidence, tuberculosis mortality, multiple drug resistance, treatment efficiency.

Досрочное прекращение лечения представляет актуальную проблему при лечении больных туберкулезом как в Российской Федерации, так и в мире. В рамках стандартных определений исходов курса химиотерапии к досрочному прекращению лечения относятся исходы «прервал курс химиотерапии» и «выбыл», при которых пациенты самовольно прекращают наблюдаемую химиотерапию в условиях начавшей ее медицинской организации. Целесообразность включения исхода «выбыл» в число случаев досрочного прекращения лечения доказана в исследовании Е. М. Богородской [1]. Суммарная доля исходов «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» в 2009-2012 гг. в Российской Федерации составляла для впервые выявленных (ВВ) пациентов без множественной лекарственной

устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) 11,8-12,0%, для пациентов с рецидивом туберкулеза – 14,8-16,2%, для прочих повторных курсов лечения – 23,6-25,9%. Для пациентов с МЛУ возбудителя доля этих исходов суммарно составила 20,3% [7]. По данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12], доля больных туберкулезом без МЛУ МБТ (ВВ и с рецидивом туберкулеза), потерянных для врачебного наблюдения и неоцененных (из числа зарегистрированных для лечения в 2012 г.), составила 8,4%, в том числе в Европейском регионе ВОЗ – 12,1%.

Факторы индивидуального риска досрочного прекращения лечения больных туберкулезом и их влияние на продолжительность и результативность лечения описаны достаточно подробно [1, 4, 5, 9,

11, 13]. В задачу данного исследования входило изучение взаимосвязи досрочного прекращения лечения с медико-экономическими показателями функционирования системы организации противотуберкулезной помощи и с показателями, отражающими эпидемическую ситуацию по туберкулезу. При этом необходимо учитывать, что доля случаев досрочного прекращения лечения у пациентов различных регистрационных групп различается [2], что предопределяет особенность методики исследования – необходимость расчета стандартизованной доли больных, досрочно прекративших лечение.

Цель исследования: изучить связь между медико-экономическими показателями, показателями, отражающими эпидемическую ситуацию по туберкулезу, и долей больных туберкулезом, досрочно прекративших лечение.

Материалы и методы

Рассчитывали коэффициенты корреляции стандартизованной доли досрочного прекращения лечения (СДДПЛ) среди пациентов с туберкулезом легких (ТЛ) – ВВ ТЛ и с рецидивом (РТЛ) туберкулеза, зарегистрированных в 2012 г., и величиной показателей, отражающих эпидемическую ситуацию по туберкулезу и деятельность противотуберкулезных медицинских организаций. Показатели доли досрочного прекращения лечения рассчитывали как сумму исходов «прервал курс химиотерапии» и «выбыл» по данным формы 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких» (ф. № 8-ТБ), таблицы 1000 «Оценка результатов курса химиотерапии по микроскопии мокроты» раздельно для каждой группы больных по строкам 1-4 с исключением из когорты случаев, перерегистрированных для дальнейшего лечения по IV режиму химиотерапии по формуле:

$$\text{ДПЛ}_i = \text{ф. 8-ТБ, т. 1000, стр. i, гр. 10} + 11 / \text{ф. 8-ТБ, т. 1000, стр. i, гр. 13} - \text{гр. 7.}$$

где: i – номер строки т. 1000 формы 8-ТБ от 1 до 4; в первой строке указаны исходы лечения для ВВ ТЛ с положительным результатом микроскопии мокроты при регистрации (М+), во второй – ВВ ТЛ с отрицательным / не документированным результатом микроскопии мокроты при регистрации (М-/нд), в третьей – РТЛ с М+, в четвертой – РТЛ М-/нд.

Для обеспечения возможности учета и корректного сопоставления доли досрочного прекращения лечения с учетом различий структуры ВВ ТЛ и РТЛ как с М+, так и среди М-/НД рассчитали единый стандартизованный показатель доли досрочного прекращения лечения по стандартной методике [10]. Это позволило учесть различия структуры пациентов с ТЛ в различных субъектах Российской Федерации. В качестве стандарта была взята структура пациентов в целом по Российской Федерации, зарегистрированных для лечения в 2012 г. (источник: форма 8-ТБ за 2012 г.; строки 1-4, графа 13

за вычетом числа больных ТЛ, перерегистрированных на IV режим химиотерапии, указанных в знаменателе графы 7). ВВ ТЛ М+ составили в 2012 г. 27,3% (коэффициент для стандартизации показателя – 0,273); ММ ТЛ М-/нд составили 60,4% (коэффициент стандартизации – 0,604); больные РТЛ М+ в структуре составили 4,1% (коэффициент стандартизации 0,041); больные РТЛ М-/нд в структуре составили 8,2% (коэффициент стандартизации – 0,082).

Показатели числа пациентов на одного врача (КПВ) рассчитывали по формуле:

$$\text{КПВ} = \text{ф. 33, т. 2100, с. 7, гр. 7} / \text{ф. 17, т. 1000, с. 88, гр. 3.}$$

Число посещений врача-фтизиатра на одного пациента по поводу заболеваний (ЧПВ/П) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧПВ/П} = \text{ф. 30, т. 2100, с. 85, гр. 6} / \text{ф. 33, т. 2100, с. 7, гр. 7.}$$

Число посещений врача-фтизиатра на одного больного на дому по поводу заболеваний рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧПВД/П} = \text{ф. 30, т. 2100, с. 85, гр. 8} / \text{ф. 33, т. 2100, с. 7, гр. 7.}$$

Сведения о подушевом финансировании, износе основных фондов, фондовооруженности и затратах на питание пациентов получены из официального издания [7]. Показатели заболеваемости, смертности, распространенности, эффективности диспансерного наблюдения и лечения больных туберкулезом рассчитаны на основании стандартных методик [6, 8] либо взяты из соответствующего официального издания [3].

При расчете коэффициента корреляции исключили сведения по Ненецкому автономному округу (малое число наблюдений), а также городам Москве, Санкт-Петербургу (отсутствие сельских районов).

Перед расчетом коэффициента корреляции тестировали тип распределения показателей (тест Шапиро – Уилка); при нормальном типе распределения показателей рассчитывали коэффициент корреляции по методу Пирсона (r); в ином случае использовали метод Спирмена (s).

Результаты

При сопоставлении показателей, отражающих взаимодействие врача и больного, и СДДПЛ предполагалось, что число врачей-фтизиатров и частота встреч врача и пациента могут снижать частоту досрочного прекращения лечения. Установлена слабая связь: положительная – между числом пациентов, приходящихся на одного врача, и СДДПЛ ($s = 0,3$; $p < 0,05$), отрицательная – между числом посещений врача на одного больного ($s = -0,31$; $p < 0,05$). При этом между числом посещений врачами больного на дому на одного больного и СДДПЛ связи не выявлено ($|s| < 0,25$).

При сопоставлении СДДПЛ с показателями, отражающими материально-техническую базу противотуберкулезных медицинских организаций, предполагалось, что хорошая материально-техническая база будет способствовать повышению приверженности больных к лечению как минимум за счет лучших условий пребывания. Тем не менее связи между показателями СДДПЛ и показателями фондовооруженности, износа зданий, оборудования и автотранспорта противотуберкулезных организаций и размера финансирования противотуберкулезных мероприятий не обнаружено ($|s| < 0,25$).

Также не выявлено связи между СДДПЛ и размером суммы, затраченной на питание каждого больного в круглосуточных и дневных стационарах в сутки ($|s| < 0,25$).

При сопоставлении СДДПЛ с показателями оплаты труда врачей и средних медицинских работников противотуберкулезных медицинских организаций предполагалось, что хорошая оплата труда врачей и средних медицинских работников будет способствовать их деятельности по формированию у пациентов приверженности к лечению. Вместе с тем корреляции между размером начислений оплаты труда врачей и СДДПЛ не установлено ($|s| < 0,25$).

При сопоставлении СДДПЛ с показателями, отражающими напряженность эпидемической ситуации по туберкулезу, предполагалось, что снижение доли досрочного прекращения лечения будет способствовать снижению смертности от туберкулеза вследствие того, что не прервавшие курс пациенты будут чаще излечиваться. Также ожидалось снижение заболеваемости туберкулезом и частоты рецидивов туберкулеза вследствие уменьшения количества источников инфекции, снижение распространенности туберкулеза вследствие большей эффективности лечения и, соответственно, уменьшения численности контингентов. Кроме того, предполагалось, что низкая доля досрочно прекративших лечение пациентов будет способствовать снижению темпа роста распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя к противотуберкулезным препаратам и первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПМЛУ). В результате обнаружена слабая положительная корреляция СДДПЛ с показателем смертности от туберкулеза ($s = 0,25$; $p < 0,05$), показателем распространенности туберкулеза с бактериовыделением ($s = 0,28$; $p < 0,05$), а также слабая отрицательная корреляция с темпом снижения распространенности МЛУ МБТ ($s = 0,33$; $p < 0,05$).

Корреляции с показателем заболеваемости туберкулезом (в том числе – с показателем заболеваемости постоянного населения) и с частотой рецидива туберкулеза не выявлено ($|s| < 0,25$). Это позволяет предположить, что эффект от снижения

СДДПЛ недостаточен для существенного снижения риска заболевания туберкулезом. Также не выявлено корреляции СДДПЛ с ПМЛУ ($s = 0,01$).

Вместе с тем определялась отрицательная корреляция СДДПЛ с большинством показателей, отражающих эффективность оказания специализированной помощи больным туберкулезом, определяемым по форме № 33 федерального статистического наблюдения: с показателем абациллирования контингентов ($s = -0,56$; $p < 0,05$), показателем абациллирования контингентов с МЛУ МБТ ($s = -0,57$; $p < 0,05$), с показателем клинического излечения больных туберкулезом ($s = -0,35$; $r = 0,30$; $p < 0,05$), с показателем прекращения бактериовыделения у ВВ ТЛ ($s = -0,50$; $r = -0,44$; $p < 0,05$), с показателем закрытия полостей деструкции легочной ткани у ВВ ТЛ ($s = -0,53$; $r = -0,44$; $p < 0,05$).

Закключение

Подтверждается гипотеза о влиянии числа врачей на одного пациента и регулярности посещения пациентами врачей или медицинских организаций на долю пациентов, досрочно прекративших лечение. Гипотеза о влиянии размера финансирования противотуберкулезных мероприятий, включая уровень оплаты труда врачей, на частоту досрочного прекращения лечения не подтверждается.

Из показателей, отражающих эпидемическую ситуацию по туберкулезу, отмечается влияние досрочного прекращения лечения на показатели смертности и частоты распространения туберкулеза с бактериовыделением, а также на темп снижения частоты распространения МЛУ МБТ. Влияния досрочного прекращения лечения на показатели, отражающие частоту возникновения новых случаев заболевания (заболеваемость, частоту рецидивов) и первичную МЛУ МБТ, не доказано.

Таким образом, результаты исследования подтверждают влияние досрочного прекращения лечения пациентами на большинство показателей, отражающих эффективность лечения больных туберкулезом. Следовательно, снижение доли больных туберкулезом, досрочно прекративших лечение, будет способствовать реализации целей государственной политики Российской Федерации в сфере здравоохранения в виде снижения смертности от туберкулеза и повышения показателя абациллирования контингентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М. Пути совершенствования организации лечения больных туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26, 14.00.33. – М., 2009. – 47 с.
2. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты лечения больных туберкулезом легких // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 3. – С. 19–24.
3. Гордина А. В., Зайченко Н. М., Кучерявая Д. А. и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций в 2011–2013 гг. Статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 93 с.

4. Долгих С. А., Ханин А. Л. Организационные, медико-социальные и эпидемиологические аспекты наблюдения за больными с хроническим и лекарственно-устойчивым туберкулезом // Медицина и образование в Сибири [сетевое научное издание]. – 2011. – № 6. – Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=544
5. Кондратьева М. Е., Стаханов В. А. Эффективность методов социальной поддержки у больных туберкулезом // Казанская наука. – 2010. – № 9. – С. 817-820.
6. Методика анализа эпидемической ситуации по туберкулезу: метод. рекомендации / НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова; разраб. М. В. Шилова. – М., 2007. – 56 с.
7. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с.
8. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений. Пособие для врачей. – М.: ЦНИИОИЗ, 2009. – 53 с.
9. Свистунова В. А. Анализ факторов, определяющих приверженность к лечению больных туберкулезом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – [Режим доступа]: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-faktorov-opredelyayuschih-priverzhenost-k-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom>
10. Сон И. М., Леонов С. А., Сельцовский П. П. и др. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений. – М.: ЦНИИОИЗ, 2007. – 64 с.
11. Таран Д. В. Опыт реализации программы медико-социальной помощи больным туберкулезом с точки зрения некоммерческой гуманитарной организации // Мед. альянс. – 2013. – № 3. – С. 69-72.
12. Global tuberculosis report 2014 [Internet] // WHO. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 01.05.2015 г.).
13. Jakubowiak W. M., Bogorodskaya E. M., Borisov S. E. et al. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8.
10. Son I.M., Leonov S.A., Seltsovskiy P.P. et al. *Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu i analiz deyatel'nosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy*. [Evaluation of tuberculosis epidemiological situation and analysis of activities of anti-tuberculosis organizations]. Moscow, TsNIIOIZ Publ., 2007, 64 p.
11. Taran D.V. Experience of implementing the program of social and medical care for tuberculosis patients from the point of view of non-governmental organisation. *Med. Alyans*, 2013, no. 3, pp. 69-72. (In Russ.)
12. Global tuberculosis report 2014 [Internet]. WHO, URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 01.05.2015 г.).
13. Jakubowiak W.M., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E. et al. Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2007, vol. 11, no. 1, pp. 1-8.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Факс: 8 (495) 619-00-70.

Сон Ирина Михайловна

заместитель директора по научной работе.
E-mail: son@mednet.ru

Стерликов Сергей Александрович

заместитель руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ по программному мониторингу.
E-mail: sterlikov@list.ru

Дергачев Александр Валерьевич

заместитель руководителя федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ по информатизации.
E-mail: dergachev@mednet.ru

Кучерявая Дарья Александровна

главный специалист федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ.
E-mail: koekoedaria@gmail.com

Пашкевич Дмитрий Дмитриевич

Офис Всемирной организации здравоохранения в Российской Федерации, медицинский специалист.
125009, г. Москва, Леонтьевский переулок, д. 9.
Тел./факс: 8 (495) 787-21-08; 8 (495) 787-21-49.
E-mail: pashkevichdm@who.int

Данилова Ирина Давидовна

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», врач-методист.
101014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.
Факс: 8 (497) 785-20-82.
E-mail: i.danilova52@mail.ru

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M. *Puti sovershenstvovaniya organizatsiya lecheniya bolnykh tuberkulezom*. Diss. dokt. med. nauk. [Ways of improvement of treatment organization for tuberculosis patients. Doct. Diss.]. 14.00.26, 14.00.33. Moscow, 2009. 47 p.
2. Bogorodskaya E.M., Sterlikov S.A. Treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*, 2008, no. 3, pp. 19-24. (In Russ.)
3. Gordina A.V., Zaychenko N.M., Kucheryavaya D.A. et al. *Resursy i deyatel'nost protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy v 2011-2013 gg. Statisticheskiye Metarialy*. [Resources and activities of TB units in 2011-2013. Statistic materials]. Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2014, 93 p. (In Russ.)
4. Dolgikh S.A., Khanin A.L. Organizational, medical-social and epidemiological aspects of the follow up over chronic and drug resistant tuberculosis patients. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri (electronic scientific journal)*, 2011, no. 6, Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=544
5. Kondratieva M.E., Stakhanov V.A. Efficiency of social support techniques for tuberculosis patients. *Kazanskaya Nauka*, 2010, no. 9, pp. 817-820. (In Russ.)
6. *Metodika analiza epidemiologicheskoy situatsii po tuberkulezu: metodicheskiye rekomendatsii*. [Methods of analysis for tuberculosis epidemiological situation. Guidelines]. Phthisiopulmonology Research Institute by I.M. Sechenov Moscow Medical Academy Publ., developed M.V. Shilova, Moscow, 2007, 56 p.
7. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TsNIIOIZ Publ., 2014, 72 p. (In Russ.)
8. *Otsenka epidemicheskoy situatsii po tuberkulezu i analiz deyatel'nosti protivotuberkuleznykh uchrezhdeniy. Posobiye dlya vrachev*. [Evaluation of tuberculosis epidemiological situation and analysis of activities of anti-tuberculosis organizations. Guidelines for doctors]. Moscow, TsNIIOIZ Publ., 2009, 53 p.
9. Svistunova V.A. Analysis of factors defining treatment compliance in tuberculosis patients. *Bulleten' Med. Internet-Conferentsiy*, 2013, vol. 3, no. 2, Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-faktorov-opredelyayuschih-priverzhenost-k-lecheniyu-bolnyh-tuberkulezom>

Поступила 17.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*Central Research Institute for Public Health Organization
and Informatization, Russian Ministry of Health,
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
Fax: +7 (495) 619-00-70.*

Irina M. Son

*Deputy Director for Research.
E-mail: son@mednet.ru*

Sergey A. Sterlikov

*Deputy Head of TB Monitoring Center in Programme
Monitoring.
E-mail: sterlikov@list.ru*

Alexander V. Dergachev

*Deputy Head of TB Monitoring Center in Information
Technology.
E-mail: dergachev@mednet.ru*

Darya A. Kucheryavaya

*Chief Specialist of TB Monitoring Center.
E-mail: koekoedaria@gmail.com*

Dmitry D. Pashkevich

*Russian Office of World Health Organisation,
Medical Specialist.
9, Leontievsky Lane, Moscow, 125009.
Phone/Fax: +7 (495) 787-21-08; +7 (495) 787-21-49.
E-mail: pashkevichdm@who.int*

Irina D. Danilova

*Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control, Health Department of Moscow,
Supervising Doctor.
10, Stronymka St., Moscow, 101014
Fax: +7 (497) 785-20-82.
E-mail: i.danilova52@mail.ru*

Submitted on 17.02.2016

АНАЛИЗ СТОИМОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, ОРИЕНТИРОВАННЫХ НА ПАЦИЕНТА С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, В ГОРОДСКИХ АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

И. Е. ГЕЛЬМАНОВА¹, Н. А. ЗЕМЛЯНАЯ^{1,3}, А. Б. ЕДИЛЬБАЕВ¹, Е. А. КРУК²

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

²ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск

³ГБОУ ВПО «СибГМУ» МЗ РФ, г. Томск

Проведена оценка стоимости комплекса амбулаторных пациент-ориентированных мероприятий, внедренных на основе существующей стандартной модели организации лечения туберкулеза в Томской противотуберкулезной службе. В комплекс дополнительных мероприятий, повышающих приверженность пациентов к лечению, вошли: своевременное выявление и лечение побочных эффектов химиотерапии, обеспечение пациентов социальной поддержкой, проведение лечения на дому, психосоциальная поддержка и лечение бригадой «Спутник» для наиболее социально-уязвимых групп.

В среднем дополнительные расходы на пациент-ориентированные мероприятия на 1 пациента, получавшего лечение по I, II, III режимам химиотерапии, составили 1 367 руб. в месяц, на пациента с полирезистентным туберкулезом – 2 978 руб., по IV режиму – 4 865 руб. В общей стоимости курса терапии пациент-ориентированные мероприятия, проводимые в амбулаторных условиях, составляли 7% при лечении по I, II, III режимам, 14% – при лечении полирезистентного туберкулеза и 16% – при лечении по IV режиму.

Ключевые слова: туберкулез легких, стоимость лечения, ориентированные на пациента подходы, амбулаторное лечение.

COST ANALYSIS OF TUBERCULOSIS CONTROL ACTIVITIES CENTERED AT THE PATIENT AND PERFORMED ON THE OUT-PATIENT BASIS IN THE URBAN SETTINGS

I. E. GELMANOVA¹, N. A. ZEMLYANAYA^{1,3}, A. B. YEDILBAEV¹, E. A. KRUK²

¹Non-Governmental Organization Partners in Health, Boston, USA

²Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Costs of out-patient patient-centered activities introduced into the existing standard model of the tuberculosis treatment have been evaluated in Tomsk TB Service. Additional measures enhancing compliance in the patients included the following: timely detection and management of side effects of chemotherapy, social support to the patients, treatment at home, psychological support and treatment by the Sputnik team of most socially vulnerable patients.

The average additional costs for the patient-centered activities per 1 patient treated as per regimens I, II, III made 1367 RUR a month; per 1 PR TB patient – 2978 RUR; and per regimen IV – 4865 RUR. Patient-centered activities performed during the out-patient stage of treatment made 7% out of the total treatment costs for regimens I, II, III; 14% when treating polyresistant TB; and 16% for regimen IV.

Key words: pulmonary tuberculosis, treatment costs, patient-centered approaches, out-patient treatment.

Показатели работы Томской противотуберкулезной службы (ТПС) на протяжении многих лет стабильно остаются лидирующими в Сибирском федеральном округе (СФО). При средней заболеваемости по СФО 98,7 и смертности 18,9 на 100 тыс. населения в 2014 г. в Томской области (ТО) соответствующие показатели составляли 65,9 и 4,9 [5]. Показатели излечения больных туберкулезом (ТБ) органов дыхания в ТО значительно превышали средние по СФО: эффективный курс химиотерапии у впервые выявленных пациентов с положительной бактериоскопией за 2009-2013 гг. составлял в среднем 80%, а доля досрочно прервавших лечение – 3,4% при средних цифрах 52,4 и 10,8% соответственно по СФО; эффективность лечения по IV режиму химиотерапии когорты 2012 г. составила 56,4% в ТО в сравнении с 44,2% в СФО [1].

ТПС в течение многих лет, начиная с 1995 г., участвовала в реализации ряда международных проектов и получала дополнительное финансирование в виде грантов и экспертную помощь. Тем не менее основное финансирование всегда осуществлялось за счет областного и федерального бюджетов. Так, например, в 2012 г. средства грантов и благотворительной организации «Партнеры во имя Здоровья» (ПВИЗ) составляли только 9,2% от общего бюджета программы, более 40% данной суммы было потрачено на приобретение препаратов второго ряда для лечения больных ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), которые остальные регионы получали по федеральным целевым программам [4]. Около 30% средств грантов ежегодно тратилось на мероприятия, повышающие приверженность пациентов к лечению, такие как своевременное выявление и лечение побочных эф-

фектов химиотерапии, обеспечение пациентов социальной поддержкой, проведение лечения на дому, психосоциальная поддержка и лечение бригадой «Спутник» для наиболее социально-уязвимых групп. Данный комплекс мероприятий, ориентированных на пациента, составил основу эффективной модели амбулаторного лечения в ТО.

В ранее опубликованной статье были представлены данные о себестоимости стационарного и амбулаторного лечения в различных подразделениях ТПС в 2011 г. [2]. В себестоимость лечения были включены все затраты без детального разделения на источники финансирования (государственные и полученные при сотрудничестве с благотворительными организациями). Задача данного исследования – анализ ресурсов, необходимых для проведения мероприятий, направленных на повышение приверженности к лечению пациентов на амбулаторном этапе дополнительно к утвержденной модели организации терапии больных ТБ на базе поликлиники Областного противотуберкулезного диспансера (ОПТД).

Материалы и методы

Для проведения анализа запрошены данные фактических расходов Областной клинической туберкулезной больницы (ОКТБ) и ОПТД за 2011 г., а также данные о кадровом составе, медицинском и немедицинском оборудовании и источниках финансирования. Данные о числе пациентов и сроках лечения на стационарном и амбулаторном этапе получены из организационно-методического отдела ОПТД. Подробная методика расчета стоимости различных услуг представлена в ранее опубликованной статье [2]. Расчет проводили в соответствии со стандартными протоколами, принятыми в РФ, при участии экономиста-консультанта.

Основной целью исследования являлось определение дополнительной стоимости пациент-ориентированных мероприятий как объема дополнительных средств, затраченных на 1 пациента, получающего лечение на амбулаторном этапе в г. Томске в течение 1 мес. в рамках региональной программы «Томская областная комплексная стратегия по сокращению бремени лекарственно-устойчивого туберкулеза». Дополнительная стоимость включала только затраты, необходимые для оказания конкретной услуги при условии сохранения существовавших до внедрения программы ресурсов. К примеру, накладные расходы (административно-хозяйственные), а также ряд основных затрат (оплата труда участковых врачей-фтизиатров, обеспечение хранения лекарственных препаратов) в процессе внедрения мероприятий оставались неизменными и, соответственно, не были включены в расчет дополнительной стоимости. Отдельно оценивали затраты из бюджета и внебюджетных источников (средства грантов) и их долю в дополнитель-

ной стоимости. Дополнительная стоимость услуг на 1 пациента в месяц рассчитана на основании всех дополнительных затрат за календарный год, разделенных на среднее число пациентов, ежедневно охваченных программой, и умноженное на среднее количество дней в месяц (30,4). В процессе исследования определяли отношение дополнительной стоимости пациент-ориентированных мероприятий к себестоимости 1 мес. лечения 1 пациента с ТБ в поликлинике в городских условиях. При подсчетах за себестоимость 1 мес. лечения в поликлинике бралась себестоимость стандартной организации ведения пациента в поликлинике, что включало услуги участкового фтизиатра, среднего и младшего медицинского персонала, содержание кабинетов, административно-хозяйственные расходы, клиничко-диагностические мероприятия, услуги штатных консультантов и стоимость противотуберкулезных препаратов.

В заключение была вычислена доля затрат на пациент-ориентированные мероприятия в себестоимости всего курса терапии ТБ. Себестоимость всего курса терапии была рассчитана на основании средней длительности лечения, средней длительности пребывания пациента в различных лечебных подразделениях ТПС, а также ранее опубликованных данных о себестоимости 1 мес. лечения в соответствующих подразделениях с включением всех пациент-ориентированных мероприятий [2].

Результаты

Общее число пациентов с ТБ, находившихся на амбулаторном лечении в г. Томске, в 2011 г. составило 628 человек. Выбор режима лечения определялся действующим на период проведения исследования приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г. Среднее число пациентов, находившихся ежедневно на лечении в амбулаторных условиях г. Томска, составляло 244 человека, из них 146 пациентов, получавших химиотерапию по I, II, III режимам, 19 – на индивидуальных схемах в связи с полирезистентным туберкулезом (ПР-ТБ) и 79 – по IV режиму. В табл. 1 приведены подробные данные о средствах, потребовавшихся на проведение пациент-ориентированных мероприятий для данного числа пациентов в амбулаторном секторе г. Томска. Общая сумма затраченных за год средств составляла 7 681 856 руб., из которых 6 247 905 (81%) руб. были получены из гранта Глобального фонда (ГФ) и средств ПВИЗ. В среднем дополнительные расходы на 1 пациента амбулаторного сектора составили 2 577 руб. в месяц, при этом на пациента, получавшего лечение по I, II, III режимам химиотерапии, в среднем тратили 1 367 руб., на пациента с ПР-ТБ – 2 978 руб., на пациента, получавшего терапию по IV режиму, – 4 865 руб. в месяц. Дополнительные расходы включали затраты на следующие мероприятия:

Таблица 1. Дополнительные затраты на мероприятия, направленные на улучшение приверженности и эффективности лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных условиях г. Томска за 2011 г. (среднее ежедневное число пациентов на лечении – 244 человека; общее число пациентов в год – 628 человек)
Table 1. Additional costs for measures aimed at enhancement of TB treatment compliance and efficiency on the out-patient basis in Tomsk, 2011 (average daily number of patients on treatment – 244 persons; total number of patients per year – 628 patients)

Внедренное мероприятие	Ресурсы ТБ-службы	Объем финансирования в год (руб.)	Финансирование из других источников	Объем финансирования в год (руб.)	Доля грантового участия (%)	Средняя ежемесячная стоимость на 1 пациента, являющегося бенефициаром программы (руб.)	Охват пациентов программой (%)
Улучшенное выявление и купирование побочных реакций							
Дополнительные специалисты-консультанты	Стоимость содержания кабинета*, мягкий инвентарь	12 879	Расходы на оплату труда эндокринолога (0,25 ставки), терапевта (0,25 ставки)†	79 317	86%	32 руб.	100% (все пациенты с ТБ амбулаторного сектора)
Оплата тестов на тиреотропный гормон в диагностическом центре‡	Оплата тестов пациентов, не включенных в программу ГФ	14 860	Оплата тестов ТТГ пациентам, включенным в программу ГФ	54 258	78,5%	70 руб. на МЛУ-ТБ 17 руб. на ПР-ТБ	Все пациенты по IV режиму химиотерапии 1 раз в 3 месяца, пациентам с ПР-ТБ по назначению
Закупка препаратов для купирования побочных реакций у пациентов с ПР-ТБ	Препараты для пациентов дневного стационара, не включенных в программу ГФ	2 574	Препараты для пациентов, получающих лечение по гранту ГФ во всех учреждениях амбулаторной службы, и всех пациентов программы «Спутник»	25 250	91%	143 руб.	Около 87% пациентов с ПР-ТБ амбулаторного сектора. Остальные пациенты покупали сами
Закупка препаратов для купирования побочных реакций у пациентов с МЛУ-ТБ	Препараты для пациентов дневного стационара, не включенных в программу ГФ	23 788	Препараты для пациентов, получающих лечение по гранту ГФ во всех учреждениях амбулаторной службы, и всех пациентов программы «Спутник»	270 733	92%	383 руб.	Около 86% пациентов с МЛУ-ТБ амбулаторного сектора. Остальные пациенты закупали сами
Наркологическая и психологическая помощь							
Нарколог	Стоимость содержания кабинета*, мягкий инвентарь	25 758	Оплата труда нарколога (1 ставка)	180 828	88%	71 руб.	100% (все пациенты с ТБ амбулаторного сектора)
Психолог	Стоимость содержания кабинета*, мягкий инвентарь	12 879	Оплата труда психолога (0,5 ставки)	90 412	88%	35 руб.	100% (все пациенты с ТБ амбулаторного сектора)
Социальная помощь							
Социальный работник	Стоимость содержания кабинета*, мягкий инвентарь 0,25 ставки санитарки (на которую был нанят социальный работник)	67 882	Оплата труда социального работника (2 ставки)	240 056	78%	105 руб.	100% (все пациенты с ТБ амбулаторного сектора)
Продуктовые наборы для пациентов I, II, III режимы химиотерапии	-	-	-	996 840	100%	1 404 руб. (ежедневный прод. набор на 54 руб.)	40% от всех пациентов I, II и III режимов (за исключением пациентов дневного стационара)
Продуктовые наборы пациентам с ПР-ТБ	-	-	-	296 660	100%	1 820 руб. (ежедневный прод. набор на 70 руб.)	72% от всех пациентов с ПР-ТБ: всем приверженным пациентам по программе ГФ, всем пациентам «Спутника»
Продуктовые наборы пациентам с МЛУ-ТБ	-	-	-	1 303 120	100%	1 820 руб. (ежедневный прод. набор на 70 руб.)	76% от всех пациентов с МЛУ-ТБ: всем приверженным пациентам по программе ГФ, пациентам «Спутника»
Проездные билеты	За счет бюджета Департамента социальной защиты населения	165 600	-	36 780	18%	230 руб.	43% пациентов, получающих лечение в дневном стационаре и поликлинике

Таблица 1. (продолжение)
Table 1. (continuation)

Внедренное мероприятие	Ресурсы ТБ-службы	Объем финансирования в год (руб.)	Финансирование из других источников	Объем финансирования в год (руб.)	Доля грантового участия (%)	Средняя ежемесячная стоимость на 1 пациента, являвшегося бенефициаром программы (руб.)	Охват пациентов программой (%)
Организация 2 вечерних выездных патронажных бригад по поиску пациентов, пропустивших лечение							
Персонал	Оплата труда медсестры (0,25 ставки)	50 854	Оплата труда медсестер (0,75 ставки), водителей (0,75 ставки)	264 483	85%	156 руб.	94% амбулаторных пациентов г. Томска были включены в программу (все пациенты, за исключением пациентов, обслуживаемых по программе «Спутник»)
Гараж	Стоимость содержания гаража*	5 950		-			
Машины	Страхование машин, ТО и ремонт	3 517	Покупка машин\$, ТО ремонт автомобилей	50 758			
ГСМ	ГСМ	3 862	ГСМ	47 567			
Другие расходы		-	Сотовая связь, другое	845			
Всего		64 183		363 653			
Организация 3 бригад лечения на дому							
Персонал	Оплата труда выездных медсестер (4 ставки), водителей (1,75 ставки)	933 950	Оплата труда выездных медсестер (0,5 ставки), водителей (1,25 ставки водителей)	347 085	44%	2 591 руб. в среднем (1,798 руб. при однократном приеме препаратов и 3 595 руб. при двукратном)	23% всех амбулаторных пациентов получили лечение на дому (32% всех пациентов с МЛУ-ТБ, 45% – с ПР-ТБ и 16% – по I, II, III режимам)
Гараж	Стоимость содержания гаража*	25 998					
Машина	Страхование машин, ТО и ремонт	15 292	Покупка машин\$, ТО ремонт автомобилей	220 673			
ГСМ	ГСМ	16 790	ГСМ	206 802			
Другие расходы		-	Сотовая связь, другие расходы	4 785			
Всего		992 130		779 345			
Организация программы «Спутник»							
Персонал	Оплата труда водителя (0,25 ставки)	30 065	Оплата труда врача (0,5 ставки), выездных медсестер (2 ставки), водителей (2 ставки), координатора (0,5 ставки)	1 193 248	97%	9 142 руб. в среднем (5,593 руб. при однократном приеме препаратов и 9 833 руб. при двукратном)	6% всех амбулаторных пациентов получили лечение по программе «Спутник», 17% всех пациентов с МЛУ-ТБ, 1% от всех ПР-ТБ и только 0,6% – от пациентов, получающих лечение по I, II, III режимам
Гараж	Стоимость содержания гаража*	15 750					
Машина	Страхование машины	5 248	Покупка машин\$, ТО ремонт автомобиля	138 700			
ГСМ		255	Сотовая связь, мягкий инвентарь, прочие расходы	159 860			
Другие расходы		-		38 845			
Всего		51 318		1 530 653			

Примечание: ГФ – Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией; * – в содержание кабинетов/гаража входила амортизационная стоимость кабинета/гаража (балансовая стоимость кабинета, поделенная на количество лет использования данного здания), амортизационная стоимость оборудования (стоимость оборудования, поделенная на 10 лет использования), затраты по содержанию здания, коммунальные услуги; † – эндоскопиолог и терапевт не включены в «Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом» и были взяты на работу на средства гранта; ‡ – ТТГ ранее не проводилось ТБ-диспансером; § – стоимость закупленных в предыдущие годы машин амортизирована посредством деления затратных на покупку средств на среднее количество лет эксплуатации данного транспортного средства.

1. В рамках мероприятий по улучшению выявления и купирования побочных реакций, а также полноценного лечения сопутствующих заболеваний было организовано тестирование уровня тиреотропного гормона и приняты в штат ОПТД эндокринолог и терапевт. Данные позиции не предусмотрены в штатном расписании диспансера в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом» (приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 932н). Препаратами для купирования побочных эффектов обеспечивались пациенты, получавшие лечение по программе гранта ГФ, и все пациенты программы «Спутник». Из бюджета закупали препараты для пациентов дневного стационара. Самостоятельно приобретали медикаменты 14% пациентов с ПР-ТБ и 15% с МЛУ-ТБ, но в исключительных случаях на них перераспределялись препараты, закупленные на пациентов программы ГФ. Затраты пациентов в нашем исследовании не оценивали. Средняя стоимость ежемесячных затрат на 1 пациента, охваченного данными мероприятиями, составила 192 руб. в месяц при лечении ПР-ТБ по индивидуальной схеме и 485 руб. в месяц при назначении IV режима (табл. 1).

2. Программа оказания наркологической и психологической помощи в томском проекте была подробно описана в ранее опубликованной статье [6]. В рамках программы в диспансере были выделены кабинеты для специалистов. Оплату труда психолога и нарколога проводили за счет средств гранта ГФ. Средняя стоимость услуг специалистов на 1 пациента в месяц составляла 106 руб. (табл. 1).

3. Для организации социальной поддержки были выделены склад для хранения продуктовых наборов и кабинет для приема пациентов социальным работником. Ежемесячные проездные билеты на общественный транспорт на 82% финансировались Департаментом социальной защиты населения ТО. За счет средств гранта ГФ покрывались около 91% (240 056 руб.) затрат на оплату труда двух социальных работников, все затраты на покупку продуктовых наборов в размере 2 596 620 руб. за год и частично оплата проездных билетов (табл. 1).

4. С целью оперативного поиска пациентов, пропустивших лечение, в г. Томске были организованы 2 вечерние патронажные бригады. Каждая бригада состояла из медицинской сестры и водителя, координацию работы выполняла патронажная медсестра. Работа осуществлялась с понедельника по пятницу с 16:00 до 19:00 ч. Программой обслуживались все пациенты, находившиеся на лечении в г. Томске, за исключением программы «Спутник», что составляло около 230 человек ежедневно. В среднем бригады осуществляли 11 выездов в день. Общие затраты в 2011 г. составили 427 836 руб., в среднем 156 руб. в месяц на 1 пациента, обслуживаемого по программе (табл. 1).

5. Лечение на дому проводилось тремя мобильными бригадами, между которыми были равномерно

распределены фтизиатрические участки г. Томска. Работа бригад осуществлялась с 09:00 до 16:00 ч с понедельника по пятницу и дежурной бригадой в субботу. В среднем 1 бригада обслуживала 19 пациентов ежедневно, из которых 45% составляли пациенты с МЛУ-ТБ с преимущественным двукратным приемом препаратов. Оплату труда персонала на 73% проводили из средств ОПТД. Дополнительные ресурсы на клиническое ведение пациентов на дому не потребовалось, поскольку клинический мониторинг осуществлялся, как и до внедрения программы, участковыми фтизиатрами. Общие затраты на содержание мобильных бригад для лечения на дому составили 1 771 475 руб. за год, из них 66% были покрыты за счет средств диспансера. Дополнительные затраты на лечение 1 пациента при однократном приеме препаратов составляли 1 798 руб. в месяц, при двукратном – 3 595 руб. (табл. 1).

6. Организация лечения в программе «Спутник» подробно описывалась в предыдущих публикациях [3, 7]. Команда «Спутника» включала 2 ставки медицинских сестер, 2 ставки водителей, 0,5 ставки врача и 0,5 ставки координатора ПВИЗ. Общие затраты на содержание программы составили 1 581 971 руб. Программа на 97% проводилась на средства ПВИЗ и гранта ГФ. Дополнительные затраты на 1 мес. лечения при однократном приеме препаратов составили 5 593 руб., при двукратном – 9 833 руб. На лечении в программе «Спутник» находилось около 6% всех пациентов амбулаторного сектора (табл. 1).

Дополнительная стоимость различных пациент-ориентированных подходов к лечению

В табл. 2 показано, насколько увеличивается себестоимость 1 мес. лечения в процедурном кабинете поликлиники при дополнении мероприятиями, ориентированными на пациента. В зависимости от режима химиотерапии мероприятия по улучшению выявления и купированию побочных эффектов увеличили стоимость лечения на 2,0-4,1%; привлечение психолога и нарколога – на 0,9-1,6%; организация выездных вечерних бригад по поиску и лечению пациентов, пропустивших прием препаратов, – на 1,3-2,3%; выдача ежедневных продуктовых наборов – на 15,4-21,0%; перевод на лечение на дому 1 раз в день – на 15,2-26,8%, 2 раза в день – на 30,3-53,6%; перевод на лечение в программе «Спутник» 1 раз в день – на 47,2-83,5%, 2 раза в день – на 83,0-146,8%.

Стоимость курса противотуберкулезной терапии в г. Томске в 2011 г. и доля пациент-ориентированных мероприятий

Средняя длительность курса терапии по I, II, III режимам химиотерапии составила 7,3 мес.

Таблица 2. Увеличение стоимости лечения пациента в поликлинике ОПТД при дополнении лечения пациент-ориентированными мероприятиями в г. Томске, 2011 г.

Table 2. Increase of treatment costs per one patient in the polyclinic of Regional TB Dispensary when supplemented by patient-centered measures, Tomsk, 2011

Перечень мероприятий	I/II/III режим		ПР-ТБ		МЛУ-ТБ	
	Стоимость (руб.)	% к минимальной	Стоимость (руб.)	% к минимальной	Стоимость (руб.)	% к минимальной
Себестоимость лечения в поликлинике (исключены: социальная поддержка, препараты для купирования побочных реакций, дополнительные узкие специалисты, ТТГ, услуги вечерней патронажной бригады)	6 699		8 342		11 850	
Улучшение выявления и купирования побочных эффектов: дополнительные узкие специалисты, ТТГ, препараты для купирования побочных эффектов	134*	2,0%	192	2,3%	485	4,1%
Наркологическая и психологическая помощь	106	1,6%	106	1,3%	106	0,9%
Услуги социального работника	105	1,6%	105	1,3%	105	0,9%
Ежедневные продуктовые наборы при 100%-ной приверженности	1404	21,0%	1820	21,8%	1 820	15,4%
Проездные ежемесячные билеты†	230	3,4%	230	2,8%	230	1,9%
Организация вечерних патронажных бригад по поиску пациентов	156	2,3%	156	1,9%	156	1,3%
Лечение на дому 1 раз в день мобильной бригадой ‡	1 798	26,8%	1 798	21,6%	1 798	15,2%
Лечение на дому 2 раза в день мобильной бригадой‡	3 595	53,6%	3 595	43,1%	3 595	30,3%
Лечение в «Спутнике», однократный прием препаратов‡	5 593	83,5%	5 593	67,0%	5 593	47,2%
Лечение в «Спутнике», двукратный прием препаратов‡	9 833	146,8%	9 833	117,9%	9 833	83,0%

Примечание: * – данные о стоимости для I/II/III режимов из ранее опубликованной статьи [2]; † – проездные выдаются только пациентам, проживающим на расстоянии от ТБ-диспансера и пользующимся общественным транспортом; ‡ – себестоимость лечения на дому/по программе «Спутник» не равна сумме стоимости лечения в поликлинике и стоимости лечения мобильной бригадой на дому/по программе «Спутник». Перевод на лечение на дому и в программу «Спутник» высвобождает рабочее время процедурных, участковых медсестер; перевод в программу «Спутник» также высвобождает рабочее время врачей-фтизиатров.

в 2011 г., средняя стоимость – 108 383 руб., из них 50 058 (46,2%) руб. приходилось на 2,1 мес. стационарного лечения. В течение 5,2 мес. амбулаторного лечения 16% пациентов получали лечение на дому и 1% – в программе «Спутник». Средние затраты на пациент-ориентированные мероприятия во время амбулаторного лечения составили 7 424 (6,8%) руб. на курс (рис.).

Средняя длительность курса терапии ПР-ТБ составила 11,5 мес. в 2011 г., средняя стоимость – 185 299 руб., из них 70 935 (38,3%) руб. приходилось на 2,8 мес. стационарного лечения. В течение 8,7 мес. амбулаторного этапа лечения 45% пациентов получали лечение на дому и 1% – в программе «Спутник». Средние затраты на пациент-ориентированные методы во время амбулаторного лечения составили 26 361 (14,2%) руб. на курс (рис.).

Средняя длительность курса терапии по IV режиму составила 16,0 мес. в 2011 г., средняя стоимость курса – 350 393 руб., из них 146 412 (41,8%) руб. приходилось на 4,9 мес. стационарного лечения. В течение 11,1 мес. амбулаторного этапа лечения

32% пациентов получали лечение на дому и 17% – в программе «Спутник». Средние затраты на пациент-ориентированные методы, проводившиеся во время амбулаторного этапа, составили 55 303 (15,8%) руб. на курс (рис.).

Заключение

Показано, что стоимость комплекса мероприятий, ориентированного на пациента в условиях города, на амбулаторном этапе составляла 7% от всей стоимости курса лечения по I, II, III режимам химиотерапии, 14% – при терапии ПР-ТБ и 16% – при терапии по IV режиму. В комплекс пациент-ориентированных мероприятий вошли: обеспечение большинства пациентов препаратами для купирования побочных эффектов, ежедневными продуктовыми наборами, активный поиск пациентов, пропустивших лечение, оказание психологической и наркологической помощи, проведение лечения на дому (включая программу «Спутник») 17% пациентов, получавших терапию

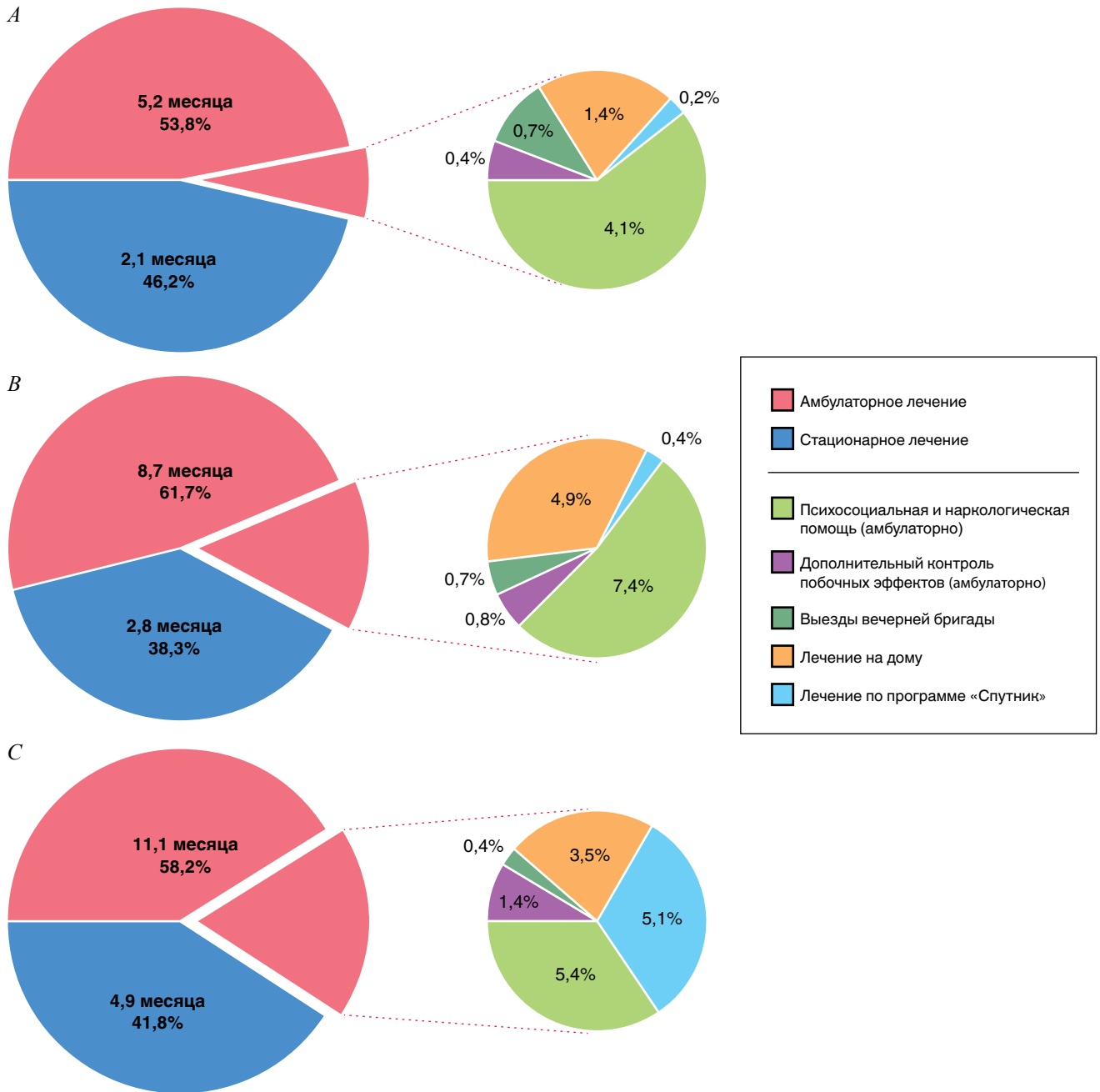


Рис. Расходы на курс терапии туберкулеза с выделением доли дополнительных расходов на пациент-ориентированные мероприятия из общей стоимости амбулаторного лечения.

A – I/II/III режимы химиотерапии. B – Лечение ПР-ТБ с использованием индивидуальных схем. C – IV режим химиотерапии

Fig. Costs for tuberculosis treatment course with estimation of the part of additional costs for patient-centered activities out of the total costs of the out-patient treatment.

A – chemotherapy regimens I/II/III. B – treatment of polyresistant tuberculosis with individual treatment regimens. C – chemotherapy regimen IV

по I, II, III режимам, 46% пациентов с ПР-ТБ и 49% – с МЛУ-ТБ.

Большое значение в томской программе уделялось полноценному выявлению и лечению побочных реакций химиотерапии. Ряд исследований показывают, что снижение количества эффективных противотуберкулезных препаратов в схеме лечения является фактором высокого риска появления дополнительной устойчивости к препаратам второ-

го ряда, развитию ШЛУ-ТБ и неудачного исхода терапии по IV режиму [8, 11, 13]. Своевременные консультации специалистов, бесплатная выдача всех необходимых препаратов для купирования побочных реакций, двукратный контролируемый прием препаратов при лечении на дому способствовали лучшей переносимости и сохранению максимального количества противотуберкулезных препаратов в схеме лечения. Организация психологической

и наркологической помощи в противотуберкулезной службе стала необходимостью в связи с высоким процентом больных, страдающих алкогольной и наркотической зависимостью, а также психологическими проблемами, которые испытывают пациенты в связи с заболеванием. Консультативная помощь нарколога и психолога увеличила стоимость 1 мес. терапии в поликлинике на 0,3-0,5%. Обеспечение препаратами для купирования побочных эффектов химиотерапии прибавило 3% к стоимости 1 мес. амбулаторного лечения пациента с МЛУ-ТБ.

Приверженность является важнейшим фактором в достижении высоких результатов лечения, предупреждает преждевременное прерывание лечения и неудачные исходы. Кроме того, ранее проведенное в г. Томске исследование показало, что каждый месяц, в течение которого пациент принимает менее 80% назначенных препаратов, повышает риск развития ШЛУ-ТБ на 17% [10]. Лечение на дому, а также комбинация различных мероприятий социальной поддержки доказали эффективность в повышении приверженности [8, 9, 12]. Несмотря на то что организация лечения на дому и в программе «Спутник» оказалась затратной, ресурсы могут быть найдены за счет структурной реорганизации противотуберкулезной службы, к примеру за счет перепрофилирования части коек дневного и круглосуточного стационаров [2]. Лечение в программе «Спутник» ниже себестоимости стационарного лечения [2] и является весомой альтернативой затратному лечению в стационаре в случае работы с не приверженными к лечению пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасова Л. А., Касаева Т. Ч., Стерликов С. А. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2009-2014 гг. Методика расчета показателей и статистические материалы по результатам пятилетнего наблюдения. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2015. – 68 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoring-tuberkuleza/produkcziya-czentra/sborniki.html> (Дата обращения 2.11.2015 г.)
2. Гельманова И. Е., Земляная Н. А., Хон Л. В. и др. Оценка себестоимости лечения больных с чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом в учреждениях фтизиатрической службы г. Томска // Туб. и болезни легких. – 2016. – №. – С. 20-27.
3. Голубчиков П. Н., Таран Д. В., Соловьева А. В. Применение программы «Спутник» для привлечения наименее приверженных пациентов к лечению // Туб. и болезни легких. – 2014. – Специальный выпуск № 1. – С. 59-70.
4. Касаева Т. Ч., Стерликов С. А., Сон И. М. и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 72 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoring-tuberkuleza/produkcziya-czentra/sborniki.html>
5. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России (2009-2014) – 39 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://tb-hiv.ru/images/cms/data/docpdf/tub_epidsituaciya_2014.pdf
6. Соловьева А. В., Голубчиков П. Н., Сидоренко Н. Ю. и др. Начало лечения туберкулеза и дополнительные специалисты // Туб. и болезни легких. – 2014. – Специальный выпуск № 1. – С. 38-46.
7. Таран Д. В., Гельманова И. Е., Соловьева А. В. и др. Организация контролируемого лечения больных туберкулезом в Томской области при помощи программы «Спутник» // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 21-27.
8. Cegielski J. P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1049-1063.
9. Loveday M., Wallengren K., Brust J. et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 163-171.
10. Shin S. S., Keshavjee S., Gelmanova I. Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 426-432.
11. Smith S. E., Ershova J., Vlasova N. et al. Risk factors for acquisition of drug resistance during multidrug-resistant tuberculosis treatment, Arkhangelsk Oblast, Russia, 2005-2010 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 1002-1011.
12. Toczek A. et al. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 299-307.
13. Velásquez G. E., Becerra M. C., Gelmanova I. Y. et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 9-15.

REFERENCES

1. Gabbasova L.A., Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A. et al. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkulyoznoy raboty v 2009–2014 gg. Metodika raschyota pokazateley i statisticheskie materialy po rezul'tatam pyatiletnego nablyudeniya*. [Sectoral and economic rates of tuberculosis control activities in 2009-2014. Method for calculating rates and statistic materials as per 5 year follow up]. Moscow, RIO TsNIOIZ Publ., 2015, 68 p. (Epub). Available at: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoring-tuberkuleza/produkcziya-czentra/sborniki.html> (Accessed 2.11.2015)
2. Gelmanova I.E., Zemlyanaya N.A., Khon L.V. et al. Treatment costs evaluation for drug susceptible and drug resistant tuberculosis in the units of Tomsk Regional TB Services. *Tuberkulyoz i Bolezni Legkikh*, 2016, no. 1. pp. 20-27.
3. Golubchikov P.N., Taran D.V., Solovieva A.V. The Sputnik initiative to draw the most incompilant patients to treatment. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, Special issue no. 1, pp. 59-70. (In Russ.)
4. Kasaeva T.Ch., Sterlikov S.A., Son I.M. et al. *Otraslevye i ekonomicheskiye pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2012-2013 gg. Analitichesky obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Economic rates for TB control in 2012-2013. Analysis of main rates and statistic materials]. Moscow, RIO TsNIOIZ Publ., 2014, 72 p. (Epub). Available at: <http://www.mednet.ru/ru/czentr-monitoring-tuberkuleza/produkcziya-czentra/sborniki.html>
5. Nechaeva O.B. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii (2009-2014)*. [Tuberculosis epidemic situation in Russia (2009-2014)]. 39 p. (Epub). Available at: http://tb-hiv.ru/images/cms/data/docpdf/tub_epidsituaciya_2014.pdf
6. Solovieva A.V., Golubchikov P.N., Sidorenko N.Yu. et al. Start of treatment of tuberculosis and additional specialists. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, Special issue no. 1, pp. 38-46. (In Russ.)
7. Taran D.V., Gelmanova I.E., Solovieva A.V. et al. Organization of directly observed treatment for tuberculosis patients in Tomsk Region with the help of Sputnik initiative. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 1, pp. 21-27. (In Russ.)
8. Cegielski J.P., Dalton T., Yagui M. et al. Global Preserving Effective TB Treatment Study (PETTS) Investigators. Extensive drug resistance acquired during treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 8, pp. 1049-1063.
9. Loveday M., Wallengren K., Brust J. et al. Community-based care vs. centralised hospitalisation for MDR-TB patients, KwaZulu-Natal, South Africa. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 2, pp. 163-171.
10. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 3, pp. 426-432.
11. Smith S.E., Ershova J., Vlasova N. et al. Risk factors for acquisition of drug resistance during multidrug-resistant tuberculosis treatment, Arkhangelsk Oblast, Russia, 2005-2010. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, vol. 21, no. 6, pp. 1002-1011.
12. Toczek A. et al. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Disease*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 299-307.
13. Velásquez G.E., Becerra M.C., Gelmanova I.Y. et al. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 1, pp. 9-15.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Благотворительная организация «Партнеры во имя здоровья», Представительство в РФ,
634050, г. Томск, ул. Белинского, д. 15а, оф. 415.
Тел.: 8 (3822) 52-70-29.

Гельманова Ирина Евгеньевна

главный консультант.

E-mail: igelmanova@gmail.com

Земляная Наталья Александровна

менеджер проекта ПВИЗ в Томской области.

E-mail: zna@pih.ru

Едилбаев Аскар Булатович

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

E-mail: askar@pih.ru

Крук Евгений Александрович

ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
главный врач.

634009, г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17.
Тел.: 8 (3822) 51-52-07.

E-mail: okvd@mail.tomsknet.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Non-Governmental Organization Partners in Health,
Office in Russia,
15a, room 415, Belinskogo St., Tomsk, 634050.
Phone: +7 (3822) 52-70-29.

Irina E. Gelmanova

Chief Consultant.

E-mail: igelmanova@gmail.com

Natalia A. Zemlyanaya

PIH Project Manager in Tomsk Region

E-mail: zna@pih.ru

Askar B. Yedilbaev

Non-Governmental Organization Partners in Health,
Boston, USA

E-mail: askar@pih.ru

Evgeny A. Kruk

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
Chief Doctor.

17, R. Luxemburg St., Tomsk. 634009.
Phone: +7 (3822) 51-52-07.

E-mail: okvd@mail.tomsknet.ru

Submitted on 21.03.2016

Поступила 21.03.2016

ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ДИНАМИКЕ ЗА 17 ЛЕТ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

И. Ф. КОПЫЛОВА, Г. В. КОБЕЛЕВА, Т. В. ПЬЯНЗОВА, Т. И. БАЙБОРОДОВА

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Кемерово

Изучены летальные исходы у 704 больных туберкулезом в Кемеровской области за 2 периода: 1995-1997 гг. – 255 (в том числе вскрытых 229) и 2012-2014 гг. – 449 (в том числе вскрытых 413) в трех стационарных отделениях Кемеровского областного клинического противотуберкулезного диспансера (метод сплошной выборки). Увеличение числа умерших во II периоде произошло за счет больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом. Во II периоде резко увеличилось число больных диссеминированным туберкулезом и сократилось с фиброзно-кавернозным туберкулезом, что объясняется особенностями туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита. В то же время рост диссеминированных форм туберкулеза выявлен во II периоде и у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: смертность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, диссеминированный туберкулез.

CHANGES IN LETHAL OUTCOMES IN TUBERCULOSIS CASES OVER 17 YEARS IN KEMEROVO REGION

I. F. KOPYLOVA, G. V. KOBELEVA, T. V. PYANZOVA, T. I. BAYBORODOVA

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Lethal outcomes were studied in 704 tuberculosis patients in Kemerovo Region over 2 periods of time: 1995-1997 – 255 cases (including 229 with autopsy) and 2012-2014 – 449 cases (including 413 with autopsy) in three in-patient units of Kemerovo Regional Clinical TB Dispensary (continuous sampling). The number of those died during the second period increased due to co-infection of HIV and tuberculosis. During the second period there was an abrupt increase in disseminated forms of tuberculosis while the number of fibrous-cavernous forms went down, which was due to specific features of tuberculosis in HIV patients given the severe immune deficiency in them. At the same time the increase in the disseminated forms of tuberculosis was detected during the 2nd period in the HIV negative patients.

Key words: mortality, tuberculosis, HIV-infection, disseminated tuberculosis.

На фоне систематического снижения основных эпидемиологических показателей ситуация по туберкулезу в стране остается напряженной, особенно в ее восточных регионах. К наиболее информативным показателям оценки ситуации по туберкулезу относится смертность от данного заболевания [8]. В то же время представляют интерес и другие причины смертности больных туберкулезом. В последние годы большое внимание привлекают отрицательное влияние на эпидемическую обстановку по туберкулезу распространение в стране ВИЧ-инфекции и ее роль в летальных исходах у больных туберкулезом [2-4, 6, 7]. Один из наиболее высоких уровней ВИЧ-инфекции, в том числе в сочетании с туберкулезом, наблюдается в Кемеровской области Сибирского федерального округа (СФО) [4, 5]. Летальные исходы у больных туберкулезом от всех причин в динамике за ряд лет изучены недостаточно [1], в условиях СФО такие исследования не проводили.

Цель исследования: изучить изменения в составе умерших больных туберкулезом в динамике за 17 лет в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки по туберкулезу, а также ВИЧ-инфекции (Кемеровская область СФО).

Материалы и методы

Изучены данные статистических отчетов о смертности от туберкулеза в Кемеровской области с 1998

по 2014 г. Детально проанализированы результаты обследования 704 умерших больных туберкулезом от всех причин в трех стационарных отделениях Кемеровского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Больные разделены на 2 группы: первую составили 255 умерших в 1995-1997 гг., из них 229 подвергнутых вскрытию, вторую – 449 умерших за 2012-2014 гг., из них 413 вскрытых. Набор материала проводили с помощью метода сплошной выборки. Возрастно-половой и социальный состав больных изучали на всех умерших, характер туберкулезного процесса – на подвергнутых вскрытию (анализировали протоколы вскрытий). Методы обследования и лечения больных соответствовали рекомендуемым федеральными нормативами. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica, версия 5.0. Для сравнения качественных показателей в независимых выборках оценивали значения статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Показатель смертности от туберкулеза по ведомству здравоохранения в Кемеровской области повысился с 24,0 на 100 тыс. населения в 1995 г. до 46,4 в 2005 г. и сократился до 24,3 в 2014 г. Чис-

ло умерших от всех причин больных туберкулезом в одних и тех же трех стационарных отделениях туберкулезного диспансера за изученный период резко увеличилось: с 255 в 1995-1997 гг. до 449 в 2012-2014 гг. (в 1,7 раза). По причинам летального исхода в соответствии с результатами вскрытия (229 чел. – I группа и 413 – II группа) больные распределились следующим образом: умершие от туберкулеза – 210 (91,7%) больных I группы и 232 (56,2%) – II, ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, – 166 (40,2%) больных II группы, в I группе таких больных не было, нетуберкулезных заболеваний, кроме ВИЧ-инфекции, – 16 (6,7%) больных I группы и 15 (3,6%) больных II. Таким образом, значительное увеличение числа умерших в 2012-2014 гг. произошло за счет больных ВИЧ-инфекцией и не отразилось на уровне показателя смертности от туберкулеза.

Изучен возрастно-половой и социальный состав умерших больных туберкулезом, вскрытых и не-вскрытых (255 чел. I группы и 449 чел. II группы). Мужчины составили в I группе 85,9% (205 чел.), во II группе несколько меньше – 73,5% (317 чел.). Доля лиц в возрасте 41-50 лет в I группе составляла 46,5% (111 чел.), во II – существенно ниже – 21,6% (93 чел.). Почти $\frac{1}{2}$ умерших во II группе – 49% (231 чел.) – были в возрасте до 40 лет. Среднеарифметическое значение возраста составило в I и во II группах 46,5 года и 41 год соответственно. Таким образом, больные туберкулезом стали умирать в более молодом возрасте и среди них выросла доля женщин. Ухудшился социальный состав больных. Доля лиц с наркологической зависимостью увеличилась с 5% (12 чел.) до 33,6% (145 чел.). Не-работающие без уважительной причины составили в I группе 57,3% (137 чел.), во II – 68,2% (294 чел.), лица БОМЖ – 14,6% (34 чел.) и 15,8% (68 чел.), злоупотребляющие алкоголем – 60,3% (144 чел.) и 70,3% (303 чел.) соответственно. Высокими остаются доли больных с пребыванием в анамнезе в местах лишения свободы: в I группе – 56,9% (136 чел.) и во II – 46,2% (199 чел.), не имеющих своей семьи – по 51%.

Изучен состав вскрытых умерших от туберкулеза и сочетанной инфекции ВИЧ-инфекция/туберку-

лез (ВИЧ-и/ТБ) – 213 в I группе и 398 во II группе по клиническим формам туберкулеза (табл. 1). Как видно из данных, приведенных в табл. 1, наиболее частой клинической формой туберкулеза, приведшей к летальному исходу, в I группе явился фиброзно-кавернозный туберкулез – в 85% случаев. Во II группе частота его сократилась до 53,8%. Одновременно резко, почти в 17 раз, увеличилась доля больных диссеминированным туберкулезом. Во II группе наблюдались летальные исходы и от других форм туберкулеза: инфильтративного (3,3%), милиарного (0,5%). Частота бактериовыделения составила среди всех умерших 95% (653 чел.), в том числе с множественной лекарственной устойчивостью – в 78% (509) случаев без существенных различий между группами.

Осложнения туберкулезного процесса представлены в табл. 2. Специфические осложнения стали встречаться чаще в 2012-2014 гг. Частота неспецифических осложнений также несколько выросла, хотя различия по данному показателю менее выражены. Из специфических осложнений увеличилась доля гематогенной диссеминации в другие органы, эмпием плевры. В качестве специфических осложнений стали встречаться менингиты, плевриты, перитониты. Частым осложнением стабильно остается казеозная пневмония. Неспецифические осложнения представлены хроническим легочным сердцем, частота которого значительно сократилась – почти в 5 раз. Другие неспецифические осложнения (амилоидоз паренхиматозных органов, легочные кровотечения, кровоточащие язвы желудка) одинаково редко наблюдались в обоих изучаемых периодах, однако в более раннем из них выявлено статистически значимое преобладание спонтанного пневмоторакса.

Проведен сравнительный анализ состава больных туберкулезом, умерших в 2012-2014 гг. от ВИЧ-инфекции (166 чел. – ПА группа) и от туберкулеза (232 – ПБ группа). У всех ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом наблюдались IVБ или IVВ стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования при количестве CD4 не более 200 клеток. В социальном составе больных с сочетанной инфекцией ВИЧ-и/ТБ преобладали лица с наркотической за-

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза, приведшие к летальному исходу в I и II группах (ТБ + ВИЧ-и/ТБ)

Table 1. Clinical forms of tuberculosis causing the lethal outcome in Groups I and II (TB+ and HIV/TB)

Клинические формы туберкулеза	I n = 213		II n = 398		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Фиброзно-кавернозная	181	85,0	214	53,8	59,1**
Диссеминированная	4	1,9	132	33,2	72,5**
Казеозная пневмония	28	19,1	37	9,3	2,3
Инфильтративная	–	–	12	3,9	6,6*
Милиарная	–	–	3	0,5	1,6

Примечание: здесь и в табл. 2-4 * – статистическая значимость различий при $p < 0,05$; ** – статистическая значимость различий при $p < 0,0001$.

Таблица 2. Осложнения туберкулезного процесса у больных I и II групп

Table 2. Complications of tuberculosis in patients from Groups I and II

Виды осложнений	I n = 213		II n = 398		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
1. Специфические	155	72,8	383	96,2	72,6**
1.1. Гематогенная диссеминация в другие органы	23	10,8	146	36,7	28,2**
1.2. Казеозная пневмония	152	71,4	253	63,6	3,7
1.3. Эмпиема плевры	1	0,5	36	9,0	17,9**
1.4. Плеврит	–	–	12	3,0	6,5
1.5. Менингит	–	–	13	3,2	7,1*
1.6. Перитонит	–	–	2	0,5	1,1
2. Неспецифические осложнения	98	46,0	233	58,6	8,8
2.1. Хроническое легочное сердце	75	31,3	26	6,5	82,7**
2.2. Амилоидоз внутренних органов	11	5,2	26	6,5	2,2
2.3. Легочное кровотечение	10	4,7	15	3,8	0,3
2.4. Спонтанный пневмоторакс	5	2,5	2	0,5	4,2
2.5. Кровотокающая язва желудка	2	0,9	6	1,5	0,3

висимостью – 62% (103 чел.), составившие среди больных без ВИЧ-инфекции 17% (42 чел.) ($\chi^2 = 71,7$; $p < 0,01$). Среди больных ВИЧ-инфекцией имела место большая доля лиц БОМЖ – 20,6% (38 чел.) против 12,1% (30 чел.) ($\chi^2 = 5,5$; $p < 0,05$), неработающих трудоспособного возраста без инвалидности – 72,9% (121 чел.) против 40,1% (99 чел.) ($\chi^2 = 27,8$; $p < 0,01$). Состав больных ПА и ПБ групп по клиническим формам туберкулеза представлен в табл. 3. Как видно из приведенных данных, резкое увеличение числа больных диссеминированным туберкулезом в 2012-2014 гг. произошло преимущественно за счет умерших с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ПА группа), среди которых частота данной формы составила более $\frac{1}{2}$. В то же время доля больных диссеминированным туберкулезом без ВИЧ-инфекции (ПБ) в 2012-2014 гг. оказалась значительно больше – 16,8% (39 чел.), чем в 1995-1997 гг. – 1,9% (4 чел.) ($\chi^2 = 28,4$; $p < 0,01$). Следовательно, частота диссеминированных процессов увеличилась и среди умерших от туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом диагностированы 3 случая милиарно-го туберкулеза, который не наблюдался у больных

без ВИЧ-инфекции. Следует отметить, что при туберкулезе, диагностированном как диссеминированный процесс, у лиц с сочетанной инфекцией преобладала милиарная диссеминация в легочной ткани со слиянием очагов в инфильтраты в других органах. Поэтому пациентам преимущественно выставляли диагноз диссеминированного туберкулеза, а не милиарного. У этих же больных диссеминация в легких в 23% случаев (25 чел.) не определялась на обзорной рентгенограмме и была выявлена лишь при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Еще в 3 случаях диссеминация не была видна и на МСКТ и установлена лишь на вскрытии. У 5 больных с сочетанной инфекцией с неоднократным бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом, патоморфологически не выявлено изменений, характерных для туберкулеза (гранулем, казеозного некроза). Диагноз туберкулеза на вскрытии в этих случаях установлен по результатам окраски гистологических срезов по Цилю – Нельсену с обнаружением большого числа кислотоустойчивых микобактерий. Диссеминированный туберкулез у больных, умерших от ВИЧ-инфекции, как правило, был генера-

Таблица 3. Сравнительный состав больных по клиническим формам туберкулеза, умерших от ВИЧ-инфекции (ПА), туберкулеза (ПБ) в 2012-2014 гг.

Table 3. Comparison of patients as per clinical forms of tuberculosis died of HIV (ПА) and tuberculosis (ПБ) in 2012-2014

Клинические формы туберкулеза	ВИЧ-и/ТБ ПА n = 166		Туберкулез ПБ n = 232		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Фиброзно-кавернозная	49	29,5	165	71,0	67,3**
Диссеминированная	93	56,0	39	16,8	67,1**
Казеозная пневмония	12	7,2	25	10,8	1,4
Инфильтративная	9	5,4	3	1,3	5,6*
Милиарная	3	1,8	–	–	4,2*

лизированным с поражением легких и многих других органов. Преимущественно вовлекались в процесс, кроме легких, внутригрудные лимфоузлы, печень, селезенка, мезентериальные лимфоузлы, почки, головной мозг и его оболочки.

У больных ВИЧ-инфекцией фиброзно-кавернозный туберкулез наблюдался значительно реже, чем у больных без ВИЧ-инфекции. Казеозная пневмония установлена одинаково часто в обеих группах.

Частота гематогенного обсеменения других органов составила у больных с сочетанной инфекцией 75,6%, у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции – 9,5% (табл. 4). Казеозная пневмония в качестве осложнения чаще встречалась у больных без ВИЧ-инфекции. Такие неспецифические осложнения, как хроническое легочное сердце и амилоидоз паренхиматозных органов, несколько реже отмечены у больных ВИЧ-инфекцией. Установлено поражение внутригрудных лимфатических узлов в 72,9% случаев (121 чел.) у больных ВИЧ-инфекцией и лишь в 32,3% (75 чел.) – у больных без ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 63,7$; $p < 0,01$).

Число умерших от нетуберкулезных заболеваний и не от ВИЧ-инфекции не изменилось (16 и 15 чел.). Доля их составила 7,5 и 3,8% соответственно ($\chi^2 = 4,0$; $p < 0,05$). В 1995-1997 гг. такие больные преимущественно умирали от неспецифических воспалительных заболеваний (9 чел.) и онкопатологии (4 чел.). Во II группе основной причиной смерти больных явились сердечно-сосудистая патология, по 1-2 случая составили травмы и другие заболевания. У всех больных, умерших от нетуберкулезной патологии, наблюдался активный туберкулез ограниченной протяженности.

Частота расхождений клинических и патолого-анатомических диагнозов составила 8,3% (19 случаев) в I группе и 10% (41 случай) во II. В I группе наблюдались 13 случаев гипердиагностики заболевания, в том числе 7 – туберкулеза, 3 – онкологических заболеваний, 3 – пневмонии. Во II группе клинически ошибочно диагностирован туберкулез

в 3 случаях и не установлен диагноз туберкулеза при жизни в 1 случае. Во II группе нередко имели место ошибки в клинической диагностике других вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, кроме туберкулеза: пневмонии и сепсиса – у 12 больных, злокачественных новообразований и микозов – по 4 случая.

Заключение

В Кемеровской области СФО с 1995-1997 по 2012-2014 гг. при отсутствии достоверных различий в числе умерших от туберкулеза выявлено резкое увеличение летальных исходов от всех причин среди больных туберкулезом, преимущественно за счет ВИЧ-инфекции. Следствием явилось ухудшение социального состава умерших: значительно увеличилось число лиц с наркотической и алкогольной зависимостью, неработающих трудоспособного возраста без инвалидности. Среди умерших больных туберкулезом в большой степени выросла доля пациентов с диссеминированными процессами (с 1,9 до 33,2%) и сократилась с фиброзно-кавернозным туберкулезом (с 85,0 до 53,8%), что также объясняется главным образом особенностями туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на фоне выраженного иммунодефицита. В то же время заметное увеличение частоты диссеминированного (с 1,9 до 16,8%) и снижение фиброзно-кавернозного (с 85,0 до 71,1%) произошли у больных туберкулезом и без ВИЧ-инфекции. Проявлением неблагоприятных тенденций в эпидемической обстановке явилось также увеличение доли женщин и лиц молодого возраста среди умерших больных туберкулезом. В 2012-2014 гг. значительно выросла частота гематогенных диссеминаций туберкулезной инфекции в другие органы (с 10,8 до 36,7%) преимущественно за счет умерших с сочетанной ВИЧ-и/ТБ инфекцией, среди которых она составила 75,6%. Из неспецифических осложнений реже стало встречаться хроническое легочное сердце (с 31,3 до 6,9%).

Таблица 4. Осложнения туберкулезного процесса у умерших в 2012-2014 гг. от ВИЧ-инфекции (IIA) и от туберкулеза (IIB)

Table 4. Complication of tuberculosis in those died of HIV (IIA) and tuberculosis (IIB) in 2012-2014

Виды осложнений	IIA n = 166		IIB n = 232		χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Казеозная пневмония	72	42,9	181	78,0	50,1**
Диссеминация в другие органы	124	75,6	22	9,5	177,2**
Эмпиема плевры	16	9,8	20	8,6	0,1
Хроническое легочное сердце	6	3,6	20	8,6	3,9*
Амилоидоз внутренних органов	5	3,0	21	9,1	5,7*
Легочное кровоотечение	5	3,0	10	4,3	0,5
Кровотокающая язва желудка	4	2,4	2	0,8	1,4

Таким образом, при благоприятной динамике статистических отчетных показателей по туберкулезу имеет место крайне тревожная ситуация, проявляющаяся резким ростом общего числа летальных исходов у больных туберкулезом в условиях широкого распространения ВИЧ-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев Э. Х., Гольянова К. И., Аминев Х. К. и др. Смертность от туберкулеза органов дыхания в крупном промышленном городе // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 3. – С. 26-30.
2. Бородулина Е. А., Маткина Т. Н., Вдоушкина Е. С. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 44-45.
3. Михайловский А. М., Лепеха Л. Н., Ерохин В. В. Морфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (по данным патолого-анатомического исследования) // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 65-70.
4. Нарышкина С. Л., Ревякина О. В., Алексеева Т. В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Сибирском федеральном округе в 2010-2012 гг. // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 50-54.
5. Ревякина О. В., Алексеева Т. В., Филиппова О. П. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск, 2014. – 87 с.
6. Фролова О. П., Шукина И. В., Фролов Е. Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 32-36.
7. Цыбикова Э. Б., Владимиров А. В. Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации с использованием матрицы // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 37-43
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М., 2014. – 244 с.

REFERENCES

1. Aminev E.Kh., Golyanova K.I., Aminev Kh.K. et al. Respiratory tuberculosis mortality in a big industrial center. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 3, pp. 26-30. (In Russ.)
2. Borodulina E.A., Matkina T.N., Vdoushina E.S. Causes of death of patients suffering from HIV-infection and tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 5, pp. 44-45. (In Russ.)
3. Mikhaylovskiy A.M., Lepekha L.N., Yerokhin V.V. Morphology of tuberculosis with concurrent HIV-infection (as per autopsy data). *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 10, pp. 65-70. (In Russ.)
4. Naryshkina S.L., Revyakina O.V., Alekseeva T.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Siberian Federal District in 2010-2012. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 5, pp. 50-54. (In Russ.)
5. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.P. et al. *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, 2014, 87 p.
6. Frolova O.P., Schukina I.V., Frolov E.G. et al. Analysis of mortality due to tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 7, pp. 32-36. (In Russ.)
7. Tsybikova E.B., Vladimirov A.V. Analysis of tuberculosis and HIV infection mortality in the regions of the Russian Federation with the matrix use. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 12, pp. 37-43. (In Russ.)
8. Shilova M.V. *Tuberkulez v Rossii v 2012-2013 gg.* [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, 2014. 244 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кемеровская государственная медицинская академия,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

Копылова Инна Федоровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Кобелева Галина Васильевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиатрии.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна

кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой
фтизиатрии.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Байбородова Тамара Ивановна

ассистент кафедры фтизиатрии.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Поступила 08.04.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Kemerovo State Medical Academy,
22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650056.

Inna F. Kopylova

Doctor of Medical Sciences, Professor of Phthisiology
Department.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Galina V. Kobeleva

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiology Department.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Tatiana V. Pyanzova

Candidate of Medical Sciences, Head of Phthisiology
Department.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Tamara I. Bayborodova

Assistant of Phthisiology Department.

E-mail: kemphtiza@mail.ru

Submitted on 08.04.2016

ИНДЕКС BODE И РИСК ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Е. В. КОЧЕТОВА

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

Цель исследования: теоретическое определение корреляционных связей между индексом BODE у мужчин с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и риском возникновения у них остеопоротических переломов, оцененных по минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и интегральному показателю FRAX.

Материалы и методы. Обследовано 125 мужчин с ХОБЛ, имеющих длительный стаж курения (индекс курильщика 240 и стаж курения (пачек/лет) 40). Десятилетний риск остеопоротических переломов оценивали с помощью компьютерной программы FRAX. Исследование функции внешнего дыхания проводили на многомодульной установке типа MasterLab/Jaeger. У больных определяли индекс BODE.

Результаты. Минимальный уровень индекса BODE наблюдали у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии – $2,23 \pm 0,88$. При 3-й стадии ХОБЛ BODE составлял $5,05 \pm 1,19$, при 4-й стадии ХОБЛ – $7,0 \pm 1,0$. Максимальный риск переломов выявлен у больных ХОБЛ 4-й стадии. Минимальный риск переломов диагностирован у больных ХОБЛ 2-й стадии. Установлены достоверные корреляционные связи BODE с МПКТ ($r = -0,71$, $p < 0,005$), достоверные корреляционные связи BODE и риска переломов ($r = -0,54$, $p < 0,05$).

Выводы. Установлена взаимосвязь между индексом BODE и риском переломов.

Ключевые слова: ХОБЛ, индекс BODE, риск переломов, FRAX.

BODE INDEX AND THE RISK OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Е. В. КОЧЕТОВА

Petrazavodsk State University, Petrazavodsk, Russia

The goal of the study: to define theoretic correlation between BODE index in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and risk of osteoporotic fractures assessed as per bone mineral density and FRAX integral rate.

Materials and methods. 125 men suffering from COPD smoking for a long period of time (the smoker index of 240 and time of smoking (packs/years) of 40) were included into the study. 10 year risk of osteoporotic fractures was assessed by FRAX software. The respiratory function was evaluated by the multi-module unit of MasterLab/Jaeger type. BODE index was defined in the patients.

Results. The minimum level of BODE was observed in those suffering from COPD of the 2nd stage – 2.23 ± 0.88 . In case of the 3rd stage of COPD BODE made 5.05 ± 1.19 , in the 4th stage of COPD it made 7.0 ± 1.0 . The maximum risk of fractures was detected in the patients of the 4th stage of COPD. The minimum risk of fractures was diagnosed in the patients of the 2nd stage of COPD. The confident correlations were found between BODE and bone mineral density ($r = -0.71$, $p < 0.005$), as well as confident correlations between BODE and the risk of fractures ($r = -0.54$, $p < 0.05$).

Conclusions. The correlation has been found between BODE index and the risk of fractures.

Key words: COPD, BODE index, risk of fractures, FRAX.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – заболевание с системными проявлениями, среди которых наиболее значимы сердечно-сосудистые эффекты, остеопороз, снижение питательного статуса, дисфункция скелетных мышц, анемия [1]. В связи с этим все большее внимание уделяется не только респираторному статусу, но и отдаленным прогнозам, позволяющим оценить ситуацию в перспективе ближайших лет. Серьезный интерес представляет такой показатель, как риск переломов у больных ХОБЛ.

Особое значение имеют многокомпонентные индексы. Один из них – индекс BODE, включающий оценку индекса массы тела (Body Mass Index – B), ОФВ₁ (obstruction – O), тяжесть одышки (dyspnea – D), результаты 6-минутного теста ходьбы (exercise capacity index – E). Многокомпонентный индекс BODE предложен В. R. Celli в 2004 г. [5], а его преимущества рассмотрены при изучении у больных

ХОБЛ прогноза летальности, риска обострений и госпитализации, оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии [2-4, 9].

Весьма актуально определение значения индекса BODE в сопоставлении с коморбидными состояниями, прежде всего с риском возникновения остеопоротических переломов у больных ХОБЛ, имеющих высокую частоту сопутствующего остеопороза.

Для оценки риска остеопоротических переломов используется инновационная компьютерная программа FRAX, предложенная J. A. Kanis [8]. FRAX позволяет рассчитать 10-летнюю вероятность перелома для шейки бедра и других типичных переломов, связанных с остеопорозом. FRAX включает показатель минеральной плотности кости (МПК) шейки бедра, а также возраст, пол, рост, массу тела и 7 наиболее значимых клинических факторов риска переломов [6-8]. Данная программа не только доступна, но и полезна клиницистам, поскольку

позволяет прогнозировать риск переломов с учетом и без учета МПКТ.

Поскольку и индекс BODE, и FRAX имеют общий критерий (ИМТ), связи между двумя данными интегральными показателями не могут не присутствовать.

Цель исследования: теоретическое определение корреляционных связей между показателем прогноза выживаемости (BODE) у мужчин с ХОБЛ и риском возникновения у них остеопоротических переломов, оцененных по МПКТ и интегральному показателю FRAX.

Материалы и методы

Обследовано 125 больных (48 больных ХОБЛ 2-й стадии, 61 больной ХОБЛ 3-й стадии, 16 больных ХОБЛ 4-й стадии). Исследуемую группу составляли мужчины, средний возраст $61,2 \pm 5,7$ года, имеющие длительный стаж курения [индекс курильщика 240 и пачек/лет 40 (30-47)]. Исследование одобрено этическим комитетом Республиканской больницы им. В. А. Баранова.

При постановке диагноза ХОБЛ руководствовались классификацией глобальной стратегии его диагностики, лечения и профилактики (Global Initiative for chronic obstructive lung disease – Gold 2009 г). Критерии включения в исследование: больные с достоверным диагнозом ХОБЛ 2-4-й стадий (согласно критериям GOLD 2009). Критерии исключения: возраст моложе 40 лет, онкологические заболевания, островоспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани. Из исследования были исключены лица, получавшие в качестве базисной терапии системные глюкокортикоиды и имевшие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на метаболизм костной ткани. Исследовали выборочную совокупность за 10-летний период.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на многомодульной установке типа MasterLab/Jaeger. Газообмен оценивали с помощью комплекса EasyBlood (Gas/Medica), а также пульсоксиметров.

Исследование ФВД включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии – измерение функциональной остаточной емкости (FRC), определение жизненной емкости легких (VC), общей

емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV), исследования диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему (DL_{CO}/V_A). Также исследовали газообмен (PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2), толерантность к нагрузке (6MWD, м), степень одышки (шкала MRC).

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника в прямой проекции и проксимального отдела бедренной кости (шейка, область Варда, большой вертел) проводили с использованием метода рентгеновской абсорбциометрии на денситометре Lunar DPX-NT. МПКТ выражали в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы (Т-критерий). Остеопению диагностировали при значениях Т-критерия от -1 до -2,5 SD, остеопороз – при SD менее -2,5.

При оценке коморбидности использовали индекс Charlson.

У больных исследуемой группы определяли индекс BODE (в баллах). Для вычисления BODE использовали такие показатели, как индекс массы тела (Body Mass Index – B), ОФВ₁ (obstruction – O), тяжесть одышки (dyspnea – D), результаты 6-минутного теста ходьбы (exercise capacity index – E) (табл. 1).

Десятилетний риск остеопоротических переломов оценивали с помощью компьютерной программы FRAX. У всех пациентов оценивали факторы риска остеопороза, включенные в методику оценки десятилетнего риска остеопоротических переломов (FRAX, 2008 г.): возраст, пол, предшествующие переломы; перелом бедренной кости у родителей; курение, злоупотребление алкоголем; прием стероидов, ревматоидный артрит. Для расчета риска по методике FRAX использовали Т-критерий по шейке бедренной кости.

Результаты исследования обрабатывали с помощью комплекса программ Microsoft Office Excel 2003 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Перед проведением статистического анализа количественные признаки проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нормально распределенных признаков выявляли средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$, где М – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение), для признаков, распределенных отлично от нормального, – медиану и интерквартильный размах (А (L – Н), где А – ме-

Таблица 1. Индекс BODE

Table 1. BODE index.

Показатель	Число баллов			
	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % от должного	> 65	50-65	35-49	< 35
Одышка (по шкале MRC, баллы)	0-1	2	3	4
Тест 6-мин ходьбы, м	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
ИМТ, кг/м ²	> 21	≤ 21		

диана, L – нижний квартиль, H – верхний квартиль). Статистический анализ выполняли с использованием непараметрических методов – сравнение с помощью методов ANOVA Краскела – Уоллиса (для 3 независимых групп и более), Манна – Уитни (для 2 независимых групп), Вилкоксона (для 2 зависимых групп), анализ корреляции методом Спирмена (О. Ю. Реброва, 2002).

Результаты

Индекс BODE является интегральным показателем для оценки состояния больных ХОБЛ. У больных ХОБЛ 2-й стадии показатели индекса BODE составили $2,23 \pm 0,88$, при 3-й стадии – $5,05 \pm 1,19$, при 4-й стадии – $7,0 \pm 1,0$ (табл. 2). Таким образом, максимальный уровень индекса BODE отмечен при 4-й стадии ХОБЛ.

При исследовании индекса коморбидности Charlson не обнаружено достоверных отличий между больными ХОБЛ 2 – 4-й стадий ($p > 0,05$), однако значения Charlson во всех группах превышали 3 балла (табл. 2), что является прогностически неблагоприятным фактором.

При более подробном анализе одного из значимых коморбидных состояний ХОБЛ, а именно остеопороза, были определены риски основных переломов, а также риски перелома бедра. Выявлено, что минимальный риск основных переломов

наблюдался у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии – 3,88 (2,3-5,2). У больных ХОБЛ 3-й стадии риск основных переломов составлял 6,6 (3,8-8,9). У пациентов с ХОБЛ 4-й стадии риск основных переломов – 7,4 (5,0-11,0). Абсолютный риск перелома шейки бедра был минимальным у больных ХОБЛ 2-й стадии – 0,8 (0,4-2,0). Обнаружено возрастание риска перелома бедра у больных ХОБЛ 3-й стадии – 2,5 (1,0-5,5), 4-й стадии – 4,3 (1,4-8,2) (табл. 3). Значения МПКТ были снижены у больных ХОБЛ 3-й и 4-й стадий.

При исследовании корреляционных связей между МПКТ и индексом BODE установлены достоверные корреляционные связи BODE с МПКТ (обратная связь средней силы $r = -0,52$, $p < 0,05$ для МПК шейки бедренной кости, обратная связь средней силы $r = -0,71$, $p < 0,005$ для МПК бедра в целом).

Установлены достоверные корреляционные связи BODE и риска основных переломов (прямая связь средней силы $r = 0,54$, $p < 0,05$), а также BODE и риска перелома бедра (прямая связь средней силы $r = 0,48$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Выводы

1. В ходе исследования установлено, что максимальный уровень индекса BODE наблюдался у больных 4-й стадии ХОБЛ.

Таблица 2. Индексы BODE и Charlson исследуемой группы

Table 2. Indices BODE and Charlson of the group enrolled into the study

Индекс	ХОБЛ, 2-я стадия	ХОБЛ, 3-я стадия	ХОБЛ, 4-я стадия
Индекс BODE (баллы)	$2,23 \pm 0,88$	$5,05 \pm 1,19^*$	$7,0 \pm 1,0^*$
Индекс коморбидности Charlson (баллы)	$4,12 \pm 1,43$	$4,75 \pm 1,79$	$4,57 \pm 1,60$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3. Риск переломов и МПКТ у больных ХОБЛ

Table 3. The risk of fractures and bone mineral density in COPD patients

Стадия ХОБЛ	Риск перелома шейки бедра	Риск основных переломов	МПКТ бедра (г/см ²)
2-я	0,8 (0,4-2,0)	3,88 (2,3-5,2)	$1,04 \pm 0,16$
3-я	2,5 (1,0-5,5)**	6,6 (3,8-8,9)**	$0,96 \pm 0,15^*$
4-я	4,3 (1,4-8,2)	7,4 (5,0-11,0)	$0,83 \pm 0,15$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Таблица 4. Корреляционные связи у больных ХОБЛ

Table 4. Correlations in COPD patients

Показатели МПКТ и риска переломов	Индекс BODE	
	r	p
МПК шейки бедренной кости	-0,52	$< 0,05$
МПК бедра в целом	-0,71	$< 0,005$
Риск основных переломов	0,54	$< 0,05$
Риск перелома бедра	0,48	$< 0,05$

2. При изучении индекса коморбидности Charlson не выявлено достоверных отличий между больными ХОБЛ 2 – 4-й стадий ($p > 0,05$).

3. Риск перелома бедра возрастает у больных ХОБЛ 3-й и 4-й стадий.

4. Установлены достоверные корреляционные связи индекса BODE с МПКТ бедра, а также достоверные корреляции значения десятилетнего риска остеопоротических переломов, оцененного по методике FRAX, с индексом BODE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.
2. Ребров А. П., Кароли Н. А. Индекс BODE как неблагоприятный прогностический фактор при хронической обструктивной болезни легких (по результатам проспективного динамического наблюдения) // Терапевт. архив. – 2007. – № 3. – С. 11-14.
3. Санжаровская М. С. Индекс BODE как критерий эффективности терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких III- IV степеней тяжести: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007 г.
4. Biscione G. L., Mugnaini L., Pasqua F. et al. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 630-636.
5. Celli B. R., Cote C. G., Marin J. M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1005-1012.
6. Kanis J. A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis // Osteoporosis Int. – 2002. – Vol. 3. – P. 527-536.
7. Kanis J. A., Gluer C. C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11. – P. 192-202.
8. Kanis J. A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporosis Int. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 385-397.
9. Puhan M. A., Garcia-Aymerich J., Frey M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index // Lancet. – 2009. – Vol. 374 (9691). – P. 704-711.

REFERENCES

1. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a system disorder. *Pulmonologiya*, 2007, no. 2, pp. 104-116. (In Russ.)
2. Rebrov A.P., Karoli N.A. BODE index as an unfavorable prognostic factor in chronic obstructive pulmonary disease (upon the results of prospective dynamic follow up). *Tерапевт. Архив*, 2007, no. 3, pp. 11-14. (In Russ.)

3. Sanzharovskaya M.S. *Индекс BODE как критерий эффективности терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких III- IV степеней тяжести*. Diss. kand. med. nauk. [BODE index as efficiency criterion of the therapy of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease of the 3rd -4th stage. Cand. Diss.]. Tomsk, 2007.
4. Biscione G.L., Mugnaini L., Pasqua F. et al. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, no. 4, pp. 630-636.
5. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, pp. 1005-1012.
6. Kanis J. A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 2002, vol. 3, pp. 527-536.
7. Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.*, 2000, vol. 11, pp. 192-202.
8. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.*, 2008, vol. 19, no. 4, pp. 385-397.
9. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*, 2009, vol. 374 (9691), pp. 704-711.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кочетова Екатерина Викторовна

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры

госпитальной терапии Медицинского института ПГУ.
185910, г. Петрозаводск, просп. Ленина, д. 33.

Тел.: 8 (8142) 76-44-45.
E-mail: 67011@mail.ru

Поступила 16.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Ekaterina V. Kochetova

Petrozavodsk State University,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Hospital
Therapy Department of Medical Institute of PSU.

33, Lenina Ave., Petrazavodsk, 185910.

Phone: +7 (8142) 76-44-45.

E-mail: 67011@mail.ru

Submitted on 16.02.2016

НОВАЯ МЕТОДИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ИНЦИДЕНТНОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

С. Н. ШУГАЕВА¹, Е. Д. САВИЛОВ^{1,2}

¹ТБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Предложена новая методика расчета интенсивного показателя осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации. На примере анализа сплошной выборки случаев осложнений противотуберкулезной вакцинации ($n = 110$) в Иркутской области за 2005-2014 гг. показаны преимущества предлагаемого метода по сравнению с существующими методическими подходами.

Ключевые слова: противотуберкулезная вакцинация, осложнение, эпидемиологический показатель.

NEW METHOD OF EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF THE INCIDENCE OF COMPLICATIONS AFTER ANTI-TUBERCULOSIS VACCINATION

S. N. SHUGAEVA¹, E. D. SAVILOV^{1,2}

¹Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Training, Irkutsk, Russia

²Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

The article offers a new method for calculation of incidence of complications after primary anti-tuberculosis vaccination. Using the example of analysis of continuous sampling of complications after anti-tuberculosis vaccination ($n = 110$) in Irkutsk Region in 2005-2014 the article shows the advantage of the offered method compared to the existing ones.

Key words: anti-tuberculosis vaccinations, complications, epidemiological rates.

Неотъемлемой составляющей системы профилактики туберкулеза у детей в нашей стране, как и во многих странах мира с высокой распространенностью туберкулеза, является массовая иммунизация в первые дни жизни ребенка. Вакцинопрофилактика этого инфекционного заболевания основана на применении одной из старейших вакцин современности – вакцины БЦЖ [2, 3]. Применение вакцины, содержащей живые микобактерии штамма БЦЖ, неизбежно связано с развитием поствакцинальных осложнений, тщательный мониторинг которых в Российской Федерации входит в систему эпидемиологического надзора.

Тем не менее, несмотря на несомненную актуальность учета осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации (ОППВ), вплоть до настоящего времени отсутствует единый аналитический подход к оценке ОППВ. В отечественных работах используются две нижеследующие методики расчета показателей поствакцинальных осложнений.

При оценке общероссийских данных расчет чаще производится по годовому количеству зарегистрированных случаев осложнений вакцинации (или отдельных их видов) в пересчете на 100 тыс. совокупного детского населения (от 0 до 14 лет) [1, 6, 9]. При таком статистическом способе формирования изучаемого показателя его значения занижаются за счет включения значительной численности не участвующих в процессе вакцинации возрастных групп детского населения (в подавляющем

большинстве случаев прививаются дети в периоде новорожденности). Затрудняется интерпретация данных также за счет особенностей регистрации ОППВ: согласно существующему регламенту поствакцинальные осложнения выявляются в течение последующих двух лет после проведенной иммунизации, при этом донесения о случаях осложнений могут поступать в центры мониторинга и в более поздние сроки [7].

Следовательно, рассматриваемый показатель формируют данные числа осложнений, выявленных в анализируемом и двух предшествующих ему годах, т. е. без строгого учета временных характеристик оцениваемого эпидемиологического явления.

Другой принятый вариант статистической оценки ОППВ заключается в расчете показателя по годовому количеству зарегистрированных случаев осложнений вакцинации (или отдельных их видов) в пересчете на 100 тыс. привитых детей за анализируемый период (год) [1, 4, 8]. Этот способ статистической обработки исключает деформацию показателя из-за включения незаинтересованного контингента, тем не менее сохраняя дефекты сопоставления разновременных данных (промежутка установления диагноза ОППВ и численности привитых детей).

Выявленные особенности статистического учета и отсутствие единой общероссийской методики оценки рассматриваемого показателя не позволяют проводить сравнительный анализ общероссийских

и региональных показателей и в полной мере оценивать территориально-временные характеристики инцидентности ОППВ.

Цель: обоснование новой методики оценки показателя ОППВ для оптимизации статистического учета распространенности данного явления и, соответственно, усиления системы эпидемиологического контроля.

Материалы и методы

По материалам Управления Роспотребнадзора по Иркутской области проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование случаев ОППВ на территории области за 2005-2014 гг. Проанализирована медицинская документация: «Акт исследования осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной» (*n* = 110, сплошная выборка); выкопировка данных отчетов фтизиатрической службы о численности вакцинированных детей за исследуемый период.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS Statistic-17, Microsoft Excel в составе Windows 2007 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [5, 10]. Приведены медиана распределения (‰_{0000}) и уравнение регрессии. Ежегодный темп прироста показателя оценен по цепному основанию. Многолетний темп прироста ($T_{\text{пр}}$) при анализе линейной тенденции рассчитан по выровненным данным. Проверка трендовых моделей на соответствие исходным данным проведена с использованием коэффициента достоверности аппроксимации (R^2), при его значениях в диапазоне 0,8-1,0 степень соответствия модели расценена как приемлемая [10].

Результаты и исследования

Принимая во внимание погрешности упомянутых во введении способов расчета показателя ОППВ, предложена новая методика оценки данного эпидемиологического явления путем расчета интенсивного показателя ОППВ (названного показателем инцидентности ОППВ) исходя из численности вак-

цинированных в данном году и имевших ОППВ детей и общего числа подвергнутого вакцинации населения в данном году по следующей формуле:

$$\frac{\text{Численность привитых в данном году детей, имевших ОППВ}}{\text{Численность привитых в данном году детей}} \times 100\,000$$

Предложенная методика предполагает формирование показателя путем сопоставления единых временных характеристик ОППВ (отношение числа привитых в данном году детей, имевших ОППВ, к общему числу привитых в данном году детей на рассматриваемой территории) в однородной когорте населения, в которой данное явление распространено. Особенностью данного метода учета ОППВ является возможность полной количественной оценки всех случаев инцидентности по прошествии двух последующих лет, что обусловлено регламентированными сроками установления диагноза ОППВ. До этого момента следует рассчитывать приближенное значение показателя. В эпидемиологии подобная практика имеет место и при других схожих ситуациях в случае разновременной характеристики оценки показателя и регистрации явления. Например: при учете заболеваемости перинатальной ВИЧ-инфекцией (диагноз устанавливается в течение первых 18 месяцев жизни) полная коррекция фактических данных и расчет показателя производится ретроспективно с шагом в два года, а до этого – публикуются предварительные данные.

Для проверки предложенного метода статистической оценки проведен сопоставительный анализ многолетней динамики показателей ОППВ при разных методиках расчета: предлагаемый вариант условно обозначен «новая методика», расчет количества ОППВ на 100 тыс. совокупного детского населения – «первая контрольная методика» и расчет количества ОППВ на 100 тыс. привитых детей – «вторая контрольная методика» (табл.).

Согласно данным, представленным в таблице, инцидентность ОППВ на территории Иркутской

Таблица. Многолетняя динамика инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации в Иркутской области за анализируемый период

Table. Long-term changes in the incidence of anti-tuberculosis vaccination omplications in Irkutsk Region over the analyzed period

Методика расчета показателя	Инцидентность ОППВ, Ме [ДИ _{0,95}]	Уравнение регрессии / R ²	Темп прироста, %
Новая	37,4 [13,2–49,8]	-5,52x+61,11 / 0,87	-17,9
Первая контрольная	2,9 [1,5–4,2]	-0,43x+5,37 / 0,76	-15,9
Вторая контрольная	32,6 [19,5–53,4]	-5,74x+68,49 / 0,79	-17,5

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий Ме инцидентности ОППВ между первой контрольной и остальными методиками.

области имеет устойчивый линейный нисходящий тренд, демонстрирующий выраженный отрицательный темп прироста показателя, сопоставимый при всех анализируемых способах обработки данных.

Вместе с этим выявлен значительный диапазон уровня показателей осложнений при учете числа вакцинированных детей (новая и вторая контрольная методики расчета) и совокупного детского населения (первая контрольная методика), что подтверждается более чем десятикратным статистически значимым снижением медианного значения инцидентности ОППВ при расчете на все детское население области. Следовательно, данный подход не может быть использован в сравнительных эпидемиологических исследованиях.

Значения показателей при новой и второй контрольной методиках расчета имеют сопоставимый количественный уровень, но предложенный метод статистического учета демонстрирует более корректное формирование показателя, проявляющееся самым высоким уровнем коэффициента аппроксимации трендовой модели ($R^2 = 0,87$) по сравнению с аналогичным коэффициентом при второй контрольной методике расчета ($R^2 = 0,79$).

Еще одним эпидемиологическим доказательством преимущества предлагаемой методики оценки ОВВП служит стабильное состояние этого показателя в его многолетней динамике, что не характерно для существующего ныне метода (рис.). Так, максимальный абсолютный прирост инцидентности (по модулю) по предложенной методике составил 31,6% (2011-2012 гг.), а с использованием сравниваемого метода – 89,8% (2012-2013 гг.).

Выявленные расхождения объясняются тем, что предложенная оценка исключает субъективные и объективные причины деформации показателя (длительность диагностического этапа, несвоевременность предоставляемой информации и т. д.), выявляя при заданных параметрах истинный уровень распространенности ОППВ и облегчая эпидемиологическую оценку данного явления.

Заключение

Предложенная методика статистического учета осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации позволяет нивелировать погрешности ранее использовавшихся способов расчета показателя инцидентности и может быть использована в системе эпидемиологического надзора. Использование методологии рассмотренного расчета возможно при формировании сходных показателей и в других областях эпидемиологического мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. и др. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // Пробл. туб. – 2007. – Т. 84, № 1. – С. 9-12.
2. Аксенова В. А., Леви Д. Т. Туберкулез у детей и подростков // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2012. – № 1 (44). – С. 22-27.
3. Корецкая Н. М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 1 (67). – С. 3-8.
4. Лямина Е. Л., Рогожина Н. А., Грызунова В. Н., Рогожин А. Ю. Осложнения первичной БЦЖ-вакцинации в современных условиях // Здоровье и образование в XXI в. – 2008. – Т. 10, № 11. – С. 460.
5. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н., Заруднев Е. А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011.

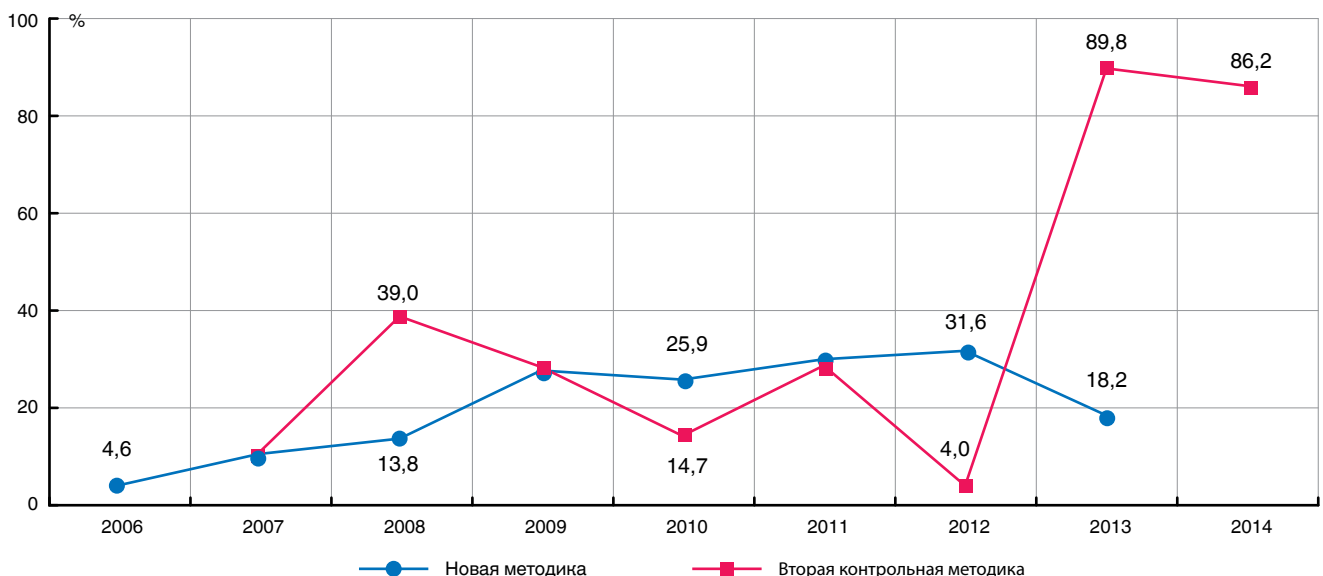


Рис. Динамика темпа прироста показателя ОППВ по цепному основанию при новой и второй контрольной методиках расчета (% , модуль числа)

Fig. The changes in increase rate of complications after anti-tuberculosis vaccination as per chain ratio in case of the new calculation method and second control one (% , number module)

6. Севастьянова Т. А., Гордина А. В., Стерликов С. А., Аксенова В. А. Полнота регистрации больных с осложненным течением вакцинации БЦЖ в различных субъектах Российской Федерации // *Туб.* – 2013. – Т. 90, № 6. – С. 78-80.
7. Севастьянова Т. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Аксенова В. А. Анализ причин осложнений после вакцинации БЦЖ // *Туб. и болезни легких.* – 2013. – Т. 90, № 6. – С. 80-81.
8. Хохолов Ю. А., Озерковский Н. А., Снегирева И. И. и др. Оститы у детей после вакцинации против туберкулеза // *Рос. мед. журнал.* – 2012. – № 6. – С. 17-20.
9. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М., 2014.
10. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass. – 2014.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Mushkin A.Yu., Kovalenko K.N. et al. BCG-ostitis in children: epidemiological rates of some regions of Russia. *Probl. Tub.*, 2007, vol. 84, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T. *Tuberkulez u detei i podrostkov.* [Tuberculosis in children and adolescents]. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lecheniye*, 2012, no. 1 (44), pp. 22-27. (In Russ.)
3. Koretskaya N.M. Current view at BCG vaccination. *Sib. Med. Obozreniye*, 2011, no. 1 (67), pp. 3-8. (In Russ.)
4. Lyamina E.L., Rogozhina N.A., Gryzunova V.N., Rogozhin A.Yu. Complication of primary BCG vaccination in the current situation. *Zdorovye i Obrazovaniye v XXI v.*, 2008, vol. 10, no. 11, pp. 460. (In Russ.)
5. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. *Epidemiologicheskii analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala.* [Epidemiological analysis. Methods for data statistic processing]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2011.
6. Sevastyanova T.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Aksenova V.A. The completeness of registration of patients with complications after BCG vaccination in various regions of the Russian Federation. *Tub.*, 2013, vol. 90, no. 6, pp. 78-80. (In Russ.)
7. Sevastyanova T.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Aksenova V.A. Analysis of reasons of complications after BCG vaccination. *Tub.*, 2013, vol. 90, no. 6, pp. 80-81. (In Russ.)
8. Khokholov Yu.A., Ozerkovskiy N.A., Snegireva I.I. et al. Ostitis in children after anti-tuberculosis vaccination. *Ros. Med. Journal*, 2012, no. 6, pp. 17-20. (In Russ.)
9. Shilova M.V. *Tuberkulez in Russia v 2012-2013 gg.* [Tuberculosis in Russia in 2012-2013]. Moscow, 2014.
10. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass. 2014.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,
664079, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100.

Шугаева Светлана Николаевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза.
Тел.: 8 (9149) 24-34-30.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный
деятель науки РФ, заведующий кафедрой эпидемиологии
и микробиологии.
Тел.: 8 (9148) 75-99-19.
E-mail: savilov47@gmail.com

Поступила 29.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
100, Yubileyny Mikroraion, Irkutsk, Siberian Federal District,
664079*

Svetlana N. Shugaeva

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Tuberculosis Department.
Phone: +7 (9149) 24-34-30.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru*

Evgeny D. Savilov

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Researcher
of Russia, Head of Epidemiology and Microbiology Department.
Phone: +7 (9148) 75-99-19.
E-mail: savilov47@gmail.com.*

Submitted on 29.03.2016

ОСОБЕННОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ

Ж. А. ЛАУШКИНА, В. А. КРАСНОВ

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

Цель исследования: установить особенности проявлений нетуберкулезных заболеваний, повлекших к направлению пациентов в противотуберкулезный стационар.

Материалы и методы: ретроспективный анализ историй болезни 230 больных нетуберкулезными заболеваниями, выявленными во фтизиатрическом стационаре и 123 пациентов с туберкулезом легких.

Результаты. Сходство клинико-рентгенологических проявлений, однократное обнаружение КУМ в мокроте методом микроскопии приводят к гипердиагностике туберкулеза легких у пациентов с саркоидозом, внебольничной пневмонией и злокачественными заболеваниями легких, что является причиной их направления во фтизиатрический стационар.

Ключевые слова: диагностика, туберкулез, саркоидоз, пневмония, злокачественные новообразования, легкие.

SPECIFIC FEATURES OF NON-TUBERCULOUS PULMONARY DISEASES DETECTION IN TB HOSPITALS

Z. A. LAUSHKINA, V. A. KRASNOV

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Goal of the study: to define specific manifestation of non-tuberculous diseases, due to which the patients were referred to a TB hospital.

Materials and methods: retrospective analysis of 230 case histories of those suffering from non-tuberculous diseases detected in TB hospital and 123 pulmonary tuberculosis patients. Clinical and X-ray manifestations of pulmonary tuberculosis were compared to manifestations of the diseases most prevalent in the practice of a TB doctor – community acquired pneumonia, respiratory sarcoidosis, malicious tumors of the lungs.

Results. The similarity of clinical and X-ray manifestations, single positive microscopy for AFB result in over diagnosis of pulmonary tuberculosis in those suffering from sarcoidosis, community-acquired pneumonia and malicious pulmonary diseases and it is the reason why these patients are referred to TB hospital.

Key words: diagnostics, tuberculosis, sarcoidosis, pneumonia, malicious tumors, lungs.

Туберкулез легких имеет ряд клинических и рентгенологических признаков, характерных для других заболеваний легких, вследствие чего входит в дифференциально-диагностический ряд при значительном числе бронхолегочной патологии. В зависимости от клинической формы туберкулеза возникают трудности дифференциальной диагностики с внебольничной пневмонией (ВП), саркоидозом органов дыхания (СОД), онкопатологией легких [1-5].

Цель исследования: установить особенности проявлений нетуберкулезных заболеваний легких (НЗЛ), повлекшие к направлению пациентов в противотуберкулезный стационар.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование серии диагностических случаев (230 больных, последовательно поступавших в противотуберкулезные стационары г. Новосибирска). Критерии включения: неясный диагноз при поступлении или первоначальный диагноз туберкулеза изменен на иной во фтизиатрическом стационаре, после дообследования из этих пациентов сформирована группа с НЗЛ.

Группу сравнения составили 123 больных туберкулезом легких, отобранные методом случайной выборки. Клинические формы туберкулеза представлены инфильтративным – 99 (25,8%), диссеминированным – 18 (4,7%), очаговым туберкулезом – 5 (1,3%) пациентов и туберкулезом легкого – 1 (0,3%) пациент. Изучены особенности клинической картины больных туберкулезом легких и диагностических пациентов, данные рентгенологических и лабораторных методов исследования, отраженные в материалах историй болезни.

Морфологическое подтверждение окончательного диагноза имело место у 64 (27,8%) больных с нетуберкулезными заболеваниями, у 21 (9,1%) пациента в мокроте были выявлены опухолевые клетки.

Статистический анализ результатов проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 19.0. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10), точного теста Фишера (ТТФ), если хотя бы одна из сравниваемых частот была ≤ 5 . В качестве критического уровня достоверности принято значение 0,05.

Результаты исследования

Подавляющее большинство пациентов с нетуберкулезной патологией легких были направлены на госпитализацию в противотуберкулезный стационар после консультации врача-фтизиатра с диагнозами различных форм туберкулеза легких: инфильтративного – 126 (54,8%) и диссеминированного – 66 (28,7%) случаев. Ведущей причиной сомнения в установленном первоначально диагнозе явилось несоответствие проводимой терапии и клинико-рентгенологической динамики процесса.

В результате проведенного комплексного обследования у 230 больных с НЗЛ были установлены следующие заключительные диагнозы: ВП – у 105 (45,7%), СОД – у 35 (15,2%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 12 (5,2%), злокачественные новообразования легких (ЗНЛ) – у 55 (23,9%), идиопатический фиброзирующий альвеолит – у 16 (7%), прочие заболевания – у 7 (3,4%) больных.

На догоспитальном этапе 113 (49,1%) больных получали неспецифическую антибактериальную терапию, среди них только у 58 (51,3%) она была оправдана, так как в итоге им был установлен диагноз ВП, 61 (26,5%) пациент получал неоправданное противотуберкулезное лечение, средний срок – $54,1 \pm 82,8$ дня.

Проведен анализ особенностей клинического течения туберкулеза легких и трех основных нозологий, наиболее часто выявляемых в противотуберкулезных учреждениях г. Новосибирска.

Характер начала заболевания у пациентов представлен в табл. 1.

Острое начало заболевания преимущественно регистрировали у пациентов с пневмонией в сравнении со всеми остальными нозологиями ($p < 0,01$, χ^2 с поправкой Йетса), получена достоверная разница между группами «туберкулез» и «саркоидоз» в пользу туберкулеза ($p = 0,045$, ТТФ).

Постепенное развитие заболевания наблюдалось чаще у пациентов с раком легкого в сравнении с туберкулезом ($p = 0,039$, χ^2) и пневмонией ($p = 0,0005$, χ^2). Получена достоверная разница у больных туберкулезом легких в сравнении с пневмонией ($p = 0,001$, χ^2).

У пациентов с СОД в сравнении с ВП чаще фиксировали постепенное развитие заболевания ($p = 0,029$, χ^2).

Бессимптомное начало заболевания было наиболее характерно для лиц с установленным диагнозом саркоидоза в сравнении со всеми остальными патологическими процессами ($p < 0,05$, χ^2).

Клиническая картина заболевания у пациентов представлена в табл. 2.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют, что проявления интоксикационного синдрома были менее характерны для больных саркоидозом легких в сравнении с остальными анализируемыми заболеваниями ($p < 0,05$, χ^2).

Фебрильная лихорадка являлась отличительной чертой ВП и зафиксирована в 45 (42,9%) наблюдениях (в сравнении с туберкулезом, $p = 0,017$, χ^2) и значительно реже встречалась при ЗНЛ – 7

Таблица 1. Начало заболевания у пациентов с разными заболеваниями

Table 1. Start of the disease in the patients with various diseases

Начало заболевания	ТБ (n = 123)	ВП (n = 105)	ЗНЛ (n = 55)	СОД (n = 35)
Острое, абс. (%)	37 (30,1%)	56 (53,3%)	9 (16,4%)	4 (11,4%)
Постепенное, абс. (%)	56 (45,5%)	23 (21,9%)	35 (63,6%)	15 (42,9%)
Бессимптомное, абс. (%)	30 (24,4%)	26 (24,8%)	11 (20%)	16 (45,7%)

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов с разными заболеваниями

Table 2. Frequency of clinical manifestations in the patients with various diseases

Симптомы	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Кровохарканье	5 (4,1%)	6 (5,7%)	5 (9,1%)	0 (0%)
Субфебрилитет	32 (26%)	21 (20%)	15 (27,3%)	8 (22,9%)
Фебрильная температура	33 (26,8%)	45 (42,9%)	7 (12,7%)	3 (8,6%)
Интоксикационный синдром	80 (65%)	71 (67,6%)	34 (61,8%)	12 (34,3%)
Слабость	71 (57,7%)	64 (61%)	35 (63,6%)	13 (37,1%)
Потливость	30 (24,4%)	34 (32,4%)	13 (23,6%)	9 (25,7%)
Похудение	29 (23,6%)	15 (14,3%)	26 (47,3%)	1 (2,9%)
Снижение аппетита	12 (9,8%)	11 (10,5%)	25 (45,5%)	0 (0%)
Продуктивный кашель	43 (35%)	42 (40%)	17 (30,9%)	5 (14,3%)
Непродуктивный кашель	19 (15,4%)	17 (16,2%)	14 (25,5%)	7 (20%)
Одышка	20 (16,3%)	26 (24,8%)	30 (54,5%)	9 (25,7%)
Боль в груди	25 (20,3%)	30 (28,6%)	16 (29,1%)	3 (8,6%)
Нет жалоб	30 (24,4%)	26 (24,8%)	11 (20%)	16 (45,7%)

(12,7%), $p = 0,001$, (χ^2 с поправкой Йетса) и саркоидозе – 3 (8,6%), $p = 0,001$ (ТТФ).

Потеря массы тела – 26 (47,3%), снижение аппетита – 25 (45,5%), одышка – 30 (54,5%) – были prerогативой пациентов с ЗНЛ в сравнении с другими нозологиями ($p < 0,001$, ТТФ).

Как известно, кашель с отхождением мокроты является характерным симптомом и ВП, и туберкулеза. В данном исследовании этот факт нашел подтверждение ($p = 0,518$, χ^2). По частоте данного признака разницы не получено и у больных с онкопатологией легких ($p = 0,726$, χ^2). Но для пациентов с саркоидозом вышеуказанный симптом не был характерен ($p = 0,033$, χ^2 с поправкой Йетса).

Кашель непродуктивного характера несколько чаще регистрировали у пациентов с ЗНЛ – 14 (25,5%), однако статистической разницы между включенными в анализ нозологиями по данному признаку не получено ($p > 0,05$, χ^2 с поправкой Йетса).

Кровохарканье не зарегистрировано у пациентов с саркоидозом. У больных туберкулезом легких, онкологическими процессами и ВП разницы по частоте наличия кровохарканья не выявлено ($p > 0,05$, χ^2 с поправкой Йетса).

Боль в грудной клетке, связанная с дыханием, может сопровождать различные патологические процессы в легких. Полученные нами результаты свидетельствуют, что наиболее часто вышеуказанный симптом был присущ ЗНЛ, ВП и туберкулезу, без статистической разницы между этими заболеваниями ($p > 0,05$, χ^2). При саркоидозе данный симптом встречался в единичных случаях – 3 (8,6%), без статистической значимости с группой туберкулеза. Различия по этому показателю получены у пациентов с ВП и раком легкого ($p < 0,05$, ТТФ).

В медицине не существует физикальных симптомов, абсолютно патогномоничных для туберкулеза легких. Такие данные, как влажные и сухие хрипы, шум трения плевры, изменение перкуторного звука, могут наблюдаться как при туберкулезе, так и при прочих заболеваниях легких. В то же время аускультация, на наш взгляд, является наиболее субъективным параметром диагностики и полностью зависит от опыта и квалификации врача, проводящего это обследование.

Частота физикальных изменений над легкими у пациентов исследования представлена в табл. 3.

Наличие влажных хрипов, по нашим данным, имеет диагностическое значение только между группами ВП и саркоидоза ($p = 0,013$, ТТФ). В остальных случаях значимых различий не получено. Сухие хрипы чаще выслушивались у пациентов с ЗНЛ в сравнении с остальными заболеваниями ($p < 0,05$, ТТФ).

При анализе гемограммы установлено, что нормальные показатели регистрировали чаще при саркоидозе в сравнении с онкопатологией ($p = 0,001$, χ^2) и пневмонией ($p = 0,024$, χ^2), с туберкулезом достоверной разницы не получено ($p = 0,195$, χ^2).

Характер гематологических нарушений у пациентов представлен в табл. 4.

Среди гематологических нарушений при всех анализируемых заболеваниях лидировала повышенная СОЭ – у 199 (52%).

Наиболее часто изменения со стороны картины крови фиксировали у пациентов с онкопатологией легких – повышенная СОЭ в сравнении с туберкулезом ($p = 0,0019$, χ^2), саркоидозом ($p = 0,0012$, χ^2), пневмонией ($p = 0,0048$, χ^2), лейкоцитоз – в сравнении с туберкулезом ($p = 0,010$, χ^2), с саркоидозом ($p = 0,005$, ТТФ), с пневмонией получена только тенденция ($p = 0,063$, χ^2). Нейтрофильный сдвиг

Таблица 3. Частота физикальных изменений у пациентов

Table 3. Frequency of physical changes in the patients

Признак	Все	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Хрипы влажные	60 (15,7%)	19 (15,4%)	25 (23,8%)	8 (14,5%)	1 (2,9%)
Хрипы сухие	37 (9,7%)	7 (5,7%)	13 (12,4%)	9 (16,4%)	4 (11,4%)
Норма	272 (71%)	93 (75,6%)	64 (61%)	36 (65,5%)	30 (85,7%)

Таблица 4. Частота и характер гематологических нарушений у пациентов

Table 4. Frequency and pattern of hematological disorders in the patients

Признак	ТБ	ВП	ЗНЛ	СОД
Лейкоцитоз	23 (18,7%)	24 (22,9%)	21 (38,2%)	3 (8,6%)
Повышение СОЭ	60 (48,8%)	54 (51,4%)	42 (76,4%)	13 (37,1%)
Нейтрофилез	26 (21,1%)	19 (18,1%)	13 (23,6%)	3 (8,6%)
Лимфопения	22 (17,9%)	12 (11,4%)	18 (32,7%)	4 (11,4%)
Лимфоцитоз	36 (29,3%)	23 (21,9%)	9 (16,4%)	3 (8,6%)
Моноцитоз	4 (3,3%)	18 (17,1%)	11 (20%)	0 (0%)
Эозинофилия	8 (6,5%)	14 (13,3%)	9 (16,4%)	4 (11,4%)
Анемия	12 (9,8%)	9 (8,6%)	7 (12,7%)	0 (0%)
Норма	46 (37,4%)	30 (28,6%)	8 (14,5%)	18 (51,4%)

формулы выявлялся без статистической разницы во всех анализируемых группах ($p > 0,05$, χ^2).

У пациентов с саркоидозом легких не выявлено анемии, по остальным заболеваниям разницы в частоте наличия анемии не получено ($p > 0,05$, χ^2).

Определение микобактерий туберкулеза в мокроте, промывных водах бронхов, в плевральном экссудате является ключевым методом диагностики легочного туберкулеза.

Среди больных туберкулезом бактериовыделение установлено у 63 (51,2%) человек.

Однократно обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в мокроте у пациентов с пневмонией – в 7 (6,7%) случаях, ЗНЛ – в 3 (5,5%) случаях и в единственном случае – СОД на амбулаторном этапе.

При рентгенологическом обследовании пациентов когорты наблюдения преобладал синдром легочного затемнения. Вполне прогнозируемо, что данный синдром наиболее часто регистрировался в группах пациентов с туберкулезом легких, ВП и раком легкого – 95 (77,2%), 75 (71,4%), 41 (74,5%) наблюдений соответственно, без статистической разницы ($p > 0,05$, χ^2).

Среди пациентов с саркоидозом легких синдром легочного затемнения выявлен в единственном (2,9%) случае ($p < 0,01$, ТТФ).

Среди всех инфильтративных изменений наиболее часто регистрировался облаковидный тип инфильтрата – 89 (39,2%) случаев, закономерно чаще встречался у больных туберкулезом и пневмонией – 50 (40,7%) и 34 (32,4%) соответственно ($p > 0,05$, χ^2).

Округлый тип инфильтрата был характерен для пациентов с раком легкого [27 (49,1%)] в сравнении с туберкулезом легких [25 (20,3%), $p = 0,0008$, χ^2] и пневмонией [21 (20%) случаев, $p = 0,0010$, χ^2].

При сходстве рентгенологической картины туберкулеза, пневмонии и рака легкого диагностами нередко придается решающее значение предпочтительной локализации патологического процесса по сегментам.

Туберкулезные изменения локализовались в 1, 2 либо 6-м сегментах легкого в 94 (76,4%) случаях. У 17 (41,5%) больных раком легкого процесс локализовался в вышеуказанных сегментах ($p = 0,0005$, χ^2 в сравнении с туберкулезом). У пациентов с ВП локализация патологического очага в 1, 2 или 6-м сегментах легкого зарегистрирована у 46 (43,8%) больных ($p = 0,0005$, χ^2 в сравнении с туберкулезом).

Наклонность к распаду легочной ткани является характерной чертой туберкулезного процесса и выявлена в нашем исследовании в 83 (67,5%) случаях туберкулеза. Рентгенологически, кроме туберкулеза, и рак легкого, и пневмония могут проявляться синдромом кольцевидной тени или полости в легком. Деструктивные изменения в легком возможны при периферическом раке легкого вследствие некроза опухолевой ткани.

Среди пациентов с пневмонией и раком легких деструкция легочной ткани встречалась значительно реже – 20 (19%), $p = 0,0008$, χ^2 , 12 (21,8%), $p = 0,0008$, χ^2 случаев соответственно. Деструктивные изменения легочной ткани выявлены в единственном случае саркоидоза (2,9%).

У 3 (5,5%) пациентов с онкопатологией легких регистрировали изолированный плевральный выпот, и в результате диагностических мероприятий им был установлен диагноз мезотелиомы плевры.

Заключение

Проведенный анализ выявил некоторые особенности клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений четырех основных нозологий, наиболее часто встречающихся в практике врача-фтизиатра.

Для пациентов с туберкулезом со стороны клинических проявлений статистически значимых характерных особенностей не выявлено. При рентгенологическом исследовании в группе туберкулеза преобладал синдром легочного затемнения, среди всех инфильтратов лидировал облаковидный тип инфильтрата. Установлено, что рентгенологически определяемая локализация патологического процесса в 1 и/или 2, 6-м сегментах легкого чаще встречалась при туберкулезе.

Для больных саркоидозом легких, выявленным во фтизиатрическом стационаре, были характерны скудные клинические проявления и низкие признаки лабораторной активности воспалительного процесса.

Определено, что у больных ВП, выявленной в противотуберкулезном стационаре, основными клиническими проявлениями воспалительного процесса в легких являются жалобы на лихорадку и кашель с мокротой, а также неспецифические жалобы на недомогание, общую слабость. Острая манифестация заболевания была характерна для ВП в сравнении со всеми остальными нозологиями. У пациентов с ВП на рентгенограмме органов грудной клетки чаще регистрировался облаковидный инфильтрат, как и у больных туберкулезом.

Однако в 24,8% случаев было бессимптомное течение заболевания, которое выявлено при периодическом осмотре. Торпидное течение пневмонии затрудняет диагностический процесс, тем более что у 23% больных не отмечено изменений картины периферической крови, а у 63,4% – аускультативных проявлений.

Полученные данные свидетельствуют, что для пациентов с онкопатологией легких присущи клинические проявления в виде потери массы тела, снижения аппетита, одышки, постепенного развития заболевания. Наиболее часто гематологические изменения фиксировались у пациентов с ЗНЛ – повышенная СОЭ в сравнении с туберкулезом, саркоидозом, пневмонией, лейкоцитоз – в сравнении

с туберкулезом, саркоидозом. Для больных раком легкого был свойственен округлый тип инфильтрата при рентгенологическом исследовании.

Сходство клинико-рентгенологических проявлений заболеваний легких, частое отсутствие изменений показателей периферической крови, аускультативной картины, однократное обнаружение КУМ в мокроте методом микроскопии приводят к гипердиагностике туберкулеза легких у пациентов с саркоидозом, ВП, ЗНЛ, что и является причиной их направления во фтизиатрический стационар.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривонос П. С., Крыжановский В. Л. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и пневмоний в амбулаторных условиях // Мед. панорама. – 2010. – № 12. – С. 39–40.
2. Мусатова Н. В., Кузьмина Н. В. Диагностика и дифференциальная диагностика милиарного туберкулеза легких // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 98–101.
3. Черняев А. Л. Диагностические ошибки в пульмонологии // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 5–11.
4. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – № 183. – P. 573–581.
5. Bhatt M., Kant S., Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer // South Asian J. Cancer. – 2012. – Vol. 48. – P. 36–42.

REFERENCES

1. Krivonos P.S., Kryzhanovskiy V.L. Differential diagnostics of pulmonary tuberculosis and pneumonia on the out-patient basis. *Med. Panorama*, 2010, no. 12, pp. 39–40. (In Russ.)
2. Musatova N.V., Kuzmina N.V. Diagnostic and differential diagnostics of milary pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2008, no. 3, pp. 98–101. (In Russ.)
3. Chernyaev A.L. Diagnostic errors in pulmonology. *Pulmonologiya*, 2005, no. 3, pp. 5–11. (In Russ.)
4. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, no. 183, pp. 573–581.

5. Bhatt M., Kant S., Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer. *South Asian J. Cancer*, 2012, vol. 48, pp. 36–42.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81-А.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25; 8 (383) 203-78-25.

Лаушкина Жанна Александровна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.
E-mail: zlaosh@list.ru

Краснов Владимир Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач
РФ, директор.

Поступила 17.11.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry
of Health,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-78-25; +7 (383) 203-78-25.

Zhanna A. Laushkina
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher.
E-mail: zlaosh@list.ru

Vladimir A. Krasnov
Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor
of Russia, Director.

Submitted on 17.11.2015

СОСТАВ БОЛЬНЫХ, НАПРАВЛЯЕМЫХ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА

Р. Ш. ВАЛИЕВ¹, А. Р. ВАЛИЕВ², Н. Р. ЗАКИРОВА¹

¹ТБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Казань

²ТАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РТ, г. Казань

Цель исследования: изучить состав больных, направляемых с подозрением на туберкулез в дифференциально-диагностическое отделение противотуберкулезного диспансера.

Материалы и методы. Проанализированы медицинские документы 990 больных, госпитализированных в 2012-2014 гг. с подозрением на туберкулез в диагностическое отделение противотуберкулезного диспансера.

Результаты. У 506 (51,1%) больных из 990 диагноз активного туберкулеза был исключен. Среди этих больных в 29,4% случаев была пневмония или другие воспалительные заболевания, в 18,9% – посттуберкулезные изменения, в 12,7% – рак легких, в 6,5% – саркоидоз органов дыхания. Проанализированы сроки диагностики для каждой нозологии без применения инвазивных методов получения диагностического материала.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика, туберкулез, саркоидоз, рак легкого, пневмония, противотуберкулезный диспансер.

THE STRUCTURE OF PATIENTS REFERRED TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC DEPARTMENT OF TB DISPENSARY

R. SH. VALIEV¹, A. R. VALIEV², N. R. ZAKIROVA¹

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

²Republican Clinical TB Dispensary, Kazan, Russia

Goal of the study: to investigate the structure of patients referred with the suspicion of tuberculosis to the differential diagnostics department of TB dispensary.

Materials and methods. The analysis included investigation of medical documents of 990 patients admitted to the hospital in 2012-2014 with the suspicion of tuberculosis to the diagnostic department of TB dispensary.

Results. No active tuberculosis had been confirmed in 506 (51.1%) patients out of 990. Out of those patients 29.4% of cases had pneumonia or other inflammatory disease, in 18.9% – post-tuberculous changes, 12.7% – lung cancer, 6.5% – respiratory tuberculosis. The time of diagnosis for each nosology without invasive methods of sample obtaining was analyzed.

Key words: differential diagnostics, tuberculosis, sarcoidosis, lung cancer, pneumonia, TB dispensary.

В условиях экономической нестабильности большое значение приобретает рациональное использование финансовых средств, выделяемых на оказание противотуберкулезной помощи, в том числе на стационарное лечение. Ранее мы уже рассматривали этот вопрос и сформулировали показания к дифференцированному подходу при стационарном лечении больных активным туберкулезом с различной распространенностью деструктивных изменений в легких, позволяющему оптимизировать расходы [2]. В связи с недостаточной эффективностью лечебно-диагностических мероприятий в общей лечебной сети довольно часто в диагностические отделения противотуберкулезных диспансеров (ПТД) госпитализируются больные с подозрением на туберкулез, у которых устанавливается нетуберкулезная этиология заболевания при проведении дифференциальной диагностики [4]. Необходимо указать, что направление сложных диагностических больных из общей лечебной сети не в пульмонологические, а во фтизиатрические учрежде-

ния, возможно, свидетельствует о недостаточном доверии пульмонологом или является следствием выполнения приказа МЗ № 932 «12. Для проведения дополнительных обследований... в ПТД в 3-дневный срок направляются больные, у которых выявлены следующие симптомы при лучевой диагностике органов грудной клетки: очаговые тени, ограниченные затемнения легочной ткани (участки инфильтрации), округлые и полостные образования, диссеминация, расширение тени средостения и корней легких, плевральный выпот, распространенный и ограниченный фиброз и другие изменения».

В части случаев это неэффективно леченные больные с внебольничной пневмонией [1, 3]. С точки зрения формирования образовательных программ для врачей общей лечебной сети и поиска путей оптимизации диагностического процесса актуально исследование контингента пациентов, поступающих в диагностические отделения ПТД, и сроков установления им правильного диагноза.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 990 больных в возрасте 18-84 лет, госпитализированных в дифференциально-диагностическое отделение Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера МЗ Республики Татарстан (РКПТД) в 2012-2014 гг. с подозрением на активный туберкулез. В отделение поступают больные без бактериовыделения с клинико-рентгенологической картиной, похожей на туберкулез, из ПТД или переводятся из общесоматических стационаров.

Проведена статистическая обработка материалов с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Анализ показал, что из 990 больных диагноз активного туберкулеза подтвержден у 484 пациентов, при этом за 3 года их доля не менялась и составила 48,9-56,4% от поступивших за год. Все они прошли обследование и лечение в соответствии с общепринятыми методами. После подтверждения диагноза активного туберкулеза легких эти пациенты переводились для лечения в другие подразделения РКПТД или по месту жительства.

506 (51,1%) больных из 990 выписаны с другими диагнозами. Наибольшее число из них – 164 (32,4%) из 506 – составили пациенты, у которых после проведения углубленного клинико-рентгенолабораторного обследования, включавшего рентгенокомпьютерную томографию (РКТ), бактериологическое, бронхологическое обследования, диагноз активного туберкулеза или другого заболевания не установлен, им потребовался перевод в другие лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) для гистологической верификации нетуберкулезного заболевания. Обращает на себя внимание увеличение доли таких пациентов с 11,7% в 2012 г. до 20,2% в 2014 г. ($p < 0,05$), что свидетельствует о стремлении врачей РКПТД установить диагноз по требованиям доказательной медицины. С другой стороны, перевод в другие ЛПУ при наличии отделения торакальной хирургии в РКПТД свидетельствует о недостаточной квалификации хирургов по проведению видеоторакоскопических операций как наименее травматичных в целях получения резекционного материала для микробиологического и патоморфологического исследований.

Следующая по частоте группа – 149 (29,4%) из 506 больных, у которых в процессе дифференциальной диагностики был установлен диагноз пневмонии или других неспецифических воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, их доля за 3 года увеличилась с 11,7 до 17,1% среди госпитализированных за год. Они были выписаны из РКПТД не только после установления диагноза, но и потребовавшейся для подтверждения диагноза эффективной терапии, хотя до этого в общей

лечебной сети такие попытки были безуспешны (при отсутствии рентгенологической динамики больные были направлены в ПТД). Причин тому может быть несколько, в их числе амбулаторное лечение, неудачные схемы лечения, использование антибиотиков-дженериков, качество которых не всегда соответствует оригинальным препаратам, квалификация врачей. Средняя длительность пребывания на койке составила в этой группе 16,9 дня и имеет тенденцию к уменьшению за указанный период с 19,2 до 15,2 ($p < 0,05$) дня. В 30,8% случаев диагноз был установлен в среднем в течение 10 дней пребывания в стационаре, при этом за 3 года отмечается увеличение доли таких пациентов с 26,2 до 38,8% ($p < 0,05$). У 42,3% больных диагноз установлен в течение 11-21 дня. В остальных случаях лечебно-диагностический процесс занял более длительное время, т. е. по формальным признакам больные не должны были уже состоять в ОБ группе учета. И хотя за изученный период их доля сократилась с 33,3 до 20,4% ($p < 0,05$) среди обследованных больных пневмонией, подтверждается положение о том, что длительность наблюдения в ОБ группе 21 день, установленная нормативными документами, недостаточна на сегодняшний день для установления диагноза практически у $1/5$ больных. Анализ возрастного состава поступивших больных не выявил значительных различий в обследованных группах. Обращает на себя внимание только тот факт, что среди выписанных больных в возрасте 70 лет и старше, которых было 20 (13,4%) из 149 пациентов с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, больше половины составили пациенты с метапневмоническим пневмосклерозом. Необходимость направления на госпитализацию для дифференциальной диагностики таких пациентов без веских оснований с отрывом от привычного уклада жизни вызывает сомнения.

У 64 (12,6%) из 506 больных был выявлен рак легких, доля которых по годам среди диагностических больных оказалась относительно стабильной, при этом среди них стало больше жителей села в 1,5 раза – с 25 до 38,9% ($p < 0,01$), доля пенсионеров увеличилась в 1,7 раза ($p < 0,01$), а доля работающего населения сократилась в 3 раза ($p < 0,001$). Средний срок пребывания в стационаре составил 13,7 дня и имеет тенденцию к сокращению. Диагноз рака был выставлен в 54,9% случаев в течение первых 10 дней госпитализации, в 28,1% – в течение 11-21 дня, у остальных 17% – на более поздних сроках. Установлено, что в возрасте до 30 лет рак выявлен всего в 2 случаях, в возрасте 30-39 лет больных не было, в возрасте 40-49 лет было 12,5% случаев, 50-59 лет – 31,2%, 60-69 лет – 32,8%, 70 лет и старше – 20,4%. Можно констатировать, что 84,4% больных раком имеют возраст старше 50 лет, в отличие от заболевших туберкулезом, и это необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

У 68 (13,5%) пациентов из 506 в процессе обследования был установлен диагноз туберкулеза сомнительной активности, несмотря на использование РКТ, иммунологических проб и ПЦР-диагностики, от хирургических диагностических вмешательств они отказались или у них были противопоказания. Эти пациенты были выписаны для амбулаторной пробной химиотерапии.

27 (5,3%) человек из 506 выписаны с диагнозом: спонтанно излеченный неактивный туберкулез, т. е. посттуберкулезные изменения, что свидетельствует о необходимости более тщательного обследования на амбулаторном этапе в ПТД. Мужчин среди них было 70,3%, жителей города – 77,7%. Работающие составили 40,6%, неработающие и пенсионеры – по 29,7%. Средняя длительность пребывания в стационаре РКПТД при такой патологии составила 36,3 койко-дня и сократилась за 3 года с 39,2 до 17,0 дня. Из них с подозрением на активный туберкулез были направлены 44,4% пациента, с диагнозом туберкулеза сомнительной активности – 37,1%, диагноз активного туберкулеза легких без бактериовыделения имели 15,5%. Отсутствие данных за активный туберкулез установлено у 14 (51,8%) из 27 больных в течение 1 мес., у 3 (11,1%) – в течение 2 мес., у остальных сроки пребывания в стационаре составили до 3 мес. Учитывая, что почти половина из них были работающие, необходимо более быстрое решение вопроса об активности туберкулеза в условиях стационара в необходимых случаях, но можно проводить пробную терапию таким пациентам без отрыва от работы в амбулаторных условиях.

Диагноз саркоидоза на основании клинико-рентгенологических и других данных установлен у 33 человек. Мужчин было 19 (57,6%), женщин – 14 (42,4%); жителей города – 87,9%, работали – 72,7% пациентов, не работали – 15,2%, остальные пенсионеры – 12,1%. Среди больных саркоидозом 42,4% были в возрастной группе 50-59 лет, по остальным взрослым возрастным группам больные распределялись равномерно. У 84,8% больных выявлен саркоидоз легких, у 12,2% – саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и только у 1 (3,0%) пациента был саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов. Учитывая, что для вторичных форм туберкулеза при отсутствии ВИЧ-инфекции и иных видов иммуносупрессии поражение лимфоузлов нетипично, такие пациенты после установления отсутствия бактериовыделения могут быть амбулаторно консультированы пульмонологами, специалистами по саркоидозу. Доля больных саркоидозом уменьшилась в структуре госпитализированных в РКПТД больных с 4,7% в 2012 г. до 1% в 2014 г. Это связано с тем, что в связи с отсутствием в ПТД врачей-эндоскопистов, владеющих методами получения биопсии легочной ткани и лимфатических узлов средостения, пациенты направляются на видеоассистированную торакоскопическую резекцию (ВАТС-резекцию) в целях

получения материала для гистологической верификации диагноза в другие лечебные учреждения, чаще всего в онкологический диспансер. В РКПТД средняя длительность пребывания больных саркоидозом на койке составила 12,7 дня и за исследуемый период уменьшилась с 15,4 до 9,3 дня. Диагноз саркоидоза на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных в 48,5% случаев был установлен в период до 10 дней пребывания в стационаре, в 30,3% – за 11-21 день, в остальных случаях (15,2%) потребовался более длительный срок. Проведение диагностических операций, даже наименее травматичных из них (ВАТС-резекций), является финансово-затратным, не считая того, что операция является травмирующим фактором для больного, могут быть осложнения, наступает временная потеря трудоспособности, после операции имеется заращение плевральной полости и возможно снижение функции внешнего дыхания. Более целесообразным является развитие бронхологической службы, позволяющей у большинства больных получать диагностический материал даже в амбулаторных условиях.

Выводы

1. В стационар РКПТД для дифференциальной диагностики в половине случаев направляются больные с нетуберкулезными заболеваниями, что свидетельствует о недостаточной подготовке врачей общей лечебной сети и врачей-фтизиатров амбулаторного приема и требует усиления среди них образовательной работы по пульмонологии и дифференциальной диагностике туберкулеза.
2. Обследование и лечение пациентов с нетуберкулезными заболеваниями в противотуберкулезных учреждениях увеличивают экономические затраты службы и создают дополнительную возможность контактов с больными туберкулезом.
3. Необходимо дальнейшее сокращение сроков диагностического процесса при пребывании в противотуберкулезных учреждениях больных с подозрением на туберкулез, что в большой мере зависит от внедрения современных микробиологических, хирургических и эндоскопических методов.
4. В значительной части случаев время установления правильного диагноза, несмотря на использование современных неинвазивных методов диагностики, занимает более 3 нед., поэтому сроки наблюдения в ОБ группе диспансерного учета требуют увеличения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баулин И. А., Гаврилов П. В., Советова Н. А., Мушкин А. Ю. Вопросы дифференциальной диагностики инфекций нижних дыхательных путей и туберкулеза с использованием фторхинолонов в их лечении // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 20-21.
2. Валиев Р. Ш., Смирнов Г. А. Показания к стационарному лечению больных туберкулезом. – Казань: Медицина, 2003 г. – 20 с.

3. Зайцева О. Д., Ефимова Е. Г., Еленкина О. К. Организационные аспекты диагностических и лечебных мероприятий в группе лиц, госпитализированных в связи с низкой эффективностью антибактериальной терапии внебольничной пневмонии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 46-47.
4. Сивокозов И. В., Шмелев Е. И., Ловачева О. В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных процессов в легких // Медицинский совет. – 2013. – № 11. – С. 58-61.

REFERENCES

1. Baulin I.A., Gavrilov P.V., Sovetova N.A., Mushkin A.Yu. The issues of differential diagnostics between the lower respiratory tract infection and tuberculosis and use of fluoroquinolones for their treatment. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 7, pp. 20-21. (In Russ.)
2. Valiev R.Sh., Smirnov G.A. *Pokazaniya k statsionarnomu lecheniyu bol'nykh tuberkulezom*. [Indications for in-patient treatment of tuberculosis patients]. Kazan, Meditsina Publ., 2003, 20 p.
3. Zaytseva O.D., Efimova E.G., Elenkina O.K. Organizational aspects of diagnostic and treatment activities in those admitted to hospital due to the low efficiency of antibacterial therapy of community acquired pneumonia. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 7, pp. 46-47. (In Russ.)
4. Sivokozov I.V., Shmelev E.I., Lovacheva O.V. Difficulties of differential diagnostics of disseminated pulmonary diseases. *Meditsinsky Sovet*, 2013, no. 11, pp. 58-61. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия МЗ РФ»,
420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

Валиев Равиль Шамилович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.
Факс: 8 (843) 277-41-05.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Закирова Наиля Рашидовна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии
и пульмонологии.
E-mail: nelli.zakirova@tatar.ru

Валиев Азат Равилович

ГАОУЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер» МЗ РТ,
заведующий туберкулезным отделением для больных
урогенитальным туберкулезом.
420075, г. Казань, ул. Прибольничная, д. 1.
Факс: 8 (843) 239-96-47.
E-mail: triklan@ya.ru

Поступила 26.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical Academy, Russian Ministry of Health,
11, Mushtari St., Kazan, 420012

Ravil Sh. Valiev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthiology
and Pulmonology Department.
Fax: +7 (843) 277-41-05.
E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

Nailya R. Zakirova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthiology and Pulmonology Department.
E-mail: nelli.zakirova@tatar.ru

Azat R. Valiev

Republican Clinical TB Dispensary, Ministry of Health
of Tatarstan Republic,
Head of TB Department for Urogenital Tuberculosis Patients.
1, Pribolnichnaya St., Kazan, 420075
Fax: +7 (843) 239-96-47.
E-mail: triklan@ya.ru

Submitted on 26.02.2016

МИНИИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ С ДОМИНИРУЮЩЕЙ ТРАВМОЙ ГРУДИ

Е. А. ЦЕЙМАХ¹, А. В. БОНДАРЕНКО¹, А. А. МЕНЬШИКОВ², А. В. ЛЕВИН³, П. Е. ЗИМОНИН⁴, А. В. КАЗАРЦЕВ¹

¹ТБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул

³ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск

⁴КГКУЗ «Алтайский противотуберкулезный диспансер», г. Барнаул

Проанализированы результаты лечения 226 больных. Разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения больных с тяжелой сочетанной травмой с доминирующей травмой груди. Сформулированы показания к экстренной торакотомии, экстренной и срочной видеоторакоскопии, локальной фибринолитической терапии при свернувшемся гемотораксе и посттравматической эмпиеме плевры, клапанной бронхообструкции при напряженном и длительно нерасправляющемся пневмотораксе, показания к остеосинтезу фрагментарных переломов ребер. Применение разработанных миниинвазивных методов лечения позволило уменьшить число оперированных больных, увеличить число пациентов, выписанных с выздоровлением.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма с доминирующей травмой груди, гемоторакс, пневмоторакс, фрагментарные переломы ребер, лечение.

MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES IN THE INTEGRATED TREATMENT OF THOSE SUFFERING FROM SEVERE CONCURRENT INJURY WITH DOMINATING CHEST TRAUMA

Е. А. TSEYMAKH¹, А. В. BONDARENKO¹, А. А. MENSNIKOV², А. В. LEVIN³, P. E. ZIMONIN⁴, А. В. KAZARTSEV¹

¹Altaysk State Medical University, Barnaul, Russia

²Regional Clinical Emergency Care Hospital, Barnaul, Russia

³Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁴Altai Kray TB Dispensary, Barnaul, Russia

Treatment outcomes of 226 patients have been analyzed. Treatment and diagnostic algorithm has been developed for the management of patients with severe concurrent injury and dominating chest trauma. The indications for the following interventions have been formulated: emergency thoracotomy, emergency and urgent video-assisted thoracoscopy, local fibrinolytic therapy in case of clotted hemothorax and post-traumatic pleural empyema, valve bronchial block in tension and continuously persistent pneumothorax, osteosynthesis of fragmentary costal fractures. Using minimally invasive treatment techniques allowed decreasing the number of surgeries in the patients and increasing the number of recovered patients when discharged from the hospital.

Key words: severe concurrent injury with dominating chest trauma, hemothorax, pneumothorax, fragmentary costal fractures, treatment.

Взаимное отягощение состояния при политравме значительно усложняет диагностический и лечебный процессы, задерживает оказание специализированной помощи, например при сочетании черепно-мозговой и торакальной травмы или скелетной травмы и травмы груди, предъявляет жесткие требования к выбору объема диагностических и лечебных мероприятий [1-4, 6].

Цель исследования: изучение эффективности комплексного лечения больных с тяжелой сочетанной травмой с доминирующей травмой груди (ТСТГ) при применении миниинвазивных методов лечения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 226 больных с ТСТГ, находившихся на лечении в КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи».

Мужчин было 179 (79,2%), женщин – 47 (20,8%). Возраст больных – от 15 до 79 лет. Причины травмы были различны. Наиболее частой причиной ТСТГ являлись автодорожные происшествия – у 84 (37,2%) пациентов. Реже встречались бытовые травмы – у 62 (27,4%), криминальные – у 43 (19,0%), производственные повреждения – у 26 (11,5%) и падения с высоты – у 11 (4,9%).

Большинство пациентов были доставлены в отделение тяжелой сочетанной травмы в первые 2 ч с момента получения травмы – 131 (58,0%), от 3 до 24 ч – 47 (20,8%), от 24 до 72 ч – 34 (15,0%) через 72 ч с момента травмы – 14 (6,2%) больных.

Оценку тяжести повреждений проводили по шкале ISS [7]: у 94 (41,6%) пациентов – до 25 баллов, у 104 (46,0%) – от 25 до 40 баллов и у 28 (12,4%) – более 40 баллов.

Из 226 больных 102 (45,1%) составили основную группу, 124 (54,9%) – группу сравнения. Пациентам основной группы проводили современные миниин-

вазивные вмешательства (локальная дифференцированная фибринолитическая терапия, клапанная бронхоблокация, видеоторакоскопия – ВТС, остеосинтез ребер). Пациенты группы сравнения получали традиционное лечение (слепое дренирование плевральных полостей, торакотомия и т. д.).

Односторонние торакальные повреждения выявлены у 189 (83,6%) больных, двухсторонние – у 37 (16,4%). У 172 (76,1%) пострадавших травма груди сопровождалась подкожной и межмышечной эмфиземой. По данным показателям группы были сопоставимы между собой.

Характер внутригрудных осложнений у анализируемых больных представлен в табл. 1.

В подавляющем большинстве случаев тяжелая травма груди при сочетанной травме сопровождалась множественными переломами ребер и других костей грудной клетки, что приводило к нарушению ее каркасности, механическому острому и/или контузионному воздействию на внутренние органы (табл. 2).

Нами разработана лечебно-диагностическая тактика ведения больных с ТСТГ. Показаниями к экстренной торакотомии считали большой и тотальный гемоторакс, гемоперикард с тампонадой сердца, гемомедиастинум с компрессией дыхательных путей и магистральных сосудов, обширную проникающую рану груди с открытым пневмотораксом и массивным повреждением легкого. Показаниями к экстренной ВТС являлись ранения в «торакоабдоминальной зоне» грудной клетки, средний и малый гемоторакс, посттравматическая эмпиема плевры. Срочную ВТС применяли при продолжающемся внутриплевральном кровотечении с выделением крови по дренажам более 200 мл/ч и отсутствии

признаков его остановки [11]. При свернувшемся гемотораксе и формировании посттравматической эмпиемы с сегментацией плевральной полости применяли дифференцированную локальную фибринолитическую терапию. При напряженном не устранимом дренированием плевральной полости или длительно не расправляющемся пневмотораксе (в течение 4-5 дней) применяли клапанную бронхоблокацию [5, 9]. При множественных фрагментарных переломах ребер с нарушением каркасности грудной клетки, сопровождающихся парадоксальным дыханием, реберным клапаном проводили открытую репозицию переломов ребер и остеосинтез реберными пластинами с угловой стабильностью.

Локальную фибринолитическую терапию проводили препаратами стрептокиназы. Доза стрептокиназы составляла 1 500 000 МЕ, активизации – 50 мг. Препараты разводили в 20 мл физиологического раствора и вводили в плевральную полость. Экспозиция в плевральной полости составляла 3-24 ч, после чего препарат вместе с экссудатом удаляли и плевральную полость промывали антисептическим раствором. Введение активаторов фибринолиза осуществляли ежедневно или через день, всего 1-3 раза. При снижении активности плазминогена в плевральном экссудате ниже 7% применяли разработанный в клинике метод внутриплеврального введения стрептокиназы со свежемороженой плазмой [10]. Количество удаляемого экссудата из плевральной полости колебалось от 50 до 2 000 мл в 1 сут.

Для закрытия легочно-плевральной фистулы при пневмотораксе нами разработан и клинически апробирован метод применения окклюзии

Таблица 1. Осложнения у больных с ТСТГ

Table 1. Complications in those suffering from severe concurrent chest injury

Осложнения	Группы больных				p	Обе группы, n = 226	
	основная, n = 102		сравнения, n = 124			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
Пневмоторакс	40	39,2	55	44,3	> 0,5	95	42,0
Гемоторакс	21	20,6	27	21,8	> 0,5	48	21,3
Гемопневмоторакс	41	40,2	42	33,9	> 0,5	83	36,7
Всего:	102	100	124	100	–	226	100

Таблица 2. Переломы костей грудной клетки у больных ТСТГ

Table 2. Fracture of thoracic bone in those suffering from severe concurrent chest injury

Переломы	Группы больных				p	Обе группы, n = 226	
	основная, n = 102		сравнения, n = 124			абс.	%
	абс.	%	абс.	%			
3-6 ребер	72	70,6	79	63,7	> 0,5	151	66,8
Более 6 ребер	30	29,4	45	36,3	> 0,5	75	33,2
Фрагментарные переломы ребер с флотацией грудной стенки	10	9,8	16	12,9	> 0,5	26	11,5
Грудные позвонки	12	11,7	20	16,1	> 0,25	32	14,2
Грудина	7	6,8	6	4,8	> 0,5	13	5,8

свищевого бронха оригинальным эндобронхиальным клапаном – регистрационное удостоверение № 01.03.2006 г. (5625-06 от 21.12.2006 г.).

ВТС проводили в условиях операционной под эндотрахеальным наркозом без раздельной интубации бронхов.

Для восстановления каркасности грудной клетки и ликвидации парадоксального дыхания реберного клапана выполняли открытую репозицию и остеосинтез фрагментарных переломов ребер реберными пластинами с угловой стабильностью под эндотрахеальным наркозом. Остеосинтез проводили в первые 2 сут.

Переднебоковая торакотомия по поводу продолжающегося внутриплеврального кровотечения, подозрения на ранение сердца или торакоабдоминальное ранение выполнена пациентам основной группы в 3 (3,8%) случаях, пациентам группы сравнения – в 14 (12,5%) случаях ($p < 0,05$).

Результаты исследования

При сопоставлении исходов лечения свернувшегося гемоторакса в группе сравнения (с внутриплевральным введением препаратов стрептокиназы, 23 больных) выздоровление наблюдалось у 15 (65,2%) пациентов, хронизация процесса – у 8 (34,8%), причем 6 (26,1%) из них в дальнейшем прооперированы. В основной группе больных, которым внутриплеврально вводили свежесамозамороженную плазму, активированную стрептокиназой (15 пациентов), выписаны после выздоровления 14 (93,3%), хронизация процесса произошла у 1 (6,7%) больного, в дальнейшем он прооперирован. Число больных, выписанных с выздоровлением, в основной группе было в 1,4 раза больше ($p < 0,02$), чем в группе сравнения.

Клапанная бронхоблокация у больных с посттравматическим пневмотораксом выполнена у 11 (32,4%) пациентов. Длительность окклюзии свищевого бронха в основной группе составила в среднем $21,3 \pm 2,7$ сут. В результате комплексного лечения посттравматического пневмоторакса у всех больных основной группы удалось добиться расправления легкого и закрытия легочно-плевральных фистул. В группе сравнения по поводу сохраняющегося пневмоторакса и функционирующей бронхоплевральной фистулы прооперировано 4 (7,8%) больных.

Использование разработанного алгоритма ведения больных позволило уменьшить число оперированных больных в 3,8 раза, увеличить число пациентов, выписанных с выздоровлением, в 1,4 раза.

Из 26 (11,5%) больных с множественными фрагментарными переломами ребер и флотацией грудной клетки остеосинтез ребер проведен у 10 (38,5%), всем больным удалось восстановить каркасность грудной клетки и купировать «парадоксальное дыхание» реберного фрагмента. Общая длительность

искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после остеосинтеза ребер в среднем составила $3,4 \pm 0,8$ сут, а при традиционном лечении при фрагментарных переломах ребер – $9,2 \pm 0,6$ сут. Послеоперационных осложнений не было.

Отдаленные результаты лечения большинства больных с ТСТГ удалось проследить в сроки от 6 мес. до 4 лет. В отдаленные сроки в основной группе число лиц с выздоровлением было на 14,5% больше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Приводим клиническое наблюдение.

Больная, 41 год, поступила в клинику 05.12.2004 г. через 1 ч после автодорожной травмы с жалобами на интенсивные боли в правой половине грудной клетки, умеренные боли в области таза, отсутствие движений в правом локтевом суставе, головную боль, тошноту, слабость. При поступлении состояние больной тяжелое. Кожные покровы бледные. Температура тела $36,4^{\circ}\text{C}$. Число дыханий 24 в 1 мин. Артериальное давление 80/60 мм рт. ст. Пульс 100 ударов в 1 мин, слабого наполнения и напряжения. Уровень сознания – умеренное оглушение, частичная дезориентация в пространстве и времени, положительный симптом Бабинского справа, ригидность мышц шеи на два поперечных пальца. При осмотре в области правого локтевого сустава выявлены отек и деформация, при пальпации – крепитация и патологическая подвижность костных отломков. При пальпации и нагрузке на кости таза обнаружены крепитация и патологическая подвижность, положительный с обеих сторон симптом «прилипшей» пятки. Симптом Пастернацкого и поколачивания по XII ребру – положительный, аускультативно дыхание справа не выслушивалось. На рентгенограммах костей черепа выявлен перелом в области суставного отростка нижней челюсти слева.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки обнаружена контузия обоих легких, преимущественно в нижних отделах, правое легкое коллабировано на $1/3$ объема, средостение не смещено, слева легочный рисунок усилен.

При рентгенографии костей таза определяется перелом лонных и седалищных костей с обеих сторон с нарушением целостности тазового кольца и вертлужной впадины справа. При рентгенографии правого локтевого сустава отмечается оскольчатый перелом локтевого отростка локтевой кости с полным вывихом костей правого предплечья.

При ультразвуковом сканировании плевральных полостей, органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологии не выявлено. Анализ крови от 05.12.2004 г.: гемоглобин – 101 г/л, гематокрит – 0,29%, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$. Общий анализ мочи: плотность – 1 023 м/м, белок – 0,33%, лейкоциты – 2-4, эритроциты – большое количество, клетки эпителия – единичные в поле зрения.

На основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования вы-

ставлен диагноз: тяжелая сочетанная травма, острая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга средней степени тяжести, субарахноидальное кровоизлияние; тупая травма грудной клетки, посттравматический пневмоторакс справа, контузия обоих легких; ушиб правой почки; закрытый перелом лонных и седалищных костей с обеих сторон с нарушением целостности тазового кольца, перелом дна вертлужной впадины справа; закрытый оскольчатый перелом локтевого отростка с полным вывихом костей правого предплечья; закрытый перелом суставного отростка нижней челюсти слева; травматический шок II степени. Состояние больной соответствует 21 баллу по оценке тяжести травматического шока по шкале ISS [7]. Больной проведены пункция и катеризация правой подключичной вены. Начата противошоковая терапия, под общим обезболиванием произведены дренирование правой плевральной полости по Бюлау, ручное вправление вывиха костей предплечья и репозиция локтевого отростка локтевой кости справа с фиксацией гипсовым лонгетом. Наложено скелетное вытяжение за надмыщелки правого бедра. Больная госпитализирована в палату интенсивной терапии. Правая нижняя конечность уложена на шину Беллера с грузом вытяжения 8,0 кг. Продолжала получать противошоковую, инфузионную, гемостатическую, антибактериальную терапию, уросептики.

К 3-м сут состояние больной стабилизировалось, уменьшились патологические менингеальные знаки, нормализовался анализ мочи, правое легкое расправилось, дренаж из плевральной полости удален. Анализ крови от 08.12.2004 г.: гемоглобин – 87 г/л, гематокрит – 0,27%, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 21, сегментоядерные – 16, лимфоциты – 17, моноциты – 1. Общий белок – 57,1 г/л. Больной перелито 480 мл одноклассной эритроцитарной массы. 09.12.2004 г. с целью репозиции и стабильной фиксации костных отломков костей таза и локтевого сустава больной произведены операции: 1) остеосинтез таза аппаратом внешней фиксации; 2) открытая репозиция с остеосинтезом локтевого отростка спицами и проволочной петлей по Веберу с фиксацией локтевого сустава аппаратом Илизарова. В послеоперационном периоде больная продолжала получать инфузионную, дегидратационную, антибактериальную терапию, анальгетики. 10.12.2004 г. при проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей у больной выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза правой задней большеберцовой вены. Для лечения возникшего тромбоза больная получала фраксипарин в лечебных дозировках, дезагреганты. С 23.12.2004 г. у больной течение заболевания осложнилось развитием посттравматической пневмонии нижней доли правого легкого с повышением температуры до $38,7^\circ\text{C}$ и развитием маточного кровотечения на фоне субсерозной миомы матки. Усилено антибактериальное лечение – цефтазидим

внутривенно и линкомицин внутримышечно, назначена криоплазменная терапия по разработанной в клинике методике [8]. 23.12.2004 г. при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки на фоне инфильтрации легочной ткани выявлена свободная жидкость в правой плевральной полости, не растекающаяся при рентгеноскопии в положении лежа (рис. 1).

Ультразвуковое сканирование выявило наличие жидкости в плевральной полости с гиперэхогенными включениями и нитями фибрина, признаки свернувшегося гемоторакса справа (рис. 2).

При пункции правой плевральной полости получено незначительное количество гемолизированной



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больной, 41 год

Fig. 1. Chest X-ray, female patient, 41 y.o.

крови со сгустками. Уровень плазминогена в плевральном экссудате составил 3,24%. 24.12.2004 г. для ликвидации свернувшегося гемоторакса больной в плевральную полость введено 1 500 000 МЕ



Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма правой плевральной полости больной, 41 год

Fig. 2. Ultrasound examination of the right pleural cavity, female patient, 41 y.o.

стрептокиназы с 20 мл свежзамороженной плазмы по разработанной в клинике методике [10]. 25.12.2004 г. произведено дренирование правой плевральной полости в VI межреберье по лопаточной линии, через дренаж выделилось 300 мл гемолизированной крови.

При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки от 26.12.2004 г.: легкие расправлены, в плевральных синусах с обеих сторон определялось незначительное количество жидкости (рис. 3).

06.01.2005 г. состояние больной внезапно ухудшилось. Появились боли в грудной клетке с обеих сторон, одышка в покое до 26 дыханий в 1 мин, повысилась температура тела до 38,3°C. При выполнении обзорной рентгенографии легких выявлены признаки сердечно-легочной недостаточно-



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки больной, 41 год

Fig. 3. Chest X-ray, female patient, 41 y.o.

сти, интерстициального отека легких, появление инфильтративной тени в нижней доле правого легкого, правостороннего плеврита. Ультразвуковое сканирование органов грудной клетки обнаружило наличие двухстороннего плеврита с незначительным количеством жидкости в обеих плевральных полостях (рис. 4).

Больной назначены внутривенно меронем и метрогил. 11.01.2005 г. у больной на фоне сохраняющихся болей в грудной клетке, гектической лихорадки с повышением температуры до 38,4°C появилось кровохарканье темной кровью до 30-40 мл в 1 сут. Из правой плевральной полости удалено 200 мл геморрагического экссудата. 19.01.2005 г. при бронхофиброскопии на фоне диффузного катарального эндобронхита I степени установлены признаки остановившегося кровотечения из нижней доли правого легкого. На рентгенограммах и ультразвуковых сканограммах от 19.01.2005 г. сохранялись признаки двухстороннего плеврита с незначительным количеством жидкости в обеих плевральных



Рис. 4. Ультразвуковая сканограмма правой плевральной полости больной, 41 год

Fig. 4. Ultrasound examination of the right pleural cavity, female patient, 41 y.o.

полостях и инфильтративной тени в нижней доле правого легкого. Установлен диагноз тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии. Больная продолжала получать антибактериальную, криоплазменную терапию, фраксипарин в лечебных дозировках. В клинике больной перелито 1900 мл полиглюкина, 2400 мл реополиглюкина, 1820 мл свежзамороженной плазмы.

На контрольных рентгенограммах и компьютерных томограммах от 08.02.2005 г. — явления пневмонии в нижней доли справа купированы, в фазе обратного развития с формированием локального пневмосклероза, двухсторонний плеврит с незначительным количеством жидкости в обеих плевральных полостях (рис. 5).

Больная прошла курс рассасывающей физиотерапии, назначен варфарин с достижением МНО в пределах 2,0-3,0, аппараты с таза и правого предплечья демонтированы, больная выписана в удовлетворительном состоянии по заживлении ран мест



Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной клетки больной, 41 год

Fig. 5. Chest X-ray, female patient, 41 y.o.

выхода стержней в области таза на амбулаторное лечение под наблюдение травматолога и терапевта по месту жительства. Осмотрена через 6 мес. и через 1 год, здорова.

В данном наблюдении применение внутривенного введения свежемороженой плазмы со стрептокиназой позволило ликвидировать свернувшийся гемоторакс у больной с тупой травмой грудной клетки на фоне тяжелой сочетанной травмы и способствовало ее выздоровлению.

Больной, 32 года. Поступил в клинику 28.01.2015 г. через 1 ч после получения производственной травмы (падение с высоты) с жалобами на резкие боли в грудной клетке, одышку в покое, резкую болезненность в области обеих бедер. При поступлении состояние тяжелое, артериальное давление – 100/60 мм рт. ст., пульс – 130 ударов в 1 мин, SpO_2 – 79%, частота дыхания – 30 в 1 мин. При осмотре и пальпации грудной клетки определяются обширная подкожная эмфизема передней грудной и брюшной стенок, патологическая подвижность, крепитация костных отломков со II по VI ребро слева по переднеаксилярной линии, аускультативно дыхание выслушивается с обеих сторон, ослаблено слева. При осмотре верхних конечностей определяются отечность, патологическая подвижность, крепитация в области левого локтевого сустава. При осмотре и пальпации нижних конечностей – патологическая деформация, подвижность, крепитация костных отломков обеих бедер в средней трети. Учитывая признаки острой дыхательной недостаточности, больной переведен на ИВЛ, произведены пункция и катетеризация подключичной вены справа, начаты противошоковые мероприятия. Выполнено дренирование левой плевральной полости во II и VII межреберьях по среднеключичной и заднеаксилярной линиям, отмечается интенсивный сброс воздуха и геморрагического экссудата.

При рентгенографии выявлено: перелом локтевого отростка, многооскольчатые переломы обеих бедренных костей в средней и нижней трети со смещением отломков (рис. 6), множественные фрагментарные переломы ребер слева с I по VI, контузия левого легкого, подкожная эмфизема слева. Для уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения больному выполнена мультиспиральная компьютерная томография (КТ) (рис. 7).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования выставлен диагноз: тяжелая сочетанная травма; закрытая черепно-мозговая травма; сотрясение головного мозга, тупая травма грудной клетки; множественные закрытые фрагментарные переломы с I по VI ребро слева по лопаточной и переднеаксилярной линиям с флотацией грудной клетки, контузия левого легкого, гемопневмоторакс слева; закрытый перелом локтевого отростка слева со смещением осколков; закрытый фрагментарный оскольчатый перелом левой бедренной кости в средней трети и нижней трети со смещением отломков; закрытый фрагментарный оскольчатый перелом правой бедренной кости в средней трети и нижней трети со смещением отломков; травматический шок 2-й ст.; острая дыхательная недостаточность.

Состояние больного соответствует 34 баллам по шкале ISS.

Под общим обезболиванием больному выполнены открытая репозиция, остеосинтез левого локтевого отростка по Веберу с фиксацией гипсовым лонгетом. Для стабилизации костных отломков оба бедра синтезированы стержневыми аппаратами наружной фиксации «АО».

В связи с тяжестью состояния и острой дыхательной недостаточностью больной госпитализирован в отделение реанимации для проведения продленной ИВЛ. Продолжена противошоковая,



Рис. 6. Рентгенограммы обеих бедренных костей и левого локтевого отростка при поступлении

Fig. 6. X-ray of both femoral bones and left olecranon by the admission to hospital

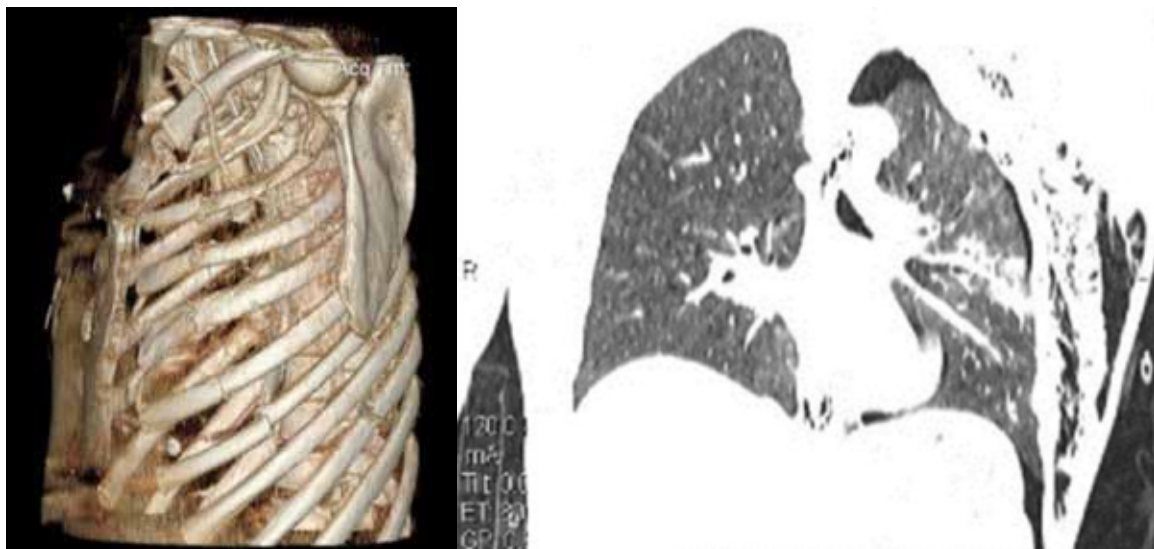


Рис. 7. МСКТ органов грудной клетки при поступлении
Fig. 7. Chest MSCT by admission

инфузионная, гемостатическая, антибактериальная терапия.

После дополнительных диагностических мероприятий и стабилизации общего состояния больного на 2-й день, учитывая клинические данные, дан-

ные КТ, для восстановления каркасности грудной клетки больному выполнены открытая репозиция, остеосинтез V ребра по переднеаксилярной линии слева реберной пластиной с угловой стабильностью для фиксации реберного клапана (рис. 8).

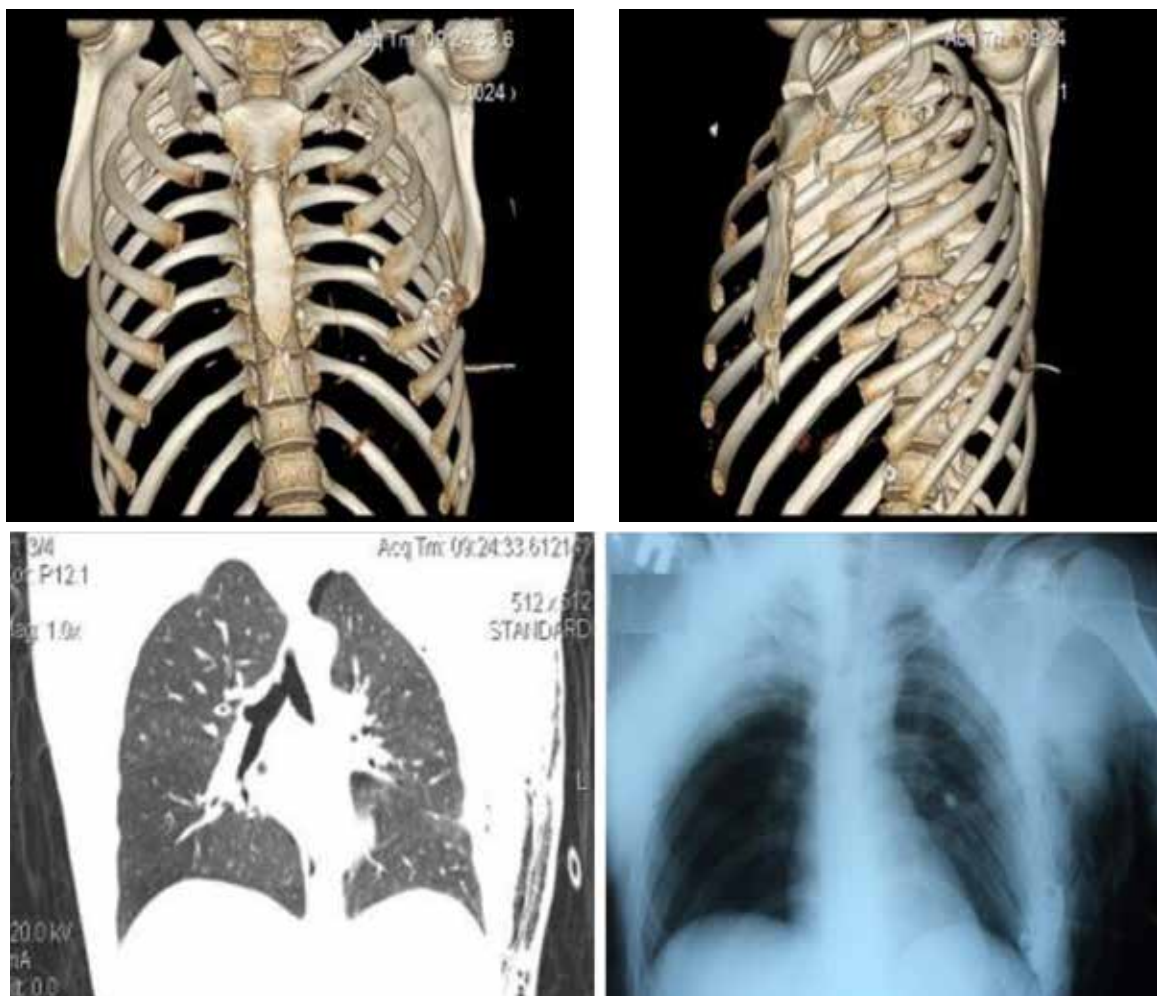


Рис. 8. Рентгенограмма и МСКТ после остеосинтеза ребра
Fig. 8. Chest X-ray and MSCT after costal osteosynthesis

На следующий день состояние больного улучшилось, дыхание выслушивается с обеих сторон, ослаблено слева, дренажи функционируют, больной переведен на вспомогательную ИВЛ, к концу дня больной экстубирован.

На 6-е сут больной переведен в отделение тяжелой сочетанной травмы в палату интенсивной терапии.

На 12-е сут плевральные дренажи удалены.

При контрольной рентгенограмме органов грудной клетки от 12.02.2015 г. определяются: переломы I-VI ребер слева; металлостеосинтез V ребра слева; подкожная эмфизема, признаки наличия жидкости в левой плевральной полости малого объема. Выполнено дополнительное ультразвуковое исследование плевральных полостей, определяется 50 мл свободной жидкости.

Течение болезни осложнилось острым берцовым флеботромбозом, консультирован ангиохирургом, противопоказаний к оперативному лечению нет.

На 15-е сут больному выполнены закрытая репозиция, остеосинтез перелома правой бедренной кости гвоздем PFNL с блокированием, левого бедра – гвоздем RAFN с блокированием (рис. 9).

При контрольном дуплексном сканировании вен нижних конечностей отмечалась положительная динамика.

На рентгенограмме органов грудной клетки от 18.02.2015 г. определяются: переломы I-VI ребер слева, металлостеосинтез V ребра слева, подкожная эмфизема, признаки наличия жидкости в левой плевральной полости малого объема.

На 22-е сут больной активизирован на костылях в эластическом трикотаже.

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки перед выпиской признаков инфильтрации не выявлено.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение по месту жительства на 31-е сут нахождения в стационаре.



Рис. 9. Рентгенограммы обеих бедер после остеосинтеза

Fig. 9. X-ray of both femoral bones after osteosynthesis

Таким образом, раннее восстановление каркасности грудной стенки с помощью фиксации реберной пластиной в комплексном лечении больного с тяжелой сочетанной травмой позволило уменьшить длительность нахождения больного на ИВЛ, провести раннюю активизацию больного и уменьшить возможные легочно-плевральные осложнения и, соответственно, ускорить его выздоровление.

Заключение

Применение разработанных миниинвазивных методов позволило повысить эффективность комплексного лечения больных с ТСТГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авилова О. М., Гетьман В. Г., Макаров А. В. Торакоскопия в неотложной грудной хирургии. – Киев, 1986. – 128 с.
2. Агаджанян В. В., Пронских А. А., Устьянцева И. М. и др. Политравма. – Новосибирск: Наука, 2003. – 492 с.
3. Агаларян А. Х., Агаджанян А. В. Лечебно-диагностическая видеоторакоскопия при травме груди у пострадавших с политравмой // Политравма. – 2006. – № 1. – С. 32-37.
4. Жестков К. Г., Гуляев А. А., Абакумов М. М. и др. Роль торакоскопии в хирургии ранений груди // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 42-47.
5. Левин А. В., Цеймах Е. А., Зимонин П. Е. Применение клапанной бронхоблокации при осложненном туберкулезе легких: Пособие для врачей. – Барнаул, 2007. – 22 с.
6. Муковников А. С., Долинская Л. Н. Лечение осложнений закрытой травмы грудной клетки // Актуал. вопр. науч.-практ. медицины: Матер. научн. конф. – Орел, 1997. – С. 158-161.
7. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
8. Цеймах Е. А., Кузнецов С. Ю., Бондаренко А. В. и др. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении больных с тяжелой сочетанной травмой // Политравма. – 2010. – № 4. – С. 45-50.
9. Цеймах Е. А., Левин А. В., Шойхет Я. Н. и др. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 118-122.
10. Цеймах Е. А., Седов В. К., Толстихина Т. А. и др. Коррекция изменений в системе гемостаза и фибринолиза в комплексном лечении посттравматического гемоторакса // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 71-79.
11. Light Richard W. Pleural diseases. 5-th.ed. – Lippincott Williams&Wilkins. – 2007. – 427 p.

REFERENCES

1. Avilova O.M., Getman V.G., Makarov A.V. Torakoskopiya v neotlozhnoy grudnoy khirurgii. [Thoracoscopy in the emergency chest surgery]. Kiev, 1986, 128 p.
2. Agadzhanian V.V., Pronskikh A.A., Ustyantseva I.M. et al. Politravma. [Concomitant injury]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2003, 492 p.
3. Agalaryan A.Kh., Agadzhanian A.V. Curative and diagnostic video-assisted thoracoscopy of chest trauma in those suffering from concurrent injury. Politravma, 2006, no. 1, pp. 32-37. (In Russ.)
4. Zhestkov K.G., Gulyaev A.A., Abakumov M.M. et al. Role of thoracoscopy in the surgery of chest wounds. Khirurgiya, 2003, no. 12, pp. 42-47. (In Russ.)
5. Levin A.V., Tseyamakh E.A., Zimonin P.E. Primeneniye klapannoy bronkhoblokatsii pri oslozhnennom tuberkuleze legkikh (posobiye dlya vrachey). [Use valve bronchial blocking for pulmonary tuberculosis with complications. Doctors' Manual]. Barnaul, 2007, 22 p.
6. Mukovnikov A.S., Dolinskaya L.N. Managing complications of closed chest trauma. Aktual. voпр. науч.-практ. meditsiny: Mater. nauchn. konf. [Actual issues of Research and Practical Medicine: Materials of Research Conference]. Orel, 1997, pp. 158-161. (In Russ.)

7. Sokolov V.A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy. [Multiple and concurrent injuries]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2006, 512 p.
8. Tseymakh E.A., Kuznetsov S.Yu., Bondarenko A.V. et al. Use of cryoplasma-antienzyme complex in the management of those with severe concurrent injury. Politravma, 2010, no. 4, pp. 45-50. (In Russ.)
9. Tseymakh E.A., Levin A.V., Shoykhet Ya.N. et al. Use of endobronchial valve in the integrated treatment of spontaneous pneumothorax. Pulmonologiya, 2009, no. 6, pp. 118-122. (In Russ.)
10. Tseymakh E.A., Sedov V.K., Tolstikhina T.A. et al. Managing changes in the system of clotting and fibrinolysis in the integral treatment of post-traumatic hemothorax. Pulmonologiya, 2004, no. 4, pp. 71-79.
11. Light Richard W. Pleural diseases. 5-th.ed., Lippincott Williams&Wilkins, 2007, 427 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, просп. Ленина, д. 40.

Цеймах Евгений Александрович

доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии.
Тел.: 8 (3852) 36-61-24.
E-mail: yea220257@mail.ru

Бондаренко Анатолий Васильевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ.
Тел.: 8 (3852) 24-56-04.

Казарцев Артем Владимирович

ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологии.
Тел.: 8 (3852) 40-84-39.

Меньшиков Андрей Александрович

КГБУЗ «ККБСМП»,
кандидат медицинских наук, ординатор 2-го травматологического отделения.
656038, г. Барнаул, просп. Комсомольский, д. 73.
Тел.: 8 (3852) 24-56-04.
E-mail: duhins@mail.ru

Левин Арнольд Вольфович

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник.
630040, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-62-87.

Зимонин Павел Евгеньевич

КГБУЗ «Алтайский противотуберкулезный диспансер»,
врач-эндоскопист легочно-хирургического отделения.
656045, Алтайский край, г. Барнаул,
Змеиногорский тракт, д. 110.
Тел.: 8 (3852) 68-85-18.

Поступила 30.03.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Altaysky State Medical University, Russian Ministry of Health,
40, Lenin Ave., Barnaul, Altrai Kray, 656038

Evgeny A. Tseymakh

Doctor of Medical Sciences, Professor, Prorector in Research, Head of Surgery and Topographic Anatomy Department.
Phone: +7 (3852) 36-61-24.
E-mail: yea220257@mail.ru

Anatoly V. Bondarenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Traumatology, Orthopedics and Military Surgery Department.
Phone: +7 (3852) 24-56-04.

Artem V. Kazartsev

Assistant of Department of Pathologic Anatomy and Clinical Pathology.
Phone: +7 (3852) 40-84-39.

Andrey A. Menshikov

Regional Clinical Emergency Care Hospital, Candidate of Medical Sciences, Registrar of the 2nd Traumatology Department.
73, Komsomolsky Ave., Barnaul, 656038.
Phone: +7 (3852) 24-56-04.
E-mail: duhins@mail.ru

Arnold V. Levin

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher.
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, Novosibirsk Region, 630040
Phone: +7 (383) 203-62-87.

Pavel E. Zimonin

Altai TB Dispensary, Endoscopist of Pulmonary Surgery Department.
110, Zmeinogorsky Tr., Barnaul, Altrai Kray, 656045
Phone: +7 (3852) 68-85-18.

Submitted on 30.03.2016

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Э. В. ВАНИЕВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА, А. Э. ЭРГЕШОВ, Т. Р. БАГДАСАРЯН

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Приведено клиническое наблюдение успешного лечения распространенного туберкулеза легких (казеозной пневмонии) с множественной лекарственной устойчивостью у пациента с несколькими сопутствующими заболеваниями: ХОБЛ, эмфизема легких, дыхательная недостаточность I ст, гипертоническая болезнь II ст, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, токсический гепатит. Химиотерапия туберкулеза сопровождалась усиленной гепатотропной, кардиальной и мочегонной терапией калийсберегающими диуретиками. При развитии токсического гепатита использовались экстракорпоральные методы лечения в виде дискреторного аппаратного плазмафереза.

Ключевые слова: туберкулёз легких с множественной лекарственной устойчивостью, патогенетическая терапия, экстракорпоральные методы, токсический гепатит.

DIFFICULTIES IN MANAGING THE PATIENT WITH MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND CONCURRENT CONDITIONS

E. V. VANIEV, I. A. VASILIEVA, A. E. ERGESHOV, T. R. BAGDASARYAN

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article describes the clinical case of the successful cure of disseminated pulmonary tuberculosis (caseous pneumonia) with multiple drug resistance in the patients with several concurrent diseases: COPD, pulmonary emphysema, respiratory failure of the 1st phase, hypertension of the 2nd phase, coronary heart disease, cardiosclerosis, drug-induced hepatitis. Tuberculosis chemotherapy was accompanied by the intensive hepatotropic, cardiac and urinate therapy with potassium-sparing diuretics. When drug-induced hepatitis developed the extracorporeal methods namely discrete machine plasmapheresis were used.

Key words: multiple drug resistant pulmonary tuberculosis, adjuvant therapy, extracorporeal methods, drug-induced hepatitis.

С начала XXI в. в России наблюдается перераспределение в структуре ЛУ с увеличением частоты больных туберкулезом как с первичной, так и с вторичной МЛУ МБТ [2]. При этом максимальный уровень вторичной ЛУ МБТ регистрируется у больных с рецидивом туберкулеза – 70,0-95,5% [3, 6]. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в регионах РФ составила 36,9% [5], относительно низкий уровень эффективности химиотерапии (ХТ) у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [4] способствует росту смертности от этого заболевания.

Ситуация усугубляется тем, что для лечения таких больных применяют противотуберкулезные препараты, которые обладают большей токсичностью, часто вызывая нежелательные эффекты приводящие к перерывам в химиотерапии [1]. Кроме этого сложность проведения успешной химиотерапии возрастает у пациентов, имеющих еще и сопутствующие заболевания. При лечении таких больных необходимо применять комплекс мероприятий, обеспечивающих благоприятный фон для проведения химиотерапии туберкулеза. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Б., 1948 г. р. (68 лет), житель г. Рошаль Московской области, работник химического завода, образование среднее специальное.

Из анамнеза известно, что наследственность по туберкулезу и другим заболеваниям органов дыхания неотягощена. Контакт с больными туберкулезом не установлен. Имеет вредные привычки: курит до 30 сигарет в день более 45 лет. Сорок лет работал на химическом заводе с кислотами и спиртами. Ежегодно проходил обследование. Последняя флюорограмма без очагово-инфильтративных изменений (весна 2012 г.).

Заболел остро 02.01.2013 г. после переохлаждения с подъема температуры тела до гектических цифр, кашля с обильной мокротой гнойного характера, одышки при физической нагрузке, болями в левой половине грудной клетки, связанными с дыханием, слабостью, потливостью, в связи с чем был по СМП госпитализирован в ГКБ г. Рошаль в пульмонологическое отделение, где находился с 08.01.2013 по 20.01.2013 г. с диагнозом: левосторонняя верхнедолевая внебольничная пневмония. ДН I ст. ХОБЛ. ГБ II ст. ИБС. При обследовании кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены. На фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды) отмечалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика в виде сохранения симптомов интоксикации, по данным РКТ органов грудной клетки (ОГК) от 17.01.2013 г.

(рис. 1): увеличение инфильтративных изменений в верхних отделах левого легкого с множеством полостей деструкции, а также появлением фокусов в S_6 сегменте левого легкого.

Рекомендована консультация фтизиатра, в связи с чем пациент самостоятельно обратился в консультативно-поликлиническое отделение ЦНИИТ. Госпитализирован 28.01.2013 г. в терапевтическое отделение.

В стационаре было проведено обследование: в общем анализе крови отмечались выраженный лейкоцитоз ($16,8 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (13%), повышенная СОЭ (75 мм/ч); в биохимическом анализе крови: показатели функции печени в пределах нормы, однако по данным УЗИ органов брюшной

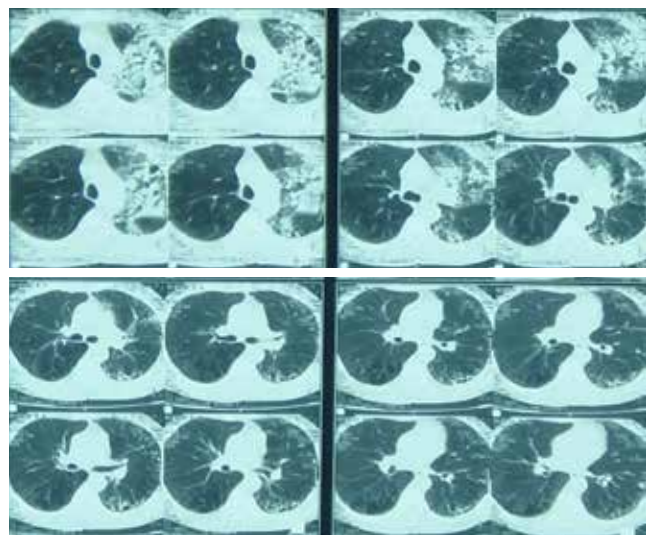


Рис. 1. РКТ органов грудной клетки больного Б. от 17.01.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 1. Chest CT of patient B. as of 17.01.2013 (described in the text)

полости отмечались диффузные изменения печени и поджелудочной железы, участки повышенной эхогенности печени, деформация желчного пузыря. При спирометрии: умеренная обструкция мелких бронхов. Бронхоскопическое исследование: диффузный двухсторонний неспецифический бронхит I степени интенсивности воспаления, в материале бронхоальвеолярного лаважа обнаружены КУМ в большом количестве.

По данным тестов лекарственной чувствительности выявлена МЛУ МБТ (S H R E Z). Проба Манту с 2 ТЕ – папула 12 мм, результат пробы с диаскинтестом отрицательный. В мокроте выявлен рост патогенной флоры: *Streptococcus vestibularis* $20 \times 10^7/\text{КОЕ}$.

На рентгенограмме ОГК от 06.02.2013 г. (рис. 2): верхняя доля левого легкого представляет собой массивные неоднородные участки инфильтрации с множеством полостей деструкции разного размера (казеозная пневмония), фокусные отсевы в S_6 сегменте левого легкого. На протяжении средних и нижних полей левого легкого прослеживаются



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 06.02.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 2. Chest X-ray of patient B. as of 06.02.2013. (described in the text)

эмфизематозно-буллезные изменения. Правое легкое интактно.

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: казеозная пневмония верхней доли левого легкого, МБТ(+), МЛУ МБТ. ХОБЛ. Эмфизема легких. ДН I ст. Неспецифический бронхит I ст. ГБ II ст. ИБС.

В стационаре начато лечение с учетом данных тестов лекарственной чувствительности МБТ по IV РХТ (в суточной дозе Z – 1,5 г, Lfx – 0,75 г, Am – 1,0 г в/м, Pt – 0,75 г, Pas – 12,0 г в/в кап, Cs – 0,75 г) совместно с применением терапии сопровождения для предупреждения развития побочных реакций на ПТП ввиду наличия сопутствующей патологии и учитывая возраст пациента. Терапия сопровождения включала назначение гепатотропной (эссенциальные фосфолипиды 2 капс. 3 раза в день, препараты расторопши (карсил) 35-70 мг 3 раза в день), антиоксидантной (аевит 1 капс. 3 раза в день, мексидол 125 мг 3 раза в день), витаминотерапии (витамины группы B), а также ферментов с ингибиторами протонной помпы и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Через 1 мес. приема ПТП клиническое состояние больного значительно улучшилось: нормализовалась температура тела, улучшился аппетит, уменьшились одышка и боли в грудной клетке. Вместе с тем появились отеки нижних конечностей (стоп и нижних третей голеней). При снижении доз ПТП (Pas 12,0 – 9,0 г, Lfx 0,75 – 0,5 г, Am 1,0 – 0,75 г) и назначения бессолевой диеты через неделю отеков нижних конечностей не наблюдалось, лечение было продолжено.

Через 2 мес. проведено обследование: в общем анализе крови сохранялись умеренно выраженный лейкоцитоз ($11,7 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения (14%), повышенная СОЭ (55 мм/ч), появилась анемия (гемоглобин – 103 г/л, эритроциты – $3,49 \times 10^{12}/\text{л}$). Функция печени и почек в пределах вариантов

нормы. При исследовании бронхиального содержимого на МБТ методами бактериоскопии и посева – результаты отрицательные, определено лишь наличие ДНК МБТ методом ПЦР. Рентгенологически от 27.04.2013 г. (рис. 3) – положительная динамика в виде значительного уменьшения инфильтрации в левом легком с уплотнением и уменьшением в объеме верхней доли с эвакуацией части казеозных масс.

Через 3,5 мес. терапии у пациента вновь возникли отеки нижних конечностей, малый субфебрилитет,



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 27.04.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 3. Chest X-ray of patient B. as of 27.04.2013 (described in the text)

слабость, никтурия. ХТ была отменена. При этом отмечалось нарастание отеков нижних конечностей, присоединились анасарка и желтуха. При клиническом обследовании выявлены выраженная билирубинемия (общий билирубин – 430 мкмоль/л, прямой билирубин – 210 мкмоль/л, тимоловая проба – 10,8 ед., АЛТ – 365 Е/л, АСТ – 625 Е/л, калий – 2,4 ммоль/л), протеинурия, билирубинурия, белок в моче – 3 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости: картина гепатомегалии, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, умеренно выраженной портальной гипертензии, объемного образования желчного пузыря (полип?), кальцината селезенки, свободная жидкость более 1 500 мл. На РКТ ОБП от 22.05.2013 г. (рис. 4) отмечается большое количество жидкости в полости брюшины, не видно четко воротной вены.

При этом на РКТ ОГК от 22.05.2013 г. (рис. 5) отмечается положительная динамика в виде дальнейшего уменьшения инфильтративных изменений в верхней доле левого легкого и уменьшение в размерах полостей распада.

Бактериовыделение ни одним из методов не определяется. К проводимой усиленной гепатотропной, кардиальной и мочегонной терапии калийсберегающими диуретиками решено было присоединить экстракорпоральные методы лечения в виде дискреторного аппаратного плазмафереза: проведено 7 процедур с интервалом 2-4 дня с парентеральным введением альбумина 20% под контролем лабораторных данных. Через 3 нед. проведенных мероприятий отмечалась нормализация лабораторных

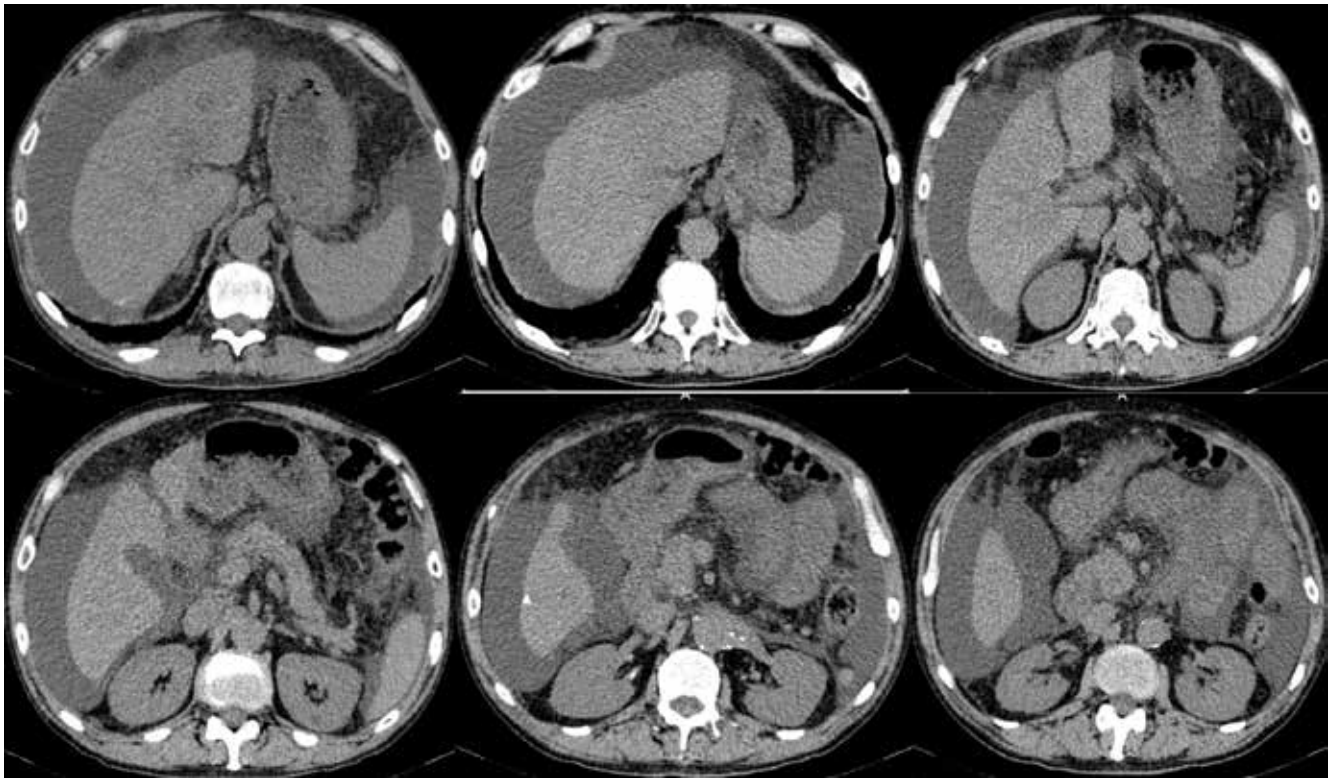


Рис. 4. РКТ органов брюшной полости больного Б. от 22.05.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 4. Abdomen CT of patient B. as of 22.05.2013 (described in the text).

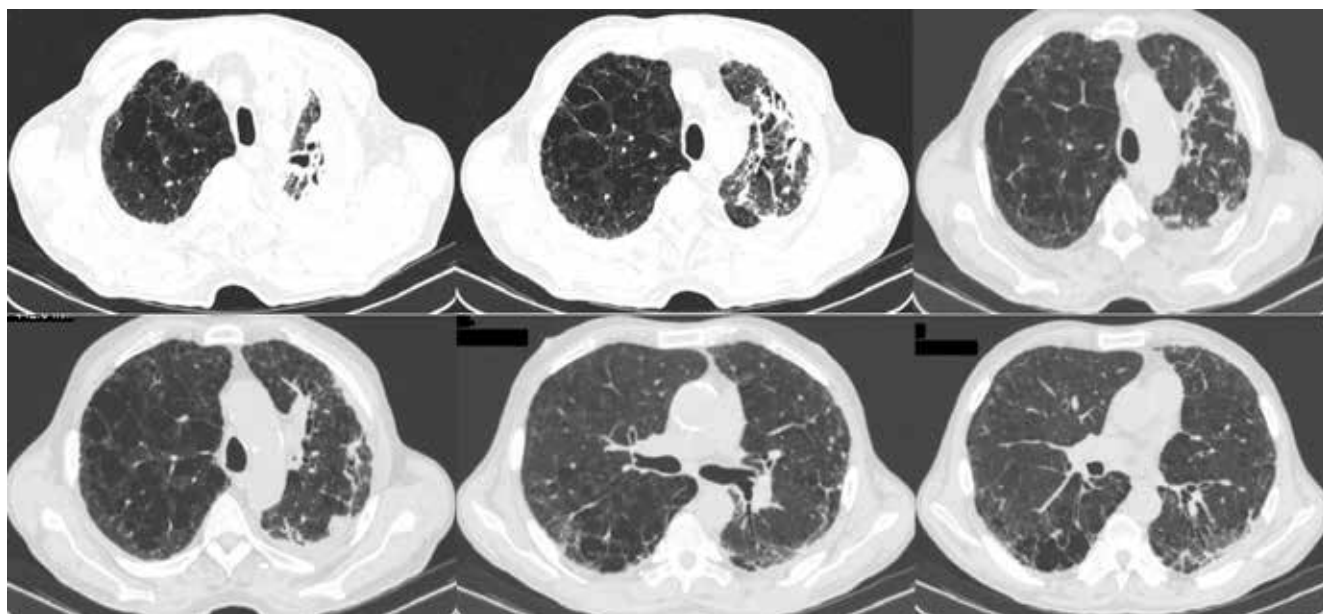


Рис. 5. РКТ органов грудной клетки больного Б. от 22.05.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 5. Chest CT of patient B. as of 22.05.2013 (described in the text)

показателей крови, однако сохранялась билирубинемия. По данным УЗИ: сохранялось около 500 мл свободной жидкости в брюшной полости. Отмечалось улучшение самочувствия, однако сохранялись умеренно выраженные отеки нижних конечностей, желтушность кожных покровов и иктеричность склер, слабость.

На фоне поддерживающей терапии сопровождаемая в виде гепатотропной, витаминно-, кардиальной и мочегонной терапии калийсберегающими диуретиками было решено ввиду тяжести туберкулезного процесса восстановить ХТ по IV режиму в суточной дозе: Mfx – 0,4 г; Pas – 9,0 г; Am – 1,0 г в/м; Cs – 0,75 г.

Проводили мониторинг лабораторных показателей и контроль УЗИ органов брюшной полости, где отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества свободной жидкости, сохранялась незначительная билирубинемия (общий билирубин – 37 мкмоль/л, прямой билирубин – 3,5 мкмоль/л). Бактериовыделения не было.

Через 6 мес. терапии отеков не наблюдалось, кожные покровы физиологической окраски, жалоб не предъявляет, переносимость данного режима ХТ удовлетворительная. На рентгенограмме ОГК от 22.07.2013 г. (рис. 6) отмечалась дальнейшая положительная динамика: левое легкое уменьшено в размере, в верхней доле определяются фиброзно-цирротические изменения с мелкими деструкциями. Лабораторные показатели в норме. По данным УЗИ органов брюшной полости свободной жидкости не определяется.

Клинический диагноз при выписке: цирротический туберкулез левого легкого МБТ(-), МЛУ МБТ. ХОБЛ. Эмфизема легких. Пневмосклероз. Бронхоэктатическая болезнь. ДН I ст. ГБ II ст. ИБС. Кардиосклероз. НК I ст. Токсический гепатит. Цирроз печени, ремиссия. Паренхиматозная желтуха.

Данный клинический случай демонстрирует возможности эффективного лечения больного с распространенным деструктивным туберкулезом легких и сочетанной патологией при условии комплексной терапии основного и сопутствующих заболеваний и своевременного применения терапии сопровождения, включающей проведение интенсивной инфузионно-детоксикационной, гепатопротекторной терапии и экстракорпоральных методов лечения.



Рис. 6. Обзорная рентгенограмма ОГК больного Б. от 22.07.2013 г. (описание в тексте)

Fig. 6. Chest X-ray of patient B. as of 22.07.2013 (described in the text)

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 108-111.
2. Ерохин В. В. Достижения и пути инновационного развития фтизиатрии // Вестн. РАМН. – 2012. – № 11. – С. 4-8.
3. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
4. Литвинов В. И., Медников Б. Л., Ловачева О. В. и др. Резистентность микобактерий туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. – М., 2000. – С. 49-50.
5. Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А. и др. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.
6. Филинчук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В. и др. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.

REFERENCES

1. Vasilieva I.A., Samoylova A.G. Modern approaches to chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2011, no. 3, pp. 108-111. (In Russ.)
2. Yerokhin V.V. Achievements and innovative ways of development in tuberculosis control. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 11, pp. 4-8. (In Russ.)
3. Zinoviev I.P., Esaulova N.A., Novkov V.G. et al. Primary drugs resistance of tuberculous mycobacteria in patients with new destructive pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2009, no. 4, pp. 37-39. (In Russ.)
4. Litvinov V.I., Mednikov B.L., Lovacheva O.V. et al. *Rezistentnost mikobakteriy tuberkuleza k antibakterialnym preparatam. Khimioterapiya tuberkuleza*. [Drug resistance of tuberculous mycobacteria. Chemotherapy of tuberculosis]. Moscow, 2000, pp. 49-50.
5. Testov V.V., Sterlikov S.A., Vasil'eva I.A. et al. Chemotherapy outcomes in multiple drug resistant tuberculosis patients in the regions of the Russian Federation. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 4, pp. 9-13. (In Russ.)
6. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V. et al. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела фтизиатрии.
E-mail: vasil39@list.ru

Эргешов Атаджан Эргешович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
E-mail: office_cniit@mail.ru

Багдасарян Татев Рафиковна

кандидат медицинских наук, заведующая первым
терапевтическим отделением.
E-mail: norair04@mail.ru

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Поступила 18.12.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Irina A. Vasilieva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Phthisiology
Department.
E-mail: vasil39@list.ru

Atadzhan E. Ergeshov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
E-mail: office_cniit@mail.ru

Tatev R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences, Head of First Therapy
Department.
E-mail: norair04@mail.ru

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences, TB Doctor.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Submitted on 18.12.2015

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. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»
129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1
Тел.: (499) 665-28-01
e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

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.

2. Статья должна быть написана на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см, шрифт – Times New Roman, размер – 12 пунктов.

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 со ссылкой на источники литературы состояние проблемы, только по выбранной теме, сформулированной в цели исследования.

• **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, например: 15/60 (25%). 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 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, должны быть указаны все авторы данной публикации, 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 составлены 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. Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru.

Официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, должно быть оформлено на бланке учреждения с оригинальной подписью руководителя и печатью учреждения и выслано отдельным файлом в отсканированном виде.

Дополнительно оригиналы статей могут быть высланы по адресу: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, НИИ фтизиопульмонологии (журнал «Туберкулез и болезни легких»).

23. 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, № 7, 2016**

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

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИ фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ

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

ПРИЕМ СТАТЕЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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. 7, 2016**

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 7, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.
Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS IN ELECTRONIC FORM
E-mail: TBL2015@yandex.ru

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.

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//Правврач, 2005. - № 9. - С. 26-33.
3. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джугра 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, утвержденным МЗ и СР РФ.



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. Слогодкая, 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. Слогодкая, А. В. Филиппов, Я. А. Кочетков, П. П. Сельцовский, В. И. Литвинов; Чувствительность и специфичность Диаскинтеста при внегочной 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 «Шино», 2011, с. 1256.