

**ТУБЕРКУЛЁЗ
И БОЛЕЗНИ
ЛЁГКИХ**

**TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES**

Том 94

8
2016

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЯМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I И III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

Список литературы

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26–33.
3. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джбра 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.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. национальное руководство/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

ОАО «Акрихин» 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, улица Кирова, дом 29, тел.: +7 (495) 702 95 06.

РЕКЛАМА

P. N003731/01

ЛС-002336

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 94

8

2016

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

д.м.н., профессор, Российское общество фтизиатров, Москва, Россия

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» 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 Батарбен Мусавич

д.м.н., профессор, ГБУЗ «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, ГБОУ ВПО «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 Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр 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

- Зими́на В. Н., Микова О. Е., Обори́н Д. А., Дегтярева С. Ю., Викторова И. Б.**
Выявление микобактерий туберкулеза в крови пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис 5

Оригинальные статьи

- Старши́нова А. А., Пантеле́ев А. М., Мани́на В. В., Истомина Е. В., Афо́нин Д. Н., Журавле́в В. Ю.**
Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией 14
- Павлова М. В., Чернохаева И. В., Старши́нова А. А., Сапожникова Н. В., Беллева Е. Н., Чужов А. Л.**
Эффективность терапии туберкулеза легких с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий 23
- Баронова О. Д., Оди́нец В. С., Моисеева Н. Н., Терехина Т. В.**
Эффективность использования аллерегена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков в Ставропольском крае 30
- Пичу́к Т. П., Куренков А. В., Ильяше́нко К. К., Клокова Т. В., Меньши́кова Е. Д.**
Перибронхиальное введение антибиотиков в комплексном лечении пневмонии при острых отравлениях 35
- Жако́т А. Н., Соколов Д. В., Митрохи́н С. Д., Шевцо́в В. В., Соколов В. В., Ленский Б. С.**
Результаты бактериологического исследования у больных со злокачественными опухолями легких в зависимости от наличия ХОБЛ и технологии забора материала из дыхательных путей 39
- Вязова́я А. А., Соловье́ва Н. С., Сунчали́на Т. В., Мокроусов И. В., Журавле́в В. Ю., Нарвская О. В.**
Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия 48
- Сали́на Т. Ю., Чу́ркин С. А., Морозова Т. И.**
Молекулярно-генетический анализ и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 54
- Умпелева Т. В., Вязова́я А. А., Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Нарвская О. В., Скорняков С. Н.**
Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России 60

Клиническое наблюдение

- Серова Т. В., Гавришук Т. А., Афо́нина Г. В.**
Трудности диагностики изолированного туберкулеза печени 66

ДИСКУССИЯ

- Коломи́ец В. М., Шоста́к В. П., Новикова Н. В.**
Необходимость рационального усовершенствования бактериологического мониторинга туберкулеза (отклик на статью Э. В. Севастьяновой с соавторами, опубликованную в журнале «Туберкулёз и болезни лёгких», 2016, № 3) 69
- Севастья́нова Э. В., Пуза́нов В. А., Черноусова Л. Н.**
К вопросу о совершенствовании мониторинга микробиологической диагностики туберкулеза 72

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 94

8
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 Phthysiology Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Russian Phthysiology 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, Director of 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

- Zimina V. N., Mikova O. E., Oborin D. A., Degtyareva S. Yu., Viktorova I. B.**
 Detection of tuberculous mycobacteria in the blood of patients when suspecting
 tuberculous sepsis 5

Original Articles

- Starshinova A. A., Panteleev A. M., Manina V. V., Istomina E. V., Afonin D. N.,
 Zhuravlev V. Yu.**
 Opportunities of various immunological tests in diagnostics of tuberculosis
 in HIV patients. 14
- Pavlova M. V., Chernokhaeva I. V., Starshinova A. A., Sapozhnikova N. V.,
 Belyaeva E. N., Chuzhov A. L.**
 Treatment efficiency of drug susceptible pulmonary tuberculosis. 23
- Baronova O. D., Odinets V. S., Moiseeva N. N., Terekhina T. V.**
 Efficiency of using tuberculous recombinant allergen for screening
 for tuberculous infection in children and adolescents in Stavropol Kray 30
- Pinchuk T. P., Kurenkov A. V., Ilyashenko K. K., Klokoval T. V., Menshikova E. D.**
 Peribronchial administration of antibiotics in the integral treatment
 of pneumonia in case of acute poisoning. 35
- Zhakot A. N., Sokolov D. V., Mitrokhin S. D., Shevtsov V. V., Sokolov V. V.,
 Lenskiy B. S.**
 Results of bacteriological tests in those suffering from pulmonary malicious
 tumors depending on the presence of COPD and technique of the sample
 collection from the respiratory tract 39
- Vyazovaya A. A., Solovieva N. S., Sunchalina T. V., Mokrousov I. V.,
 Zhuravlev V. Yu., Narvskaya O. V.**
 Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kareliya Republic ... 48
- Salina T. Yu., Churkin S. A., Morozova T. I.**
 Molecular genetic analysis and spectrum of mutations in *katG*, *inhA*, *rpoB*
 genes coding drug resistance to isoniazid and rifampicin in those suffering
 from TB/HIV co-infection 54
- Umpeleva T. V., Vyazovaya A. A., Eremeeva N. I., Kravchenko M. A.,
 Narvskaya O. V., Skornyakov S. N.**
 Specific genetic features of tuberculous mycobacteria in Ural Federal District
 of Russia. 60

Clinical Case

- Serova T. V., Gavrishchuk T. A., Afonina G. V.**
 Diagnostic difficulties of the isolated liver tuberculosis 66

DISCUSSION

- Kolomiets V. M., Shostak V. P., Novikova N. V.**
 The need for rational improvement of tuberculosis bacteriological monitoring
 (feedback to the article by E.V. Sevostianova et al., published in Tuberculosis
 and Lung Diseases Journal, no. 3, 2016). 69
- Sevastianova E. V., Puzanov V. A., Chernousova L. N.**
 On improvement of monitoring over microbiological diagnostics of tuberculosis. ... 72

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДН 616-002.5-07

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-8-5-13

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ СЕПСИС

В. Н. ЗИМИНА¹, О. Е. МИКОВА², Д. А. ОБОРИН², С. Ю. ДЕГТЯРЕВА³, И. Б. ВИКТОРОВА⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ТКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Пермь

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» ДЗМ, Москва

⁴ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк

Рост числа больных ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями сепсиса требует современных, быстрых и достоверных методов этиологической диагностики.

Проанализированы 53 публикации, касающиеся разных клинических аспектов при МБТ-бактериемии, возможности и эффективности ее выявления. Согласно публикациям, МБТ в крови наиболее часто можно обнаружить у ВИЧ-позитивных больных с выраженным иммунодефицитом (CD4: 17-80 клеток/мкл) и наличии следующих клинико-лабораторных и рентгенологических признаков: фебрильная лихорадка, тяжелая анемия, паратрахеальная лимфаденопатия, милиарная диссеминация. Оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у тяжелых ВИЧ-позитивных пациентов с подозрением на туберкулез при невозможности собрать мокроту или без явных признаков поражения легочной ткани.

Наличие МБТ-бактериемии сопряжено с высоким (до 60%) уровнем летальности, незамедлительное назначение противотуберкулезной терапии может его снизить. АРВТ снижает вероятность развития туберкулезного сепсиса. Разработка или оптимизация тест-систем для быстрого выявления ДНК МБТ в крови является достаточно перспективным направлением в диагностике ургентного туберкулеза.

Ключевые слова: микобактерии в крови больных ВИЧ-инфекцией, бактериемия при туберкулезе, туберкулезный сепсис.

DETECTION OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN THE BLOOD OF PATIENTS WHEN SUSPECTING TUBERCULOUS SEPSIS

V. N. ZIMINA¹, O. E. MIKOVA², D. A. OBORIN², S. YU. DEGTYAREVA³, I. B. VIKTOROVA⁴

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

³Infectious Diseases Clinical Hospital no.2, Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁴Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate Training, Novokuznetsk, Russia

The increase in HIV patients manifesting clinical signs of sepsis requires up-to-date, rapid and reliable techniques for etiologic diagnostics.

The analysis has included 53 publications related to various aspects of tuberculous bacteriemia, resources for its detection and their efficiency. According to the publications tuberculous mycobacteria in blood can be detected in HIV-positive patients with severe immune suppression (CD4: 17-18 cells/mcl) and presence of the following clinical and laboratory and X-ray signs: fever, severe anemia, paratracheal lymphadenopathy, miliary dissemination. It is feasible to test the blood in order to detect tuberculous mycobacteria only in the very ill HIV positive patients in whom tuberculosis is suspected and it is impossible to collect sputum and there are no obvious signs of pulmonary lesions.

The presence of tuberculous mycobacteria in blood is related to the high mortality level (up to 60%) and the immediate prescription of anti-tuberculosis therapy can reduce it. Antiretroviral therapy can reduce the chances of tuberculous sepsis development. Development and optimization of test systems for rapid detection of DNA of tuberculous mycobacteria in blood can be fairly promising for the diagnostics of the urgent tuberculosis.

Key words: mycobacteria in the blood of HIV-patients, bacteriemia in tuberculosis, tuberculous sepsis.

Анализ медицинской информации, посвященной выявлению микобактерий туберкулеза (МБТ) в крови пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис, проведен по основным поисковым электронным базам данных, включая PubMed, Scopus, eLIBRARY и Google Scholar, без ограничения временного периода поиска, а также по отечественным публикациям, не вошедшим в указанные поисковые системы.

Первые данные о возможности выявления МБТ в крови больных туберкулезом появились в начале XX в. [13]. Однако в течение нескольких десятилетий исследование практически не применя-

лось в диагностике туберкулеза. Это было связано с чрезвычайно редким обнаружением МБТ, значительными ограничениями, связанными с техническими сложностями при посеве крови на твердые питательные среды, а также частой контаминацией крови микроорганизмами, находящимися на коже пациента [25, 43].

Однако уже в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции культуральное исследование крови стало широко применяться не только для диагностики туберкулезного сепсиса, но и для выявления генерализованной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАС-инфекции) [12]. Так, в од-

ном исследовании (Уилмингтон, США, 1989 г.) у 30 ВИЧ-положительных пациентов с подозрением на микобактериальную инфекцию проведено культуральное исследование крови. Микобактериальная инфекция выявлена у 15 (50%) пациентов: у 14 больных обнаружена *Mycobacterium avium complex* и лишь у 1 – *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) [22]. Со временем посева крови на МАС стали использовать для мониторинга за лечением генерализованной МАС-инфекции [29, 31]. Это было обосновано тем, что *Mycobacterium avium complex* – условно-патогенный микроб и, соответственно, диагностически значимым является его выявление только в стерильном (в норме) биосубстрате. Кроме того, имеются сведения, что МАС в крови в условиях автоматизированных гемонализаторов способны не только определяться, но и размножаться, тогда как МБТ в крови не реплицируются [40]. В одном исследовании предприняли попытки сравнения информативности посевов крови и костного мозга у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на микобактериальный сепсис. У 23 больных ВИЧ-инфекцией из крови и костного мозга были выделены МАС ($n = 14$) и МБТ ($n = 9$). Показано, что исследование гемокультуры имело более высокую чувствительность для выявления МАС, чем образцы костного мозга (100 и 57,1% соответственно), тогда как для выявления МБТ чувствительность исследования костного мозга и крови была одинакова (66,7%). В целом, исследование культуры крови оказалось более чувствительным при существенно менее инвазивной процедуре получения материала в сравнении с исследованием костного мозга для диагностики генерализованного микобактериоза, вызванного МАС, однако не показало преимуществ при диагностике туберкулезного сепсиса [38, 44, 52].

Иногда у пациентов с подозрением на инвазивную инфекцию выделяли из крови и другие медленно растущие микобактерии: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium xenopi* и *Mycobacterium genavense* [24].

В благополучных странах МБТ-бактериемии чаще наблюдали у ВИЧ-положительных пациентов из социально уязвимых групп: среди наркопотребителей, мигрантов, контингентов пенитенциарной системы [10, 20, 48].

В странах с поражённостью населения туберкулезом в диапазоне 20–60 случаев на 100 тыс. населения ситуация по выявлению различных видов микобактерий из крови людей, живущих с ВИЧ, представляется несколько иной. Так, исследователи из Бразилии (2005 г.) практически с одинаковой частотой выявляли МАС и МБТ (8,8 и 6,2% соответственно) из образцов крови ВИЧ-положительных пациентов с выраженным иммунодефицитом (при CD4 менее 100 клеток/мкл). Авторы отмечают, что для больных с генерализованной МАС-инфекцией характерна более выраженная лимфопения,

чем для туберкулезного сепсиса (среднее значение количества CD4-лимфоцитов в группах сравнения составило 48,5 и 80 клеток/мкл соответственно) [41].

Принципиально иная ситуация складывается в регионах с высоким бременем туберкулеза (страны Африки и Юго-Восточной Азии), где выше не только заболеваемость туберкулезом (более 60 на 100 тыс.), но и имеется высокая распространённость ВИЧ-инфекции. Подавляющее большинство изолятов микобактерий, полученных от ВИЧ-положительных пациентов из этих регионов, относятся к виду *Mycobacterium tuberculosis*.

При изучении образцов крови от 517 пациентов с клиническими критериями сепсиса (Танзания, 1998 г.) у 145 (28%) выявлена инфекция крови. Из этих 145 пациентов 118 (81%) были ВИЧ-положительными. Наиболее частыми патогенами, вызывающими сепсис, оказались *Mycobacterium tuberculosis* (39%), *non-typhi Salmonella species* (19%) и *Staphylococcus aureus* (8,3%). МАС не выявлена ни в одном случае. Авторы исследования делают вывод, что ВИЧ-положительные пациенты значительно чаще, чем ВИЧ-негативные, имеют инфекцию в кровяном русле ($p < 0,0001$) и что в регионе с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции и туберкулеза МБТ является основным возбудителем сепсиса среди людей, живущих с ВИЧ [8].

В более позднем проспективном исследовании в Уганде (2013 г.) из 368 ВИЧ-положительных пациентов с клиническими проявлениями сепсиса у 86 (23%) в крови обнаружены МБТ. У лиц с МБТ-бактериемией отмечали более глубокий иммунодефицит, чем у остальных пациентов (17 против 64 клеток/мкл по медиане, $p < 0,001$) и более высокий уровень летальности в течение 30 дней (53% против 32%, $p < 0,001$). Независимыми факторами, связанными с микобактериемией, авторы назвали: мужской пол, учащение пульса, низкое количество CD4-клеток, отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ), фебрильную лихорадку и низкий уровень гемоглобина [36].

В крупном многоцентровом исследовании из Юго-Восточной Азии (Камбоджа, Таиланд, Вьетнам, 2010 г.) инфекция в крови была выявлена у 58 (2,9%) ВИЧ-положительных пациентов ($n = 2009$). Основным патогеном оказалась МБТ (54% от всех пациентов с бактериемией), МАС выявлена у 8% пациентов, грибковый сепсис регистрировали у 22% больных, а бактериальный – у 16% пациентов. При проведении многофакторного анализа обнаружено, что критериями, связанными с развитием туберкулезного сепсиса, являются: иммуносупрессия менее 100 клеток/мкл, фебрильная лихорадка, одышка, диарея, лейкоцитоз, тромбоцитопения, лучевые признаки: паратрахеальная лимфаденопатия и/или милиарная диссеминация [51].

Практически все авторы, исследующие эту проблему, сходятся во мнении, что туберкулезный

сепсис развивается на фоне глубокой ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. Медиана CD4-клеток у больных с туберкулезной бактериемией колеблется в диапазоне от 17 до 80 клеток/мкл. В работах последних лет выявлено, что обнаружение в моче ЛАМ-АГ (гликопротеина клеточной стенки МБТ) коррелирует с МБТ-бактериемией [42]. При этом не удалось выявить связь между наличием МБТ-бактериемии и повышенным риском развития туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы (IRIS) [17].

Любая инвазивная инфекция значительно ухудшает прогноз заболевания, и туберкулезный сепсис не является исключением. Учитывая, что он встречается преимущественно у ВИЧ-положительных пациентов при выраженном иммунодефиците, риск летального исхода у таких больных даже выше, чем при бактериальном сепсисе. Уровень летальности в группе лиц с МБТ-бактериемией составляет, по данным различных исследований, от 30 до 60% и значительно превышает показатель среди пациентов с отрицательными результатами посева крови [8, 11, 21, 36, 42, 51]. Лишь в одной из известных работ (1993 г.) летальность больных туберкулезом с положительной гемокультурой составила менее 20%, однако период наблюдения за пациентами в этом исследовании был непродолжительным [10]. Отмечено, что прием пациентом АРВТ (даже в течение непродолжительного периода времени) снижает вероятность гематогенной генерализации с развитием туберкулезного сепсиса [35].

По данным различных авторов, МБТ в крови у ВИЧ-положительных пациентов выявляют от 5 до 30% от числа исследованных образцов [15, 27].

Большинство экспертов и ученых подчеркивают, что рутинное использование посева крови для выявления МБТ у ВИЧ-положительных лиц с позиции эффективности/затраты нецелесообразно. Так, в одном исследовании показано, что включение в комплекс обследования посева крови пациентам, у которых проводилось трехкратное исследование мокроты бактериоскопией и посевом, практически не добавило ценности в установлении этиологического диагноза, при этом алгоритм обследования стал значительно дороже [38, 39].

Однако в ряде работ отмечается, что у пациентов в тяжелом состоянии с невыраженной респираторной симптоматикой, со слабым кашлевым рефлексом, без явных признаков поражения легочной ткани выявление МБТ из крови нередко является основным достоверным критерием в пользу туберкулеза и раннего начала специфической терапии. Так, в исследовании, проведенном в Испании, кровь была единственным источником положительной культуры у 15% больных с сочетанием ВИЧ-и/ТБ [30]. При анализе ряда работ оказалось, что в целом у 10-55% больных в тяжелом состоянии наличие микобактериемии стало единственным достоверным критерием постановки диагноза [10, 38, 42].

В научной литературе широко обсуждается вопрос о месте культурального исследования крови для выявления возбудителя туберкулеза в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией. Предпринимаются попытки определить группы пациентов, которым целесообразно на начальном этапе диагностического поиска проводить такое тестирование, потому что однозначно показано, что вероятность положительного результата посева крови на МБТ во многом зависит от так называемой предтестовой вероятности наличия туберкулезного сепсиса. Наиболее вероятно выявление МБТ из крови у ВИЧ-положительных пациентов при наличии следующих клинико-лабораторных и рентгенологических признаков: количество CD4-клеток в мкл менее 100, фебрильная лихорадка, снижение гемоглобина менее 85 г/л, миллиарная диссеминация. Также стоит обращать внимание на боли в животе, диарею, внутригрудную и периферическую лимфаденопатию [11, 36, 38, 51].

В педиатрической практике МБТ-бактериемия у ВИЧ-положительных детей практически не встречается, даже при распространенном туберкулезном процессе и при наличии контакта с бактериовыделителем [28, 45].

Какое-то время считалось, что обнаружение МБТ в крови характерно только для ВИЧ-положительных пациентов, однако отчеты департаментов по контролю за инфекционными заболеваниями из различных стран и ряд опубликованных клинических наблюдений указывают на возможность выявления МБТ из крови у ВИЧ-негативных пациентов, хотя, безусловно, это встречается гораздо реже, чем у ВИЧ-положительных [10, 18, 27, 32].

Так, по результатам ретроспективного анализа работы Национальной университетской клиники Тайваня за период с 1997 по 2003 г. выявлено, что соотношение обнаружения МБТ в крови у ВИЧ-негативных и ВИЧ-положительных пациентов составило 0,024 и 6,2 на 1 000 исследований соответственно ($p < 0,01$). Всего за 6 лет МБТ-бактериемия была выявлена у 11 ВИЧ-негативных пациентов (все мужчины, 8 из них старше 50 лет), 7 (64%) человек на момент развития туберкулеза получали иммуносупрессивную терапию. Среди выживших пациентов период от момента госпитализации до начала противотуберкулезной терапии составил 6 дней (по медиане). Умерли 55% ($n = 6$) больных. Среди умерших медиана выживаемости для 3 пациентов с назначенной противотуберкулезной терапией составила 19 дней, 7 дней – для больных, которым этиотропную терапию развернуть не успели ($p = 0,01$). Авторы делают выводы, что ожидать наличия туберкулезного сепсиса у пациентов с ВИЧ-негативным статусом можно у людей, получающих длительную иммуносупрессивную терапию по поводу основного заболевания, и выживаемость больных с МБТ-бактериемией прежде всего зависит от своевременной диагностики заболевания и как

можно более раннего назначения противотуберкулезной терапии [11].

В 2014 г. опубликованы результаты 9-летнего популяционного наблюдения за больными туберкулезом со вложенным исследованием по типу случай – контроль за пациентами с МБТ-бактериемией, проведенного в Хьюстоне (штат Техас, США) [21]. За этот период исследованы образцы крови на МБТ от 89 пациентов, в 42 случаях результаты тестирования оказались положительными: 36 ВИЧ-положительных и 6 ВИЧ-негативных пациентов. Остальным 3 573 больным туберкулезом посев крови на МБТ не выполнялся. Не было никаких существенных различий по возрасту, этнической принадлежности и гендерному распределению между пациентами с МБТ-бактериемией и без нее. Основные различия выявлены в уровне летальности пациентов с сепсисом на момент установления диагноза или в процессе лечения и без него (50% против 17,0% соответственно, $p < 0,01$). Медиана количества CD4⁺-лимфоцитов у ВИЧ-положительных пациентов с бактериемией была 40 клеток/мкл. В свою очередь, 5 из 6 больных с ВИЧ-негативным статусом имели иммуносупрессивное состояние по ряду причин: у 2 больных наблюдали системную красную волчанку с развитием терминальной стадии почечной недостаточности, пациенты получали заместительную почечную терапию; 1 пациент страдал ревматоидным артритом, по поводу которого длительно получал метотрексат с эпизодом развития цитомегаловирусного колита; у 1 пациента наблюдали осложненное течение сахарного диабета с агранулоцитозом; 1 пациент был на терапии циклоспорином по поводу трансплантированной почки.

Результаты исследования показывают, что проведение посева образцов крови для выявления МБТ чаще требуется для ВИЧ-положительных пациентов. Проведение такого тестирования у пациентов с ВИЧ-негативным статусом целесообразно у иммунокомпрометированных лиц при диагностических затруднениях. Наличие МБТ-бактериемии связано со значительным увеличением летальности [21].

До 80-х годов прошлого века питательные среды для культивирования бактерий и грибов производили непосредственно в лаборатории. В настоящее время для диагностики инфекций крови любой этиологии наиболее предпочтительно использовать коммерческие флаконы с питательной средой [6]. Для диагностики туберкулеза при выборе жидких сред приоритет отдается промышленно изготовленным питательным средам с последующим культивированием в системах с автоматизированным учетом роста микроорганизмов [5]. Принципиально новый уровень бактериологической диагностики туберкулеза получен с внедрением в практику таких систем. При их использовании достигается увеличение случаев положительного роста культуры на 10-15% в срав-

нении с обычными плотными средами (например, средой Левенштейна – Йенсена), при этом средний период определения положительного роста составляет 8-14 дней в сравнении с 3-5 нед. для плотной среды [1]. Внедрение автоматизированных систем явилось революционным решением для лабораторных тестов на выявление МБТ и заменило золотой стандарт диагностики туберкулеза, который ранее принадлежал посеву на твердых средах. В медицинских организациях фтизиатрического профиля преобладающей является автоматизированная система Bactec MGIT 960/320, которая рекомендована для диагностики туберкулеза российскими нормативными документами [2]. Преимущества автоматизированной системы культивирования Bactec MGIT 960/320 перед культуральными исследованиями на плотных средах обеспечиваются высокой эффективностью стандартизованных и сертифицированных производств реагентов и сред, а также поддержанием стандартных протоколов исследований [5]. Однако с помощью автоматизированной системы Bactec MGIT возможно эффективно выявлять микобактерии из любого диагностического материала, кроме крови, согласно рекомендации производителя [49]. В свою очередь, рутинное исследование гемокультуры на классических средах часто не приводит к желаемым результатам, так как МБТ растет либо очень скудно на твердых средах, либо вообще не демонстрирует роста [40]. Интересные сведения были получены в исследовании M. Drancourt et al., которые сообщают об эффективности простого кровяного агара, сопоставимой с яичными средами для выявления МБТ в крови [19].

В настоящее время для выделения микобактерий из крови используют несколько анализаторов: Bactec 13A (Becton Dickinson, Sparks, Md.), Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson), BacT/ALERT MB (bioMérieux, Durham, N.C.) и Isolator 10 (Wampole Laboratories, Cranbury N. J.) [14-16].

В Российской Федерации наиболее часто для гемокультивирования применяют анализатор BD Bactec™ 9050/FX с использованием специальной питательной среды BD Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson) [3]. Исследование Esteban J. et al., 2000 г., по изучению информативности атоматического гемоанализатора BD Bactec™ Myco/F Lytic (Becton Dickinson) показало положительный рост микобактерий в 27 образцах крови из 278 исследований: в 13 образцах – *Mycobacterium avium* и в 14 – *Mycobacterium tuberculosis*. Средние сроки детекции, по данным авторов, составили 12,6 дня для МАС и 26,4 дня – для МБТ [23].

Для выяснения информативности тест-системы BacT/ALERT FA (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) в выявлении МБТ в крови, а также уточнения оптимальных условий получения положительного результата проведено исследование в крупном

медицинском учреждении Лиссабона (Португалия, 2005 г.) [33]. В течение 10 мес. исследовали 457 образцов крови в системе BacT/ALERT FA (22 положительных на МБТ) и 323 образца в Bactec™ Mucos/F Lytic (19 положительных на МБТ), которые получены от 476 больных ВИЧ-инфекцией. Авторы показали информативность BacT/ALERT FA, сопоставимую с Bactec™ Mucos/F Lytic, и более частое выявление МБТ, чем МАС у больных ВИЧ-инфекцией в Португалии, что дало основания считать исследование крови с помощью автоматических гемокультураторов очень полезным для подтверждения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (в целом гемокультуры были положительными у 39% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией). Образцы крови чаще давали положительный результат при исследовании крови в первые 48 ч с момента поступления пациента в стационар. Имеются сведения о повышении частоты отрицательного результата при увеличении срока пребывания пациента в условиях стационара [34].

Уже более 20 лет для диагностики сепсиса, вызванного вирусами и труднокультивируемыми микробами, такими как микоплазмы, уреоплазмы, хламидии и др., используют группу методов, основанных на использовании технологии нуклеиновых кислот (NAT-технологий). Данное направление интенсивно разрабатывают в настоящее время. В то же время разработка молекулярно-биологических технологий выявления бактерий в крови связана с большими методическими проблемами [4]. Так, еще в 90-х годах XX в. (с начала использования первых тест-систем для выявления МБТ молекулярно-генетическими методами) предпринимали попытки использования NAT-технологий и для детекции МБТ в крови. Однако широкого практического значения методика не приобрела по причине большой разницы в чувствительности (от 2 до 55%) в сравниваемых исследованиях и значительной discordантности с результатами золотого стандарта – посева [7, 26, 37, 46, 47, 50].

В свою очередь, метод, основанный на выявлении в геноме микобактерий видоспецифических последовательностей (ПЦР), широко используется для детекции возбудителя из мокроты и зарекомендовал себя как высокоспецифичный и чувствительный. Получение положительного результата методом ПЦР не требует дополнительной дифференциации МБТ от нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), в частности МАС, так как положительный результат однозначно указывает на принадлежность к МБТ. По мнению экспертов ВОЗ, наиболее перспективным для выявления ДНК МБТ является метод Xpert MTB/RIF [53]. Выбор методики в значительной степени обусловлен одновременной возможностью детекции возбудителя и выявления генотипической устойчивости к основному противотуберкулезному препарату – рифампицину, а также полным автоматическим циклом исследования.

Недавно опубликованы данные об эффективности использования тест-системы Xpert MTB/RIF, специально оптимизированной для обнаружения ДНК МБТ в большом объеме крови (минимум 20 мл) [9, 25]. ДНК МБТ методом Xpert MTB/RIF обнаружена в образцах крови у 10% лихорадящих больных ВИЧ-инфекцией (исследуемая группа – 104 человека). Его чувствительность по сравнению с золотым стандартом (выделение культуры МБТ из мокроты) составила 21%, а специфичность – 100%. Наиболее сильная связь отмечена между положительным результатом теста и высоким уровнем (40%) ранней летальности (в течение 2 нед.). В свою очередь, ни один из 35 пациентов с подтвержденным туберкулезом и отрицательным тестом на ДНК МБТ в крови не умер в течение 2 мес. наблюдения. Полученные данные представляют очень перспективными в отношении проведения быстрой диагностики у больных туберкулезным сепсисом в крайне тяжелом состоянии, нуждающихся в незамедлительном начале лечения, так как результат исследования может быть получен через 2 ч.

Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, в особенности вызванной МБТ, известно далеко не все, поэтому до настоящего времени ограничены сведения о правильности забора материала и оптимальной кратности исследования крови (тем более с учетом стоимости метода).

Заключение

Рост числа больных ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями сепсиса требует современных, быстрых и достоверных методов этиологической диагностики.

Проанализированные публикации показывают, что МБТ в крови наиболее часто можно обнаружить у ВИЧ-позитивных больных с выраженным иммунодефицитом (CD4 в диапазоне 17–80 клеток/мкл), повышают вероятность положительного результата наличие фебрильной лихорадки, тяжелая анемия, паратрахеальная лимфаденопатия, милиарная диссеминация. Оправдано исследовать кровь на МБТ у тяжелых ВИЧ-позитивных пациентов с подозрением на туберкулез при слабом кашлевом рефлексе (невозможно собрать мокроту) или без явных признаков поражения легочной ткани. Наличие МБТ-бактериемии сопряжено с высоким (до 60%) уровнем летальности. АРВТ снижает вероятность развития туберкулезного сепсиса. Незамедлительное назначение противотуберкулезной терапии может снизить летальность больных этой группы. Разработка или оптимизация тест-систем для быстрого выявления ДНК МБТ в крови является достаточно перспективным направлением в диагностике ургентного туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинов В. И., Мороз А. М. Лабораторная диагностика туберкулеза. – М.: МНПЦБТ, 2001. – 184 с.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Соловьева Н. С., Оттен Т. Ф., Журавлев В. Ю. и др. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – № 4. – С. 248-253.
4. Чеботкевич В. Н., Кайтанджан Е. И., Бурлыев В. В., Щетинкина Е. Е. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 295-300.
5. Черноусова Л. Н., Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е. и др. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2014. – 36 с.
6. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Consilium medicum. – 2015. – № 3. – С. 8-37.
7. Ahmed N., Mohanty A. K., Mukhopadhyay U. et al. PCR-based rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood from immunocompetent patients with pulmonary tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 1998. – Vol. 36, № 10. – P. 3094-3095.
8. Archibald L. K., den Dulk M. O., Pallangyo K. J., Reller L. B. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 26, № 2. – P. 290-296.
9. Banada P. P., Koshy R., Alland D. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Blood by Use of the Xpert MTB/RIF Assay // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 7. – P. 2317-2322.
10. Bouza E., Díaz-López M. D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection // Arch. Intern. Med. – 1993. – Vol. 22, № 153 (4). – P. 496-500.
11. Chiu Y. S., Wang J. T., Chang S. C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in HIV-negative patients // J. Formos. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 106, № 5. – P. 355-364.
12. Clark R. A., Blakley S. L., Greer D. et al. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS // Rev. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 13, № 6. – P. 1089-1092.
13. Clough M. C. The cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis // Am. Rev. Tuberc. – 1917. – Vol. 1. – P. 598-621.
14. Crump J. A., Morrissey A. B., Ramadhani H. O. et al. Controlled comparison of BacT/Alert MB system, manual Myco/F lytic procedure, and isolator 10 system for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 3054-3057.
15. Crump J. A., Ramadhani H. O., Morrissey A. B. et al. Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55, № 2. – P. 242-250.
16. Crump J. A., Tanner D. C., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 1987-1990.
17. Crump J. A., Wu X., Kendall M. A. et al. Predictors and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study // BMC Infect. Dis. – 2015. – Vol. 13, № 15. – P. 12.
18. Doucette K., Fishman J. A. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stemcell and solid organ transplant recipients // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 10. – P. 1428-1439.
19. Drancourt M., Carrieri P., Gevaudan M. J., Raoult D. Blood agar and *Mycobacterium tuberculosis*: the end of a dogma // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 4. – P. 1710-1711.
20. Dronza F., Chaves F., González López A. et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus // Med. Clin. (Barc.). – 1993. – Vol. 101, № 14. – P. 534-537.
21. El Sahly H. M., Teeter L. D., James M. M., Graviss E. A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: experience from a non-endemic urban center // Clin. Microbiol. Infect. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 263-268.
22. Eng R. H., Bishburg E., Smith S. M., Mangia A. Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films // J. Clin. Microbiol. – 1989. – Vol. 27, № 4. – P. 768-769.
23. Esteban J., Fernández-Roblas R., Cabria F., Soriano F. Usefulness of the BACTEC MYCO/F lytic system for detection of mycobacteremia in a clinical microbiology laboratory // J. Microbiol. Methods. – 2000. – Vol. 40, № 1. – P. 63-66.
24. Falkinham J. O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, № 2. – P. 177-215.
25. Feasey N. A., Banada P. P., Howson W. et al. Evaluation of xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51, № 7. – P. 2311-2316.
26. Folgueira L., Delgado R., Palenque E. et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34, № 3. – P. 512-515.
27. Gopinath K., Kumar S., Singh S. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 423-431.
28. Gray K. D., Cunningham C. K., Clifton D. C. et al. Prevalence of mycobacteremia among HIV-infected infants and children in northern Tanzania // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 754-756.
29. Griffith D. E. et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
30. Grinsztejn B., Fandinho F. C., Veloso V. G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157, № 20. – P. 2359-2363.
31. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. September 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
32. Hadad D. J., Pignatari A. C., Machado M. A., Telles M. A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia diagnosed in an HIV-negative patient in Brazil: a rare or an under-reported event? // Braz. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 184-185.
33. Hanscheid T., Monteiro C., Melo Cristino J. et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in Conventional BacT/ALERT FA Blood Culture Bottles Allows Reliable Diagnosis of Mycobacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 890-891.
34. Hanscheid T., Monteiro C., Marques-Lito L. et al. Usefulness of Myco/F Lytic bloodcultures (Bactec 9050) in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia in HIV-infected patients in Portugal // Int. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 8, № 4. – P. 253-254.
35. Heysell S. K., Thomas T. A., Gandhi N. R. et al. Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2010. – Vol. 6, № 10. – P. 344.
36. Jacob S. T., Pavlinac P. B., Nakiyingi L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda – high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. 10.
37. Lima J. F., Montenegro L. M., de Albuquerque Montenegro R. et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients // J. Bras. Pneumol. – 2009. – Vol. 35, № 7. – P. 690-697.
38. McDonald L. C., Archibald L. K., Rheapumikankit S. et al. Unrecognised *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9185. – P. 1159-1163.
39. Monkongdee P., McCarthy K. D., Cain K. P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with HIV // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180, № 9. – P. 903-908.
40. Motyl M. R., Saltzman B., Levi M. H. et al. The recovery of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric Bactec NR 660 medium // Am. J. Clin. Pathol. – 1990. – Vol. 94, № 1. – P. 84-86.

41. Nakatani S. M., Messias-Reason I. J., Burger M., Cunha C. A. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 459-463.
42. Nakiyingi L., Ssengooba W., Nakanjako D. et al. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15, № 15. – P. 62.
43. Negre L., Bretey J. Role of *Mycobacterium tuberculosis* not completely developed in experimental tuberculous bacteraemia in laboratory animals // *CR Hebd. Seances. Acad. Sci.* – 1954. – Vol. 238, № 1. – P. 171-172.
44. Pacios E., Alcalá L., Ruiz-Serrano M. J. et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2004. – Vol. 10, № 8. – P. 734-737.
45. Pavlinac P.B., Naulikha J.M., John-Stewart G. C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among acutely febrile children in Western Kenya // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2015. – Vol. 93, № 5. – P. 1087-1091.
46. Rebollo M. J., San Juan Garrido R., Folgueira D. et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2006 – Vol. 56, № 2. – P. 141-146.
47. Richter C., Kox L. F., Van Leeuwen J. V. et al. PCR detection of mycobacteremia in tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 15, № 10. – P. 813-817.
48. Shafer R. W., Goldberg R., Sierra M., Glatt A. E. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140, № 6. – P. 1611-1613.
49. Siddiqi S. H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual. Maryland, 2006. – 89 p.
50. Taci N., Yurdakul A. S., Ceyhan I. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA from peripheral blood in patients with HIV-seronegative and new cases of smear-positive pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 6. – P. 676-681.
51. Varma J. K., Kimberly D., McCarthy et al. Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1569-1575.
52. von Gottberg A., Sacks L., Machala S., Blumberg L. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 80-86.
53. WHO. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children WHO Policy update. France, 2014. – 97 p.
8. Archibald L.K., den Dulk M.O., Pallangyo K.J., Reller L.B. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, vol. 26, no. 2, pp. 290-296.
9. Banada P.P., Koshy R., Alland D. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Blood by Use of the Xpert MTB/RIF Assay. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 7, pp. 2317-2322.
10. Bouza E., Díaz-López M.D., Moreno S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 22, no. 1534, pp. 496-500.
11. Chiu Y.S., Wang J.T., Chang S.C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in HIV-negative patients. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2007, vol. 106, no. 5, pp. 355-364.
12. Clark R.A., Blakley S.L., Greer D. et al. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Rev. Infect. Dis.*, 1991, vol. 13, no. 6, pp. 1089-1092.
13. Clough M.C. The cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1917, vol. 1, pp. 598-621.
14. Crump J.A., Morrissey A.B., Ramadhani H.O. et al. Controlled comparison of BacT/Alert MB system, manual Myco/F lytic procedure, and isolator 10 system for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Bacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 8, pp. 3054-3057.
15. Crump J.A., Ramadhani H.O., Morrissey A.B. et al. Bacteremic disseminated tuberculosis in sub-saharan Africa: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 2, pp. 242-250.
16. Crump J.A., Tanner D.C., Mirrett S. et al. Controlled comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 5, pp. 1987-1990.
17. Crump J.A., Wu X., Kendall M.A. et al. Predictors and outcomes of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among patients with HIV and tuberculosis co-infection enrolled in the ACTG A5221 STRIDE study. *BMC Infect. Dis.*, 2015, vol. 13, no. 15, pp. 12.
18. Doucette K., Fishman J.A. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stemcell and solid organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, vol. 38, no. 10, pp. 1428-1439.
19. Drancourt M., Carrieri P., Gevaudan M.J., Raoult D. Blood agar and *Mycobacterium tuberculosis*: the end of a dogma. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 4, pp. 1710-1711.
20. Drona F., Chaves F., González López A. et al. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients coinfecting with the human immunodeficiency virus. *Med. Clin. (Barc)*, 1993, vol. 101, no. 14, pp. 534-537.
21. El Sahly H.M., Teeter L.D., James M.M., Graviss E.A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia: experience from a non-endemic urban center. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20, no. 3, pp. 263-268.
22. Eng R.H., Bishburg E., Smith S.M., Mangia A. Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, vol. 27, no. 4, pp. 768-769.
23. Esteban J., Fernández-Roblas R., Cabria F., Soriano F. Usefulness of the BACTEC MYCO/F lytic system for detection of mycobacteremia in a clinical microbiology laboratory. *J. Microbiol. Methods*, 2000, vol. 40, no. 1, pp. 63-66.
24. Falkingham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, vol. 9, no. 2, pp. 177-215.
25. Feasey N.A., Banada P.P., Howson W. et al. Evaluation of xpert MTB/RIF for detection of tuberculosis from blood samples of HIV-infected adults confirms *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia as an indicator of poor prognosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, no. 7, pp. 2311-2316.
26. Folgueira L., Delgado R., Palenque E. et al. Rapid diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, vol. 34, no. 3, pp. 512-515.
27. Gopinath K., Kumar S., Singh S. Prevalence of mycobacteremia in Indian HIV-infected patients detected by the MB/BacT automated culture system. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 6, pp. 423-431.
28. Gray K.D., Cunningham C.K., Clifton D.C. et al. Prevalence of mycobacteremia among HIV-infected infants and children in northern Tanzania. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2013, vol. 32, no. 7, pp. 754-756.

REFERENCES

1. Litvinov V.I., Moroz A.M. *Laboratornaya diagnostika tuberkuleza*. [Laboratory diagnostics of tuberculosis]. Moscow, MNPIsBT Publ., 2001, 184 p.
2. Edict no. 951 by RF MoH as of 12.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. (In Russ.)
3. Solovieva N.S., Otten T.F., Zhuravlev V.Yu. et al. Bacteriological and molecular-genetic verification of bacteraemia in HIV patients. *Klin. Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2014, no. 4, pp. 248-253. (In Russ.)
4. Chebotkevich V.N., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V., Schetinkina E.E. Current techniques of laboratory diagnostics of sepsis. *Klin. Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2013, vol. 15, no. 4, pp. 295-300. (In Russ.)
5. Chernousova L.N., Sevastyanova E.V., Larionova E.E. et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza*. [Federal clinical recommendations in organisation and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. Moscow, 2014, 36 p.
6. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhely vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh*. [Clinical recommendations for diagnostics, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults]. *Consilium Medicum*. 2015, no. 3, pp. 8-37. (In Russ.)
7. Ahmed N., Mohanty A.K., Mukhopadhyay U. et al. PCR-based rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood from immunocompetent patients with pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, vol. 36, no. 10, pp. 3094-3095.

29. Griffith D.E. et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 367-416.
30. Grinsztejn B., Fandinho F.C., Veloso V.G. et al. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1997, vol. 157, no. 20, pp. 2359-2363.
31. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. September 2015. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
32. Hadad D.J., Pignatari A.C., Machado M.A., Telles M.A. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia diagnosed in an HIV-negative patient in Brazil: a rare or an under-reported event? *Braz. J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 8, no. 2, pp. 184-185.
33. Hanscheid T., Monteiro C., Melo Cristiano J. et al. Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in Conventional BacT/ALERT FA Blood Culture Bottles Allows Reliable Diagnosis of Mycobacteremia. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 2, pp. 890-891.
34. Hänscheid T., Monteiro C., Marques-Lito L. et al. Usefulness of Myco/F Lytic bloodcultures (Bactec 9050) in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia in HIV-infected patients in Portugal. *Int. J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 8, no. 4, pp. 253-254.
35. Heysell S.K., Thomas T.A., Gandhi N.R. et al. Blood cultures for the diagnosis of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis among HIV-infected patients from rural South Africa: across-sectional study. *BMC Infect. Dis.*, 2010, vol. 6, no. 10, pp. 344.
36. Jacob S.T., Pavlinac P.B., Nakiyingi L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda – high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 8, pp. 10.
37. Lima J.F., Montenegro L.M., de Albuquerque Montenegro R. et al. Performance of nested PCR in the specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in blood samples of pediatric patients. *J. Bras. Pneumol.*, 2009, vol. 35, no. 7, pp. 690-697.
38. McDonald L.C., Archibald L.K., Rheapumikankit S. et al. Unrecognised *Mycobacterium tuberculosis* bacteraemia among hospital inpatients in less developed countries. *Lancet*, 1999, vol. 354, no. 9185, pp. 1159-1163.
39. Monkongdee P., McCarthy K.D., Cain K.P. et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with HIV. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 180, no. 9, pp. 903-908.
40. Motyl M.R., Saltzman B., Levi M.H. et al. The recovery of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric Bactec NR 660 medium. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1990, vol. 94, no. 1, pp. 84-86.
41. Nakatani S.M., Messias-Reason I.J., Burger M., Cunha C.A. Prevalence of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2005, vol. 9, no. 6, pp. 459-463.
42. Nakiyingi L., Ssenooba W., Nakanjako D. et al. Predictors and outcomes of mycobacteremia among HIV-infected smear-negative presumptive tuberculosis patients in Uganda. *BMC Infect. Dis.*, 2015, vol. 15, no. 15, pp. 62.
43. Negre L., Bretey J. Role of *Mycobacterium tuberculosis* not completely developed in experimental tuberculous bacteraemia in laboratory animals. *CR Hebd. Seances. Acad. Sci.*, 1954, vol. 238, no. 1, pp. 171-172.
44. Pacios E., Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J. et al. Evaluation of bone marrow and blood cultures for the recovery of mycobacteria in the diagnosis of disseminated mycobacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2004, vol. 10, no. 8, pp. 734-737.
45. Pavlinac P.B., Naulikha J.M., John-Stewart G.C. et al. *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia among acutely febrile children in Western Kenya. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2015, vol. 93, no. 5, pp. 1087-1091.
46. Rebollo M.J., San Juan Garrido R., Folgueira D. et al. Blood and urine samples as useful sources for the direct detection of tuberculosis by polymerase chain reaction. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006, vol. 56, no. 2, pp. 141-146.
47. Richter C., Kox L.F., Van Leeuwen J.V. et al. PCR detection of mycobacteraemia in tanzanian patients with extrapulmonary tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, vol. 15, no. 10, pp. 813-817.
48. Shafer R.W., Goldberg R., Sierra M., Glatt A.E. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, vol. 140, no. 6, pp. 1611-1613.
49. Siddiqi S.H., Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual. Maryland, 2006, 89 p.
50. Taci N., Yurdakul A.S., Ceyhan I. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA from peripheral blood in patients with HIV-seronegative and new cases of smear-positive pulmonary tuberculosis by polymerase chain reaction. *Respir. Med.*, 2003, vol. 97, no. 6, pp. 676-681.
51. Varma J. K., Kimberly D., McCarthy et al. Bloodstream infections among HIV-infected outpatients, Southeast Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1569-1575.
52. von Gottberg A., Sacks L., Machala S., Blumberg L. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, no. 1, pp. 80-86.
53. WHO, Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children WHO Policy update. France, 2014. 97 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зими́на Вера Николаевна

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных
болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
медицинского института.
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@eandex.ru

ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр СПИД и ИЗ»,
614088, г. Пермь, ул. Связева, д. 21.

Микова Оксана Евстигнеевна

заместитель главного врача по лечебной работе.
Тел./факс: 8 (342) 223-60-13.
E-mail: mikoვაoe@mail.ru

Оборин Денис Александрович

врач-бактериолог.
Тел./факс: 8 (342) 227-58-62.
E-mail: DAOborin@yandex.ru

Дегтярева Светлана Юрьевна

врач-инфекционист ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ г. Москвы.
105275, Москва, 8 ул. Соколиной горы, д. 15.
Тел./факс: 8 (495) 365-16-33.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Викторова Ирина Борисовна

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
фтизиопульмонологии.
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.
Тел./факс: 8-(3843)-45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Поступила 26.01.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Vera N. Zimina

People's Friendship University of Russia,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
at the Infectious Diseases Department with Training Courses
on Epidemiology and Phthisiatry of the Medical Institute.
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
E-mail: vera-zim@eandex.ru

Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS
and Infectious Diseases,
21, Sviyazeva St., Perm, 614088

Oksana E. Mikoza

Deputy Head Doctor on Treatment.
Phone/Fax: +7 (342) 223-60-13.
E-mail: mikova@e@mail.ru

Denis A. Oborin

Bacteriologist.
Phone/Fax: +7 (342) 227-58-62.
E-mail: DAOborin@yandex.ru

Svetlana Yu. Degtyareva

Infectious Diseases Doctor Infectious Diseases Clinical Hospital
no.2, Moscow Health Department.
15, 8 Sokolinaya Gora St., Moscow, 105275
Phone/Fax: +7 (495) 365-16-33.
E-mail: degtyareva_svet@mail.ru

Irina B. Viktorova

Novokuznetsk State Institute for Medical Post-Graduate
Training, RF Ministry of Health,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Phthisiopulmonology Department.
5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005
Phone/Fax: 8-(3843)-45-42-19.
E-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Submitted on 26.01.2016

ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. А. СТАРШИНОВА¹, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ^{2,4}, В. В. МАНИНА¹, Е. В. ИСТОМИНА¹, Д. Н. АФОНИН^{1,2}, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ¹

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

²Кафедра «Медицинская физика», Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

³Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург

⁴«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом ВИЧ-инфекции, но и с трудностями диагностики туберкулеза. Рентгенографические изменения в легких часто имеют нетипичный характер, клиническая симптоматика появляется при тяжелых и распространенных процессах. В настоящее время в мировой практике активно применяются IGRA-тесты, в РФ – проба с АТР для диагностики туберкулеза. В исследовании получены данные о применении и сравнении эффективности данных иммунологических тестов в сопоставлении с пробой Манту с 2 ТЕ при обследовании 239 человек с 2014 по 2015 г. Доказана сопоставимая диагностическая чувствительность всех иммунологических тестов. Специфичность IGRA-тестов и проба с АТР в 2 раза выше, чем пробы Манту с 2 ТЕ. Также доказано, что в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с АТР) имеют низкую диагностическую информативность, в отличие IGRA-тестов, среди которых наибольшую диагностическую эффективность показал ELISPOT.

Ключевые слова: ВИЧ, диагностика, иммунологические методы, кожные пробы, туберкулез, IGRA-тесты.

OPPORTUNITIES OF VARIOUS IMMUNOLOGICAL TESTS IN DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

А. А. STARSHINOVA¹, А. М. PANTELEEV^{2,4}, V. V. MANINA¹, E. V. ISTOMINA¹, D. N. AFONIN^{1,2}, V. YU. ZHURAVLEV¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Medical Physics Department, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia

³Municipal Tuberculosis Hospital no. 2, St. Petersburg, Russia

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Co-infection of tuberculosis and HIV-infection continues to be the current crucial issue not only due to the persistent growth of HIV-infection but also due to difficulties in diagnostics of tuberculosis. Often X-ray changes in the lungs are atypical, clinical signs are manifested only in case of the severe and disseminated disease. At present the IGRA-tests are widely used worldwide while in Russia TRA tests are used. The trial provided the data on the use and comparative efficiency of the above immunological tests against Mantoux test with 2 TU when examining 239 persons from 2014 to 2015. The comparativeness of diagnostic sensitivity of all immunological tests had been proved. The specificity of IGRA-tests and TRA tests is twice higher compared to Mantoux test with 2 TU. Also it was proved that when diagnosing tuberculosis in HIV patients the skin tests (Mantoux test with 2 TU and TRA test) had low diagnostic informativeness compared to IGRA tests, among which ELISPOT was the most sensitive.

Key words: HIV, diagnostics, immunological tests, skin tests, tuberculosis, IGRA-tests.

До настоящего времени диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляет существенные трудности в связи с его нетипичным течением, остропрогрессирующим характером с высокой склонностью к генерализации, достигающей до 70% [1, 5, 10, 11]. Трудности лучевой диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлены широким спектром легочной патологии со схожими рентгенологическими проявлениями, а также сочетанием его с рядом других заболеваний, имеющих схожую рентгенологическую симптоматику [12, 16]. Бактериовыделение у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией регистрируется только в 45-50% случаев [3, 4, 8]. В 50% случаев смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлена наличием туберкулезной инфекции, при этом выявление пациентов данного контингента в 61,8%

случаев происходит по жалобам при обращении за медицинской помощью [5, 12].

Снижение смертности больных, имеющих туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией, возможно при совершенствовании ранней диагностики, т. е. с применением иммунологических методов на этапе наблюдения в Центрах СПИДа.

Стандартный комплекс обследования пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией проводят с использованием пробы Манту с 2 ТЕ. До 2001 г. туберкулиновая проба была единственным доступным иммунологическим тестом, однако к настоящему времени многими исследователями доказана ее низкая информативность [14, 15, 17]. Признание того, что гамма-интерферон (IFN- γ) играет важную роль в регуляции клеточного иммунного ответа на туберкулезную инфекцию,

привело к созданию IGRA-тестов (P. J. Converse, 1997; J. A. Streeton, 1998). В последние годы в Российской Федерации (2012) были зарегистрированы IGRA-тесты (QuantiFERON-TB Gold test и ELISPOT) – диагностические тесты, основанные на стимуляции Т-клеток специфическими АГ (CFP-10 и ESAT-6).

В отечественных исследованиях с 2009 г. активно применяют пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). В доступной для анализа литературе в основном исследуются возможности данного теста в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ [7, 13-15].

По данным международных исследований, диагностическая информативность IGRA-тестов (QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT) составляет от 72 до 98% [6, 18, 19]. Чаще всего проводится сравнение диагностической значимости пробы Манту с 2 ТЕ (1880), пробы с АТР (3), QuantiFERON-TB Gold (410), T-stop (593), IP-10 (399). Применению IGRA-тестов уделяют большое внимание, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией [2, 9]. Несмотря на большое число публикаций среди них нет сравнительных исследований по изучению диагностической информативности всех применяемых в настоящее время в Российской Федерации тестов (пробы Манту с 2 ТЕ, пробы с АТР, QuantiFERON®-TB Gold и ELISPOT).

Цель исследования: оценить клиническую значимость и сравнить диагностическую эффективность иммунологических тестов, применяемых для выявления туберкулеза, в том числе среди ВИЧ-позитивных лиц.

Материалы и методы

С 2014 по 2015 г. было проведено сравнительное поперечное одномоментное исследование с включением 239 человек, среди них 124 больных туберкулезом органов дыхания, в том числе с ВИЧ-инфекцией, лица с ВИЧ-инфекцией ($n = 50$) и здоровые лица ($n = 60$). Мужчин – 118 (49,4%) и 121 (50,6%) женщина: в возрасте от 18 до 25 лет – 24 (9,9%), от 25-44 лет – 83 (34,5%), от 44-60 лет – 38 (15,8%) пациентов, 96 (39,8%) человек от 60 до 75 лет.

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, пациенты с впервые выявленным туберкулезом, имеющие бактериологическое и/или молекулярно-генетическое (ПЦР мокроты и ПVB) подтверждение туберкулеза, здоровые лица.

Исключались из анализа пациенты: получавшие противотуберкулезное лечение менее одного месяца; имеющие сопутствующие и/или тяжелые оппортунистические заболевания; страдающие микобактериозом.

Пациенты были распределены на четыре группы: I группу ($n = 55$) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания (ТОД) и II группу ($n = 69$) – с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, которые явля-

лись группами наблюдения, а также две группы сравнения: лица с ВИЧ-инфекцией ($n = 50$) (III) и здоровые лица (IV) ($n = 60$), включение которых необходимо для расчета показателей информативности иммунологических тестов.

Комплекс диагностики включал оценку клинических проявлений заболевания, рентгенологических изменений по данным обзорной рентгенограммы грудной клетки и многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), данных лабораторного комплекса исследований респираторного материала на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) (мокроты) с использованием микробиологических методов (бактериоскопия, посев на плотные питательные среды – Левенштейна – Йенсена, Финна 2), в жидкую питательную среду с применением анализатора Bactec MGIT 960), ПЦР с использованием системы в формате реального времени (Амплитуб-РВ, Россия).

Всем участникам одновременно проводился забор крови для квантиферонового теста (КФ) (рег. КРД № 5393 от 02.02.2010 г. приказом Росздравнадзора от 04.03.2010 г. № 1682-Пр/10) и ELISPOT (рег. УД № ФСЗ 2012/648), далее также всем проводилась постановка пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с АТР в стандартном разведении (регистрационный номер: ЛСР-006435/08 от 11.08.2008 г.).

Обработку материала проводили с использованием программы SPSS 16.0. Для статистической обработки материала использовали методы описательной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. При этом количественные данные рассчитывали в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Применяли критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Статистически значимым считали значение $p \leq 0,05$. Производили расчет показателей диагностической значимости. Для оценки диагностической эффективности проводили определение диагностической чувствительности (ДЧ) – доли лиц с положительными результатами теста среди лиц, страдающих изучаемым заболеванием; диагностической специфичности (ДС) – доли лиц с отрицательными результатами теста среди здоровых лиц без изучаемого заболевания; диагностической эффективности (ДЭ) – среднего значения между ДЧ и ДС.

После получения результатов лабораторного теста вычисляли ПЗПР (прогностической значимости положительного) и ПЗОР (прогностической значимости отрицательного результата). ПЗПР – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста; ПЗОР – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Производили расчет показателя отношения шансов (ОР).

По результатам исследования разработан алгоритм диагностики туберкулеза с включением иммунологических методов и проведена дальнейшая

его оценка эффективности с помощью дискриминантного анализа. Построена дифференциально-диагностическая модель, обладающая следующими характеристиками: Wilks' Lambda = 0,1832; $F(116,761) = 11,398, p < 0,000$.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ (выписка № 10.3, исх. № 16 от 04.04.2014 г.)

Результаты исследования

Проведено сравнение методов выявления пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (I группа) и с ВИЧ-инфекцией (II группа). Больные II группы статистически чаще выявлялись по жалобам (84,1% (58) против 25,5% (14), где $\chi^2 = 11,37, p < 0,001$), что свидетельствовало прежде всего о дефектах раннего выявления заболевания у пациентов данной группы. Структура клинических форм туберкулеза во II группе отличалась большим разнообразием (рис. 1).

У пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией достоверно преобладали генерализованные формы заболевания с сочетанием специфического поражения легких и периферических лимфатических узлов, а также селезенки, кишечника и других органов (40,7% против 1,8%, где $\chi^2 = 24,37, p < 0,001$). Чаще всего пациенты II группы (ТБ и ВИЧ-инфекция) имели 4В стадию заболевания (45,0; 78,9%), реже 4Б стадию – 21,1% (12). Средний уровень CD4-лимфоцитов составил $246,6 \pm 21,1$ кл/мкл. Вирусная нагрузка – 4,9 lg. В 87,7% случаев (50 из 57 больных) пациенты получали высокоактивную антиретровирусную терапию.

Далее было проведено сравнение результатов иммунологических тестов во всех группах с целью расчета показателей информативности данных методов.

Результаты иммунологических тестов в I группе представлены на рис. 2.

Все тесты имели сопоставимые между собой результаты. Положительные показатели пробы с АТР получены в 72,9% случаев, КФ-теста – в 75,5%, пробы Манту с 2 ТЕ – в 86,5%, ELISPOT – в 89,2% случаев.

Значения тестов в IV группе у здоровых лиц представлены на рис. 3.

Положительные результаты тестов (пробы с АТР, КФ-теста, ELISPOT) у здоровых лиц определялись с одинаковой частотой (12,1; 13,5; 10,8% случаев соответственно), что достоверно ($p < 0,001$) реже, чем по результатам пробы Манту с 2 ТЕ. В группе здоровых лиц частота положительных реакций ELISPOT и КФ-теста коррелировали между собой ($r = 0,708, p < 0,01$), тогда как результаты ПМ и АТР достоверно отличались между собой (68,9 и 12,1% соответственно, $p < 0,001$).

Данные представлены в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 результатам, все тесты имеют одинаковую чувствительность в отличие от специфичности. Проба Манту с 2 ТЕ имеет самую низкую специфичность (31,1%). Диагностическая эффективность методов также существенно не различалась между собой у пробы с АТР, К-теста и ELISPOT, где ПМ показывает результат достоверно ниже ($p < 0,01$).

Далее проведен анализ результатов иммунологических тестов во II группе у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (рис. 4).

Как представлено на рис. 4, положительные результаты получены в 65,1 и 60,3% случаев по ELISPOT и КФ-тесту соответственно, в отличие от АТР и ПМ, которые показали положительные результаты только в 11,1 и 14,3% соответственно. Результаты ELISPOT и КФ-теста были достоверно выше, чем пробы с АТР и ПМ

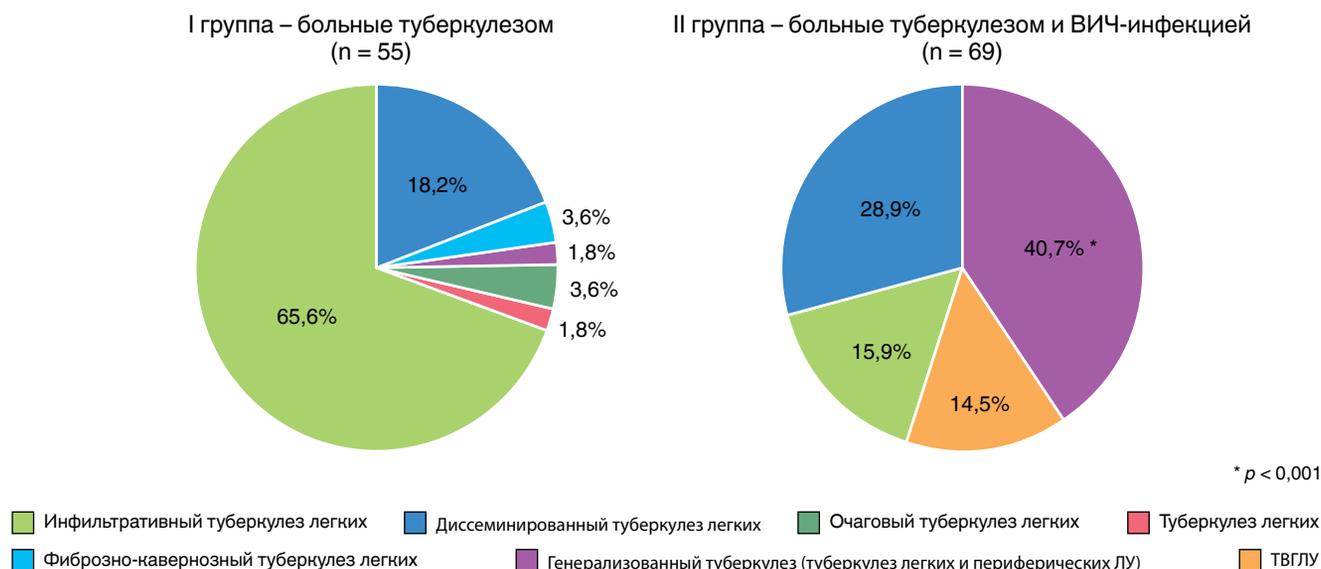


Рис. 1. Сравнение структуры клинических форм в I и II группах

Fig. 1. Comparison of the structure of clinical forms in Groups I and II

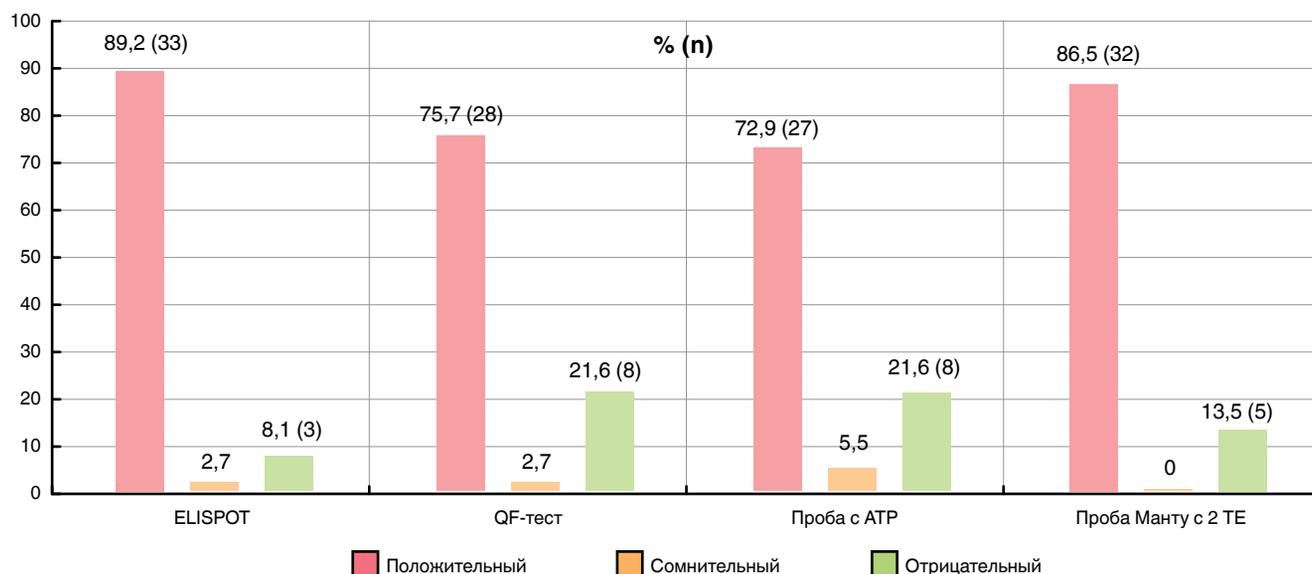


Рис. 2. Результаты иммунологических тестов у больных туберкулезом органов дыхания, МБТ(+)
Fig. 2. Results of immunological tests in those suffering from respiratory tuberculosis MTB (+)

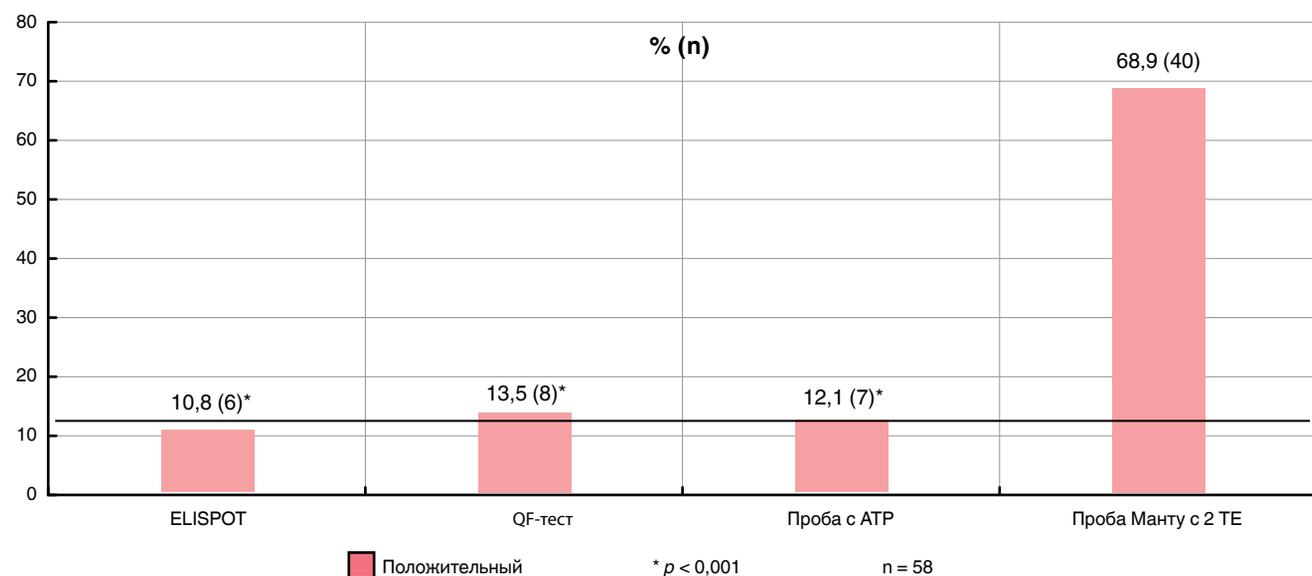


Рис. 3. Результаты иммунологических тестов у здоровых лиц
Fig. 3. Results of immunological tests in those healthy

Таблица 1. Показатели информативности иммунологических тестов (%) у ВИЧ-негативных лиц
Table 1. Rates of immunological tests informativeness (%) in HIV negative patients

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО
Проба Манту с 2 ТЕ	86,5	31,1	58,8	48,1	81,8
Проба с АТФ	79,4	87,9*	82,5	87,1	89,7
КФ-тест	76,5	86,2*	82,0	87,5	83,3
ELISPOT	97,1	89,7*	93,4	91,7	85,0

Примечание: здесь и в табл. 2 * – p < 0,001, достоверность различий с результатами пробы Манту с 2 ТЕ.

(p < 0,001). КФ-тест показывал положительные результаты достоверно чаще как в сравнении с ПМ (60,3% против 14,3%, $\chi^2 = 7,533, p < 0,001$), так и с ДСТ (60,3% против 11,1%, $\chi^2 = 9,03, p < 0,001$). Результаты ELISPOT также были до-

стоверно чаще положительными по сравнению с ПМ (65,1% против 14,3%, $\chi^2 = 7,75, p < 0,001$) и АТФ (65,1% против 11,1%, $\chi^2 = 8,04, p < 0,001$). Результаты ELISPOT и QFT коррелировали между собой (r = 0,498, p < 0,01).

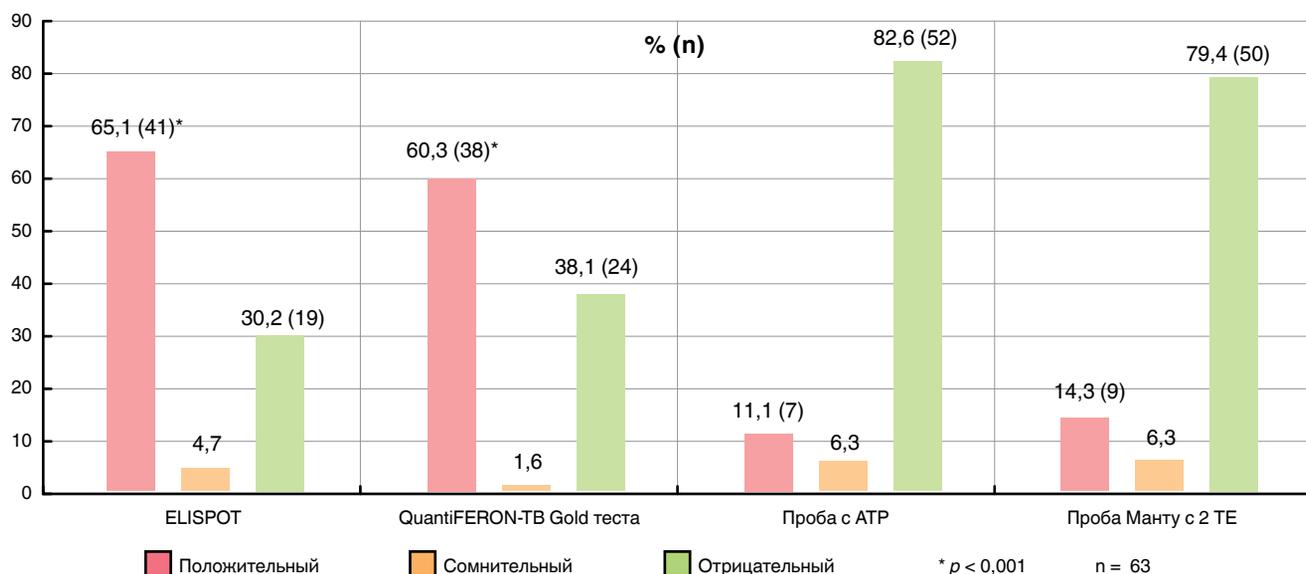


Рис. 4. Результаты иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Fig. 4. Results of immunological tests in those suffering from TB/HIV co-infection

Низкий процент положительных данных тестов *in vivo* (пробы с АТФ и ПМ) обусловлен прежде всего нарушениями в иммунологической реакции гиперчувствительности замедленного типа, которая не может полноценно развиваться на фоне иммуносупрессии. Данный факт обуславливает низкий процент отрицательных результатов данных тестов (от 8 до 20%).

Также был проведен анализ результатов тестов у лиц с ВИЧ-инфекцией в III группе (рис. 5).

Как представлено на рис. 5, число положительных результатов по IGRA-тестам сопоставимо между собой (26,1 и 21,7% по ELISPOT и КФ-тесту соответственно). Закономерность, выявленная во II группе, подтверждена и в III группе. По пробам с АТФ и ПМ положительные данные получены в 2 раза реже, чем по IGRA-тестам.

Полученные во II группе результаты в сопоставлении с данными в IV группе позволили рассчитать показатели информативности всех представленных тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что специфичность всех методов несколько ниже, чем при диагностике туберкулеза без ВИЧ-инфекции (табл. 1). Значимо изменились лишь показатели чувствительности IGRA-тестов (ELISPOT и КФ-тест), так же как пробы с АТФ и ПМ, что отразилось на общей диагностической эффективности тестов в диагностике туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Наиболее высокую эффективность показал ELISPOT, что обусловлено прежде всего методикой постановки теста.

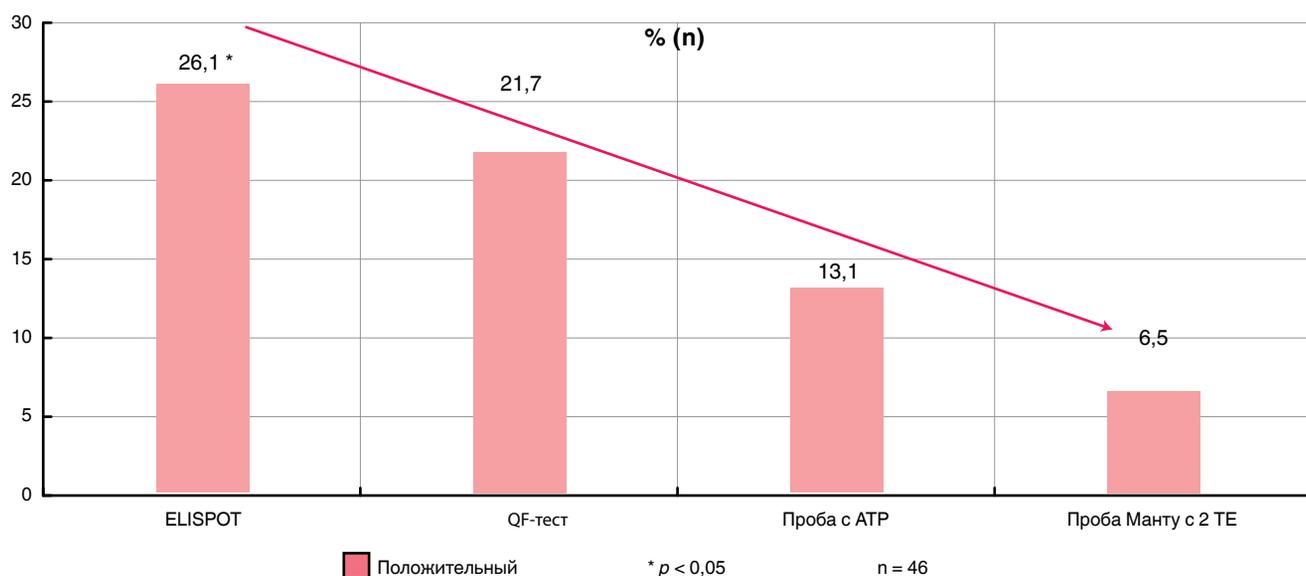


Рис. 5. Результаты иммунологических тестов у лиц с ВИЧ-инфекцией

Fig. 5. Results of immunological tests in those HIV positive

Таблица 2. Показатели информативности иммунологических тестов (%) у ВИЧ-позитивных лиц

Table 2. Rates of immunological tests informativeness (%) in HIV positive patients

Методы диагностики	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО
Проба Манту с 2 ТЕ	15,3	31,1	23,2	18,4	26,5
Проба с АТР	11,9	87,9	49,9*	50,0	49,5
QFT	61,3	86,2	73,8*	82,6	67,6
ELISPOT	69,1	89,7	79,4*	87,2	73,2

Полученные данные не позволяют рекомендовать тесты *in vivo* (проба с АТР и ПМ) для диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что объясняется риском получения ложноотрицательного результата, обусловленного иммуносупрессией.

Был разработан алгоритм ранней диагностики туберкулеза с применением иммунологических методов у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Наиболее значимые показатели в диагностике туберкулеза представлены в табл. 3.

Таблица 3. Наиболее значимые показатели при проведении дискриминантного анализа при постановке диагноза туберкулеза

Table 3. The most relevant rates when performing discriminatory analysis for diagnosing of tuberculosis

Показатели	Wilks'	Partial	F-remove	p-value	Toler.	1-Toler.
CD	0,022542	0,812843	10,99440	0,000000	0,895950	0,104050
T-spot	0,028573	0,786571	10,64997	0,000066	0,892051	0,147949
Квантиферон	0,028474	0,891823	10,39369	0,000014	0,894194	0,155806
Диаскинтест	0,028471	0,892013	10,38444	0,000007	0,783002	0,246998
Проба Манту с 2 ТЕ	0,022052	0,830931	9,71567	0,000000	0,787249	0,212751
Обзорн. р-ма (одностор. поражения)	0,019223	0,953176	2,34569	0,056124	0,413089	0,586911
Обзорн. р-ма (наличие инфильтр.)	0,018499	0,990491	0,45840	0,766190	0,509558	0,490443
Обзорн. р-ма (наличие очагов)	0,018712	0,979241	1,01226	0,402284	0,470448	0,529553
МСКТ (одностор. поражения)	0,020472	0,895059	5,59845	0,000278	0,194351	0,805649
МСКТ (наличие инфильтр.)	0,018372	0,997345	0,12710	0,972485	0,344483	0,655517
МСКТ (наличие очагов)	0,019559	0,936824	3,22009	0,013820	0,207252	0,792748
МСКТ (наличие деструкции)	0,018924	0,968273	1,56463	0,185385	0,859041	0,140959
М/с мокроты	0,020110	0,911145	4,65656	0,001311	0,589909	0,410091
Gene/Xpert	0,019403	0,944351	2,81381	0,026643	0,823252	0,176748
Посев мокроты на Вастес	0,019594	0,935138	3,31200	0,011902	0,407311	0,592689
Посев мокроты пл. среды	0,018605	0,984880	0,73308	0,570417	0,502128	0,497872
Температура	0,018746	0,977454	1,10141	0,357223	0,622560	0,377440
Кашель	0,019203	0,954211	2,29137	0,061127	0,623239	0,376761
Кровохарканье	0,018596	0,985320	0,71140	0,585061	0,776579	0,223421
Потливость	0,018908	0,969070	1,52406	0,196753	0,600441	0,399559
Снижение массы тела	0,018919	0,968534	1,55134	0,189043	0,649213	0,350787
Боли в груд. кл.	0,018712	0,979231	1,01278	0,402007	0,811210	0,188790
Одышка	0,019287	0,950042	2,51095	0,043219	0,792345	0,207655
Слабость	0,019464	0,941417	2,97139	0,020673	0,548714	0,451286
Снижение аппетита	0,018460	0,992595	0,35623	0,839481	0,568346	0,431655

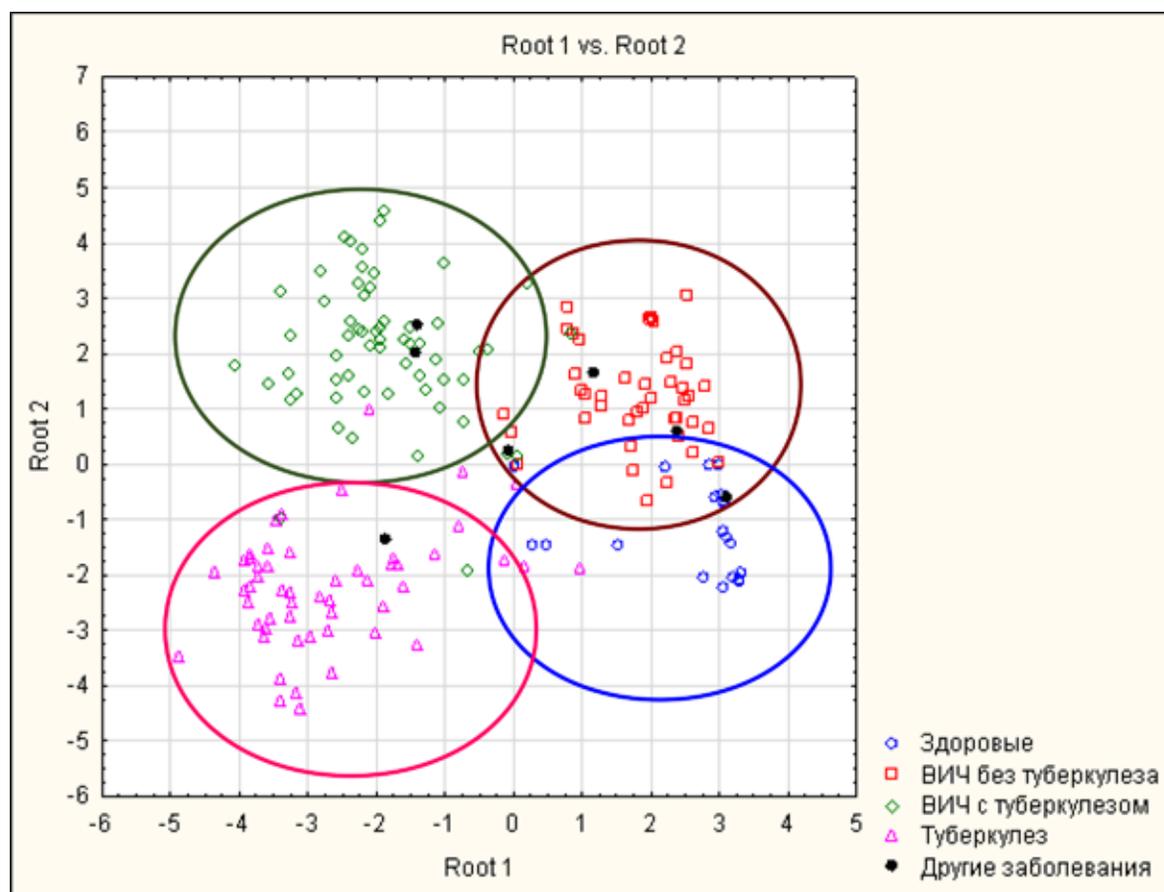


Рис. 6. Дискриминантный анализ алгоритма диагностики туберкулеза с применением иммунологических методов (проба с АТР, ELISPOT, КФ-тест)

Fig. 6. Discriminatory analysis of tuberculosis diagnostic procedure when using immunological tests (ATR tests, ELISPOT, Quantiferon)

Показатель Wilks' Lambda = 04025 approx. $F(52,272) = 20,841$ $p < 0,0000$. Диагностическая точность и прогностическая значимость алгоритма – 90,24%.

Провели дискриминантный анализ представленного алгоритма в сравнении со стандартной схемой с включением пробы Манту с 2 ТЕ (рис. 6).

На рис. 6 видно, что на плоскости первых двух дискриминантных функций все наблюдения довольно компактно создали три отдельных облака – здоровые лица, пациенты с туберкулезом и пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Лица с ВИЧ-инфекцией (III) не создали своего облака и равномерно распределились по всему полю. Wilks' Lambda = 0,1832; $F(116,761) = 11,398$, $p < 0,0000$. Диагностическая точность и прогностическая значимость алгоритма – 96,67%, что несколько выше, чем с применением ПМ.

Заключение

Выявление туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 84,1% случаев происходит при предъявлении жалоб и в 40,7% случаев на стадии генерализации заболевания, что, по-видимому, свидетельствует о дефектах при раннем выявлении заболевания.

В диагностике туберкулеза органов дыхания проба с АТР (87,9%), ELISPOT (89,7%), КФ-тест (86,2%) имеют высокую специфичность в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ с ППД-Л (31,1%). Диагностическая чувствительность тестов существенно не различается (79,4; 97,1; 76,5; 84,5% соответственно).

У лиц с ВИЧ-инфекцией наиболее информативны IGRA-тесты (ELISPOT – 79,4%, КФ-тест – 73,8%). Проба с АТР (49,9%) и проба Манту с 2 ТЕ (23,2%) имеют низкую информативность, что обусловлено методикой проведения самих тестов. Применение IGRA-тестов позволяет выявить латентную туберкулезную инфекцию у лиц с ВИЧ-инфекцией в 21,7% с применением КФ-теста и в 26,1% с ELISPOT, что достоверно выше, чем при применении пробы с АТР и ПМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.
2. Белокуров М. А. и др. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 98-104.
3. Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. академический журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.

4. Журавлев В. Ю. и др. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких // Журнал микробиол. эпидемиол. и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 77-81.
5. Зими́на В. Н. и др. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3-8.
6. Корнева Н. В. и др. Сравнение результатов пробы Манту и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 49.
7. Литвинов В. И. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Рос. медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 1-4.
8. Пантелеев А. М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2011. – № 2. – С. 57-62.
9. Пантелеев А. М. и др. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 9. – С. 52-53.
10. Пантелеев А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26-31.
11. Пантелеев А. М., Оттен Т. Ф. Микобактериальные инфекции // Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский мед.-образоват. центр, 2010. – С. 227-247.
12. Рахманова А. Г. и др. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120-123.
13. Старшинова А. А. и др. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 8. – С. 40-43.
14. Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Дис.... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. – 200 с.
15. Старшинова А. А., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 170-171.
16. Цинзерлинг В. А., Свистунов В. В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 56-60.
17. Яблонский П. К. и др. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 37-44.
18. Haridas V. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB // AIDS. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 263-273.
19. Lawn S. D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 280-288.
7. Litvinov V.I. et al. New skin test for tuberculous infection diagnostics. *Ros. Meditsinsky Journal*, 2009, no. 1, pp. 1-4.
8. Pantelev A.M. Bacillary excretion and drug resistance in case of tuberculosis in HIV patients in St.Petersburg. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2011, no. 2, pp. 57-62. (In Russ.)
9. Pantelev A.M. et al. Use of T-spot in HIV patients *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 9, pp. 52-53. (In Russ.)
10. Pantelev A.M. Clinical understanding of pathogenesis of tuberculosis generalization in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2015, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)
11. Pantelev A.M., Otten T.F. *Mikobakterialnye infektsii. Virus immunodefitsita cheloveka – meditsina*. [Mycobacterial infections. Human immunodeficiency virus – medicine]. Ed. by N.A. Belyakov and A.G. Rakhmanova, St. Petersburg, Baltysky Med. Obrazovat. Centr Publ., 2010, pp. 227-247.
12. Rakhmanova A.G. et al. Description of lethal outcomes in those suffering from TB/HIV co-infection. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 120-123. (In Russ.)
13. Starshinova A.A. et al. Diagnostic opportunities of modern immunological tests when defining the activity of tuberculous infection in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 8, pp. 40-43. (In Russ.)
14. Starshinova A.A. *Tuberkulez u detey iz semejnogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie, profilaktika)*. Diss. dokt. med. nauk. [Tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families (diagnostics, clinical course, prevention). Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2013, 200 p.
15. Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovygaluk I.F. Modern immunological tests for diagnostics of chest lymph nodes tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 5, pp. 170-171. (In Russ.)
16. Tsinzerling V.A., Svistunov V.V. Tuberculosis with concurrent HIV infection: clinical and morphological aspects. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 6, pp. 56-60. (In Russ.)
17. Yablonsky P.K. et al. The relevance of modern immunological tests in tuberculosis diagnostics in children. *Med. Immunologiya*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 37-44. (In Russ.)
18. Haridas V. et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB. *AIDS*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 263-273.
19. Lawn S.D. Diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 280-288.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии
Минздрава России,
191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., д. 2-4.

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, руководитель отдела
фтизиопульмонологии.

Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 579-25-73.

E-mail: starshinova_777@mail.ru

Манина Вера Владимировна

аспирант.

E-mail: manivera@yandex.ru

Афонин Дмитрий Николаевич

доктор медицинских наук, руководитель отдела
научно-технической информации.

E-mail: spb_niif@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич

кандидат медицинских наук, руководитель отдела
лабораторной диагностики.

Тел.: 8 (812) 579-25-01.

E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

REFERENCES

1. Alekseeva L.P. *Osobennosti vyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bolnykh tuberkulezom i VICH-infektsiy*: Diss. kand. med. nauk. [Specifics of detection, clinical progression and treatment of TB/HIV patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 22 p.
2. Belokurov M.A. et al. Opportunities of immunological tests in the differential diagnostics of respiratory tuberculosis and sarcoidosis. *Journal Infektologii*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 98-104. (In Russ.)
3. Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. *Med. Akademicheskyy Journal*, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)
4. Zhuravlev V.Yu. et al. Molecular genetic technologies in etiologic diagnostics of disseminated pulmonary tuberculosis. *Journal Microbiol. Epidemiol. I Immunobiologii*, 2010, no. 3, pp. 77-81. (In Russ.)
5. Zimina V.N. et al. Prevention of tuberculosis in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 10, pp. 3-8. (In Russ.)
6. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 6, pp. 49. (In Russ.)

Истомина Евгения Викторовна

врач-пульмонолог.

Тел./факс: 8 (812) 579-25-06, 8 (812) 579-25-73.

E-mail: spbniiif_all@mail.ru

Пантелеев Александр Михайлович

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И. П. Павлова,
доктор медицинских наук, профессор кафедры социально
значимых инфекций.

194214, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 93.

Тел./факс: 8 (812) 293-54-22; 8 (812) 554-16-91.

E-mail: alpantelev@gmail.com

Vera V. Manina

Post-Graduate Student.

E-mail: manivera@yandex.ru

Dmitry N. Afonin

Doctor of Medical Sciences, Head of Scientific Technical
Information Department.

E-mail: spb_niif@mail.ru

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
Diagnostics Department.

Phone: +7 (812) 579-25-01.

E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Поступила 13.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute,
Russian Ministry of Health,
2-4, Ligozsky Ave., St. Petersburg, 191036.

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Head of Phthisiopulmonology
Department.

Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 579-25-73.

E-mail: starshinova_777@mail.ru

Evgeniya V. Istomina

Pulmonologist.

Phone/Fax: +7 (812) 579-25-06; +7 (812) 579-25-73.

E-mail: spbniiif_all@mail.ru

Alexander M. Pantelev

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor of Social Infections
Department.

93, Morisa Toreza Ave., St. Petersburg, 194214

Phone/Fax: +7 (812) 293-54-22; +7 (812) 554-16-91.

E-mail: alpantelev@gmail.com

Submitted on 13.05.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

М. В. ПАВЛОВА¹, И. В. ЧЕРНОХАЕВА¹, А. А. СТАРШИНОВА¹, Н. В. САПОЖНИКОВА¹, Е. Н. БЕЛЯЕВА^{1,3}, А. Л. ЧУЖОВ^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург

³ГУЗ «Городская противотуберкулезная больница», Санкт-Петербург

Статья посвящена изучению сравнительной эффективности феназида (изоникотиноилгидразин-О,Н') железа (II) сульфат дигидрат и изониазида у больных туберкулезом легких с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Получена высокая эффективность лечения «значительное улучшение» и «улучшение» у пациентов 1-й группы – 81,4%, что сопоставимо со стандартной схемой терапии (85,7%) во 2-й группе. Общее число нежелательных побочных реакций в основной группе отмечалось достоверно реже – 18,6% против 33,9%, $p < 0,05$. Гепатотоксические реакции с повышением в 2-3 раза уровня аланинтрансаминазы зарегистрированы значительно реже (9,3%) в I группе по сравнению с группой получавших изониазид – 23,2%.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная чувствительность МБТ, лечение, (изоникотиноилгидразин-О,Н') железа (II) сульфат дигидрат, гидразид изоникотиновой кислоты.

TREATMENT EFFICIENCY OF DRUG SUSCEPTIBLE PULMONARY TUBERCULOSIS

M. V. PAVLOVA¹, I. V. CHERNOKHAJEVA¹, A. A. STARSHINOVA¹, N. V. SAPOZHNIKOVA¹, E. N. BELYAEVA^{1,3}, A. L. CHUZHOV^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

³Municipal TB Hospital, St. Petersburg, Russia

The article describes the study of comparative efficiency of fenazid (isonicotinohydrazine-O,N') ferrous dihydrate sulphate (II) and isoniazid in drug susceptible pulmonary tuberculosis patients.

The high treatment efficiency namely significant improvement and improvement was observed in the patients of Group 1 – 84.1% which could be compared to the standard treatment regimen (85.7%) in Group 2. The total number of adverse reactions in the main group was confidently lower – 18.6% against 33.9%, $p < 0.05$. Hepatotoxic reactions with 2-3 fold increase of alanintransferase level was registered significantly less (9.3%) in Group 1 compared to the Group treated with isoniazid.

Key words: tuberculosis, MTB drug susceptibility, treatment (isonicotinohydrazine-O,N'), ferrous dihydrate sulphate (II), isonicotinic acid hydrazide.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких на сегодняшний день является самой актуальной проблемой во всем мире как при туберкулезе с лекарственной устойчивостью микобактерий, так и при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий [1, 14]. Показатель прекращения бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом легких не достигает в целом по стране 75,0%, клиническое излечение констатируют только у 30,0-32,0% больных [6, 12]. Наиболее частой причиной неэффективности терапии является наличие у пациентов сопутствующей патологии. По данным литературы, наиболее часто встречается сочетание туберкулеза с сахарным диабетом, хронической обструктивной легочной болезнью, гипертонической болезнью [4, 5, 9]. Назначение противотуберкулезной терапии может приводить к развитию побочных реакций. Основным недостатком противотуберкулезной терапии является развитие токсических реакций со стороны печени, желудочно-кишечного тракта и нервной системы [1, 2, 7, 8].

Основным и наиболее активным противотуберкулезным препаратом для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя является изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) – синтетическое средство бактерицидного действия, обладающее высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ), в особенности активно делящихся [3, 10].

Основными побочными эффектами изониазида являются гепатотоксические (повышение уровня билирубина и аминотрансфераз), нейротоксические (головокружения, головные боли, нарушения сна, периферические невриты), ангиотоксические (боли в сердце) и кожные аллергические реакции (зуд, папулезные и эритематозные высыпания) [1, 10]. Вышеперечисленные побочные токсические реакции особенно часто проявляются у больных, имеющих одно или несколько сопутствующих заболеваний, что значительно затрудняет подбор схемы химиотерапии. В связи с этим актуален выбор противотуберкулезного препарата, который не уступает по своей активности изониазиду, но не вызы-

вает характерных для него побочных токсических реакций.

Препарат Феназид® (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат) относится к производным ГИНК, представляя собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида [3].

В условиях роста коморбидности наличие дополнительного препарата группы ГИНГ, обладающего сходной эффективностью и лучшей переносимостью по сравнению с гидразидом изоникотиновой кислоты (Н), имеет практическое значение. Исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Феназид® проводились в 1995-1996 гг. В условиях роста коморбидности в последние годы выполнено клиническое исследование по сравнительной эффективности и безопасности применения при туберкулезе этих препаратов.

Цель исследования: представить сравнительную эффективность и безопасность применения (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрата (Феназид®) и изониазида в комплексной терапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью микобактерий.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное ретроспективно-проспективное многоцентровое сравнительное исследование. Обследовано 99 пациентов.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте от 18 до 57 лет;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- туберкулез органов дыхания, подтвержденный клинико-рентгенологическими и бактериологическими данными;
- отсутствие резистентных к изониазиду и рифампицину МБТ по результатам молекулярно-генетических исследований;
- отсутствие противопоказаний к приему препарата.

Критерии исключения:

- признаки внелегочного туберкулеза;
- положительная реакция на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- выделение штамма МБТ, резистентного к противотуберкулезным препаратам;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз).

Обследованные 99 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет с туберкулезом легких с лекарственной чувствительностью возбудителя по гендерному признаку распределились поровну и составили (52,5% – мужчин и 47,5% – женщин). Достоверных различий в распределении больных по возрасту и полу в группах наблюдения не отмечено. В ОГ 79,0% пациентов были в возрасте до 30 лет, в ГК –

71,4%. Таким образом, большинство пациентов составили лица до 30 ($m = 22 \pm 3$) лет.

У пациентов, включенных в исследование, туберкулез выявлен впервые. Чаще диагностирован инфильтративный туберкулез легких (74; 74,7%), значительно реже – диссеминированный (23; 23,3%), в том числе с бактериовыделением в 51,5% (51) случаев, с очаговым туберкулезом – 1 и туберкулезным плевритом – 1 пациент. Чувствительность МБТ к противотуберкулезным препаратам сохранена.

Сопутствующая патология регистрировалась у каждого четвертого пациента (22; 22,2%).

Пациенты с туберкулезом легких распределены на 2 группы – основную и контрольную. В первую (основную) группу (ОГ) включено 43 пациента, которые в составе комбинированной специфической терапии получали (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат (Феназид®) перорально по 0,5 г 2 раза в сутки в течение 2 мес., схема терапии: 2 феназид + рифампицин (R) + пиразинамид (Z) + этамбутол (E) и 4 Н + R/Z. Во вторую группу (контроля) (ГК) включили 56 пациентов, получавших в основной схеме лечения гидразид изоникотиновой кислоты (Н) в стандартных терапевтических дозировках (2 Н + (R) + (Z) + (E) и 4 Н + R/Z).

Обследование включало физикальные, лучевые (обзорная рентгенограмма, МСКТ грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), функциональные и лабораторные методы (исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии для определения МБТ; посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960, посев на плотную питательную среду Левенштейна – Йенсена, определение свободного Fe^{2+} в сыворотке крови и Fe^{2+} -связывающей способности крови при поступлении пациента и в процессе его лечения).

При оценке эффективности лечения учитывали сроки купирования или уменьшения симптомов интоксикации, локальных признаков болезни, нормализации показателей гемограммы, прекращение бактериовыделения. Изменения рентгенологической картины регистрировали на основании темпов рассасывания специфического процесса, уменьшения или закрытия полостей распада. В зависимости от динамики клинических, рентгенологических, лабораторных данных результаты оценивали следующим образом: «значительное улучшение» – исчезновение симптомов интоксикации, абацеллирование, закрытие полостей распада; «улучшение» – ликвидация симптомов интоксикации, абацеллирование, выраженное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений, уменьшение полостей распада; «клиническое улучшение» – уменьшение клинических проявлений заболевания, интенсивности бактериовыделения, сохранение воспалительных и деструктивных изменений в легких; «прогресси-

рование» – ухудшение показателей клинического статуса, нарастание воспалительных изменений в легочной ткани.

По определению Всемирной организации здравоохранения, к нежелательным лекарственным реакциям относится «любая реакция на ЛС, вредная и нежелательная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний». В Российской Федерации введено понятие «побочного действия»: реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению (Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Мониторинг и оценку нежелательных реакций проводили по принятой в международной практике пятибалльной шкале «Критерии оценки нежелательных явлений, версия 4.0» (Common Terminology Criteria for Adverse Events – СТСАЕ) [13]. Купирование нежелательных реакций выполнено согласно методическим рекомендациям и данным исследований.

Для обработки результатов исследования использовали статистический пакет Statistica 7.0. Для оценки достоверности различий сравнимых показателей применен t-критерий Стьюдента. Критерием статистической достоверности считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Научное исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (выписка № 11.2, заседание № 11 от 27.05.2014 г.).

Результаты исследования

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез легких как в I группе (30; 69,8%), так и во II группе (44; 78,0%), диссеминированные процессы имели место значительно реже (3 (30,2%) и 10 (17,9%) соответственно). Во второй группе у 1 пациента зарегистрирован очаговый туберкулез и у 1 – экссудативный плеврит. Достоверных различий по формам туберкулеза между группами не установлено.

Сопутствующая патология регистрировалась у каждого четвертого пациента (22; 22,2%).

Имели место заболевания желудочно-кишечного тракта (7) соответственно в основной группе (ОГ) у 4 и у 3 в контрольной, сахарный диабет (9) – у 5 (ОГ) и у 4 (ГК), геморрагический васкулит и аутоиммунная тромбоцитопения (2 ОГ), нейро-сенсорная тугоухость (3) – 1 ОГ и 2 ГК, бронхиальная астма (1) ГК. Достоверных различий между группами по сопутствующей патологии у пациентов не было.

У всех пациентов определялись симптомы интоксикации разной степени выраженности в виде повышенной утомляемости, слабости и потливо-

сти. Достоверных отличий в группах не выявлено (34,9% (15) (I) против 44,6% (25) (II), где $\chi^2 = 0,96$, $p < 0,1$).

Боли в грудной клетке беспокоили пациентов, получавших феназид, в 37,2% (16) случаев, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, – 12,5% (7). Жалобы на влажный кашель, напротив, предъявляли чаще во II группе (25; 44,6%) против 7 (16,2%) пациентов в I группе ($\chi^2 = 23,16$, $p < 0,001$).

Респираторные нарушения при аускультации регистрировали в виде жесткого или ослабленного дыхания у половины пациентов обеих групп, у $1/3$ пациентов выслушивались сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы.

Таким образом, пациенты ОГ (I) и ГК (II) групп достоверно не отличались по клиническим проявлениям заболевания.

При осмотре пациентов на момент включения в исследование и далее в течение всего периода наблюдения изменений, выходящих за пределы нормы, частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления крови, частоты дыхания, в группах не выявлено. Исследуемые показатели определяли до проведения любых процедур после пребывания пациента в покое в течение 10 мин.

ЧСС определяли на протяжении 1 мин. При наличии у пациента сердечной аритмии указывалась средняя ЧСС, подсчитанная за 3 следующие друг за другом минуты.

Артериальное давление измеряли по возможности на одной и той же руке по общепринятой методике сертифицированным прибором.

Купирование симптомов интоксикации, включая нормализацию показателей крови, происходило параллельно на всех сроках наблюдения в обеих группах без достоверных различий.

Изменения гематологических показателей, свидетельствующих о воспалительном процессе, установлены в обеих группах. Лейкоцитоз (в 11,6% (5) – в I группе и в 10,7% (6) – во II группе), повышение СОЭ до 30 мм/ч (44,0 и 33,9% соответственно), лимфопения менее 15% (23,3% (10) и 21,4% (12) соответственно) регистрировались как в I, так и во II группе в одинаковом числе случаев.

При определении свободного Fe^{2+} в сыворотке крови в анализе крови в I группе выявлено снижение уровня Fe^{2+} только у одного пациента, повышение – у 2 человек ($m = 17,6 \pm 2,3$ ммоль/л). В группе сравнения данные изменения зафиксированы у 4 больных, у 5 пациентов имело место повышение уровня свободного Fe^{2+} ($m = 20,9 \pm 2,36$ ммоль/л). Достоверных различий не выявлено.

Fe^{2+} -связывающая способность крови у пациентов I группы была в пределах референтных значений ($m = 47,4 \pm 3,3$ ммоль/л), во II группе имело место изменения уровня данного показателя: у 2 человек выше нормы, ниже нормы – у одного пациента ($m = 63,6 \pm 3,3$ ммоль/л).

К 2 мес. терапии в основной группе средние значения сывороточного железа составили $18,4 \pm 1,8$ ммоль/л; во II группе – $16,3 \pm 2,53$ ммоль/л; показатель Fe^{2+} -связывающей способности крови составил $51,0 \pm 2,8$ и $57,8 \pm 3,2$ ммоль/л соответственно, что свидетельствует о стабильности данных показателей, которые сохранились таковыми до конца терапии.

Необходимо отметить наличие гепатотоксических реакций (повышение АЛТ) при поступлении в стационар до назначения феназида в I группе у 8 (18,6%) пациентов. Во II группе до начала наблюдения таких больных было 3 (5,3%), что достоверно реже ($p < 0,05$). Пациенты получали дезинтоксикационную терапию в виде внутривенных капельных вливаний в течение недели с нормализацией АЛТ, после чего пациенты были включены в исследование и назначена противотуберкулезная терапия.

Рентгенологические изменения характеризовались преимущественно односторонними поражениями – 52,0% (I) и 80,7% (II) – в пределах трех бронхолегочных сегментов – 46,5% (I) и 71,4% (II). Двусторонние изменения в обеих группах представлены в противоположном легком в основном очагами отсева без признаков деструкции в них. Рентгенологическая картина патологического процесса определялась формой специфического поражения: диссеминированный туберкулез характеризовался чаще двусторонним поражением верхних долей обоих легких, очаговые изменения, сливаясь, образовывали мелкие инфильтраты. Инфильтративный туберкулез в группах представлен: округлыми инфильтратами у 8 (26,7%) (I) и 15 (34,0%) (II) соответственно; облаковидными – 10 (33,3%) (I) и 12

(31,8%) (II); лобитами – 12 (40,0%) (I) и 15 (34,1%) (II). Следует подчеркнуть, что у большинства больных обеих групп преобладал экссудативный тип воспаления 38 (88,3%) (I) и 49 (87,5%) (II), продуктивный тип выявлен у 11,7 и 12,5% соответственно.

У больных основной и контрольной групп регистрировались участки деструкции у 6 (14,6%) и 11 (17,8%) соответственно и одиночные сформированные полости мелких и средних размеров в первой группе – 37 (86,0%), во второй – 43 (79,6%). У двух пациентов контрольной группы деструкция не определялась. Сопоставимость рентгенологической картины туберкулезного поражения легких по распространенности и характеру деструктивных изменений явилась основанием для назначения адекватной химиотерапии и определила однотипность режимов этиотропного лечения.

Положительные результаты исследования мокроты и промывных вод бронхов, по данным посева «посев на жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9 в системе Bactec MGIT 960», выявили бактериовыделение у 22 (51,2%) и 29 (51,8%) пациентов в I и II группах, в том числе методом бактериоскопии – в 20,0 и 11,5% случаев перед началом терапии (рис.).

На фоне терапии уже к 1-му мес. прекращение бактериовыделения достигнуто у трети больных – 31,8% (I) и 34,4% (II), ко 2-му мес. практически все пациенты прекратили выделять микобактерии туберкулезного комплекса – 95,4% (I) и 92,0% (II). Данный результат сохранился до 6 мес. основного курса химиотерапии.

Положительная рентгенологическая динамика в обеих группах к 1-му мес. была достигнута в оди-

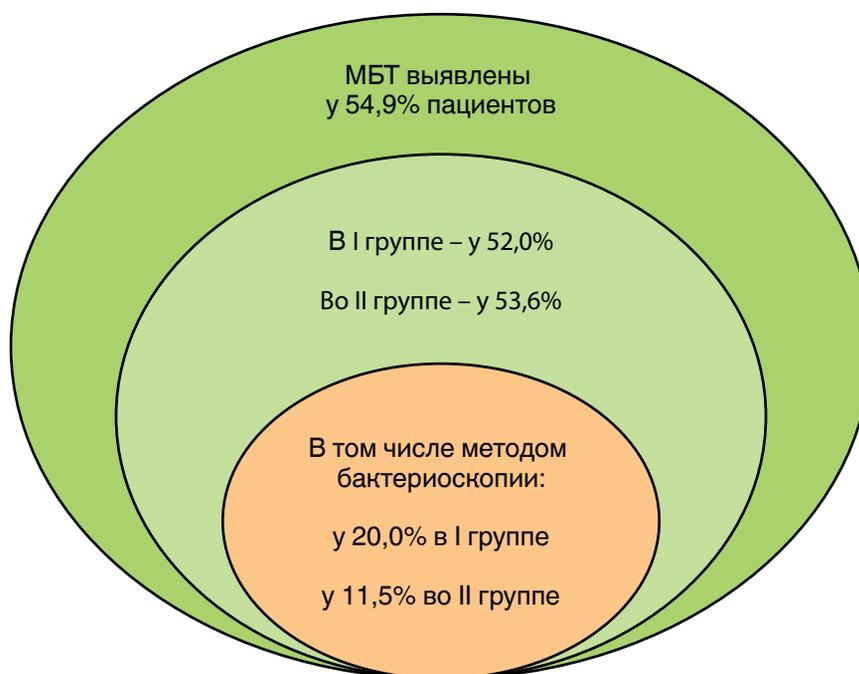


Рис. Результаты бактериологического исследования в группах сравнения

Fig. Results of bacteriological tests in the comparison groups

наковом числе случаев (9,3 и 7,1% соответственно). В дальнейшем темпы рассасывания воспалительных изменений в легочной ткани в группах наблюдения продолжались и к 2 мес. Значительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания значительного количества очагов и инфильтративных изменений, в том числе закрытие полостей распада, без достоверных различий достигнута в обеих группах к 2 мес. в 81,4% (35) случаев (I) и в 85,7% (48) случаев (II).

К 6 мес. наблюдения участки распада легочной ткани регистрировали у единичных больных основной и контрольной групп: у 2 больных визуализировали неоднородной структуры инфильтрат небольших размеров, у 3 – санированные остаточные полости на фоне немногочисленных очагов, у 3 больных сохранялись каверна, хотя и меньших размеров, и очаговые изменения.

Во II группе к этому сроку томографически у 1 пациента определяли неоднородные мелкие фокусы казеозно-некротического типа, у 5 – тонкостенные остаточные полости, у 2 – каверны средних размеров в зоне сохраняющейся инфильтрации.

То есть в результате лечения «значительное улучшение» достигнуто в 81,4% (35) случаев в I группе и в 85,7% (48) – во II группе, «улучшение» специфического процесса имело место в 18,6 и 14,2% случаев соответственно. Прогрессирования туберкулеза в группах не отмечено. Достоверной разницы по эффективности терапии в группах не получено.

Нежелательные побочные реакции в основной группе наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (18,6% (8) против 33,9% (19), где $\chi^2 = 3,91, p < 0,05$).

На фоне применения феназида токсические проявления со стороны печени возникали достоверно реже – у 9,3% пациентов основной и у 23,2% контрольной групп. Степень выраженности данных реакций соответствовала 1-й степени (повышение показателей АЛТ, АСТ в 2,5 раза, билирубина в 1,5 раза выше границы нормы). Эти реакции купировались назначением дезинтоксикационной терапии ремаксолом внутривенно капельно в течение 5-6 дней. К 5-му дню, как правило, трансаминазы (АлАт и АсАт) нормализовались как в I, так и во II группах.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) отмечены у 2 пациентов, получавших изониазид, в основной группе такие реакции не зафиксированы. Для устранения тошноты за 30 мин до приема противотуберкулезных препаратов назначали метоклопрамид (церукал) из расчета 10 мг 3-4 раза в сутки. Аллергические реакции купировали назначением десенсибилизирующей терапии. Кардиотоксические реакции в виде повышения артериального давления нормализовались назначением гипотензивных препаратов.

При оценке нежелательных реакций все реакции соответствовали 1-2-й степени тяжести: легкие –

с проявлением симптомов, которые купировались без применения симптоматической терапии, и умеренные, у которых симптомы купировались после назначения соответствующей терапии. Нежелательных реакций, соответствующих 3, 4 и 5-й степеням тяжести, не зафиксировано.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких с использованием в схеме полихимиотерапии феназида составила 81,4%, что сопоставимо со стандартной схемой терапии (85,7%) при включении изониазида. Общее число нежелательных побочных реакций в основной группе отмечалось достоверно реже (18,6% против 33,9%, $p < 0,05$). Гепатотоксические реакции с повышением аланинтрансаминазы в 2-3 раза зарегистрированы в 9,3% случаев в I группе, что значительно реже, чем во II группе, – 23,2%.

Выводы

1. (Изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат (феназид) в терапии туберкулеза легких по эффективности сопоставим с гидразидом изоникотиновой кислоты (изониазид) по купированию симптомов интоксикации, абациллированию и рентгенологической динамике.

2. Схема терапии с включением (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат хорошо переносится больными, что особенно важно у пациентов с сопутствующей патологией и невозможности приема гидразида изоникотиновой кислоты.

3. Гепатотоксические реакции устанавливались достоверно чаще у пациентов с включением в схему химиотерапии гидразида изоникотиновой кислоты.

4. На фоне применения (изоникотиноилгидразин-О,N') железа (II) сульфат дигидрат изменений показателей железа в крови на фоне терапии в периоде наблюдения не получено.

5. Феназид достоверно лучше переносится и позволяет получить высокую эффективность терапии туберкулеза (81,4%), сопоставимую с изониазидом (85,7%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласаниянц Г. С., Суханов Д. С., Айзиков Д. Л. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения: учеб. пособие. – СПб., 2011. – 88 с.
2. Борзакова С. Н., Аксёнова В. А., Рейзис А. Р. Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 3-12.
3. Борисова М. И., Стаханов В. А., Жаркова Т. И. Клиническая эффективность применения феназида у больных туберкулезом легких с плохой переносимостью изониазида: Тезисы докладов VIII Рос. национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 426.
4. Жукова Е. М. Совершенствование диагностики и лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 29 с.
5. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 5-8.

6. Нечаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации // Эпидемиология и гигиена. – 2012. – № 4. – С. 6-13.
7. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Довгалюк И. Ф. Оптимизация режимов химиотерапии при первичном туберкулезе у детей // Туб. и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 1. – С. 36-39.
8. Павлова М. В. и др. Клинико-экспериментальная оценка эффективности ремаксола при гепатотоксических проявлениях химиотерапии туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, спец. выпуск. – С. 124.
9. Павлова М. В. и др. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 67-71.
10. Побочные действия антибактериальных химиотерапевтических средств / под ред. В. Б. Кузина // Противомикробные средства. – Н. Новгород, 2008. – 68 с.
11. Сельцовский П. П. и др. Комплексные научные исследования в изучении эффективности феназида // Пробл. туб. – 2001. – № 10. – С. 29-31.
12. Стерликов С. А. Характеристика и результаты основного курса лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2011 г. // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 7. – С. 16-20.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0. Cancer Therapy Evaluation Program. – 2004. (www.ctep.cancer.gov).
14. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. – 448 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4.
Тел.: 8 (812) 579-25-01.

Павлова Мария Васильевна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: mv@spbniif.ru

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, руководитель отдела
фтизиопульмонологии.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Сапожникова Надежда Валентиновна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru

Чернохаева Ирина Владиславовна

врач-ординатор отделения терапии туберкулеза легких.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Беляева Екатерина Николаевна

Городская противотуберкулезная больница № 2,
заведующая фтизиотерапевтическим отделением для
больных с лекарственной устойчивостью, врач-фтизиатр,
младший научный сотрудник отделения терапии
туберкулеза легких ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Чужов Александр Львович

врач-фтизиатр ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ, заместитель главного
врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Пушкинский
противотуберкулезный диспансер»,
196602, г. Пушкин, Павловское шоссе, д. 14.
Тел.: 8 (812) 465-35-94.
E-mail: chuzhov@mail.ru.

Поступила 24.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Russian Ministry of Health
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 579-25-01.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S., Ayzikov D.L. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya: ucheb. posobie*. [Side effects of anti-tuberculosis drugs and their management techniques. Manual]. St. Petersburg, 2011, 88 p.
2. Borzakova S.N., Aksyonova V.A., Reizis A.R. Drug-associated liver disorders in children ill with tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2010, no. 8, pp. 3-12. (In Russ.)
3. Borisova M.I., Stakhanov V.A., Zharkova T.I. Clinical efficiency of fenazid in pulmonary tuberculosis patients poorly tolerating isoniazid. *Tezisy dokladov VIII Rossiyskogo Natsionalnogo Kongressa Chelovek i lekarstvo*. [Abstract Book of the VIIIth Russian National Congress on Man and Medication]. Moscow, 2001, pp. 426.
4. Zhukova E.M. *Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya bolnykh tuberkulezom legkikh s soputstvuyushhim bronkhoostruktivnym sindromom: Diss. dokt. med. nauk*. [Improvement of diagnostics and treatment of pulmonary tuberculosis with concurrent bronchial obstructive syndrome. Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2009, 29 p.
5. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu. Pathophysiological background of the negative effect of diabetes on the course of pulmonary tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 5-8. (In Russ.)
6. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Impact of HIV-infection on tuberculosis epidemic in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Gigiena*, 2012, no. 4, pp. 6-13. (In Russ.)
7. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Optimization of chemotherapy regimens in primary tuberculosis in children. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2009, vol. 86, no. 1, pp. 36-39. (In Russ.)
8. Pavlova M.V. et al. *Kliniko-eksperimentalnaya otsenka effektivnosti remaksola pri gepatotoksicheskikh proyavleniyakh khimioterapii tuberkuleza. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. [Clinical and experimental evaluation of the efficiency of remaxol in case hepatotoxic reactions to anti-tuberculosis chemotherapy. Reviews of clinical pharmacology and medication therapy]. 2015, vol. 13, sp. iss., pp. 124.
9. Pavlova M.V. et al. Specific course and treatment efficiency of pulmonary tuberculosis in the pregnant woman. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 67-71. (In Russ.)
10. *Pobochnye deystviya antibakterial'nykh khimioterapevticheskikh sredstv*. [Side effects of anti-bacterial chemotherapy medications]. Edited by V.B. Kuzin, *Protivomikrobnye Stredstva Publ.*, N. Novgorod, 2008, 68 p.
11. Seltsovsky P.P. et al. Integral research of fenazid efficiency. *Probl. Tub.*, 2001, no. 10, pp. 29-31. (In Russ.)

Maria V. Pavlova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pulmonary Tuberculosis Treatment Department.
E-mail: mv@spbniif.ru

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Head of Phthysiology Department.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Nadezhda V. Sapozhnikova

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Pulmonary Tuberculosis Treatment Department.
E-mail: n_sapozhnikova69@mail.ru

Irina V. Chernokhaeva

Resident Physician of Pulmonary Tuberculosis Treatment Department.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Ekaterina N. Belyaeva

Municipal TB Hospital no. 2,
Head of TB Treatment Department for Drug Resistant Patients,
TB Doctor, Junior Researcher of Pulmonary TB Treatment Department

St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology,
Russian Ministry of Health.
E-mail: spb_niif@mail.ru

Alexander L. Chuzhov

TB Doctor of St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Russian Ministry of Health, Deputy Head Doctor on Medicine

Pushkin TB Dispensary,

14, Pavlovskoye Rd, Pushkin, 196602
Phone: +7 (812) 465-35-94.
E-mail: chuzhov@mail.ru.

Submitted on 24.02.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛЕРГЕНА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО В СКРИНИНГ-ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

О. Д. БАРОНОВА, В. С. ОДИНЕЦ, Н. Н. МОИСЕЕВА, Т. В. ТЕРЕХИНА

Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, г. Ставрополь

Цель исследования: определить эффективность скрининга детского и подросткового населения с помощью пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) по выявлению туберкулеза и формированию групп риска развития туберкулеза.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ эффективности скрининга туберкулеза по результатам кожной пробы с АТР у 72 601 ребенка и кожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у 99 448 детей в возрасте 1-14 лет.

Результаты. Частота выявления туберкулеза при массовом обследовании по пробе с АТР составила среди детей 0,4 на 1 000 обследованных, среди подростков – 0,7 на 1 000 обследованных, что значительно и достоверно выше, чем при скрининге с использованием пробы Манту. Использование пробы с АТР позволило более чем в 5 раз сократить число лиц для проведения превентивной химиотерапии с контролируемым приемом противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, диаскинтест, проба Манту, аллерген туберкулезный рекомбинантный.

EFFICIENCY OF USING TUBERCULOUS RECOMBINANT ALLERGEN FOR SCREENING FOR TUBERCULOUS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN STAVROPOL KRAY

O. D. BARONOVA, V. S. ODINETS, N. N. MOISEEVA, T. V. TEREKHINA

Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

Goal of the study: to define efficiency of the screening with the tuberculous recombinant allergen (TRA) in children and adolescents with the purpose of tuberculosis detection and defining the groups of the advanced risk of developing tuberculosis.

Materials and methods. Efficiency of screening for tuberculosis was compared upon the results of skin tests with TRA in 72,601 children and Mantoux test with 2 TU PPD-L in 99,448 children in the age from 1 to 14 years old.

Results. The frequency of tuberculosis detection in the mass screening with TRA among children made 0.4 per 1000 of those examined, among adolescents it made 0.7 per 1000 of those examined which was significantly and confidently higher compared to the screening with Mantoux test. The use of TRA test allowed reducing more than 5 times the number of candidates for preventive chemotherapy under direct observation of the drug intake.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, diaskintest, Mantoux test, tuberculous recombinant allergen.

Своевременное выявление детей с высоким риском развития туберкулеза сохраняет свою актуальность, несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза как в Российской Федерации, так и в Ставропольском крае [1, 2].

Основным методом выявления туберкулеза у детей остается туберкулинодиагностика. При этом многие авторы отмечают низкую эффективность пробы Манту с 2 ТЕ при значительных финансовых затратах на массовую туберкулинодиагностику [2-4]. Скрининг с помощью пробы Манту с 2 ТЕ позволяет выявлять туберкулез в 0,1 случая на 1 000 обследованных детей [2].

Для совершенствования раннего выявления туберкулеза у детей и подростков в 2009 г. в работу противотуберкулезной службы Ставропольского края была введена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в виде препарата диаскинтест (ДСТ) [5]. Результаты внедрения пробы с ДСТ для индивидуальной иммунодиагностики

в 2009-2011 гг. проявились улучшением выявления больных туберкулезом детей и подростков. С 2012 г. проба с ДСТ уже использовалась в Ставропольском крае для массовых обследований детей в возрасте 8-17 лет на основании приказа Министерства здравоохранения Ставропольского края № 01-05/628 от 12.09.2012 г. «О применении аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении "Диаскинтест" в общеобразовательных учреждениях Ставропольского края».

Цель исследования: определить эффективность скрининга детского и подросткового населения с помощью пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным по выявлению туберкулеза и формированию групп риска развития туберкулеза.

Материалы и методы

В условиях общей лечебной педиатрической сети Ставропольского края в 2012-2015 гг. обследованы с использованием пробы Манту с 2 ТЕ 99 448 детей

в возрасте от 0 до 14 лет и 3 600 подростков в возрасте 15-17 лет.

Проба с ДСТ проведена у 72 061 ребенка и 35 082 подростков. Во всех случаях оформлено добровольное информационное согласие родителей на проведение пробы с ДСТ вместо пробы Манту.

Постановку внутрикожной пробы ДСТ и оценку результатов проводили в соответствии с инструкцией к препарату. В процессе обследования выполнено сопоставление результатов пробы с ДСТ и пробы Манту у детей и подростков. Дети с сомнительным и положительным результатами пробы с ДСТ были далее обследованы в соответствии с методическими документами.

Проведен анализ заболеваемости туберкулезом детей и подростков г. Ставрополя на основе ретроспективного сплошного исследования по данным амбулаторных карт диспансерного наблюдения в период 2012-2015 гг.

Всего в этот период заболело туберкулезом 52 человека, среди них мальчиков было 24/52 (46,2%), девочек – 28/52 (53,8%).

Статистическую обработку материала проводили в программе Microsoft Office Excel 2010. Использовали критерии описательной статистики, для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал. Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

В 2012-2015 гг. в г. Ставрополе были проведены иммунологические пробы у 171 509 детей в возрасте от 1 до 14 лет, из них пробы с ДСТ – у 72 061 (42,0%) ребенка, пробы Манту – у 99 448 (58%) детей.

Результаты пробы с ДСТ и пробы Манту существенно отличались. Так, у детей положительные реакции на пробу Манту отмечены в 54,9%, сомнительные – в 29,4%, отрицательные – в 15,7% случаев.

Положительные реакции на пробу с ДСТ отмечены у 0,8%, сомнительные – у 0,2%, отрицательные – у 99,0% детей (табл. 1).

В этот же временной период иммунологические пробы выполнены 38 682 подросткам в возрасте 15-17 лет, из них проба Манту – 3 600 подросткам, а проба с ДСТ – 35 082, результаты отражены в табл. 2.

У подростков положительные и сомнительные реакции отмечены при пробе с ДСТ в 1,8 и у 0,2% случаев, при пробе Манту – в 74,8 и 9,1% случаев соответственно. Такие различия обусловлены высокой специфичностью АТР, не реагирующего на иммунные изменения в результате вакцинопрофилактики туберкулеза.

Обращают на себя внимание различия по числу гиперергических проб у детей при пробах Манту и с ДСТ. Так, среди 54 597 детей с положительной реакцией на пробу Манту гиперергическая чувствительность к туберкулину определялась у 21 (0,04%)

Таблица 1. Результаты пробы Манту (ППД-Л) и пробы с препаратом ДСТ у детей в возрасте 1-14 лет (2012-2015 гг.)

Table 1. Results of Mantoux test (PPD-L) and DST test in children in the age from 1 to 14 years old (2012-2015)

Реакция	Проба Манту (n = 99 448) абс. (%)	Проба с ДСТ (n = 72 061) абс. (%)	p
Положительная	54 597 (54,9%)	576 (0,8%)*	< 0,0001
Сомнительная	29 238 (29,4%)	144 (0,2%)*	< 0,0001
Отрицательная	15 613 (15,7%)	71 341 (99,0%)*	< 0,0001
Число гиперергических проб	21 (0,04%)	70 (12,2%)*	< 0,001

Примечание: здесь и в табл. 2 * – достоверные различия по частоте одинаковых результатов среди всех обследований по каждой методике.

Таблица 2. Результаты пробы Манту и пробы с ДСТ у подростков в возрасте 15-17 лет (2012-2015 гг.)

Table 2. Results of Mantoux test and DST test in adolescents in the age from 1 to 14 years old (2012-2015)

Реакция	Проба Манту (n = 3 600) абс. (%)	Проба с ДСТ (n = 35 082) абс. (%)	p
Положительная	2 694 (74,8%)	619 (1,8%)*	< 0,0001
Сомнительная	327 (9,1%)	68 (0,2%)*	< 0,0001
Отрицательная	579 (16,1%)	33 395 (98,0%)*	< 0,0001
Число гиперергических проб	4 (0,15%)	53 (8,6%)*	< 0,001

ребенка. Среди детей с положительной пробой с ДСТ число детей с гиперергической реакцией составило 70 (12,2%) из 576. Среди подростков гиперергическая реакция по пробе Манту установлена в 4 (0,15%) случаях, по пробе с ДСТ – у 53 (8,6%) подростков. Таким образом, при скрининге по пробе с ДСТ число детей и подростков с гиперергической чувствительностью, подлежащих углубленному обследованию с проведением компьютерной томографии и наблюдению у фтизиопедиатра, увеличилось в 3 и 13 раз соответственно.

Группа высокого риска по развитию туберкулеза среди детей и подростков наиболее оптимально была сформирована при использовании пробы с ДСТ в условиях общей лечебной педиатрической сети (табл. 3).

Проведено обследование детей с положительным результатом пробы с ДСТ в соответствии с современными стандартами. Компьютерную томографию органов грудной полости выполняли всем детям с гиперергическими реакциями и у 80% детей с положительными реакциями. Патологические изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани, характерные для туберкулеза, выявлены у 28 (0,04%) детей и 24 (0,07%) подростков. Интерпретация изменений позволила 13 детей и 10 подростков взять на диспансерный учет (ДУ)

с активным туберкулезом, 15 детей и 14 подростков взяты на учет в IIIA группу ДУ, так как у них выявлены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах или легочной ткани.

Проведенный анализ эффективности скрининга по пробе с ДСТ показал, что у детей частота выявления туберкулеза при массовом обследовании составила 0,4 на 1 000 обследованных, среди подростков – 0,7 на 1 000 обследованных, что значительно и достоверно выше, чем при скрининге с использованием пробы Манту.

Использование нового алгоритма обследования (скрининг с использованием пробы с ДСТ с последующей компьютерной томографией органов дыхания по его результатам) позволило выявить малые формы туберкулеза у детей и подростков, что отразилось на показателях заболеваемости туберкулезом.

С 2012 г. показатель заболеваемости детей и подростков г. Ставрополя значительно увеличился, а затем стал снижаться и в 2015 г. достиг уровня 1,6 случая на 100 тыс. населения среди детей 0-14 лет и 19,4 на 100 тыс. среди подростков 15-17 лет (рис. 1).

При анализе 24 случаев выявленных посттуберкулезных изменений у детей и подростков установлено, что все они состояли на учете в VIA группе ДУ по поводу выража туберкулиновых проб. При стан-

Таблица 3. Результаты использования пробы с ДСТ для массового обследования детей (2012-2015 гг.)

Table 3. Results of using DST tests for mass screening of children (2012-2015)

Показатель	Всего (1-14 лет)	Всего (15-17 лет)
Число обследованных детей	72 061	35 082
Положительные реакции, абс. (%)	576 (0,8%)	619 (1,8%)
Гиперергические реакции, абс. (%)	70/576 (12,2%)	53/619 (8,6%)
Случаи выявленной патологии, абс. (%)	28/72 061 (0,04%)	24/35 082 (0,07%)
Случаи активного туберкулеза, абс. (%)	13 (0,02%)	10 (0,03%)
Число детей, взятых в IIIA группу ДУ, абс. (%)	15 (0,02%)	14 (0,04%)

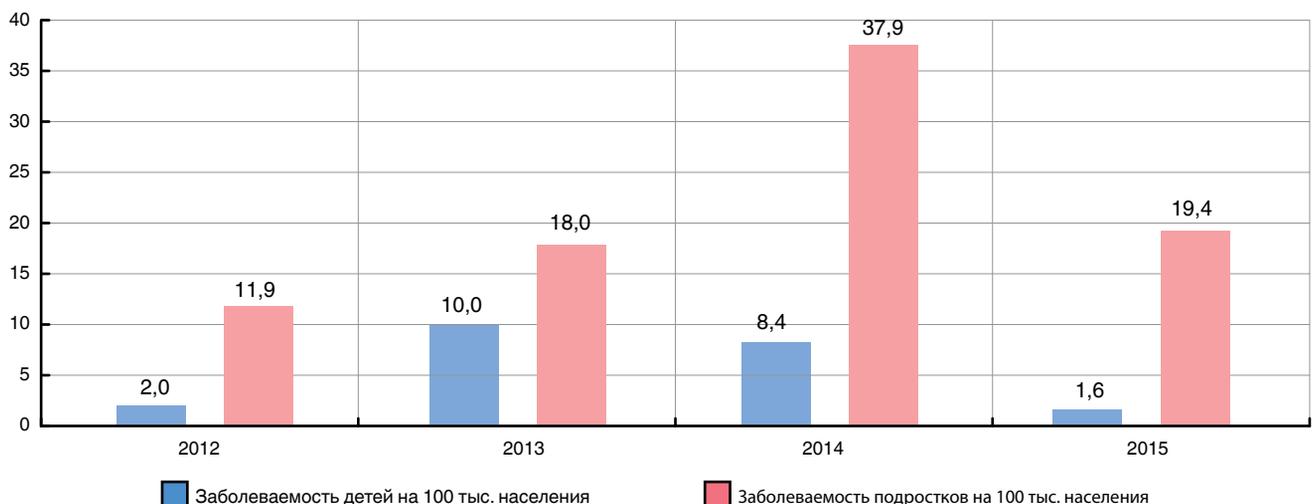


Рис. 1. Заболеваемость детей и подростков г. Ставрополя в 2012-2015 гг.

Fig. 1. Incidence in children and adolescents in Stavropol in 2012-2015

дартном лучевом исследовании (обзорная рентгенография и линейные томограммы) патологии со стороны внутригрудных лимфатических узлов и легочной ткани не выявлено. Химиопрофилактику получили 17 (70,8%) из 24 детей. У всех детей и подростков после снятия с ДУ в течение 2-6 лет регистрировались монотонные реакции на пробу Манту, показаний для направления на консультацию фтизиатра не было. Использование современного алгоритма обследования позволило сформировать группу детей и подростков, подлежащих лечению по поводу латентной туберкулезной инфекции.

До 2009 г., когда в практику фтизиопедиатров вошли пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для индивидуальной иммунодиагностики, IIIA группа ДУ по г. Ставрополю практически не формировалась. Внедрение современного алгоритма (проба с ДСТ + КТ по показаниям) привело к формированию с 2011 г. группы ДУ, по численности наблюдающихся превосходящую IA группу, что отражено на рис. 2.

Проба с ДСТ при массовых исследованиях показала высокую эффективность при выявлении туберкулеза у детей и подростков, позволила выработать показания для направления детей

на компьютерную томографию органов грудной полости. Кроме того, изменился подход к назначению превентивной терапии противотуберкулезными препаратами. Показания к назначению превентивного лечения сократились более чем в 5 раз, так как контролируемое лечение назначали только детям с положительной реакцией на пробу с ДСТ, а не всем подлежащим наблюдению в 6-й группе ДУ.

Выводы

1. Частота выявления туберкулеза при массовом обследовании по пробе с ДСТ составила среди детей 0,4 на 1 000 обследованных, среди подростков – 0,7 на 1 000 обследованных, что значительно и достоверно выше, чем при скрининге с использованием пробы Манту.

2. Использование ДСТ для массовых обследований детского населения позволяет оптимально формировать группы высокого риска развития туберкулеза среди детей и подростков.

3. Использование пробы с ДСТ позволяет более чем в 5 раз сократить число лиц для проведения превентивной химиотерапии с контролируемым приемом противотуберкулезных препаратов.

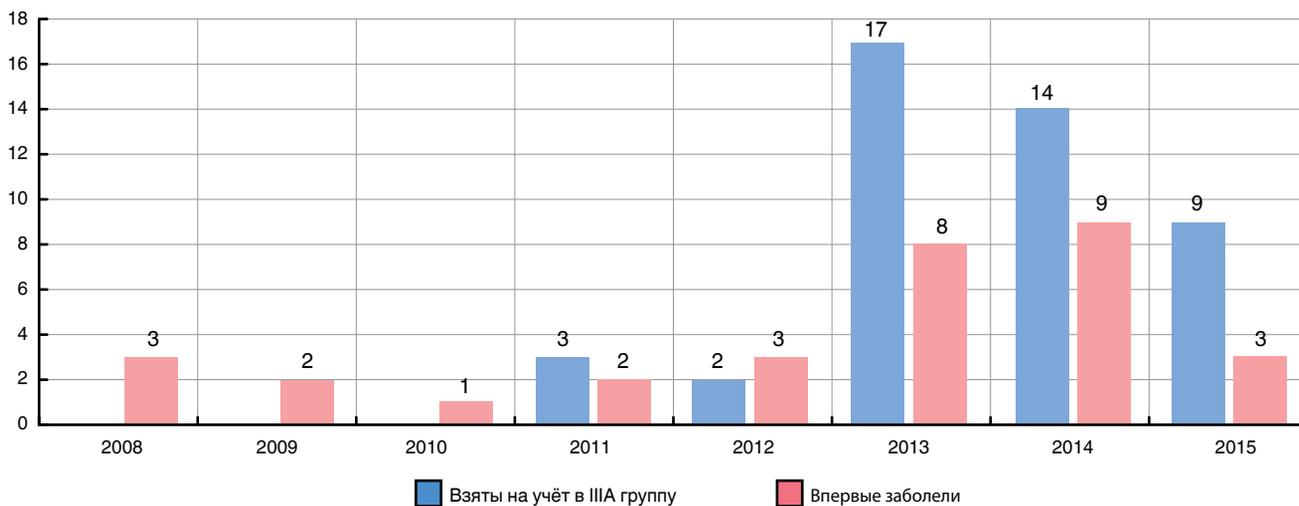


Рис. 2. Динамика численности (абс.) наблюдающихся в IA и IIIA группах ДУ в 2008-2015 гг. (г. Ставрополь)

Fig. 2. Changes in the number (abs.) of those registered in Groups IA and IIIA of Dispensary Follow-up in 2008-2015 (Stavropol)

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 40-46.
- Аксенова В. А., Севостьянова Т. А. Туберкулез у детей и подростков в России // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 35-39.
- Барышникова Л. А., Лебедева Н. О., Каткова Я. И. и др. Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 104-108.
- Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
- Приказ Минздрава России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».

REFERENCES

- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostianova T.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children in Russia and tasks of phthisiopulmonologic and general pediatric services in the prevention and early detection of the disease. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 3, pp. 40-46. (In Russ.)
- Aksenova V.A., Sevostianova T.A. Tuberculosis in children and adolescents in Russia. *Lechaschy Vrach*, 2013, no. 1, pp. 35-39. (In Russ.)
- Baryshnikova L.A., Lebedeva N.O., Katkova Ya.I. et al. Efficiency of the new medication for diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 104-108. (In Russ.)
- Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
- Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой
клинический противотуберкулезный диспансер»,
355019, г. Ставрополь, ул. Достоевского, д. 56.
Факс: 8 (8652) 28-69-52.

Одинец Василий Спиридонович

главный врач.

Тел.: 8 (8652) 28-69-54, 8 (8652) 28-83-60.

E-mail: skkptd@mail.ru.

Баронова Ольга Дмитриевна

заместитель главного врача по диспансерной работе.

Тел.: 8 (8652) 28-76-68.

E-mail: baronova_stav@mail.ru

Терехина Татьяна Васильевна

заместитель главного врача по клинико-экспертной
работе.

Тел.: 8 (8652) 28-86-59.

E-mail: skkptd@mail.ru

Моисеева Наталья Николаевна

врач-фтизиатр (педиатр) диспансерного отделения.

Тел.: 8 (8652) 28-79-43.

E-mail: mnnmail@inbox.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Stavropol Regional Clinical TB Dispensary,
56, Dostoevsky St., Stavropol, 355019
Fax: +7 (8652) 28-69-52.

Vasily S. Odinets

Chief Doctor.

Phone: +7 (8652) 28-69-54; +7 (8652) 28-83-60.

E-mail: skkptd@mail.ru.

Olga D. Baronova

Deputy Head Doctor for Out-Patient Activities.

Phone: +7 (8652) 28-76-68.

E-mail: baronova_stav@mail.ru

Tatyana V. Terekhina

Deputy Head Doctor for Clinical and Expert Activities.

Phone: +7 (8652) 28-86-59.

E-mail: skkptd@mail.ru

Natalya N. Moiseeva

TB Doctor (Pediatrician) of the Out-Patient Department.

Phone: +7 (8652) 28-79-43.

E-mail: mnnmail@inbox.ru

Submitted on 02.03.2016

Поступила 02.03.2016

ПЕРИБРОНХИАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Т. П. ПИНЧУК¹, А. В. КУРЕНКОВ², К. К. ИЛЬЯШЕНКО², Т. В. КЛОКОВА², Е. Д. МЕНЬШИКОВА²

¹ФБГУ «Клиническая больница МЗ РФ», Москва

²НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, Москва

Цель исследования: улучшение результатов лечения госпитальных пневмоний, осложняющих течение тяжелых острых экзогенных отравлений, путем эндоскопического перибронхиального введения антибактериальных препаратов.

Материалы и методы. Проанализированы данные и результаты лечения в двух группах пациентов (всего 71 пациент), находившихся в ОРИТ, с госпитальной пневмонией, осложнившей течение тяжелого острого экзогенного отравления. Лечение пациентов в сопоставимых группах проводили по одинаковой схеме, антибактериальные препараты назначали с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Различие заключалось в использовании в основной группе (41 пациент) эндоскопического перибронхиального введения антибиотика, в группе сравнения (30 пациентов) этот метод не применялся.

Результаты. Эндоскопическое перибронхиальное введение амикацина, к которому имелась чувствительность выделенного возбудителя, позволило снизить летальность до 12/41, 29,0%, по сравнению с группой, где этот метод не использовался 13/30, 43,3% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: острые экзогенные отравления, госпитальная пневмония, бронхоскопия, эндоскопическое перибронхиальное введение антибиотика.

PERIBRONCHIAL ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS IN THE INTEGRAL TREATMENT OF PNEUMONIA IN CASE OF ACUTE POISONING

T. P. PINCHUK¹, A. V. KURENKOV², K. K. ILYASHENKO², T. V. KLOKOVA², E. D. MENSHIKOVA²

¹Clinical Hospital, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

Goal of the study: to improve treatment results of nosocomial pneumonia being the complication of severe acute exogenous poisoning through endoscopic peribronchial administration of anti-bacterial agents.

Materials and methods. The analysis included data and treatment results in two groups of patients (71 patients) staying in the emergency care department and suffering from hospital pneumonia as a complication of severe acute exogenous poisoning. Treatment of patients in the compared groups was performed as per the same regimen, anti-bacterial medications were prescribed with the consideration of the drug susceptibility of the causative agents. The difference was the use of the endoscopic peribronchial administration of antibiotics in the main group (41 patients), this technique was not used in the comparison group.

Results. Endoscopic peribronchial administration of amikacin to which the isolated causative agent was susceptible, allowed reducing the mortality down to 12/41, 29.0% compared to the group where this method was not used – 13/30, 43.3% ($p < 0,05$).

Key words: acute exogenous poisoning, nosocomial pneumonia, bronchoscopy, endoscopic peribronchial administration of antibiotic.

Пневмония занимает ведущее место среди опасных для жизни осложнений при острых отравлениях. Частота ее развития при наиболее распространенных экзотоксикозах достигает 55%, а летальность – 50% [1, 6, 14].

По данным многочисленных исследований, пациенты отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), представляют наиболее угрожаемую группу в отношении риска развития госпитальной пневмонии (ГП) [2, 5, 12]. У больных, находящихся на ИВЛ, пневмония возникает в 6-20 раз чаще и достигает 89% [4, 5, 12].

Сложность лечения бактериальных инфекций в ОРИТ определяется тяжестью состояния больных, полимикробным характером флоры, быстрым развитием лекарственной устойчивости микробов в процессе лечения, частыми рецидивами как во время, так и после окончания антибактериальной терапии [2, 6].

У пациентов ОРИТ с тяжелыми экзогенными отравлениями риск развития пневмонии значительно выше за счет непосредственного воздействия на легкие токсиканта, который вызывает нарушения гомеостаза уже в первые часы заболевания [4, 12]. У этого контингента пострадавших сложный генез поражения легких. Как установлено С. Ю. Евграфовым в 2006 г., пневмонии, осложняющие течение острых отравлений психофармакологическими препаратами, возникают у лиц с критическими и смертельными дозами токсикантов в крови и являются по своему генезу аспирационными, вентилятор-ассоциированными и нозокомиальными [4]. С этим согласны и другие авторы, выделяющие аспирацию желудочного содержимого как фактор, обуславливающий развитие пневмонии при тяжелых отравлениях психотропными препаратами [1, 13, 14].

В настоящее время в основе лечения ГП лежит антибиотикотерапия [2, 5, 12]. Однако, несмотря

на достигнутые успехи, летальность этих пациентов остается высокой, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. В последние годы все чаще, наряду с парентеральным применением антибактериальных препаратов, используют их региональное введение. Преимуществом этого метода является создание депо антибиотика в непосредственной близости или в очаге воспаления, из которого происходит постепенное и равномерное проникновение препарата в пораженные легкие по лимфатическим путям в течение длительного времени [3, 7, 9].

Применение регионального лимфотропного метода введения лекарственных препаратов используется в лечении туберкулеза легких [7, 8]. Эндоскопическое перибронхиальное введение (ЭПБВ) успешно применяется при туберкулезе легких и лечении туберкулеза крупных бронхов [7, 10], а также при абсцедирующей пневмонии и других неспецифических заболеваниях легких [3, 7].

В комплексном лечении пневмонии у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами, находящихся на лечении в ОРИТ, эффективность перибронхиальных инъекций антибактериальных препаратов не изучена.

Цель исследования: улучшение результатов лечения ГП, осложняющей течение тяжелых острых экзогенных отравлений, путем ЭПБВ антибактериальных препаратов.

Материалы и методы

Основную группу составил 41 пациент с острым экзогенным отравлением с осложнением заболевания ГП, все больные госпитализированы в ОРИТ Центра отравлений НИИ им. Н. В. Склифосовского в 2012-2013 гг. Возраст больных колебался от 17 до 86 лет. Общее состояние пациентов при поступлении было тяжелым, что проявлялось нарушением сознания менее 9 баллов по шкале Глазго, угнетением дыхания и требовало проведения ИВЛ. ГП по клиническим и рентгенологическим данным была диагностирована на 1-е–3-и сут лечения в ОРИТ.

Всем пациентам в первые 2 ч госпитализации для исключения аспирации желудочного содержимого выполняли диагностическую фибробронхоскопию (ФБС). Методика ФБС была стандартной. Бронхоскоп вводили в просвет трахеи через интубационную трубку. Оценивали характер содержимого, просвет и слизистые оболочки трахеи и бронхов. При наличии патологического содержимого (пищевых масс, гнойного секрета) выполняли санацию: тщательная аспирация в случае ее недостаточной эффективности; вводили по 2-4 мл физиологического раствора для разжижения содержимого и облегчения аспирации, в завершении вводили в трахеобронхиальное дерево 0,5% раствор диоксида в количестве 10 мл. Если при осмотре патологический секрет отсутствовал, то все равно обязательно

вводили 10 мл 0,5% раствора диоксида, на случай если аспирация в малом объеме все же имела место.

Лечебную ФБС выполняли с 1-х сут ГП. Она включала 3 этапа: получение бронхиального смыва (3-5 мл) для микробиологического исследования, тщательную санацию трахеобронхиального дерева и только больным основной группы ЭПБВ антибиотика.

Введение антибиотика через стенку бронха проводили с помощью эндоскопического инъектора с рабочей длиной иглы 1,0 см. Под контролем зрения осуществляли прокол медиальной стенки нижнедолевого бронха на 0,5-0,8 см дистальнее отхождения 6-го сегментарного бронха и с помощью шприца через канал инъектора вводили раствор антибиотика. В качестве антимикробного препарата использовали амикацин. Так как у всех пациентов была нижнедолевая пневмония и при односторонней локализации всегда правосторонняя, то использовали следующую схему ЭПБВ. Амикацин, разовая доза 500 мг, разводили в 4,0 мл изотонического раствора и вводили через медиальную стенку нижнедолевого бронха справа в перибронхиальную клетчатку при изолированной правосторонней пневмонии. При двусторонней пневмонии дозу увеличивали до 1 г, разводили в 8,0 мл изотонического раствора и вводили по 500 мг через медиальную стенку нижнедолевого бронха как правого, так и левого легких. Перибронхиальные инъекции выполняли каждые 48 ч до полного разрешения пневмонии, что подтверждалось клинически и рентгенологически. Всего было выполнено 142 инъекции. Осложнений этой методики не отмечено.

Эндоскопическое перибронхиальное введение амикацина проводили на фоне комплексного лечения ГП.

Бронхиальные смывы для микробиологического исследования брали в 1, 5 и 9-е сут эндоскопического лечения ГП.

Контрольную группу, сопоставимую по полу, возрасту, тяжести и распространенности пневмонии, составили 30 больных, находившихся на лечении в ОРИТ Центра отравлений НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в 2010 и 2011 г., когда ЭПБВ антибиотиков не использовали. Тактика ведения и лечения этих больных, кроме перибронхиального введения антибиотика, была идентична таковой в основной группе. Им также проводили санационные бронхоскопии, брали материал для микробиологического исследования.

Результаты

Первичная диагностическая ФБС выявила массивную аспирацию желудочным содержимым, произошедшую на догоспитальном этапе, у 16 (39%) из 41 больного основной группы и у 13 (43,3%) из 30 больных группы сравнения ($p > 0,05$). ГП и выраженный гнойный трахеобронхит у этих пациентов были диагностированы уже в первые сутки госпита-

лизации. Гнойный трахеобронхит без ГП в этот же срок был диагностирован у 20 (48,8%) пациентов основной группы и у 14 (46,7%) – группы сравнения, ГП рентгенологически визуализировалась позже. Столь раннее развитие гнойного бронхита свидетельствовало не столько о нарушении мукоцилиарного клиренса, сколько о произошедшей аспирации малого объема. Таким образом, у 87,8-90,0% больных основной и сравнения групп с тяжелыми острыми экзогенными отравлениями ведущую роль в генезе пневмонии играла аспирация желудочного содержимого различной степени выраженности.

Следует отметить, что у всех пациентов основной и группы сравнения в динамике на фоне гнойного трахеобронхита появились острые эрозии слизистой до 0,2-0,3 см в диаметре геморрагического характера или со светлым фибрином на дне.

Курс лечебных ФБС у пациентов основной группы включал от 2 до 7 ЭПБВ. Положительная динамика отмечалась уже на 2-е–3-и сут от начала и проявлялась при ФБС в уменьшении отека слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, снижении количества гнойного отделяемого, эпителизации эрозий. В группе сравнения воспалительные изменения в бронхах сохранялись даже после рассасывания пневмонии, медленно снижая свою интенсивность.

Рентгенологическое исследование легких у больных основной группы обнаружило инфильтративные изменения: в 1-е сут госпитализации – у 16 (39%) пациентов, на 2-е–3-и сут – у 25 (61%). У 17 (41%) больных инфильтрация легочной ткани распространялась на несколько сегментов нижней доли правого легкого (односторонняя полисегментарная пневмония), а у 24 (59%) – на несколько сегментов обоих легких (двусторонняя полисегментарная пневмония). То есть у всех пациентов основной группы пневмония развилась в первые 3 сут и всегда воспалительный процесс распространялся на нижнюю долю правого легкого. У пациентов группы сравнения в 1-е сут госпитализации ГП установлена у 13 (43,3%) пациентов, на 2-е–3-и сут – у 17 (56,7%) остальных. У 13 (43,3%) больных инфильтрация легочной ткани распространялась на несколько сегментов нижней доли правого легкого (односторонняя полисегментарная пневмония), а у 17 (56,7%) – на несколько сегментов обоих легких (двусторонняя полисегментарная пневмония). Эти сведения согласуются с данными других исследователей. Так [11], наблюдали, что у 77,6% таких больных пневмония развивается уже в 1-е сут, а у 79,4% – локализуется и в нижней доле справа.

Микробиологическое исследование бронхиальных смывов выявило наличие следующих возбудителей (одного или в сочетании): *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* На основании этого в качестве антибиотика для ПБИ был выбран амикацин, к которому у всех выявленных микроорганизмов определялась хорошая чувствительность.

На фоне ЭПБВ амикацина длительность течения пневмонии у выживших пациентов уменьшилась с $14,1 \pm 1,1$ (контрольная группа) до $12,7 \pm 3,9$ дня (основная группа) ($p > 0,05$), при этом достоверно снизилась летальность: с 13/30, 43,3% (контрольная группа) до 12/41, 29,0% (основная группа) ($p < 0,05$).

Выводы

1. У 87,8-90,0% больных сравниваемых групп с тяжелыми отравлениями психотропными препаратами ведущую роль в генезе ГП играла аспирация желудочного содержимого различной степени выраженности, о чем свидетельствовало наличие гнойного бронхита в 1-е сут госпитализации.

2. Признаки пневмонии рентгенологически обнаруживались уже в 1-е сут у 39,0-43,3% в сравниваемых группах. Во всех случаях односторонней пневмонии она локализовалась в нижней доле правого легкого.

3. В бронхиальных смывах пострадавших выявлена монофлора или ассоциация *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*

4. Эндоскопическое перибронхиальное введение амикацина, к которому имелась чувствительность выделенного возбудителя, позволило снизить летальность до 12/41, 29,0%, по сравнению с группой, где этот метод не использовался 13/30, 43,3% ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

- Алехнович А. В., Сюч Н. И., Иванов В. Б. и др. Неспецифическая резистентность организма при отравлениях психотропными препаратами, осложненных пневмониями // Анестезиол. и реаниматол. – 2008. – № 3. – С. 67-69.
- Байгозина Е. А., Подгурская Е. П., Совалкин В. И. Клинические особенности вентилятор-ассоциированной пневмонии // Сиб. мед. журнал. – 2007. – Т. 22, № 2. – С. 89-92.
- Джумбаев С. У., Рахимов М. С., Хакимов В. А. и др. Региональная лимфотропная терапия // Хирургия. – 1990. – № 11. – С. 70-73.
- Евграфов С. Ю. Особенности диагностики, клиники и лечения пневмонии при острых отравлениях психофармакологическими препаратами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 18 с.
- Егорова И. Н., Власенко А. В., Мороз В. В. и др. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 79-88.
- Ильяшенко К. К., Евграфов С. Ю., Шипилов И. В. и др. Критерии риска пневмонии при острых отравлениях психотропными препаратами // Общ. реаниматология. – 2007. – Т. III, № 5-6. – С. 65-68.
- Плетнев Г. В., Краснов В. А. Лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с прогрессирующим туберкулезом легких / В сб.: «Туберкулез сегодня. Материалы VII Российского съезда фтизиатров». – М., 2003. – С. 316.
- Фирсова В. А., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ловачева О. В., Кобулашвили М. Г., Охорзина Н. А. Применение регионального лимфотропного метода введения лекарственных препаратов в лечении туберкулеза легких у подростков // Вестник лимфологии. – 2010. – № 4. – С. 42-45.
- Чернышевская Н. Е., Шишло В. К., Андреев В. Г., Поваляев А. В. Лимфатическая терапия в практической медицине. – 2011. – Изд. «МЕДпресс-информ». – С. 15-17, 26-44.
- Шумская И. Ю., Сидорова Н. Ф., Туровцева Ю. В., Сивокозов И. В., Ловачева О. В. Диагностика и эндоскопическое лечение туберкулеза крупных бронхов / материалы 16-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии, Москва 19-20 апреля 2012 г. – С. 258-260.

11. Furst S., Habscheid W. Acute intoxicationen bei Patienten einer medizinischen intensivstation // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1993. – Vol. 118, № 23. – P. 849-853.
12. Offenstadt G., Gabillet J.M., Hericord P. et al. Lung diseases complicating acute poisoning with psychotropic drugs // *Toxicol. Eur. Res.* – 1983. – Vol. 5, № 2. – P. 85-88.
13. Todorović V., Dragović T., Randelović S. et al. Aspiration bronchopneumonia as a complication of acute poisoning with psychotropic drugs // *Vojnosanit Pregl.* – 1995. – Vol. 52, № 4. – P. 341-348.
14. Vucinić S. Risk factors for the development of pneumonia in acute psychotropic drugs poisoning // *Vojnosanit Pregl.* – 2005. – Vol. 62, № 10. – P. 715-723.

REFERENCES

1. Alekhovich A.V., Syuch N.I., Ivanov V.B. et al. Non-specific resistance of the host in poisoning with psychotropic agents complicated pneumonia. *Anesteziol. i Reanimatol.*, 2008, no. 3, pp. 67-69. (In Russ.)
2. Baygozina E.A., Podgurskaya E.P., Sovalkin V.I. Specific clinical features of the ventilator-associated pneumonia. *Sib. Med. Journal*, 2007, vol. 22, no. 2, pp. 89-92. (In Russ.)
3. Dzhumbaev S.U., Rakhimov M.S., Khakimov V.A. et al. Regional lymphotropic therapy. *Khirurgiya*, 1990, no. 11, pp. 70-73. (In Russ.)
4. Evgrafov S.Yu. *Osobennosti diagnostiki, kliniki i lecheniya pnevmoniy pri ostrykh otravleniyakh psikhofarmakologicheskimi preparatami. Diss. kand. med. nauk.* [Specific diagnostics, symptoms and treatment of pneumonia in acute poisoning with psychotropic agents. Cand. Diss.]. Moscow, 2006, 18 p.
5. Egorova I.N., Vlasenko A.V., Moroz V.V. et al. Ventilator-associated pneumonia: diagnostics, prevention, treatment. *Obschaya Reanimatologiya*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 79-88. (In Russ.)
6. Iliashenko K.K., Evgrafov S.Yu., Shipilov I.V. et al. Criteria of the risk to develop pneumonia in acute poisoning with psychotropic agents. *Obsch. Reanimatologiya*, 2007, vol. III, no. 5-6, pp. 65-68. (In Russ.)
7. Pletnev G.V., Krasnov V.A. Lymphotropic therapy in the integral treatment of the patients suffering from progressing pulmonary tuberculosis. *V Sb. Tuberkulez segodnya. Materialy VII Rossiyskogo Sezda Phthiziatrov.* [Coll. of articles. Tuberculosis nowadays. Abstract Book of the VIIth Russian TB Doctors Conference]. Moscow, 2003, pp. 316. (In Russ.)
8. Firsova V.A., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Lovacheva O.V., Kobulashvili M.G., Okhorzina N.A. Use of regional lymphotropic technique of the drugs administration in the treatment of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Vestnik Limfologii*, 2010, no. 4, pp. 42-45. (In Russ.)
9. Chernyakhovskaya N.E., Shishlo V.K., Andreev V.G., Povalyaev A.V. *Limfaticeskaya terapiya v prakticheskoy meditsine.* [Lymphatic therapy in the practical medicine]. 2011, Izd. MEDpress-Infom Publ., pp. 15-17, 26-44.
10. Shumskaya I.Yu., Sidorova N.F., Turovtseva Yu.V., Sivokozov I.V., Lovacheva O.V. Diagnostic and endoscopic treatment of tuberculosis of the large bronchi. *Materialy 16-go Moskovskogo mezhdunarodnogo kongressa po endoskopicheskoy khirurgii.* [Materials of the 16th Moscow International Congress on Endoscopic Surgery]. Moscow, April 19-20, 2012, pp. 258-260. (In Russ.)
11. Furst S., Habscheid W. Acute intoxicationen bei Patienten einer medizinischen intensivstation. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1993, vol. 118, no. 23, pp. 849-853.
12. Offenstadt G., Gabillet J.M., Hericord P. et al. Lung diseases complicating acute poisoning with psychotropic drugs. *Toxicol. Eur. Res.*, 1983, vol. 5, no. 2, pp. 85-88.
13. Todorović V., Dragović T., Randelović S. et al. Aspiration bronchopneumonia as a complication of acute poisoning with psychotropic drugs. *Vojnosanit Pregl.*, 1995, vol. 52, no. 4, pp. 341-348.
14. Vucinić S. Risk factors for the development of pneumonia in acute psychotropic drugs poisoning. *Vojnosanit Pregl.*, 2005, vol. 62, no. 10, pp. 715-723.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пинчук Татьяна Павловна

ФБГУ «Клиническая больница МЗ РФ»,
заведующая эндоскопическим отделением.
119048, г. Москва, ул. Доватора, д. 15.
Тел.: 8 (499) 686-00-68.
E-mail: info@kb61.ru

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,
129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.

Куренков Алексей Валерьевич

врач отделения неотложных эндоскопических исследований.
Тел.: 8 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Ильяшенко Капиталина Константиновна

ведущий научный сотрудник отделения лечения острых отравлений.
Тел.: 8 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Клокова Татьяна Викторовна

врач отделения общей рентгенодиагностики.
Тел.: 8 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Меньшикова Елена Дмитриевна

научный сотрудник.
Тел.: 8 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Поступила 26.11.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Tatiana P. Pinchuk

Clinical Hospital, Russian Ministry of Health,
Head of Endoscopy Department.
15, Dovatora St., Moscow, 119048.
Phone: +7 (499) 686-00-68.
E-mail: info@kb61.ru

*Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow
Health Department,
3, Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090*

Alexey V. Kurenkov

Doctor at the Department of Emergency Endoscopic Examinations
Phone: +7 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Kapitalina K. Ilyashenko

Leading Researcher of Acute Poisoning Department.
Phone: +7 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Tatiana V. Kloкова

Doctor of General X-ray Diagnostics Department.
Phone: +7 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Elena D. Menshikova

Researcher.
Phone: +7 (495) 608-84-55.
E-mail: sklifos@inbox.ru

Submitted on 26.11.2015

РЕЗУЛЬТАТЫ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ХОБЛ И ТЕХНОЛОГИИ ЗАБОРА МАТЕРИАЛА ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А. Н. ЖАКОТ¹, Д. В. СОКОЛОВ², С. Д. МИТРОХИН², В. В. ШЕВЦОВ¹, В. В. СОКОЛОВ³, Б. С. ЛЕНСКИЙ¹

¹Московская городская онкологическая больница № 62, Москва

²Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Москва

³МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва

Цель исследования: изучение микрофлоры дыхательных путей разного уровня у больных со злокачественными опухолями легких, в том числе при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Проведены исследования микрофлоры дыхательных путей в двух группах: 1-я группа – 52 пациента с раком легких без ХОБЛ; 2-я группа – 23 пациента с раком легких в сочетании с ХОБЛ.

Результаты. У больных со злокачественными опухолями легких ни один из методов получения материала из дыхательных путей, будучи примененным изолированно, не позволяет установить весь спектр микроорганизмов дыхательных путей. Наиболее полное представление о микрофлоре в дыхательных путях можно получить при комплексном бактериологическом исследовании мазка из зева, мокроты, бронхиального аспирата/смыва и материала «защитенной» щеточной биопсии. Изучение спектра возбудителей показало, что в верхних дыхательных путях преобладают грибы рода *Candida*, в нижних дыхательных путях – преимущественно выделяются грамотрицательные микроорганизмы родов: *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Burkholderia*. Выявлено, что микробная нагрузка в дыхательных путях у больных раком легкого, ассоциированным с ХОБЛ (115 штаммов у 23 пациентов), гораздо выше, чем у больных раком легкого (108 штаммов у 52 пациентов).

Ключевые слова: злокачественные опухоли легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, микрофлора дыхательных путей, бактериологическое исследование, мокрота, мазок из зева, аспират из бронхов, щеточная (браш) биопсия.

RESULTS OF BACTERIOLOGICAL TESTS IN THOSE SUFFERING FROM PULMONARY MALIGNANT TUMORS DEPENDING ON THE PRESENCE OF COPD AND TECHNIQUE OF THE SAMPLE COLLECTION FROM THE RESPIRATORY TRACT

A. N. ZHAKOT¹, D. V. SOKOLOV², S. D. MITROKHIN², V. V. SHEVTSOV¹, V. V. SOKOLOV³, B. S. LENSKIY¹

¹Moscow Municipal Oncologic Hospital no. 62, Moscow, Russia

²Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Goal of the study: to study the bacterial population in the respiratory tract at various levels in those suffering from pulmonary malignant tumors including patients with concurrent chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. Bacterial population of the respiratory tract was studied in two groups: Group 1 included 52 lung cancer patients without COPD, Group 2 included 23 lung cancer patients with concurrent COPD.

Results. In the lung cancer patients none of the technique of the sample collection from respiratory tract used by itself did not allow identification of the whole spectrum of bacterial population in the respiratory tract. The most comprehensive picture of bacterial population in the respiratory tract could be obtained through integral bacteriological testing of the smear out of pharynx, sputum, bronchial aspirate/washout and samples obtained through «protected» brush biopsy. The study of the bacterial population profile showed that *Candida* fungi prevail in the upper respiratory tract and the following gram-negative bacteria prevail in the lower respiratory tract: *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Burkholderia*. It was found out that the bacterial load in the respiratory tract in the lung cancer patients associated with COPD (115 strains in 23 patients) was significantly higher compared to one of those suffering from lung cancer only (108 strains in 52 patients).

Key words: malignant pulmonary tumors, chronic obstructive pulmonary disease, bacterial population of the respiratory tract, bacteriological tests, sputum, smear from pharynx, bronchial aspirate, brush biopsy.

В процессе лечения пациентов со злокачественными опухолями легких самое частое осложнение (50-70%) – респираторная инфекция. Одним из наиболее грозных осложнений, приводящих к смерти больных, оперированных по поводу рака легкого, несмотря на антибактериальную профилак-

тику, является нозокомиальная пневмония (НП) [11, 13, 18, 22].

Основными факторами риска НП у больных после резекции легкого являются: продолжительное пребывание в стационаре, длительная искусственная вентиляция легких, недостаточность пред-

шествовавшей антибактериальной терапии. Важнейшим фактором является наличие у больного на момент операции в дыхательных путях потенциально устойчивых к лекарственным препаратам микробных патогенов, особенно метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [17, 20].

Развитию послеоперационной пневмонии нередко способствуют ателектазы легких, нарушение дренирующей функции бронхов и скопление бронхиального секрета на фоне использования седативных и анальгезирующих препаратов, поэтому у 7,6-20,0% больных с опухолями легких пневмония в послеоперационном периоде имеет деструктивный характер. Чаще пневмония развивается при мелкоклеточном раке легкого, реже – при аденокарциноме и крупноклеточном раке [16, 21, 24].

По данным литературы, в 50-90% случаев рак легкого сочетается с ХОБЛ, которая, как правило, ассоциирована с инфекцией дыхательных путей и протекает особенно тяжело при сочетании с онкологическим процессом [23, 25, 26]. Противоопухолевое лечение больных этой категории проходит с частым развитием инфекционных осложнений в нижних дыхательных путях [12, 15, 23, 25, 26].

По мнению некоторых авторов, если рак легкого сочетается с ХОБЛ, то выявляются микроорганизмы, характерные для обострения хронического бронхита (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), поэтому они предлагают во время лечения респираторной инфекции у больных этой категории использовать информацию об инфекции дыхательных путей у людей, страдающих хроническим бронхитом [13]. Есть сообщения, что у пациентов с ассоциацией рака легкого и ХОБЛ имеется высокий риск наличия туберкулезной и нетуберкулезной микобактериальной инфекции [14, 19].

В отечественной литературе нами найдена всего одна работа о характере микрофлоры у больных со злокачественными опухолями легких, в которой, по данным торакального отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина, представлены микроорганизмы, наиболее часто встречающиеся при НП [2].

До сих пор не установлены наиболее эффективные методики забора материала из дыхательных путей для микробиологического исследования.

Цель исследования: изучение микрофлоры дыхательных путей разного уровня у больных со злокачественными опухолями легких, в том числе при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы

Забор материала из дыхательных путей, культивирование, идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к противомикробным препаратам были проведены в соот-

ветствии с действующими нормативными документами и данными литературы [3-10]. Объектом исследования была микрофлора дыхательных путей 75 пациентов, имеющих предварительный диагноз – злокачественная опухоль легкого. После полного обследования было выделено две группы больных.

Первая группа – 52 пациента с раком легкого: из них 23 больных с центральным раком легкого (у 12 (52%) – III стадия заболевания (TNM-классификация, 2009 г. [1]); 18 больных – с периферическим раком легкого (у 8 (44%) – III стадия заболевания); 6 больных – с метастазами в легкие рака верхних или нижних отделов пищеварительного тракта; 5 больных – с первично-множественным раком легкого [сочетание с хроническим лимфолейкозом (1 случай), раком молочной железы (1 случай), раком почки (1 случай), раком гортаноглотки (1 случай) и раком предстательной железы (1 случай)].

Вторая группа – 23 пациента с раком легкого в сочетании с ХОБЛ: из них 15 (65%) больных с центральным раком легкого; 8 (35%) больных с периферическим раком легкого, все с III стадией заболевания. У 7 (47%) пациентов из 15 с центральным раком легкого, у 4 (50%) из 8 больных с периферическим раком легкого была II стадия ХОБЛ, у остальных – I стадия.

Забор проб. Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 375 проб биоматериалов (по 5 проб от каждого из 75 пациентов). Каждая из 5 проб была получена определенным образом. Мазок из зева проводили стерильным зондом-тампоном; забор утренней мокроты, скопившейся в легких в течение ночи, осуществляли при откашливании в стерильный контейнер с крышкой. Если мокрота отделялась плохо, то кашель у больного провоцировали ингаляцией распыленного ультразвуком 3% раствора хлористого натрия. Остальные 3 пробы были получены при лечебно-диагностической бронхоскопии: после тщательного осмотра трахеобронхиального дерева из очагов воспаления была произведена «защищенная» щеточная биопсия (всего 150 образцов – по 2 у каждого из 75 пациентов). Если явных изменений слизистой оболочки бронхов не было, забор материала производился в месте наибольшего скопления бронхиального секрета. Материал (75 образцов от 75 пациентов), полученный при скарификации слизистой оболочки бронхов щеткой, помещали в жидкую среду сохранения № 1 (сердечно-мозговой бульон производства Becton Dickinson, США). Повторный материал из этого же места (75 образцов от 75 пациентов), забранный другой стерильной щеткой, помещали в жидкую среду сохранения № 2 (триптиказо-соевый бульон производства Becton Dickinson, США).

После проведения «защищенной» щеточной биопсии всем 75 больным выполнена аспирация содержимого из бронхов в стерильную стеклянную

ловушку-накопитель (Unomedical, Дания) (бронхиальный аспират). Если вязкая консистенция бронхиального секрета мешала прохождению через канал бронхоскопа, вводили 9 мл (в соответствии с приказами) физиологического раствора с последующим забором его в стерильную пробирку (бронхиальный смыв).

Обработка проб. Среда № 1 оказалась менее эффективной – жизнеспособность микроорганизмов сохранялась в ней гораздо хуже, в результате последующего культивирования с использованием количественного анализа в ней было обнаружено всего 16 (21,3%) штаммов микрофлоры у 75 пациентов: грамотрицательных – 12 штаммов, грамположительных – 2, грибы рода *Candida* – 2 штамма. При этом в параллельном исследовании со среды № 2 (триптиказо-соевый бульон) у этих же 75 пациентов был выявлен 51 (68,0%) штамм: грамотрицательных – 42 штамма, грамположительных – 5, грибы рода *Candida* – 4 штамма. Не было ни одного наблюдения, чтобы у одного и того же пациента при сохранении в среде № 1 выявлялись микроорганизмы, а после среды № 2 их рост не обнаружен. По этой причине при анализе материала работы были использованы данные среды № 2.

Мокроту и бронхиальный аспират/смыв окрашивали по Граму в лабораторной медицинской центрифуге Slid Stainer/Cytocentrifuge Aerospray 7320 Gram (Wescor, США) (окрашивание проходило в центрифуге – получали готовый сухой препарат на стекле + вазелиновое масло). После чего проводили микроскопию. Изучение морфологии колоний и клеток выполнено с помощью биологического иммерсионного бинокулярного микроскопа Axioskop 40 (CarlZeiss, Германия) и биологического стереоскопического бинокулярного микроскопа Stemi 2000-C (CarlZeiss, Германия).

Для оценки качества доставленных образцов мокроты применяли метод Murray/Washington, согласно которому, при наличии в препарате более 10 эпителиальных клеток в поле зрения и менее 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов высока вероятность присутствия в образце вместо мокроты слюны. Таким образом, было забраковано 7 образцов, проведен повторный забор мокроты.

Посев материала проводили на следующие питательные среды: кровяной агар с добавлением 5-10% стерильной дефибрированной крови барана (ЭКОлаб, Россия), шоколадный агар (BioMerieux, Франция), маннитно-солевой агар (HiMedia, Индия), среду Эндо (Becton Dickinson, США), среду Сабуро (Becton Dickinson, США). Посевы инкубировали в атмосферных условиях при 37°C, посева на питательную среду Сабуро инкубировали при температуре 30°C в течение 18-24 ч. Чашки Петри с 5% кровяным агаром и шоколадным агаром инкубировали в CO₂-инкубаторе (5-10% CO₂). При отсутствии роста чашки с посевами оставляли на 2-е сут. После инкубации просматривали чаш-

ки и подсчитывали каждый вид микроорганизмов. Количество микроорганизмов определяли в максимальном разведении, в котором еще удалось обнаружить данный вид бактерий. Изоляты микроорганизмов оценивали как этиологически значимые в концентрации: для мазков из зева и мокроты > 10⁶⁻⁷ КОЕ/мл, для материала бронхиальный аспират/смыв > 10⁴ КОЕ/мл, для материала «защищенной» щеточной биопсии – > 10³ КОЕ/мл [3, 4, 8].

Для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности к противомикробным препаратам использовали автоматический бактериологический анализатор Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Во время приготовления суспензии для идентификации проводили стандартизацию инокулума, которую выполняли при помощи автоматического денситометра DensiCHEK, входящего в комплект тест-системы Vitek-2. В пробирку со стерильным солевым раствором (2,0 мл), который тоже входит в комплект, вносили такое количество чистой культуры, чтобы степень мутности полученной взвеси соответствовала 0,5 (для грибов рода *Candida* 2,0-3,0) стандарта мутности по Мак Фарланду. Полученную суспензию переносили в карту с лунками и затем устанавливали в кассету и в вакуумную камеру для заполнения карт. Среднее время получения результата идентификации 5-6 ч. Благодаря программному обеспечению система автоматически отслеживает разнообразные механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, среднее время получения результата – 7-8 ч.

Результаты исследования

После микробиологического исследования верхних и нижних дыхательных путей 75 больных со злокачественными новообразованиями легких, в том числе у 23 ассоциированных с ХОБЛ, выявлено всего 223 штамма условно-патогенных микроорганизмов. В большем количестве проб (106 проб) присутствовали грамотрицательные микроорганизмы: *Burkholderia cepacia* 10⁵⁻⁷ КОЕ/мл (28 штаммов – 26%), *Enterobacter spp.* 10³⁻⁷ КОЕ/мл (19 штаммов – 18%), *Klebsiella pneumoniae* 10³⁻⁵ КОЕ/мл (16 штаммов – 15%), *Escherichia coli* 10⁴⁻⁵ КОЕ/мл (13 штаммов – 12%), *Pseudomonas aeruginosa* 10⁵⁻⁷ КОЕ/мл (13 штаммов – 12%), *Acinetobacter spp.* 10⁴⁻⁷ КОЕ/мл (13 штаммов – 12%), *Serratia marcescens* 10⁵⁻⁷ КОЕ/мл (3 штамма – 3%) и *Citrobacter spp.* 10⁴ КОЕ/мл (1 штамм – 1%).

На втором месте по количеству штаммов (78) выявлены грибы рода *Candida*: *Candida albicans* 10³⁻⁷ КОЕ/мл (66 штаммов – 85%), *Candida sake* 10⁴ КОЕ/мл (4 штамма – 5%), *Candida glabrata* 10^{3,7} КОЕ/мл (4 штамма – 5%), *Candida tropicalis* 10^{3,7} КОЕ/мл (3 штамма – 4%), *Candida krusei* 10⁴ КОЕ/мл (1 штамм – 1%).

Третье место заняли грамположительные микроорганизмы, их было всего 39 штаммов: *Staphylococcus aureus* 10^{4-7} КОЕ/мл (15 штаммов – 38%), *Streptococcus pyogenus* 10^{4-7} КОЕ/мл (14 штаммов – 36%), в единичных случаях обнаружены *Staphylococcus epidermidis* $10^{5,7}$ КОЕ/мл (5 штаммов – 13%) и *Streptococcus pneumoniae* 10^6 КОЕ/мл (5 штаммов – 13%).

Анализ показал, что в 1-й и во 2-й группах больных выявлено существенное различие по количественному составу штаммов микроорганизмов. Так, у 52 пациентов 1-й группы зафиксировано 108 штаммов условно-патогенных микроорганизмов в дыхательных путях. У 23 больных 2-й группы зафиксировано 115 штаммов условно-патогенных микроорганизмов в дыхательных путях. Причем у 22 (96%) этих пациентов ХОБЛ была в стадии ремиссии. Отличие в группах (1-я и 2-я) было в распределении микроорганизмов. В 1-й группе на первом месте по частоте выявления были грибы рода *Candida* – 47/108 (43%) штаммов, на втором месте – грамотрицатель-

ные микроорганизмы – 41/108 (38%) штаммов, на третьем месте – грамположительные микроорганизмы – 20/108 (18%) штаммов. У больных 2-й группы на первом месте были грамотрицательные микроорганизмы (64/115 (56%) штаммов), на втором – грибы рода *Candida* (31/115 (27%) штаммов), на третьем месте оказались грамположительные микроорганизмы (20/115 (17%) штаммов).

Анализ частоты обнаружения микроорганизмов и их ассоциаций в дыхательных путях больных 1-й группы представлен в табл. 1 и показал, что у пациентов 1-й группы выявлено 16 разновидностей микробных ассоциаций, из них в 13/16 (81%) присутствовали грибы рода *Candida*. Чаще всего встречалась ассоциация (*Candida* spp. + *S. pyogenus*). У больных 1-й группы встречались случаи с монокультурой: *P. aeruginosa* – 1 (2%) пациент, *E. coli* – 1 (2%) пациент, *C. albicans* – 1 (2%) пациент, *S. viridans* – 4 (8%) пациента. Случаев отсутствия флоры в дыхательных путях у больных 1-й группы не было.

Таблица 1. Микроорганизмы и их ассоциации в дыхательных путях у пациентов 1-й группы

Table 1. Microorganisms and their associations in the respiratory tracts in the patients from Group 1

№	Ассоциации УП микроорганизмов			Число больных	
1	<i>Candida</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.		1	
2	<i>Candida</i> spp.	<i>S. aureus</i>		1	
3	<i>Candida</i> spp.	<i>E. coli</i>		1	
4	<i>Candida</i> spp.	<i>S. pyogenus</i>		4	
5	<i>Candida</i> spp.	<i>B. cepacia</i>		2	
6	<i>Candida</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.		2	
7	<i>Candida</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>		2	
8	<i>E. coli</i>	<i>B. cepacia</i>		1	
9	<i>E. coli</i>	<i>S. pyogenus</i>	<i>S. pneumoniae</i>	1	
10	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>	1	
11	<i>Candida</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>	1	
12	<i>Candida</i> spp.	<i>S. pyogenus</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	2	
13	<i>Candida</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	1	
14	<i>Candida</i> spp.	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	1	
15	<i>Candida</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>P. aeruginosa</i>	1
16	<i>Candida</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	1	
	Всего			23	
	Монокультура				
1	<i>P. aeruginosa</i>			1	
2	<i>E. coli</i>			1	
3	<i>C. albicans</i>			1	
4	<i>S. viridans</i>			4	
	Всего			7	
	Ассоциации сапрофитной флоры				
1	<i>S. viridans</i>	<i>N. sica</i>		22	
	Итого			52	

В дыхательных путях пациентов 2-й группы (табл. 2) выявлено 12 различных микробных ассоциаций, грибы рода *Candida* присутствовали в 8/12 (67%) из них. Чаще всего выявлялось сочетание (*S. aureus* + *Acinetobacter spp.*). Во 2-й группе в дыхательных путях были выявлены следующие монокультуры: *C. albicans* – 1 (5%) пациент, *E. coli* – 1 (5%) пациент, *B. cepacia* – 1 (5%) пациент, *S. viridans* – 1 (5%) пациент. Случаев отсутствия флоры в дыхательных путях у больных 2-й группы не было.

В результате у всех больных со злокачественными опухолями легких, независимо от наличия или отсутствия ХОБЛ, в микробных ассоциациях в большинстве случаев присутствовала *Candida spp.* Отличием было то, что разновидностей ассоциаций в 1-й группе было больше, а во 2-й группе больных встречались ассоциации, включающие одновременно пять штаммов различных видов условно-патогенных микроорганизмов.

В объединенной группе (75 пациентов) было получено всего 223 положительных бактериологических результата, из них в мокроте – 75 (34%), в мазках из зева – 57 (26%), в бронхиальном аспирате/смыве – 49 (22%), в материале «защищенной» щеточной биопсии – 42 (19%). При этом выявлено 78 штаммов грибов, 39 штаммов грамположительных микроорганизмов, грамотрицательные

микроорганизмы оказались преобладающими, их выявлено 106 штаммов.

Далее проведена оценка методов забора материала с позиции возможности выявления различных групп микроорганизмов: грамотрицательных, грамположительных и грибковых. На рис. 1-3 представлена частота выявления штаммов грибов, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов соответственно, при использовании разных методов забора материала.

Частота выделения грибов рода *Candida* была наивысшей при использовании материалов из верхних дыхательных путей (мокрота и мазок из зева).

Для грамположительных микроорганизмов положительные результаты при инвазивных методах забора материала встречались почти в 2 раза реже, чем по мокроте и мазку из зева (рис. 2).

Грамотрицательные микроорганизмы в подавляющем количестве случаев найдены в образцах при инвазивных методах забора материала: бронхиальный аспират/смыв (рис. 3).

Проведен анализ корреляционной связи (степень влияния) результатов между разными методами забора материала для микробиологического исследования с учетом видов выделенных микроорганизмов (использован непараметрический критерий Манна – Уитни).

Таблица 2. Микроорганизмы и их ассоциации в дыхательных путях у пациентов 2-й группы

Table 2. Microorganisms and their associations in the respiratory tracts in the patients from Group 2

№	Ассоциации УП микроорганизмов					Число больных
1	<i>S. aureus</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>				3
2	<i>Candida spp.</i>	<i>S. pyogenus</i>				1
3	<i>Candida spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>				1
4	<i>Candida spp.</i>	<i>B. cepacia</i>				2
5	<i>Candida spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>				1
6	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. marcescens</i>			1
7	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. marcescens</i>			1
8	<i>Candida spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Enterobacter spp.</i>			1
9	<i>Candida spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>B. cepacia</i>			1
10	<i>Candida spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>			1
11	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>			1
12	<i>Candida spp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	2
	Всего					16
	Монокультура					
1	<i>C. albicans</i>					1
2	<i>E. coli</i>					1
3	<i>B. cepacia</i>					1
4	<i>S. viridans</i>					1
	Всего					4
	Ассоциации сапрофитной флоры					
1	<i>S. viridans</i>	<i>N. sica</i>				3
	Итого					23

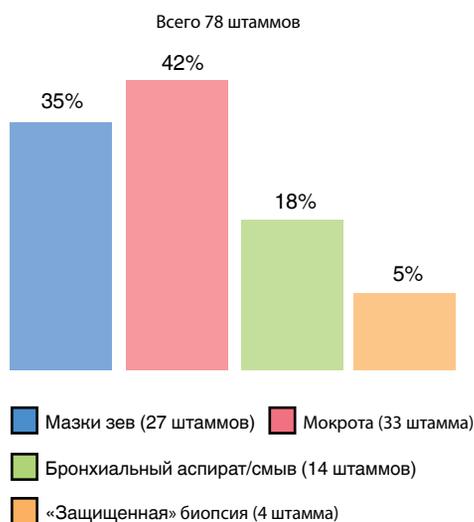


Рис. 1. Частота выделения грибов рода *Candida* из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах заборa материала

Fig. 1. Frequency of *Candida* fungi isolation in the respiratory tract of the lung cancer patients with the use of various techniques of the sample collection

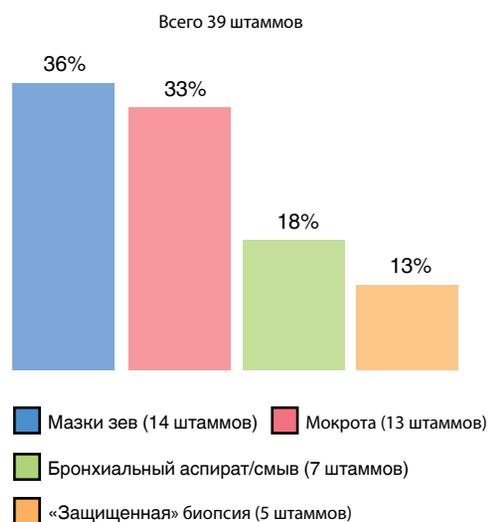


Рис. 2. Частота выделения грамположительных микроорганизмов из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах заборa материала

Fig. 2. Frequency of gram-positive bacteria isolation in the respiratory tract of the lung cancer patients with the use of various techniques of the sample collection

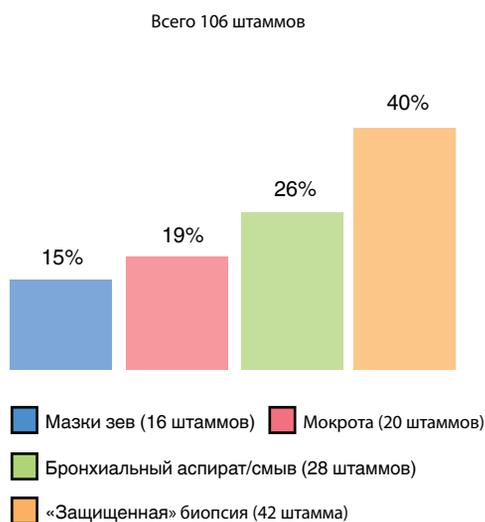


Рис. 3. Частота выделения грамотрицательных микроорганизмов из дыхательных путей больных со злокачественными опухолями легких при разных методах заборa материала

Fig. 3. Frequency of gram-negative bacteria isolation in the respiratory tract of the lung cancer patients with the use of various techniques of the sample collection

При выявлении грамположительных микроорганизмов сопоставление эффективности разных методов заборa материала корреляционной связи не выявило (табл. 3).

Выявленная корреляционная связь представлена в табл. 4. Полученный результат дает основание считать практически равнозначными бронхиальный аспират/смыв и мокроту для определения грибов рода *Candida*. Отсутствует корреляционная связь

Таблица 3. Определение корреляционной связи между результатами разных методов заборa материала для определения грамположительных микроорганизмов

Вид биопсии	Корреляционный коэффициент	
	Мазки зева	Мокрота
Мазки зева		0,69
Бронхиальный аспират/смыв	-0,38	0,86
«Защищенная» биопсия	0,008	-0,132

Таблица 4. Определение корреляционной связи между результатами разных методов заборa материала при определении грибов рода *Candida*

Table 4. Correlation between results of various techniques of the sample collection for identification of *Candida* fungi

Метод заборa материала	Корреляционный коэффициент	
	Мазки зева	Мокрота
Мазки зева		0,157
Бронхиальный аспират/смыв	-0,33	0,248*
«Защищенная» биопсия	0,146	0,217

Примечание: * – наличие корреляционной связи.

у «защищенной» щеточной биопсии с иными видами биопсий.

Больше выражена корреляционная связь между результатами, полученными по мокроте и маз-

ЛИТЕРАТУРА

кам из зева, а также между результатами по бронхиальному аспирату/смыву и мокротой (табл. 5) при определении грамотрицательных микроорганизмов. У материала «защищенной» щеточной биопсии корреляционной связи ни с одним из других методов забора материала не выявлено.

Проведенный анализ показал, что только применяемая одноразовую стерильную щетку в оплетке, которая проводится через инструментальный канал бронхоскопа, можно максимально исключить контаминацию в верхних дыхательных путях и получить наиболее достоверную информацию об инфицировании в нижних дыхательных путях.

Таблица 5. Определение корреляционной связи между результатами разных методов забора материала для определения грамотрицательных микроорганизмов

Table 5. Correlation between results of various techniques of the sample collection for identification of gram-negative bacteria

Метод забора материала	Корреляционный коэффициент	
	Мазки зева	Мокрота
Мазки зева		0,319 **
Бронхиальный аспират/смыв	0,224	0,349 **
«Защищенная» биопсия	0,14	0,213

Примечание: ** – наличие корреляционной связи.

Заключение

Установлено, что у больных со злокачественными опухолями легких грамположительные микроорганизмы и грибы рода *Candida* чаще встречаются в верхних дыхательных путях, а условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы чаще выявляются при заборе материала при бронхоскопии методом бронхиального аспирата/смыва или при помощи «защищенной» щеточной биопсии. Только применив одноразовую стерильную щетку в оплетке при бронхоскопии, можно исключить контаминацию в верхних дыхательных путях и получить наиболее достоверную информацию о микрофлоре бронхов.

У больных со злокачественными опухолями легких ни один из представленных методов, будучи применен изолированно, не позволяет получить полные сведения о микрофлоре дыхательных путей, поэтому следует использовать мазки из зева, мокроту, бронхиальный аспират/смыв и материал «защищенной» щеточной биопсии.

Особое значение результаты углубленного бактериологического исследования приобретают при лечении больных по поводу сочетания опухолей легких и ХОБЛ. У большинства больных этой группы адекватная противомикробная химиотерапия является фактором, определяющим прогноз лечения.

1. Акопов А. Современные подходы к классификации рака легкого // Врач. – 2011. – № 12. – С. 7-12.
2. Дмитриева Н. В., Дьякова С. А., Рябова Н. В. Таксономическая структура микроорганизмов и антимикробная чувствительность, показатели 2009 г. / Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 13-19.
3. Зубков М. Н. Биоматериалы при инфекциях верхних дыхательных путей. Биоматериалы при инфекциях нижних дыхательных путей / Клиническая лабораторная аналитика в пяти томах. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. – М.: Агат-Мед, 2003. – Т. IV. – С. 291-310.
4. Зубков М. Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 143-154.
5. Лабинская А. С., Дриняев В. А., Березкина Е. Н. Техника посева, культивирования и выделения чистых культур микроорганизмов / Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. – М.: Бином, 2008. – С. 266-280.
6. Лабинская А. С., Ещина А. С. Биологические и биохимические тесты идентификации микроорганизмов / Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. – М.: Бином, 2008. – С. 281-308.
7. Методические указания. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. МУ 4.2.2039 – 05.
8. Митрохин С. Д. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Руководство для практикующих врачей 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: Литттерра, 2015. – С. 50-56.
9. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: МЗ № 109 от 21.03.2003 г. [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901868614>
10. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85 [электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.libussr.ru/doc_ussr/ussr_12667.htm
11. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Статистика (заболеваемость, смертность, эпидемиология) / Рак легкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 13-19.
12. Abidoye O., Ferguson M. K., Salgia R. Lung carcinoma in African Americans // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2007. – № 4. – P. 118-129.
13. Akinosoglou K. S., Karkoulis K., Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer / Department of Internal Medicine, Department of Pulmonology and Department of Infectious Diseases, University General Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2013. – № 17. – P. 8-18.
14. Bordignon V., Bultrini S., Prignano G. et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2011. – Vol. 25. – P. 213-220.
15. Davis A. L. Bronchogenic carcinoma in chronic obstructive pulmonary disease // JAMA. – 1976. – Vol. 235. – P. 621-622.
16. Duque J. L., Ramos G., Castrodeza J. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective multicenter study // Ann. Thoracic Surg. – 1997. – Vol. 63. – P. 944-950.
17. Hoffken G., Niederman M. S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for anti-tibiotic treatment of pneumonia in the ICU // Chest. – 2002. – Vol. 122, № 6. – P. 2183-2196.
18. Kohno S., Koga H., Oka M. et al. The pattern of respiratory infection in patients with lung cancer // Tohoku J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 173, № 4. – P. 405-411.
19. Kourbeti I. S., Maslow M. J. Nontuberculous mycobacterial infections of the lung // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 193-200.
20. Mitás L., Horváth T., Sobotka M. et al. Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery // Rozhl Chir. – 2010. – Vol. 89, № 2. – P. 113-117.
21. Miyamoto J., Koga H., Kohno S. et al. Clinical investigation of obstructive pneumonia with lung cancer // Kansenshogaku Zasshi. – 1994. – Vol. 68, № 6. – P. 728-733.

22. Perlin E., Bang K., Shah A. et al. The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients // *Cancer*. – 1990. – Vol. 66. – P. 593-596.
23. Punturieri A., Szabo E., Croxton T. L. et al. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2009. – Vol. 101. – P. 554-559.
24. Radu M., Jauregui F., Seguin A. et al. Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 1669-1673.
25. Yao H., Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 375-383.
26. Young R. P., Hopkins R. J., Christmas T. et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34. – P. 380-386.
14. Bordignon V., Bultrini S., Prignano G. et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2011, vol. 25, pp. 213-220.
15. Davis A.L. Bronchogenic carcinoma in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 1976, vol. 235, pp. 621-622.
16. Duque J.L., Ramos G., Castrodeza J. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective multicenter study. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, vol. 63, pp. 944-950.
17. Hoffken G., Niederman M.S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*, 2002, vol. 122, no. 6, pp. 2183-2196.
18. Kohno S., Koga H., Oka M. et al. The pattern of respiratory infection in patients with lung cancer. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1994, vol. 173, no. 4, pp. 405-411.
19. Kourbeti I.S., Maslow M.J. Nontuberculous mycobacterial infections of the lung. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2000, vol. 2, no. 3, pp. 193-200.
20. Mitás L., Horváth T., Sobotka M. et al. Complications in patients undergoing pulmonary oncological surgery. *Rozhl. Chir.*, 2010, vol. 89, no. 2, pp. 113-117.
21. Miyamoto J., Koga H., Kohno S. et al. Clinical investigation of obstructive pneumonia with lung cancer. *Kansenshogaku Zasshi*, 1994, vol. 68, no. 6, pp. 728-733.

REFERENCES

1. Akopov A. Modern approaches to the lung cancer classification. *Vrach*, 2011, no. 12, pp. 7-12. (In Russ.)
2. Dmitrieva N.V., Diakova S.A., Ryabova N.V. *Taksonomicheskaya struktura mikroorganizmov i antimikrobnaya chuvstvitel'nost', pokazateli 2009 g. Antimikrobye preparaty i standarty lecheniya infektsionnykh oslozhneniy u onkologicheskikh bolnykh.* [Taxonomic structure of microorganisms and anti-microbial sensitivity, rates for 2009. Antimicrobial agents and treatment standards of infectious complications in cancer patients]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, pp. 13-19.
3. Zubkov M.N. *Biomaterialy pri infektsiyakh verkhnykh dykhatelnykh putey. Biomaterialy pri infektsiyakh nizhnikh dykhatelnykh putey. Klinicheskaya laboratornaya analitika v pyati tomakh. Chastnye analiticheskie tekhnologii v klinicheskoy laboratorii.* [Biomaterials in infections of the upper respiratory tract. Biomaterials in infections of the lower respiratory tract. Clinical laboratory analytical materials, five volumes. Certain analytical technologies in the clinical laboratory]. Moscow, Agat-Med Publ., 2003, vol. IV, pp. 291-310.
4. Zubkov M.N. Collection, transportation of biological materials and interpretation of microbiological test results. *Klin. Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2004, vol. 6, no. 2, pp. 143-154. (In Russ.)
5. Labinskaya A.S., Drinyaev V.A., Berezkina E.N. *Tekhnika poseva, kultivirovaniya i vydeleniya chistykh kultur mikroorganizmov. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Obschaya i sanitarnaya mikrobiologiya.* [Technique of inoculation, culturing and isolation of pure cultures of microorganisms. Guidelines on medical microbiology. General and sanitary microbiology]. Moscow, Binom Publ., 2008, pp. 266-280.
6. Labinskaya A.S., Eschina A.S. *Biologicheskie i biokhimicheskie testy identifikatsii mikroorganizmov. Rukovodstvo po meditsinskoj mikrobiologii. Obschaya i sanitarnaya mikrobiologiya.* [Biological and biochemical tests for identification of microorganisms. Guidelines on medical microbiology. General and sanitary microbiology]. Moscow, Binom Publ., 2008, pp. 281-308.
7. *Metodicheskie ukazaniya. 4.2. Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Tekhnika sbora i transportirovaniya biomaterialov v mikrobiologicheskoy laboratorii.* [Guidelines. 4.2. Supervision techniques. Biological and microbiological factors. Technique for biomaterials collection and transportation to microbiological laboratories]. MU 4.2.2039 – 05
8. Mitrokhin S.D. *Ratsionalnaya antimikrobnaya farmakoterapiya. Rukovodstvo dlya praktikuuschikh vrachej 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe.* [Rational anti-microbial pharmacotherapy. Guidelines for practical doctors, 2nd edition, reviewed and supplemented]. Moscow, Littera Publ., 2015, pp. 50-56.
9. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (Epub. in Russ.) Available at: <http://docs.cntd.ru/document/901868614>
10. Edict no. 535 by USSR MoH as of 22.04.85 On Unification of Microbiological (Bacteriological) Testing Techniques Used in Clinical Diagnostic Laboratories of Medical Units. (Epub. in Russ.) Available at: http://www.libussr.ru/doc_ussr/usr_12667.htm
11. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. *Statistika (zabolevaemost, smertnost, epidemiologiya). Rak legkogo.* [Statistics (incidence, mortality, epidemiology). Lung cancer]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, pp. 13-19.
12. Abidoye O., Ferguson M.K., Salgia R. Lung carcinoma in African Americans. *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2007, no. 4, pp. 118-129.
13. Akinosoglou K.S., Karkoulas K., Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Department of Internal Medicine, Department of Pulmonology and Department of Infectious Diseases, University General Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2013, no. 17, pp. 8-18.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГАУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»,
143423, Московская область, Красногорский район,
п/о Степановское, пос. Истра, д. 27.

Жакот Анна Николаевна

врач-эндоскопист отделения эндоскопии.

Тел.: 8 (495) 536-02-40.

E-mail: dosaa@rambler.ru

Шевцов Вячеслав Вячеславович

врач-хирург торакального отделения.

Тел.: 8 (495) 536-01-81.

E-mail: dzxtc08@rambler.ru

Ленский Борис Сергеевич

заведующий эндоскопическим отделением эндоскопии.

Тел.: 8 (495) 536-02-40.

E-mail: Boris_lenskii@mail.ru

Митрохин Сергей Дмитриевич

ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского»,

доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник.

125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10.

Тел.: 8 (495) 530-32-03.

E-mail: s_mitrokhin@mail.ru

МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ»
МЗ РФ,
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Соколов Дмитрий Викторович

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
отделения эндоскопии.

Тел.: 8 (495) 945-87-09.

E-mail: dmitrysokolov2003@yandex.ru

Соколов Виктор Викторович

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
эндоскопического отделения.

Тел.: 8 (495) 945-88-07.

E-mail: profvvs@bk.ru

Поступила 01.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Oncologic Hospital no. 62, Moscow Health
Department,
27, village of Istra, Stepanovskoye settlement, Krasnogorsky
raion, Moscow Region, 143423

Anna N. Zhakot

Endoscopist at Endoscopy Department.

Phone: +7 (495) 536-02-40.

E-mail: docaa@rambler.ru

Vyacheslav V. Shevtsov

Surgeon of Chest Department.

Phone: +7 (495) 536-01-81.

E-mail: dzxtc08@rambler.ru

Boris S. Lenskiy

Head of Endoscopy Department.

Phone: +7 (495) 536-02-40.

E-mail: Boris_lenskii@mail.ru

Sergey D. Mitrokhin

Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology
and Microbiology,

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher.

10, Admirala Makarova St., Moscow, 125212.

Phone: +7 (495) 530-32-03.

E-mail: s_mitrokhin@mail.ru

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch
of the National Medical Research Radiological Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
3, 2nd Botkinsky Rd., Moscow, 125284.

Dmitry V. Sokolov

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
of Endoscopy Department.

Phone: +7 (495) 945-87-09.

E-mail: dmitrysokolov2003@yandex.ru

Viktor V. Sokolov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Endoscopy
Department.

Phone: +7 (495) 945-88-07.

E-mail: profvvs@bk.ru

Submitted on 01.02.2016

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ*

А. А. ВЯЗОВАЯ¹, Н. С. СОЛОВЬЕВА², Т. В. СУНЧАЛИНА³, И. В. МОКРОУСОВ¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², О. В. НАРВСКАЯ^{1,2}

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург

²ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург

³Республиканский противотуберкулезный диспансер, г. Петрозаводск

Цель исследования: генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом легких в Республике Карелия с июня 2013 г. по январь 2014 г.

Результаты. Сполитотипирование 78 штаммов *M. tuberculosis* выявило их принадлежность к генетическим семействам Beijing ($n = 43$), T ($n = 11$), URAL ($n = 10$), LAM ($n = 8$), Haarlem и X. Восемь из 24 сполитотипов: SIT1 (Beijing); SIT40, SIT52, SIT53 (T); SIT35 и SIT262 (H3/URAL); SIT42 (LAM); SIT50 (Haarlem) были представлены двумя штаммами и более. Установлена ассоциация первичной множественной лекарственной устойчивости с генотипом Beijing возбудителя, причем 43,8% штаммов *M. tuberculosis* данного генотипа принадлежали к эпидемиологически и клинически значимому кластеру B0/W148. Группа T была представлена только лекарственно-чувствительными штаммами.

Ключевые слова: *M. tuberculosis*, Республика Карелия, генотипирование, генотип Beijing.

CHARACTERISTICS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* POPULATION IN KARELIYA REPUBLIC

A. A. VYAZOVAYA¹, N. S. SOLOVIEVA², T. V. SUNCHALINA³, I. V. MOKROUSOV¹, V. YU. ZHURAVLEV², O. V. NARVSKAYA^{1,2}

¹Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

³Republican TB Dispensary, Petrozavodsk, Russia

Goal of the study: genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated from pulmonary tuberculosis patients in Kareliya Republic from June 2013 to January 2014.

Results. Spoligotyping of 78 *M. tuberculosis* strains showed that they belonged to families of Beijing ($n = 43$), T ($n = 11$), URAL ($n = 10$), LAM ($n = 8$), Haarlem and X. Eight out of 24 spoligotypes: SIT1 (Beijing); SIT40, SIT52, SIT53 (T); SIT35 and SIT262 (H3/URAL); SIT42 (LAM); SIT50 (Haarlem) were represented by two and more strains. The association between primary multiple resistance and Beijing genotype of the mycobacterium was defined, and 43.8% of *M. tuberculosis* strains of this genotype belonged to B0/W148 cluster which was of the epidemiological and clinical significance. T group was represented by drug susceptible strains only.

Key words: *M. tuberculosis*, Kareliya Republic, genotyping, Beijing genotype.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Карелия неоднозначна. С одной стороны, в последнее десятилетие наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом с 60,1 в 2004 г. до 45,9 на 100 тыс. населения в 2014 г. (для сравнения: общероссийский показатель – 59,5) [1, 7]. Однако по сравнению с 2013 г. показатель смертности от туберкулеза в 2014 г. увеличился в 1,3 раза и составил 11,1 на 100 тыс. населения (в Северо-Западном федеральном округе – 7,1). При этом доля первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя возросла с 30,9% в 2008 г. до 46,5% в 2014 г. при сохранении высокой частоты (более 70%) вторичной МЛУ [3, 4].

Цель исследования: генотипическая характеристика популяции *M. tuberculosis* на территориях Республики Карелия в современных условиях.

Материалы и методы

Изучено 78 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных с июня 2013 г. по январь 2014 г. в Карельском Рес-

публиканском противотуберкулезном диспансере от эпидемиологически не связанных больных туберкулезом легких, жителей двух городских округов (Петрозаводский и Костомукшский) и 15 муниципальных районов, среди которых было 56 (71,8%) мужчин (22-87/43,8 года) и 22 (28,2%) женщины (19-82/42,3 года). Заболевание выявлено впервые у 67 (85,9%) больных; 11 (14,1%) ранее получали противотуберкулезное лечение. Среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких (78,2%).

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) изолятов возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций. При наличии одновременной устойчивости к рифампицину и изониазиду штаммы *M. tuberculosis* считали мультирезистентными (МЛУ). Широко лекарственную устойчивость (ШЛУ) рассматривали как устойчивость МЛУ штаммов *M. tuberculosis* к фторхинолонам и одному из инъекционных

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грантовое соглашение № 14-14-00292).

вины популяции *M. tuberculosis* [5, 13], в то время как в Финляндии доля генотипа Beijing составляет лишь около 5% [15].

Штаммы *M. tuberculosis* остальных генотипов (T, Ural, LAM, Haarlem, X и неклассифицированный – Unknown) были отнесены к группе «non-Beijing» (табл. 1) для сравнения с группой Beijing по признаку лекарственной устойчивости. Доля генотипа T, представленного только лекарственно-чувствительными штаммами, составила 14,1% ($n = 11$), как и в Мурманской области [13]. В Европе, в частности в Финляндии, на долю данной группы приходится около 35% штаммов [9, 15]. Группа T является наиболее многочисленной, гетерогенной по профилю сполиготипирования [8] и фактически искусственно объединяет филогенетически неродственные группы *M. tuberculosis*. В нашем исследовании сполиготипы SIT40, SIT52, SIT53 группы T были представлены двумя штаммами и более (табл. 1), причем SIT53 является третьим по частоте встречаемости в мире согласно SITVITWEB.

К генотипу H3/Ural были отнесены 12,8% ($n = 10$) штаммов, у которых отсутствовали 29-31-й и 33-36-й спейсеры в профиле сполиготипирования (табл. 1) и был выявлен один повтор в локусе MIRU26 [6]. Три штамма имели ранее не описанные в SITVITWEB сполиготипы (NEW). МЛУ обладали три из десяти штаммов Ural, в их числе два штамма SIT262. Генотип Ural был впервые выявлен на Урале с частотой встречаемости 15% [12], в Мурманской области его доля составляет 13,6%, в Псковской области – 5,6% [2, 13].

Штаммы генетической линии LAM (Latin American-Mediterranean), второй по распространенности в России после Beijing [8], составили 10,3% ($n = 8$) и были представлены семью сполиготипами (табл. 1). Из них SIT251, SIT254, SIT266, SIT561 и SIT2246 (принадлежащие к семейству T согласно SITVITWEB) были отнесены к генотипу LAM на основании выявления однонуклеотидного полиморфизма GAGàGAA в кодоне 103 гена Ag85C

(Rv0129c) [10]. Интересно, что доли штаммов LAM в Карелии, Мурманской области и Финляндии сопоставимы, тогда как в Ленинградской и Псковской областях превышают 20% [2, 5, 13, 15]. Три мультирезистентных штамма LAM принадлежали к сполиготипам SIT42, SIT251 и SIT266 (табл. 1).

Семейство Haarlem представлено двумя сполиготипами (SIT50, SIT1256) и включало четыре штамма (5,1%), из них только один обладал МЛУ (табл. 1).

Неоднородность популяции *M. tuberculosis* нашла отражение в распределении штаммов различных генотипов возбудителя по регионам Карелии. Согласно данным, приведенным в табл. 2, наиболее многочисленной и разнообразной была субпопуляция *M. tuberculosis* Олонецкой Карелии (центральный регион республики, включающий 8 районов и г. Петрозаводск).

Согласно данным Республиканского противотуберкулезного диспансера, наиболее высокий уровень заболеваемости населения туберкулезом в 2014 г. был зарегистрирован в Олонецком, Лоухском и Пудожском районах. Из данных районов нами изучено 17 штаммов *M. tuberculosis* (64% – МЛУ), причем 35,3 и 29,4% из них принадлежали к генотипам Beijing и Ural.

Из 67 штаммов *M. tuberculosis*, полученных от впервые выявленных больных, ЛЧ обладали 28 (41,8%), причем 23 (82,1%) из них принадлежали к группе «non-Beijing» (табл. 3).

Первичная МЛУ/ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* Beijing встречалась значительно чаще, нежели у штаммов прочих генотипов (суммарно), составляя 77,8% (28 из 36) против 19,4% (6 из 31) ($p < 0,001$). При этом к генотипу Beijing принадлежали 2 из 5 ШЛУ-штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от впервые выявленных больных инфильтративным и очаговым туберкулезом легких. Все штаммы Beijing, обладающие первичной МЛУ, дополнительно проявляли устойчивость к стрептомицину, 81,3% ($n = 26$) – этамбутолу, 53,1% ($n = 17$) – канамицину и 25% ($n = 8$) – офлоксацину.

Таблица 2. Географическое распределение генотипов *M. tuberculosis*

Table 2. Geographic distribution of *M. tuberculosis* genotypes

Генотип	Регионы			
	Беломорская Карелия $n = 11$	Ладжская Карелия $n = 8$	Олонецкая Карелия $n = 50$	Пудожская Карелия $n = 9$
Beijing	8	6	28	1
T	1	0	8	2
Ural	0	2	4	4
LAM	1	0	6	1
Haarlem	1	0	2	1
X	0	0	1	0
Unknown	0	0	1	0

Таблица 3. Структура ЛЧ штаммов *M. tuberculosis*Table 3. The structure of drug susceptible strains of *M. tuberculosis*

Штаммы	Генотип	Отношение к ПТП		
		ЛЧ	S/H, S + H + E	МЛУ/ ШЛУ
Впервые выявленных больных	Beijing, n = 36	5	3	28
	non-Beijing, n = 31	23	2	6
Ранее леченных больных	Beijing, n = 7	2	1	4
	non-Beijing, n = 4	2	0	2

Примечание: S/H – наличие устойчивости к стрептомицину или изониазиду; S + H + E – наличие устойчивости к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу.

У 4 из 11 больных, ранее получавших лечение, сохранена ЛЧ микобактерий и в равных долях выделены штаммы Beijing и non-Beijing (генотипов T и Ural). Более половины (4 из 6) мультирезистентных и все ШЛУ-штаммы принадлежали семейству Beijing (табл. 3).

С помощью мультиплексной ПЦР установлена принадлежность 15 (34,9%) из 43 штаммов Beijing к кластеру B0/W148 [14], причем за исключением одного полирезистентного, штаммы данного кластера обладали МЛУ/ШЛУ. Для сравнения: доля штаммов B0/W148 *M. tuberculosis* в Республике Карелия в 2007 г. составляла 23,3% всей популяции Beijing [4].

Заключение

В популяции *M. tuberculosis* в Республике Карелия на протяжении последнего десятилетия доминируют штаммы генетического семейства Beijing, доля которых (около 55%) остается практически неизменной. Анализ результатов генотипирования и определения ЛЧ штаммов свидетельствует об ассоциации первичной МЛУ с генотипом Beijing возбудителя. При этом половина МЛУ/ШЛУ-штаммов Beijing принадлежала к эпидемиологически и клинически значимому в России кластеру B0/W148. С 2007 г. доля штаммов данного кластера *M. tuberculosis* Beijing в Республике Карелия возросла в 1,5 раза (до 34,9% против 23,3%), что свидетельствует о необходимости совершенствования лабораторной диагностики, лечения и противоэпидемических мероприятий с учетом генотипа возбудителя.

Авторы выражают благодарность старшим научным сотрудникам ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии» Н. Н. Мельниковой и М. З. Догондзе за помощь в проведении лабораторных исследований, главному врачу Республиканского противотуберкулезного диспансера г. Петрозаводска Ю. С. Кононенко и профессору Пет-

розаводского государственного университета Ю. М. Маркелову за предоставление клинико-бактериологических и эпидемиологических данных.

ЛИТЕРАТУРА

- Арчакова Л. И., Исаева Н. Ю. Динамика развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Северо-Западном федеральном округе России за 2004-2008 годы // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 4. – С. 160-162.
- Вязовая А. А., Мокроусов И. В., Оттен Т. Ф. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 35-39.
- Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 11-17.
- Маркелов Ю. М., Нарвская О. В. Циркуляция штаммов возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью на территории Республики Карелия // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 54-56.
- Нарвская О. В., Журавлев В. Ю., Соловьева Н. С. и др. Споллигопрофили *Mycobacterium tuberculosis* на Северо-Западе России. База данных № 2014620898 [Электронный ресурс] / ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. СПб., 2014. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM): текст, табл. (336 Kb). Загл. с этикетки диска.
- Огарков О. Б., Медведева Т. В., Zozio T. и др. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33-38.
- Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2014 г. (1,06 Mb) [Электронный ресурс] // Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза [Официальный сайт]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tub_epidsituaciya.pdf (дата обращения: 15.09.2015).
- Brudey K., Driscoll J. R., Rigouts L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology // BMC Microbiol. – 2006. – Vol. 6. – P. 23-30.
- Demay C., Liens B., Burguière T. et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infect. Genet. Evol. – 2012. – Vol. 12. – P. 755-766.
- Gibson A., Huard R., Gey van Pittius N. et al. Application of sensitive and specific molecular methods to uncover global dissemination of the major RDRio Sublineage of the Latin American-Mediterranean *Mycobacterium tuberculosis* spoligotype family // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 1259-1267.

11. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A. et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35, № 4. – P. 907-914.
12. Kovalev S. Y., Kamaev E. Y., Kravchenko M. A. et al. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 7. – P. 46-52.
13. Mäkinen J., Marjamäki M., Haanperä-Heikkinen M. et al. Extremely high prevalence of multidrug resistant tuberculosis in Murmansk, Russia: a population-based study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 30. – P. 1119-1126.
14. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A. et al. Russian „successful“ clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 11. – P. 3757-3759.
15. Smit P. W., Haanperä M., Rantala P. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Finland, 2008-2011. // *PLoS One.* – 2013. – 26;8(12):e85027. doi: 10.1371 / journal.pone.0085027. eCollection 2013.
16. Supply P., Allix C., Lesjean S. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 12. – P. 4498-4510.
17. Van Embden J., Cave M., Crawford J. et al. Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 406-409.
18. World Health Organisation. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. WHO, Geneva; 2010.
11. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A. et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 4, pp. 907-914.
12. Kovalev S.Y., Kamaev E.Y., Kravchenko M.A. et al. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 7, pp. 46-52.
13. Mäkinen J., Marjamäki M., Haanperä-Heikkinen M. et al. Extremely high prevalence of multidrug resistant tuberculosis in Murmansk, Russia: a population-based study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2011, vol. 30, pp. 1119-1126.
14. Mokrousov I., Narvskaya O., Vyazovaya A. et al. Russian „successful“ clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 11, pp. 3757-3759.
15. Smit P.W., Haanperä M., Rantala P. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Finland, 2008-2011. *PLoS One*, 2013, 26;8(12):e85027. doi: 10.1371 / journal.pone.0085027. eCollection 2013.
16. Supply P., Allix C., Lesjean S. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 12, pp. 4498-4510.
17. Van Embden J., Cave M., Crawford J. et al. Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, pp. 406-409.
18. World Health Organisation. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. WHO, Geneva; 2010.

REFERENCES

1. Archakova L.I., Isaeva N.YU. Changes in tuberculosis epidemic situation development in the North-Western Federal District of Russia in 2004-2008. *Vestn. Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*, 2009, vol. 16, no. 4, pp. 160-162. (In Russ.)
2. Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Otten T.F. et al. Molecular and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Pskov Region. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 6, pp. 35-39. (In Russ.)
3. Markelov Yu.M. Clinical and epidemiological specifics of multiple drug resistant tuberculosis and causes of its transmission in Karelia. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2011, no. 8, pp. 11-17. (In Russ.)
4. Markelov Yu.M., Narvskaya O.V. Circulation of drug resistant tuberculosis strains on the territory of Karelia Republic. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2010, no. 2, pp. 54-56. (In Russ.)
5. Narvskaya O.V., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S. et al. *Spoligoprofilii Mycobacterium tuberculosis na Severo-Zapade Rossii*. [Spoligoprofiles of *Mycobacterium tuberculosis* in the North-West of Russia]. Database no. 2014620898 (Epub.), Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Russian Ministry of Health Publ., St. Petersburg, 2014, 1 CD-ROM.
6. Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T. et al. Molecular typing of tuberculosis mycobacteria strains in Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000-2005. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2007, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)
7. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 g.* [Tuberculosis epidemiological situation in Russia in 2014]. (Epub.) Federal Monitoring Center of Tuberculosis Transmission Control. Available at: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tub_epidsituaciya.pdf (Accessed: 15.09.2015).
8. Brudey K., Driscoll J.R., Rigouts L. et al. *Mycobacterium tuberculosis* complex genetic diversity: mining the fourth international spoligotyping database (SpolDB4) for classification, population genetics and epidemiology. *BMC Microbiol.*, 2006, vol. 6, pp. 23-30.
9. Demay C., Liens B., Burguière T. et al. SITVITWEB – A publicly available international multimer database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, pp. 755-766.
10. Gibson A., Huard R., Gey van Pittius N. et al. Application of sensitive and specific molecular methods to uncover global dissemination of the major RDRio Sublineage of the Latin American-Mediterranean *Mycobacterium tuberculosis* spoligotype family. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 4, pp. 1259-1267.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.

Вязовая Анна Александровна
старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии.
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Мокроусов Игорь Владиславович
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии.
E-mail: imokrousov@mail.ru

Нарвская Ольга Викторовна
заведующая лабораторией молекулярной микробиологии.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Соловьева Наталья Сергеевна
ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
заведующая бактериологической лабораторией.
194064, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-31.
E-mail: baclab@sbniiif.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич
ФГБУ «НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России,
руководитель отдела лабораторной диагностики.
191014, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: 8 (812) 579-24-21.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Сунчалина Татьяна Васильевна

Республиканский противотуберкулезный диспансер,
биолог.
185000, г. Петрозаводск, ул. Льва Толстого, д. 40.
Тел.: 8 (814) 257-06-47.
E-mail: sun-tatjana@mail.ru

Natalya S. Solovieva

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
Russian Ministry of Health,
Head of Bacteriological Laboratory,
32, Politehnicheskaya St., St. Petersburg, 194064
Phone: +7 (812) 297-86-31.
E-mail: baclab@spbniif.ru

Поступила 02.11.2015

FOR CORRESPONDENCE:

Paster Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
14, Mira St., St. Petersburg, 197101.
Phone: 8 (812) 233-21-49.

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Phthisiopulmonology Research Institute, Russian Ministry
of Health,
Head of Laboratory Diagnostics Department.
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191014
Phone: +7 (812) 579-24-21.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Anna A. Vyazovaya

Senior Researcher of Molecular Microbiology Laboratory.
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Tatiana V. Sunchalina

Republican TB Dispensary,
Biologist.
40, Lva Tolstogo St., Petrozavodsk, 185000
Phone: +7 (814) 257-06-47.
E-mail: sun-tatjana@mail.ru

Igor V. Mokrousov

Leading Researcher of Molecular Microbiology Laboratory.
E-mail: imokrousov@mail.ru

Olga V. Narvskaya

Head of Molecular Microbiology Laboratory.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Submitted on 02.11.2015

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *katG*, *inhA*, *rpoB*, КОДИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ К ИЗОНИАЗИДУ И РИФАМПИЦИНУ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Т. Ю. САЛИНА¹, С. А. ЧУРКИН², Т. И. МОРОЗОВА¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

²ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург

У 51 больного туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией (группа 1) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ЗАО «Синтол», Москва) в образцах мокроты проведено изучение спектра и распространенности мутаций в генах *katG*, *inhA* и *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость (ЛУ) к изониазиду (H) и рифампицину (R). Группу контроля составили 70 больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции (группа 2). Существенных различий по числу и спектру мутаций в генах, кодирующих ЛУ к H и R, в обеих группах не установлено. Однако в группе 1 среди клинических изолятов с множественной лекарственной устойчивостью установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315-> Thr1) по сравнению с группой 2, в которой чаще зарегистрированы комбинированные мутации *rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315->Thr1 + *inhA* 15, где мутации в гене *rpoB* сочетаются с мутациями одновременно в двух генах, кодирующих ЛУ к H (*katG* + *inhA*).

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, множественная лекарственная устойчивость, мутации в генах.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS AND SPECTRUM OF MUTATIONS IN *katG*, *inhA*, *rpoB* GENES CODING DRUG RESISTANCE TO ISONIAZID AND RIFAMPICIN IN THOSE SUFFERING FROM TB/HIV CO-INFECTION

T. YU. SALINA¹, S. A. CHURKIN², T. I. MOROZOVA¹

¹V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

²Orenburg Regional Clinical TB Dispensary, Orenburg, Russia

51 patients suffering from pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection (Group 1) had PCR testing in real time (ZAO Sintol, Moscow) of sputum samples in order to study the spectrum and prevalence of mutations in *katG*, *inhA*, *rpoB* genes coding drug resistance (DR) to isoniazid (H) and rifampicin (R). The control group included 70 HIV negative tuberculosis patients (Group 2). No significant differences in the number and spectrum of mutations in genes coding DR to H and R were found between two groups. However in Group 1 among clinical isolates with multiple drug resistance the confident prevalence of combination of mutations (*rpoB* Ser531-> Leu + *katG* Ser315-> Thr1) was found compared to Group 2 where the combined mutations of *rpoB* Ser531-> Leu + *katG* Ser315-> Thr1 + *inhA* 15 were registered more often where mutations in *rpoB* gene were combined with mutations simultaneously in two genes coding DR to H (*katG* + *inhA*).

Key words: tuberculosis, HIV infection, multiple drug resistance, mutations in genes.

Продолжающееся во всем мире распространение возбудителя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в эпоху инфицирования вирусом иммунодефицита (ВИЧ) создает серьезные проблемы в борьбе с этими социально значимыми заболеваниями [4, 15]. ВИЧ-инфекция, нарушая Т-клеточный иммунитет, увеличивает риск перехода инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) в активный туберкулез, повышает вероятность эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции туберкулеза [1, 15]. Туберкулез может способствовать ускорению репликации ВИЧ. Сочетание туберкулеза с МЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекции – очень опасная сочетанная патология, при которой туберкулез становится одной из главных причин смерти больных с ВИЧ-инфекцией [7, 8].

В настоящее время доказано, что лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ связана с хромосомны-

ми мутациями в независимых генах [11, 13-15], происходящими, как правило, под воздействием неадекватной терапии и монотерапии [6, 13, 15]. Устойчивость к изониазиду (H) обусловлена мутациями в нескольких генах: *katG*, *inhA*, *ahpC* [10, 11, 13, 15], к рифампицину (R) в большинстве случаев мутациями в гене *rpoB* [12]. Мутации в генах *katG* и *inhA* являются основными и наиболее распространенными в формировании ЛУ к H, в гене *ahpC* встречаются редко и носят компенсаторный характер в ответ на потерю МБТ каталазной активности [15]. Изучение новых молекулярно-генетических особенностей формирования ЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции может оказаться полезным для разработки индивидуального комплекса мероприятий по предотвращению распространения МЛУ МБТ в условиях глубокого иммунодефицита.

Цель работы: изучить спектр и распространенность мутаций в генах *katG*, *inhA* и *rpoB*, кодирующих ЛУ к H и R в штаммах *M. tuberculosis*, полученных от больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Обследован 51 больной активным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией, мужчин – 34 (66,6%), женщин – 17 (33,3%), в возрасте от 18 до 70 лет (группа 1), больные находились на стационарном лечении в Оренбургском областном клиническом противотуберкулезном диспансере (ОКПТД) в 2015 г. Из них впервые выявленные больные составили 40 (78,4%) человек, рецидивы – 3 (5,9%), хроники – 8 (15,7%). В большинстве случаев у больных этой группы регистрировалась поздняя стадия ВИЧ: IVБ – у 32 (63%), IVВ – у 17 (33%), III стадия – у 2 (4%) человек. Антиретровирусную терапию получали 20 (39,2%) человек. В качестве контроля обследована группа больных активным туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции – 70 человек (группа 2), сопоставимая по полу, возрасту, давности заболевания. Клиническая характеристика обследованных пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

У всех пациентов проводили выделение ДНК МБТ и определение их лекарственной чувстви-

тельности к H и R, а также изучение спектра генетических мутаций ДНК МБТ в образцах мокроты с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (PCR Real Time). ДНК *M. tuberculosis* выделяли с использованием автоматизированной системы TECAN. PCR Real Time проводили с применением термоджиклера 1000 CFX 96 (BIO-RAD, США) и набора реагентов «Амплитуб-МЛУ-РВ» (ЗАО «Синтол», Москва). Данная технология основана на использовании оригинальной мультиконкурентной аллель-специфической методики ПЦР в реальном времени и позволяет определить мутации в генах *katG* (в 315 кодоне), *inhA* (в 209 кодоне), в гене *rpoB* (в 531, 526, 516 и 533 кодонах). При обнаружении мутаций в генах *katG*, *inhA* штаммы *M. tuberculosis* относили к устойчивым к H, при наличии мутаций в гене *rpoB* – к устойчивым к R, при отсутствии мутаций в этих генах – к чувствительным к H и R. В случаях обнаружения мутаций хотя бы в одном из генов *katG*, *inhA* и одновременно в гене *rpoB* – к МЛУ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерные программы Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий в двух группах применяли χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical description of the examined patients

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Число больных	51	100	70	100
Группа учета				
I А (впервые выявленные)	40	78,4	50	71,4
I Б (рецидивы)	3	5,9	8	11,4
II (хроники)	8	15,7	12	17,2
Клинические формы туберкулеза				
Очаговая	2	3,9	8	11,4
Инфильтративная	16	31,4	29	41,4
Диссеминированная	15	29,4	13	18,6
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	8	15,7	2	2,9
Туберкулемы	0	0	9	12,9
Назеозная пневмония	2	3,9	2	2,9
Генерализованная	8	15,7	1	1,4
Фиброзно-кавернозная	0	0	6	8,6
Деструкции				
CV+	27	52,9	54	77,2
CV-	24	47,1	16	22,9
Бактериовыделение				
МБТ+	41	80,4	60	85,7
МБТ-	10	19,6	10	14,3

Результаты исследования

Характеристика выявленной ЛУ в обеих группах представлена в табл. 2. В группе 1 изолированная устойчивость к H была обнаружена у 2 (3,9%) человек, к R – у 1 (1,9%), МЛУ – у 32 (62,7%). У 16 (31,4%) выявлена лекарственная чувствительность МБТ к H и R. В группе 2 изолированная устойчивость к H выявлена у 14 (20%) человек. Штаммов с изолированной устойчивостью к R не было, МЛУ МБТ обнаружена у 39 (55,7%) больных. Чувствительных штаммов было 17 (24,3%). Таким образом, в группе 2 достоверно чаще ($p = 0,0116$), чем в группе 1, встречалась изолированная ЛУ к H. По уровню МЛУ в обеих группах существенных различий не установлено.

Результаты сравнительного исследования спектра генетических мутаций МБТ к H (включая МЛУ) у больных групп 1 и 2 представлены в табл. 3. Мутации в генах *katG* и *inhA*, кодирующие ЛУ к H в группе 1, были выявлены у 34 (66,7%) пациентов, в группе 2 – у 53 (75,7%), $p = 0,2774$. Из числа H-резистентных штаммов наибольшее число мутаций в обеих группах было

выявлено в гене *katG*, но в группе 1 несколько чаще встречались изолированные мутации в этом гене – 20 (58,8%) против 22 (41,5%) в группе 2, $p = 0,1254$. По данным ранее проведенных исследований [15], H-устойчивые клинические изоляты МБТ с потерей активности фермента каталазы-пероксидазы, кодируемого геном *katG*, наиболее часто встречаются в штаммах МБТ с высоким уровнем ЛУ (более 5 мкг/мл). Преобладающим видом мутаций в обеих группах была мутация в 315 кодоне Ser->Thr1 (серин->тирозин) – 34 (100%) в группе 1 и 50 (94,3%) в группе 2. По данным литературы [2], мутация Ser315->Thr является одной из основных причин устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к H и изучение ее распространения является наиболее важным, так как штаммы с этой мутацией сохраняют полную вирулентность, сопряжены с высоким уровнем ЛУ к H [11] и наиболее часто встречаются среди изолятов МЛУ. Полученные нами данные о распространенности этого вида мутации в целом не отличаются от других регионов. Так, в Кемеровской и Новосибирской областях частота встречаемости мутации Ser315->Thr

Таблица 2. Лекарственная устойчивость к изониазиду и рифампицину, выявленная методом PCR Real Time у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными туберкулезом

Table 2. Drug resistance to isoniazid and rifampicin detected by PCR Real Time in TB/HIV co-infection patients compared to those suffering from tuberculosis only

Виды лекарственной устойчивости	Группа 1 (n = 51) абс. (%)	Группа 2 (n = 70) абс. (%)	p
Изолированная устойчивость к H	2 (3,9)	14 (20)	0,0116
Изолированная устойчивость к R	1 (1,9)	0	–
МЛУ	32 (62,7)	39 (55,7)	0,1580
Чувствительные образцы	16 (31,4)	17 (24,3)	0,3932

Примечание: H – изониазид, R – рифампицин, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость (устойчивость одновременно к H и R).

Таблица 3. Сравнительные результаты спектра генетических мутаций к изониазиду у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 3. Comparative results of spectrum of genetic mutations to isoniazid in those with TB/HIV co-infection and those suffering from tuberculosis only

Гены, кодирующие ЛУ к H	Группа 1 абс. %		Группа 2 абс. %		p
1. <i>katG</i>	20	58,8	22	40,5	0,1254
Ser315	0	0	1	1,4	–
Ser315- > Thr1	20	58,8	20	37,7	0,0586
Ser315- > Asn	0	0	1	1,4	–
2. <i>katG</i> + <i>inhA</i>	14	41,2	30	56,6	0,1489
Ser315- > Thr1 + <i>inhA</i> -A8	1	2,9	0	0	0
Ser315- > Thr1 + <i>inhA</i> -T15	13	38,2	30	56,6	0,0874
3. <i>inhA</i>	0	0	1	1,9	–
Всего:	34	100	53	100	

Примечание: жирным выделены цифры, суммируемые в строке «Всего».

гена *katG* среди больных туберкулезом составила 92 и 94% соответственно [2]. У пациентов группы 2 с наличием туберкулеза без ВИЧ-инфекции преобладали мутации одновременно в 2 генах *katG* + *inhA* – у 30 (56,6%) человек против 14 (41,2%) пациентов группы 1, $p = 0,1489$, однако различия не достигают достоверных величин. Потеря активности фермента каталазы-пероксидазы (мутации в гене *katG*) в сочетании с мутациями гена *inhA*, являющегося основной мишенью ингибирования H [15], имеет кумулятивный эффект при формировании устойчивости к H [13]. Изолированные мутации в гене *inhA* выявлены только у 1 (2%) пациента группы 2. Мутации только на уровне *inhA* или его участка промотора, как правило, ассоциируются с низкой устойчивостью МБТ (0,2-1,0 мкг/мл) [15].

Мутации в гене *rpoB* (включая МЛУ) были обнаружены у 33 (64,7%) человек группы 1 и у 39 (55,7%) пациентов группы 2, $p = 0,3208$. Данные представлены в табл. 4. Среди проанализированных R-резистентных штаммов *M. tuberculosis* в группе 1 выявлено 2 вида мутаций (Ser531->Leu и His526->Asp), в группе 2 – 3 вида мутаций (Ser531->Leu, His526->Leu, Leu533->Pro). Доминирующим видом мутации в обеих группах была мутация Ser531->Leu (97,0 и 94,9% соответственно). Данный вид мутации является наиболее неблагоприятным, так как по результатам ряда исследователей [5] мутация Ser531->Leu обуславливает устойчивость к R высокого уровня (> 50 мкг/мл),

не нарушает жизнеспособность МБТ и чаще всего связана с наиболее опасным генотипом МБТ семейства Beijing.

Результаты сравнения спектра генетических мутаций ДНК *M. tuberculosis* в образцах мокроты пациентов обеих групп, у которых выявлены МЛУ МБТ представлены в табл. 5. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди клинических изолятов с выявленной МЛУ установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser315->Thr1) – 53,1% против 28,2% у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом, $p = 0,0354$. В то же время у пациентов с изолированным туберкулезом достоверно чаще регистрируются комбинированные мутации *rpoB* Ser531->Leu + *katG* Ser 315->Thr1 + *inhA* 15, где мутации в гене *rpoB* сочетаются с мутациями одновременно в двух генах, кодирующих ЛУ к H (*katG* + *inhA*). Эти данные позволяют предположить, что в условиях глубокого иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, мутации даже в одном гене *katG* в сочетании с мутациями в *rpoB* гене обуславливают формирование МЛУ высокого уровня.

Выводы

1. У больных с преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией не зарегистрировано существенных различий по числу штаммов *M. tuberculosis*, имеющих

Таблица 4. Распространенность наиболее частых видов мутаций в гене *rpoB* у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 4. Prevalence of the most frequent types of mutations in *rpoB* gene in TB/HIV co-infection patients and those suffering from tuberculosis only

Мутации в гене <i>rpoB</i> , кодирующих ЛУ к R	Группа 1 абс. (%)	Группа 2 абс. (%)	p
Ser531 -> Leu	32 (97)	37 (94,9)	0,4216
His526 -> Leu	0	1	-
His526 -> Asp	1	0	-
Leu533 -> Pro	0	1	-
Всего:	33 (100)	39 (100)	

Таблица 5. Спектр генетических мутаций у пациентов с МЛУ с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и изолированным туберкулезом

Table 5. Spectrum of genetic mutations in MDR TB patients with concurrent HIV and those suffering from tuberculosis only

Мутации в генах, кодирующие ЛУ к H и R (одновременно)	Группа 1 абс. (%)	Группа 2 абс. (%)	p
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1 + <i>inhA</i> 15	13 (40,6)	26 (66,6)	0,0317
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1	17 (53,1)	11 (28,2)	0,0354
<i>rpoB</i> His526 > Leu + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1	0	1 (2,6)	-
<i>rpoB</i> Ser531 > Leu + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1 + <i>inhA</i> 8	1 (3,1)	0	-
<i>rpoB</i> His526 > Asp + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1	1 (3,1)	0	
<i>rpoB</i> Leu533 -> Pro + <i>katG</i> Ser315 -> Thr1	0	1 (2,6)	
Всего:	32 (100)	39 (100)	

мутации в генах, кодирующих ЛУ к Н, по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (66,7 и 75,7% соответственно, $p = 0,2774$).

2. Изолированная устойчивость к Н без МЛУ наблюдалась чаще у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом – 20% против 3,9% пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, $p = 0,0116$.

3. Преобладающим видом мутаций в обеих группах была мутация Ser315->Thr1 гена *katG* – 100% в группе 1 и 94% в группе 2.

4. Мутации в гене *rpoB*, кодирующие ЛУ к рифампицину, были выявлены у 33 (64,7%) больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и у 37 (55,7%) больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, преобладающим видом мутации в обеих группах была мутация Ser531->Leu (97,0 и 94,9% соответственно).

5. У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди клинических изолятов МБТ с выявленной МЛУ установлено достоверное преобладание сочетания мутаций (*rpoB* Ser531>Leu + *katG* Ser315->Thr1) – 53,1% против 28,2% у больных туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом, $p = 0,0354$.

6. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции в исследуемой выборке преобладали комбинированные мутации *rpoB* Ser531>Leu + *katG* Ser315->Thr1 + *inhA* 15 с наличием мутаций к Н одновременно в 2 генах (*katG* + *inhA*).

ЛИТЕРАТУРА

- Бабаева И. Ю., Демикхова О. В., Кравченко А. В. Проблемы диагностики и лечения диссеминированного туберкулеза легких у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8. – С. 57-61.
- Воронина Е. Н., Вихрова М. А., Храпов Е. А. и др. Мутация Ser315->Thr1 гена *katG* – основная причина устойчивости к изониазиду у изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, распространенных в Новосибирской и Кемеровских областях // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2004. – № 3. – С. 8-11.
- Коровкин В. С. Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 8-13.
- Маркелов Ю. М. Особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и приоритетные мероприятия по ограничению его распространения в Карелии // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 51-56.
- Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю. Н. Левашова, Ю. М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ – СПб., 2008. – 544 с.
- Степаншин Ю. Г., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 4. – С. 39-43.
- Фролова О. П., Полесский В. А., Казенный А. Б. Совершенствование порядка оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Здравоохранение РФ. – 2013. – № 3. – С. 17-21.
- Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-12.
- Hazbon M. N., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M. et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 2640-2649.
- Pym A. S., Domenech P., Honore N. et al. Regulation of catalase-peroxidase (*katG*) expression, isoniazid sensitivity and virulence by furA of *Mycobacterium tuberculosis* // Molecular Microbiology. – 2001. – Vol. 40, № 4. – P. 879-889.
- Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M. et al. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/peroxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem J. – 1999. – Vol. 338. – P. 753-760.
- Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 647-650.
- Wilson T. M., de Lisle G. W., Collins D. M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis* // Molecular Microbiology. – 1995. – Vol. 15, № 6. – P. 1009-1015.
- Wu X., Zhang J., Zhang Y. et al. Molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // Clin. Med. J. – 1999. – Vol. 112, № 6. – P. 524-528.
- Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13, № 11. – P. 1320-1330.
- Babaeva I.Yu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Problems of diagnostics and treatment of pulmonary disseminated tuberculosis in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2010, no. 8, pp. 57-61. (In Russ.)
- Voronina E.N., Vikhrova M.A., Khrapov E.A. et al. Ser315->Thr1 mutation in *katG* gene is the main cause of resistance to isoniazid in isolates of *Mycobacterium tuberculosis* prevalent in Novosibirsk and Kemerovo Regions. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*, 2004, no. 3, pp. 8-11. (In Russ.)
- Korovkin V.S. Molecular basics of drug resistance in tuberculous mycobacteria. *Med. Novosti*. 2003, no. 9, pp. 8-13. (In Russ.)
- Markelov Yu.M. Specifics of multiple drug resistant tuberculosis and priority actions to limit its transmission in Karelia. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 51-56. (In Russ.)
- Rukovodstvo po legochnomu i vnelegochnomu tuberkulezu*. [Manual on pulmonary and extrapulmonary tuberculosis]. Ed. by Yu.N. Levashov, Yu.M. Repin. St. Petersburg, ELBI-Spb. Publ., 2008, 544 p.
- Stepanshin Yu.G., Stepanshina V.N., Shemyakin I.G. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 1999, no. 4, pp. 39-43. (In Russ.)
- Frolova O.P., Polesskiy V.A., Kazenny A.B. Improvement of the procedure of anti-tuberculosis care provision to HIV patients in the Russian Federation. *Zdravookhraneniye RF*, 2013, no. 3, pp. 17-21. (In Russ.)
- Frolova O.P., Polesskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2013, no. 10, pp. 9-12. (In Russ.)
- Hazbon M.N., Brimacombe M., Bobadilla del Valle M. et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, pp. 2640-2649.
- Pym A. S., Domenech P., Honore N. et al. Regulation of catalase-peroxidase (*katG*) expression, isoniazid sensitivity and virulence by furA of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology*, 2001, vol. 40, no. 4, pp. 879-889.
- Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M. et al. Use of side-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/peroxidase, *katG*, from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem J.*, 1999, vol. 338, pp. 753-760.
- Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet*, 1993, vol. 341, pp. 647-650.
- Wilson T.M., de Lisle G.W., Collins D.M. Effect of *inhA* and *katG* on isoniazid resistance and virulence of *Mycobacterium bovis*. *Molecular Microbiology*, 1995, vol. 15, no. 6, pp. 1009-1015.
- Wu X., Zhang J., Zhang Y. et al. Molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Clin. Med. J.*, 1999, vol. 112, no. 6, pp. 524-528.
- Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2009, vol. 13, no. 11, pp. 1320-1330.

REFERENCES

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.

Салина Татьяна Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии
ФПК и ППС.

Тел.: 8 (452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.

Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

Чуркин Сергей Александрович

ГБУЗ «Оренбургский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
кандидат медицинских наук, главный врач.

460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, д. 6.

Тел./факс: 8 (3532) 32-74-54, 8 (3532) 32-70-20.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Russian
Ministry of Health,
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at FPK
and PPS Tuberculosis Control Department.

Phone: +7 (452) 26-56-08.

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of FPK and PPS
Tuberculosis Control Department.

Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90.

E-mail: dispans@san.ru

Sergey A. Churkin

Orenburg Regional Clinical TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.

6, Nezhinskoye Rd, Orenburg, 460041

Phone/Fax: +7 (3532) 32-74-54; +7 (3532) 32-70-20.

E-mail: oob05@mail.orb.ru

Submitted on 26.01.2016

Поступила 26.01.2016

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В УРАЛЬСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИИ

Т. В. УМПЕЛЕВА¹, А. А. ВЯЗОВАЯ², Н. И. ЕРЕМЕЕВА¹, М. А. КРАВЧЕНКО¹, О. В. НАРВСКАЯ², С. Н. СКОРНЯКОВ¹

¹Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург

²Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Представлена молекулярно-генетическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, полученных в 2009-2011 гг. на территории Урала от 178 ранее не леченных и 78 ранее леченных больных туберкулезом. ПЦР в режиме реального времени и MIRU-VNTR-типирование по 15 локусам выявили доминирование *M. tuberculosis* генотипа Beijing в обеих группах пациентов, однако доля изолятов Beijing у ранее леченных больных существенно превышала таковую в группе ранее не леченных больных: 80,8% против 55,1% ($p = 0,0002$). IS6110-RFLP-типирование доказало принадлежность большинства изолятов Beijing к эпидемиологически и клинически значимому в России клону B0. Установлено, что *M. tuberculosis* Beijing, несущие мутации *rpoB* Ser531→Leu и *katG* Ser315→Thr, играют ключевую роль в распространении туберкулеза с МЛУ возбудителя на Урале. Группа non-Beijing была представлена изолятами различных сполиготипов и MIRU-VNTR-типов, среди которых преобладали представители нескольких глобально-распространенных генетических групп LAM (LAM9, T5_RUS), URAL (H3), Haarlem (H1, X), T (T1).

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, генотипирование, MIRU-VNTR, сполиготипирование, IS6110-RFLP, Beijing, non-Beijing.

SPECIFIC GENETIC FEATURES OF TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN URAL FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

T. V. UMPELEVA¹, A. A. VYAZOVAYA², N. I. EREMEEVA¹, M. A. KRAVCHENKO¹, O. V. NARVSKAYA², S. N. SKORNYAKOV¹

¹Ural Phthisiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

²Paster St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

The article presents molecular genetic description of isolates of *Mycobacterium tuberculosis* of 178 new patients and 78 patients who had been previously treated obtained in 2009-2011 on the territory of Urals. PCR in real time and MIRU-VNTR typing of 15 loci detected prevalence of *M. tuberculosis* of Beijing genotype in the both groups of patients, however the part of Beijing isolates was significantly higher in the group of patients who had been previously treated compared to new patients: 80.8% versus 55.1% ($p = 0.0002$). IS6110-RFLP-typing showed that the majority of Beijing isolates belonged to B0 clone, clinically and epidemiologically significant in Russia. It was found out that *M. tuberculosis* Beijing carrying mutations *rpoB* Ser531→Leu and *katG* Ser315→Thr played the major role in MDR tuberculosis transmission in Urals. Non-Beijing group was represented by isolates of various spoligotypes and MIRU-VNTR types among which the representatives of the following globally common genetic groups prevailed: LAM (LAM9, T5_RUS), URAL (H3), Haarlem (H1, X), T (T1).

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, genotyping, MIRU-VNTR, spoligotyping, IS6110-RFLP, Beijing, non-Beijing.

Генетический мониторинг возбудителя туберкулеза основан на анализе специфических нуклеотидных последовательностей хромосомной ДНК *M. tuberculosis* с использованием сполиготипирования, MIRU-VNTR-, IS6110-RFLP-типирования и других методов исследования геномного полиморфизма микобактерий [15, 17, 24]. Показано, что соотношение генотипов в популяциях *M. tuberculosis* может существенно различаться в разных странах и географических регионах мира [12, 16, 17, 19]. Особый интерес представляет генотипическая характеристика штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

В настоящее время популяция возбудителя туберкулеза в России насчитывает около 200 сполиготипов, представляющих более 20 генетических семейств/линий, среди которых доминирует эпидемиологически и клинически значимый генотип Beijing [1-3, 6, 9, 18, 22]. Однако сведения о структуре субпопуляций возбудителя туберку-

леза на территориях России неполны. В научной литературе имеются единичные публикации, посвященные генотипической характеристике возбудителя туберкулеза на Урале. Так, проведенное в 2001-2002 гг. с использованием MIRU-VNTR-типирования (12 локусов MIRU) исследование выявило доминирование генетической группы Beijing (54,3%), у 15,2% изолятов впервые был идентифицирован новый генотип, получивший наименование URAL [18].

Цель исследования: изучить региональные особенности структуры популяции *M. tuberculosis* с использованием комплекса молекулярно-генетических маркеров.

Материалы и методы

Изучено 256 изолятов *M. tuberculosis*, полученных в 2009-2011 гг. от 178 ранее не леченных и 78 ранее леченных (получивших как минимум один курс противотуберкулезной терапии) больных,

госпитализированных по поводу туберкулеза легких в ФГБУ «УНИИФ» и ГБУЗ «СО ПТД», г. Екатеринбург. Культивирование микроорганизмов и определение лекарственной чувствительности к ПТП первого ряда (рифампицин, изониазид, этамбутол, стрептомицин) проводили на среде Левенштейна – Йенсена общепринятым методом [10]. Колонии *M. tuberculosis* суспендировали в растворе, содержащем 0,9% NaCl и 20% глицерина. Часть суспензии сохраняли в пробирках для последующего IS6110-RFLP-типирования и микробиологических исследований, другую инкубировали при 95°C 30 мин для лизирования клеток, затем осаждали при 3 000 g 1 мин. Супернатант использовали в качестве препарата ДНК для постановки ПЦР.

Для первоначальной дифференциации изолятов на группы Beijing и non-Beijing методом ПЦР в режиме реального времени использовали тест-систему «Амплитуб-Beijing», ООО «Синтол», г. Москва. Аллельный полиморфизм изолятов *M. tuberculosis* оценивали, определяя число нуклеотидных повторов в 15 локусах (Mtub04, ETRC, MIRU04, MIRU40, MIRU10, MIRU16, Mtub21, QUB11b, ETRA, Mtub30, MIRU26, MIRU31, Mtub39, QUB26, QUB4156) MIRU-VNTR [24].

Сполиготикирование и IS6110-RFLP-типирование изолятов *M. tuberculosis* проводили согласно [15, 17]. Принадлежность к генетической группе/линии (lineage, clade) определяли путем сравнения профилей изолятов с имеющимися в компьютерных базах данных: «MIRU-VNTRplus» (URL: <http://www.miru-vntrplus.org>), международной базе данных SITVITWEB (URL: http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/) и ее обновленной версии SITVIT2.

Мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA*, обуславливающие лекарственную устойчивость к основным ПТП (рифампицину и изониазиду), определяли с использованием тест-систем ТБ-Биочип (MDR), ООО «Биочип-ИМБ», г. Москва. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Statistica 10 (Statsoft Inc.). Связи между группами анализировали с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса; статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

К генетическим группам Beijing и non-Beijing принадлежали 161 и 95 клинических изолятов *M. tuberculosis* соответственно. При этом доля изолятов Beijing, выделенных от ранее леченных больных (63 из 78), была существенно выше таковой в группе ранее не леченных больных (98 из 178) и составляла 80,8% против 55,1% ($p = 0,0002$).

Анализ результатов MIRU-VNTR-типирования (15 локусов) выявил 127 типов MIRU-VNTR-про-

филей у 256 изолятов *M. tuberculosis*, причем 49 (38,5%) из них принадлежали группе Beijing.

Изоляты группы non-Beijing ($n = 95$) представляли пять генетических групп: LAM (30), URAL (25), Haarlem (16), Tur (1) S (1), остальные 22 изолята не были классифицированы (Unknown). Тридцать два изолята (33,7%) non-Beijing формировали 13 кластеров численностью от 2 до 5 изолятов с идентичными числовыми профилями MIRU-VNTR (табл. 1).

Анализ структуры DR-области хромосомы 80 изолятов non-Beijing от ранее не леченных больных позволил выделить 43 сполитоготипа (SIT), представленных 1-9 изолятами. Самыми многочисленными по числу изолятов оказались генетические группы H3 (22), T1 (12), LAM9 и T5_Rus1 (по 7) и T2 (4). Шесть изолятов имели сполитоготипы (orphan), не идентифицированные в базе данных SITVITWEB. По результатам сполитоготипирования большинство (17 из 20) неклассифицированных (Unknown) согласно MIRU-VNTRplus изолятов были отнесены к группам T (T1, T2, T1_RUS2, T4, T5), которые, наряду с группами LAM и Haarlem (H), доминируют в структуре популяций *M. tuberculosis* стран Западной Европы и ряда территорий европейской части России [13, 14].

По результатам MIRU-VNTR-типирования установлено, что 77,6% (125 из 161) изолятов Beijing входили в состав 13 кластеров. Самый многочисленный кластер (числовой профиль 442333564475372) включал 66 (40,9%) изолятов Beijing: 32 (32,6%) получены от ранее не леченных больных, остальные – от ранее леченных больных (табл. 1). Представленные данные свидетельствует о широкой циркуляции представителей данного генотипа на территории Урала.

IS6110-RFLP-типирование 45 изолятов *M. tuberculosis* Beijing, вошедших в состав MIRU-VNTR-кластеров, выявило 17 близкородственных (коэффициент сходства 83%) типов IS6110-RFLP-профилей, которые различались как по количеству (15-19), так и по молекулярной массе фрагментов рестрикции хромосомной ДНК, содержащих участок последовательности инсерционного элемента IS6110. Пятнадцать (88,0%) из 17 вариантов профилей рестрикции IS6110 были индивидуальны (т.е. обнаружены у одного изолята), остальные представляли два крупных кластера A0 и B0, включавших 5 и 25 изолятов с идентичными профилями рестрикции соответственно. Ранее было описано доминирование генотипов A0 и B0(W148) в популяции *M. tuberculosis* Beijing на территории России [7, 8, 23]. Особый интерес представляет самый многочисленный (55,6%) IS6110-RFLP-кластер B0, поскольку показано, что штаммы данного генотипа отличает повышенная вирулентность, которая проявляется высокой способностью к распространению (трансмиссивностью), в том числе в стационарах, ассоциацией

Таблица 1. Генотипическая характеристика изолятов, образующих кластеры**Table 1.** Genotyping characteristics of isolates forming clusters

Генетическая группа	MIRU-VNTR профиль*	Число изолятов ВВ/РЛ больные	IS6110-RFLP кластер	SIT
Unknown	242431233243752	2		156
	242233233223252	4/1		256
	231531233254352	2		3152
LAM	322523322162262	1/1		252
	322542322152252	2		254, 42
	322523322152262	3/1		252(2), 496(1)
	322443322152262	3		252(1), 254(2)
URAL	352462324412352	2		262
	352371324412342	2		262, 762
	352372324412363	2		262
	352581324412572	2		262
	4423,10,2324412280	2		35
Haarlem	222742453452372	2		46
Beijing	442333564455352	2		
	442333564455362	2/6		
	442333564475362	4/1	B0(2)	
	442333564465362	1/1		
	442333564475322	1/1		
	442333564455372	5/2	B28, C11, A12	
	442333564465372	5/4	B0(4)	
	442333364465372	1/4		
	442333564475372	32/34	B0(17)B32, B31, M9, M10, L19, L4	
	442333554455382	2	B30(1)	
	442333464455382	3	A0(1)	
	442333564455382	8/7	A0(3)C3(1)C7(1)	
	442333564452382	2		

Примечание: * – указано число повторов в следующих локусах: Mtub04, ETRC, MIRU04, MIRU40, MIRU10, MIRU16, Mtub21, QUB11b, ETRA, Mtub30, MIRU26, MIRU31, Mtub39, QUB26, QUB4156

с МЛУ и тяжелым течением туберкулеза [8, 11, 20, 21].

При сопоставлении результатов IS6110 RFLP-типирования и MIRU-VNTR установлено, что у изолятов кластера B0 в локусах MIRU26 и QUB26 содержится 6-7 tandemных повторов, что, согласно данным литературы [7, 23], служит маркером принадлежности изолятов к IS6110 RFLP-кластеру B0. Интересно отметить, что в группе ранее леченных больных доля таких изолятов была выше (69,8%), чем в группе ранее не леченных больных (53,1%) ($p = 0,05$), что еще раз подчеркивает клиническую значимость изолятов этого генетического кластера.

Определение лекарственной чувствительности исследуемых культур методом абсолютных концентраций показало, что среди 178 изолятов от ранее не леченных больных 42,7% были лекарственно-чувствительными (ЛЧ), устойчивостью одновременно к рифампицину и изониазиду (МЛУ) обладали 34,3% изолятов, в то время как в группе ранее ле-

ченых больных ЛЧ были всего лишь 3,8%, МЛУ – 78,2% изолятов. Остальные изоляты обеих групп больных проявляли моно- или полирезистентность к препаратам первого ряда. Частота МЛУ среди изолятов Beijing, выделенных от ранее не леченных больных (46,9%), превышала данный показатель (18,8%) для изолятов группы non-Beijing ($p < 0,05$). Среди ранее леченных больных статистически значимых различий по доле ЛЧ и МЛУ изолятов между группами Beijing и non-Beijing не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2). При этом 78,3% МЛУ изолятов Beijing ранее не леченных больных принадлежали к IS6110-RFLP-кластеру B0 ($p > 0,05$), у 56,5% изолятов МЛУ сопровождалась устойчивостью и к остальным ПТП первого ряда.

Согласно нашим исследованиям по оценке контаминации среды противотуберкулезного стационара микобактериями туберкулеза, проводимых в УНИИФ с 2011 г., МБТ с МЛУ генотипа Beijing (B0) регулярно присутствуют в смывах с поверх-

Таблица 2. Характеристика лекарственной чувствительности клинических изолятов *M. tuberculosis* ранее не леченных и ранее леченных больных (метод абсолютных концентраций)**Table 2.** Characteristics of drug resistance of clinical isolates of *M. tuberculosis* of new and previously treated patients (absolute concentrations technique)

Генотип <i>M. tuberculosis</i>	Число изолятов (%)					
	Ранее не леченные больные			Ранее леченные больные		
	ЛЧ	МЛУ	Всего	ЛЧ	МЛУ	Всего
Beijing	30 (30,6%)	46 (46,9%)	98	1 (1,1%)	53 (84,1%)	63
non-Beijing	46 (57,5%)	15 (18,8%)	80	2 (13,3%)	8 (53,3%)	15
Всего	76 (42,7%)	61 (34,3%)	178	3 (3,8%)	61 (78,2%)	78

ностей, что указывает на недостаточную эффективность проводимых мер инфекционного контроля и риск внутрибольничного инфицирования эпидемиологически и клинически значимым вариантом возбудителя туберкулеза [4, 5].

Определение наличия мутаций устойчивости к рифампицину и изониазиду проведено у 174 из 178 изолятов от ранее не леченных больных. Мутации в генах *rpoB*, *katG* и/или *inhA*, обуславливающие МЛУ, выявлены у 72 (41,4%) изолятов *M. tuberculosis*. Из них 57 (79,2%) принадлежали к группе Beijing, причем у подавляющего большинства ($n = 53$) устойчивость к рифампицину и изониазиду была обусловлена заменами Ser531→Leu и Ser315→Thr в генах *rpoB* и *katG* соответственно. Ранее показано, что эти хромосомные мутации, формирующие МЛУ у *M. tuberculosis*, обеспечивают устойчивость к высоким концентрациям данных препаратов *in vitro*, не снижая жизнеспособности и вирулентности микрорганализма [8].

Семь из 15 МЛУ изолятов *M. tuberculosis* группы non-Beijing принадлежали к генетической группе LAM (согласно базе MIRU-VNTRplus). При этом замечено, что у изолятов SIT252 ($n = 5$) МЛУ сочеталась с заменой *rpoB* Asp516→Val (устойчивость к рифампицину) и мутациями в генах, обеспечивающих устойчивость к изониазиду: *katG* Ser315→Thr и *inhA*_T15 ($p = 0,006$), что согласуется с ранее опубликованными данными [3].

Для других генотипов группы non-Beijing ассоциации с МЛУ не установлено.

Заключение

Генотипирование 256 клинических изолятов возбудителя туберкулеза выявило неоднородность современной популяции *M. tuberculosis* в Уральском регионе по всем исследованным генетическим маркерам (MIRU-VNTR-локусы, DR-область хромосомы, IS6110, гены устойчивости к ПТП: *rpoB*, *katG*, *inhA*).

Ведущую роль в распространении на Урале туберкулеза с МЛУ возбудителя в течение 10-летнего периода (срок наблюдения) играют *M. tuberculosis* ге-

нотипа Beijing (B0), для которых характерно сочетание мутаций *rpoB* Ser531→Leu и *katG* Ser315→Thr1, ассоциированных с МЛУ.

Таким образом, молекулярно-генетические методы, позволяющие изучать гетерогенность популяции *M. tuberculosis*, должны являться основой современного мониторинга туберкулезной инфекции. Полученные данные необходимо учитывать при разработке стратегий борьбы с распространением МЛУ-штаммов возбудителя.

Авторы благодарят Nalin Rastogi и David Couvin за обработку данных, присвоение обозначений SIT и генетических линий согласно базе данных Института Пастера Гваделупы (Institut Pasteur de la Guadeloupe) – SITVIT2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Я. М., Николаевский В. В., Ради М. и др. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы риска их трансмиссии в Самарской области // Пробл. туб. – 2006. – № 2. – С. 31-36.
2. Баранов А. А., Марьяндышев А. О. Взаимосвязь генотипов и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Баренц-регионе Российской Федерации // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 24-26.
3. Вязовая А. А., Мокроусов И. В., Отген Т. Ф. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 6. – С. 35-39.
4. Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Вахрушева Д. В. и др. Оценка contamination внешней среды противотуберкулезного стационара как компонент системы инфекционного контроля // Мед. альянс. – 2013. – № 4. – С. 41-52.
5. Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Канищев В. В. и др. Молекулярно-генетические и фенотипические свойства госпитальных штаммов микобактерий туберкулеза // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Специальный выпуск. – С. 79.
6. Лац А. А., Жданова С.Н., Огарков О. Б. и др. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом в Иркутской области // Известия Иркутского государственного университета. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 58-62.
7. Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вязовая А. А. и др. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *M. tuberculosis* Beijing B0/W148 // Туб. и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 33-36.
8. Нарвская О. В. Геномный полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* и его роль в эпидемическом процессе: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2003.
9. Огарков О. Б., Медведева Т. В., Zozio T. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33-38.

10. Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации».
11. Bifani P. J., Plikaytis B. B., Kapur V. et al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275. – P. 452-457.
12. Comas I., Homolka S., Niemann S. et al. Genotyping of genetically monomorphic bacteria: DNA sequencing in *Mycobacterium tuberculosis* highlights the limitations of current methodology // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 11.
13. Demay C., Liens B., Burguiere T. et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 755-766.
14. Dubiley S., Ignatova A., Mukhina T. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Tula area, central Russia, before Directly Observed Therapy Strategy // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 1421-1426.
15. van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – № 31. – P. 406-409.
16. Iwamoto T., Yoshida S., Suzuki K. et al. Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-loci variable-number tandem repeat typing method on *Mycobacterium tuberculosis* strains predominated by the Beijing family // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2007. – Vol. 272. – P. 282-283.
17. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A. et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – № 35. – P. 907-914.
18. Kovalev S. Y., Kamaev E. Y., Kravchenko M. A. et al. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping // *International J. Tub. Lung Disease*. – 2005. – № 9. – P. 746-752.
19. Kremer K., Arnold C., Cataldi A. et al. Discriminatory power and reproducibility of novel DNA typing methods for *Mycobacterium tuberculosis* complex strains // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – № 43. – P. 5628-5638.
20. Kubica T., Rüscher-Gerdes S., Niemann S. et al. The Beijing genotype is emerging among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Germany // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 9. – P. 1107-1113.
21. Kubica T., Agzamova R., Wright A. et al. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 646-653.
22. Kurepina N., Ramaswamy S., Shashkina E. et al. The sequence analysis of the *pncA* gene determining the PZA-resistance in the predominant *M. tuberculosis* strains isolated in the Tomsk penitentiary system, Western Siberia, Russia // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, № 11. – P. 41.
23. Mokrousov I. O., Narvskaya A., Vyazovaya et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia: in search of informative VNTR loci // *J. Clin. Microbiol.* – 2008. – № 46. – P. 3576-3584.
24. Supply P., Allix C., Lesjean S. et al. Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – № 44. – P. 4498-4510.
5. Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Kanishhev V.V. et al. Molecular genetic and phenotypic properties of hospital strains of tuberculous mycobacteria. *Infektsiya i Immunitet*, 2014, Special Issue, pp. 79. (In Russ.)
6. Lats A.A., Zhdanova S.N., Ogarkov O.B. et al. Drug resistance of various genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* in tuberculosis patients in Irkutsk Region. *Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2011, vol. 4, no. 4, pp. 58-62. (In Russ.)
7. Mokrousov I.V., Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A. et al. Gene identification of epidemiologically and clinically significant variant of *M. tuberculosis* Beijing B0/W148. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 10, pp. 33-36. (In Russ.)
8. Narvskaya O.V. *Genomny polimorfizm Mycobacterium tuberculosis i ego rol v epidemicheskoy protsesse. Diss. dokt. med. nauk.* [Genome polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis* and its role for epidemiological process. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2003.
9. Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T. Molecular typing of tuberculosis mycobacteria strains in Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000-2005. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2007, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)
10. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
11. Bifani P.J., Plikaytis B.B., Kapur V. et al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA*, 1996, vol. 275, pp. 452-457.
12. Comas I., Homolka S., Niemann S. et al. Genotyping of genetically monomorphic bacteria: DNA sequencing in *Mycobacterium tuberculosis* highlights the limitations of current methodology. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 11.
13. Demay C., Liens B., Burguiere T. et al. SITVITWEB – A publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 4, pp. 755-766.
14. Dubiley S., Ignatova A., Mukhina T. et al. Molecular epidemiology of tuberculosis in Tula area, central Russia, before Directly Observed Therapy Strategy. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2010, vol. 16, no. 9, pp. 1421-1426.
15. van Embden J.D., Cave M.D., Crawford J.T. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, no. 31, pp. 406-409.
16. Iwamoto T., Yoshida S., Suzuki K. et al. Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-loci variable-number tandem repeat typing method on *Mycobacterium tuberculosis* strains predominated by the Beijing family. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2007, vol. 272, pp. 282-283.
17. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A. et al. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, no. 35, pp. 907-914.
18. Kovalev S.Y., Kamaev E.Y., Kravchenko M.A. et al. Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping. *International J. Tub. Lung Disease*, 2005, no. 9, pp. 746-752.
19. Kremer K., Arnold C., Cataldi A. et al. Discriminatory power and reproducibility of novel DNA typing methods for *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, no. 43, pp. 5628-5638.
20. Kubica T., Rüscher-Gerdes S., Niemann S. et al. The Beijing genotype is emerging among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Germany. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 9, pp. 1107-1113.
21. Kubica T., Agzamova R., Wright A. et al. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2005, vol. 9, no. 6, pp. 646-653.
22. Kurepina N., Ramaswamy S., Shashkina E. et al. The sequence analysis of the *pncA* gene determining the PZA-resistance in the predominant *M. tuberculosis* strains isolated in the Tomsk penitentiary system, Western Siberia, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2001, vol. 5, no. 11, pp. 41.
23. Mokrousov I.O., Narvskaya A., Vyazovaya et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype in Russia: in search of informative VNTR loci. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, no. 46, pp. 3576-3584.
24. Supply P., Allix C., Lesjean S. et al. Proposal for Standardization of Optimized Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit-Variable-Number Tandem Repeat Typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, no. 44, pp. 4498-4510.

REFERENCES

1. Balabanova YA.M., Nikolaevskiy V.V., Radi M. et al. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* strains of Beijing family and risk factors of their transmission in Samara Region. *Probl. Tub.*, 2006, no. 2, pp. 31-36. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Mariandyshv A.O. Correlations between genotypes and drug resistance of tuberculosis mycobacteria in the Barents Region of the Russian Federation. *Russ. Med. Journal*, 2009, no. 1, pp. 24-26. (In Russ.)
3. Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Otten T.F. et al. Molecular and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains circulating in Pskov Region. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2012, no. 6, pp. 35-39. (In Russ.)
4. Eremeeva N.I., Kravchenko M.A., Vakhrusheva D.V. et al. Evaluation of environmental contamination of TB hospital as a component of infection control system. *Med. Alyans*, 2013, no. 4, pp. 41-52. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии,
620039, г. Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, д. 50.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.

Умпелева Татьяна Валерьевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Кравченко Марионелла Анатольевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией.
E-mail: kravchenko@urniif.ru

Еремеева Наталья Ивановна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Скорняков Сергей Николаевич

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

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.

Вязовая Анна Александровна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Нарвская Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
50, XXII Parts'ezda St., Yekaterinburg, 620039.
Phone: +7 (343) 333-44-66.

Tatiana V. Umpeleva

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Marionella A. Kravchenko

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory.
E-mail: kravchenko@urniif.ru

Natalya I. Eremeeva

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Sergey N. Skornyakov

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

Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology
and Microbiology,
14, Mira St., St. Petersburg, 197101.
Phone: +7 (812) 233-21-49.

Anna A. Vyazovaya

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Olga V. Narvskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor, Senior Researcher.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Submitted on 04.02.2016

Поступила 04.02.2016

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИЗОЛИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕЧЕНИ

Т.В. СЕРОВА, Т.А. ГАВРИЩУК, Г.В. АФОНИНА

БУЗ ВО «Вологодский областной противотуберкулезный диспансер», г. Вологда

Приведен случай абдоминального туберкулеза – изолированного поражения туберкулезом печени. Диагноз установлен на основании компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным усилением, гистологического исследования операционного материала и положительного результата на пробу с диаскинтестом.

Данное наблюдение показывает, какую трудность представляет диагностика абдоминального туберкулеза и обосновывает необходимость проведения как магнитно-резонансной томографии брюшной полости, так и компьютерной томографии органов брюшной полости с болюсным усилением, обращая особое внимание на лиц с длительной субфебрильной температурой, принадлежащих к группам риска по заболеванию туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, печень.

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF THE ISOLATED LIVER TUBERCULOSIS

T. V. SEROVA, T. A. GAVRISCHUK, G. V. AFONINA

Vologda Regional TB Dispensary, Vologda, Russia

The article describes the case of abdominal tuberculosis – isolated tuberculous lesion of liver. The diagnosis was based on computer tomography of the abdomen and retroperitoneal space with bolus amplification, histological testing of surgery specimens and positive results of diaskintest.

This case proves the difficulties of abdominal tuberculosis diagnostics and it justifies the need to perform magnetic resonance tomography of the abdomen, and computer tomography of the abdomen with bolus amplification, special attention is to be paid to the patients with low-grade fever belonging to tuberculosis risk groups.

Key words: tuberculosis, liver.

Диагностика абдоминального туберкулеза из-за сходства клинических проявлений с другими неспецифическими заболеваниями органов брюшной полости чрезвычайно затруднена. Изолированное поражение одного органа встречается редко, чаще в специфический процесс вовлекается одновременно несколько анатомических образований [1-4]. Первичный туберкулез печени встречается крайне редко, как правило, у пациентов с заболеваниями, которые привели к существенному ослаблению иммунитета. За последние годы в Российской Федерации частота абдоминального туберкулеза колеблется от 3 до 16% среди других внелегочных локализаций туберкулеза, вместе с тем эти локализации чаще всего приводят к летальному исходу [4].

Клиническое наблюдение. Пациентка Д., 1961 г.р.

Образование высшее, имеет III группу инвалидности по общему заболеванию.

Жалобы: при поступлении на слабость, боли в области послеоперационных швов на передней брюшной стенке, повышенную потливость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр.

Больной считает себя с начала 2012 г., когда стала отмечать повышение температуры тела периодически до 37,2-38,0°C. Обращалась за медицинской помощью к различным специалистам: терапевту, гинекологу, хирургу, онкологу. Проводимое неспецифическое лечение было неэффективным.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости и почек – начальный жировой гепатоз; состояние после холецистэктомии; признаки хронического панкреатита; спленомегалия.

С учетом принадлежности пациентки к группе повышенного риска по заболеванию туберкулезом (сахарный диабет) обследовалась амбулаторно у фтизиатра противотуберкулезного диспансера в феврале 2012 г. и мае 2013 г. – флюорография органов грудной клетки, реакция Манту с 2 ТЕ, исследование промывных вод бронхов и мочи на кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) бактериоскопией, данных за туберкулез не находили.

Из анамнеза жизни установлено, что пациентка страдает сахарным диабетом 2-го типа несколько лет, артериальной гипертензией 1-й ст., псориазом артритом с юности, переболела гепатитом А в 20-летнем возрасте, выполнена холецистэктомия по поводу желчекаменной болезни. Туберкулезный учет и туберкулезный контакт отрицает. На протяжении 2 лет периодически отмечались эпизоды повышения температуры тела от 37,0 до 38,0°C.

При очередном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости в 2014 г. выявлено объемное гипоэхогенное образование в правой доле печени с относительно неровным, нечетким контуром размером 82 × 74 мм, гиповаскулярное. На магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости от февраля 2014 г. картина объемного об-

разования правой доли печени (наиболее вероятно кавернозная гемангиома, нельзя полностью исключить ВЛ), без признаков перифокального отека, размером $8,1 \times 7,7 \times 5,8$ см.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастным усилением от июня 2014 г. показала наличие объемного гиподенсивного образования, расположенного подкапсульно в S-7 печени, размером $80 \times 56 \times 60$ мм, умеренную гепатомегалию и увеличенные многочисленные парааортальные и паракаваальные лимфоузлы до 11 мм в поперечнике.

КТ-данных за гемангиому – нет. Компьютерная томография органов грудной клетки от июня 2014 г. – признаки пневматоцеле в нижней доле правого легкого.

Оперирована в областном онкодиспансере в июле 2014 г. – трисегментэктомия 6+7+8 печени. Удален фрагмент печени $15 \times 8 \times 9$ см с узлом диаметром 7,0 см с неровным краем, желтоватый, дряблый, с зеленоватыми пробками.

Гистологическое исследование: в печени крупный гранулематозный инфильтрат, состоящий из крупных сливных очагов казеозного некроза, часть из них с абсцедированием, окруженных валом из эпителиоидных клеток, выявлены единичные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова – Лангханса (гранулемы туберкулоидного типа). Выписана с диагнозом – хронический абсцесс правой доли печени.

Объективная картина при поступлении: общее состояние относительно удовлетворительное. Подкожно-жировой слой выражен удовлетворительно. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Тоны сердца ритмичные, ЧСС = 70, АД = 120/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии над легкими ясный легочный звук. Живот мягкий безболезненный, на передней брюшной стенке два послеоперационных рубца. Печень, почки, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания поясничной области – отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления – стул оформленный ежедневно, мочится свободно, безболезненно.

Данные обследования. Анализ крови общий: СОЭ – 60 мм/ч, лейкоциты – $7,8 \times 10^3$ /мм³, эритроциты – $3,73 \times 10^6$ /мм³; гемоглобин – 11,2 г/дл; mcv – 72; палочкоядерные – 1%; сегментоядерные – 64%; эозинофилы – 2%; лимфоциты – 20%; моноциты – 9%.

При многократном исследовании отделяемого из послеоперационной раны на МБТ всеми методами результаты отрицательные.

Проба с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (диаскинтест) – папула 6 мм. Флюорография органов грудной клетки от августа 2014 г. – без видимых очаговых изменений в легких.

На основании данных компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастным усилением, гистологического исследования операционного материала, положительного результата пробы с диаскинтестом, принадлежности пациентки к группе риска был установлен диагноз: абдоминальный туберкулез. Туберкулез печени по типу туберкулемы с абсцедированием, гистологически подтвержденный. Состояние после операции – трисегментэктомия 6 + 7 + 8 печени от июля 2014 г. 1А гр. МБТ(-).

При дообследовании данных за туберкулезное поражение в других органах и системах не выявлено.

Лечение пациентки противотуберкулезными препаратами проводилось в индивидуализированном режиме в связи с тем, что после приема 7 доз комбинации препаратов по первому режиму химиотерапии у больной развилась гепатотоксическая реакция: появились головные боли, тошнота, иктеричность кожных покровов, а уровень биохимических показателей крови – билирубина и трансаминаз – повысился (общего билирубина – до 88,93 ммоль/л; прямого – до 63,9 ммоль/л; непрямого – до 25,3 ммоль/л; АЛТ – до 430 е/л; АСТ – до 410 е/л).

Далее у пациентки развился лекарственный гепатит. В лечении использовали рифампицин, изониазид, пиразинамид, амикацин, офлоксацин. Интенсивная фаза лечения 4 противотуберкулезными препаратами 60 доз; в фазу продолжения лечения получала три противотуберкулезных препарата. В связи с лекарственным гепатитом противотуберкулезные препараты временно были отменены. На протяжении всего курса лечения использовали гепатопротекторы (Эссенциале-форте, карсил). На фоне специфического лечения повышения температуры тела не отмечалось.

С момента выявления туберкулеза органов брюшной полости больная переведена на инсулинотерапию. Основной курс лечения составил 10 мес. При амбулаторном обследовании в конце лечения и через 6 мес. по окончании лечения состояние удовлетворительное, пациентка жалоб не предъявляла.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от сентября 2014 г. определялась подкапсульная гематома в правой доле печени со стороны диафрагмальной поверхности размером $6,5 \times 4,5$ см, а от апреля 2015 г. (через 8,5 мес. после операции) и сентября 2015 г. (через 1 год 2 мес. после операции) определялось состояние после частичной резекции правой доли печени и состояние после холецистэктомии, в динамике отмечается лизис подкапсульной гематомы.

При контрольной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастным усилением органов брюшной полости и забрюшинного пространства от декабря 2014 г. (через 4,5 мес. после

оперативного лечения) определялись состояние после холецистэктомии, трисегментэктомия 6+7+8 печени, ограниченное скопление жидкости по нижнему краю правой доли печени, утолщенный передний листок фасции Героты справа.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о трудностях диагностики изолированного поражения органа при абдоминальном туберкулезе.

Использование компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастным усилением органов брюшной полости и забрюшинного пространства и гистологическое исследование операционного материала в конечном итоге позволили поставить диагноз внегочного туберкулеза печени. Данное клиническое наблюдение также позволит отметить необходимость тщательного обследования лиц, принадлежащих к группам риска по заболеванию туберкулезом, при наличии у них длительной субфебрильной температуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В. С. Абдоминальный туберкулез // Внегочный туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А. В. Васильева. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 172-184.
2. Баринов В. С., Прохорович Н. А. Роль хирургических методов в диагностике и лечении туберкулеза лимфатических узлов и органов брюшной полости // Материалы VII Российского съезда фтизиатров, Москва, 3-5 июня, 2003.
3. Васильев А. В. Актуальные проблемы помощи больным внегочным туберкулезом // Внегочный туберкулез – актуальная проблема здравоохранения. – СПб., 1997. – С. 10.
4. Корнилова З. Х., Зубань О. Н., Батыров С. А. и др. Методы комплексной диагностики и использование новых медицинских технологий в лечении абдоминального туберкулеза: Метод. пособие для врачей. – М., 2013. – С. 3-16.

REFERENCES

1. Barinov V.S. Abdominalny tuberkulez. *Vnelegochny tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachei*. [Abdominal tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis. Doctors' guidelines.]. Ed. by A.V. Vasiliev, St. Petersburg, IKF Foliant Publ., 2000, pp. 172-184.
2. Barinov V.S., Prokhorovich N.A. Role of surgical methods in diagnostics and treatment of tuberculosis of lymphatic nodes and abdomen. *Materialy VII Rossiyskogo S'ezda Phtiziatrov*. [Abstract Book of VII Russian TB Doctors Conference]. Moscow, June 3-5, 2003. (In Russ.)
3. Vasiliev A.V. Aktualnye problemy pomoschi bolnym vnelegochnym tuberkulezom. *Vnelegochny tuberkulez – aktualnaya problema zdravookhraneniya*. [Actual issues of care for extrapulmonary tuberculosis patients. Extrapulmonary tuberculosis – actual health care issue]. St. Petersburg, 1997, pp. 10.
4. Kornilova Z.Kh., Zuban O.N., Batyrov S.A. et al. *Metody kompleksnoy diagnostiki i ispolzovanie novykh meditsinskikh tekhnologiy v lechenii abdominalnogo tuberkuleza. Metod. posobie dlya vrachei*. [Integral diagnostic techniques and using new medical technologies for treatment of abdominal tuberculosis. Doctors' guidelines]. Moscow, 2013, pp. 3-16.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

БУЗ ВО «Вологодский областной противотуберкулезный диспансер»,
160022, г. Вологда, Пошехонское шоссе, д. 36.
Тел. и факс: 8 (8172) 71-26-95, 8 (8172) 71-94-57.
E-mail: guzvozd@yandex.ru

Гавришук Татьяна Александровна

кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории по специальностям «Фтизиатрия» и «Организация здравоохранения и общественное здоровье», главный врач.

Афонина Галина Вячеславовна

заведующая 1-м отделением БУЗ ВО «ВОПД», врач высшей квалификационной категории по специальности «Фтизиатрия».

Серова Татьяна Вячеславовна

врач-фтизиатр, врач высшей квалификационной категории по специальности «Фтизиатрия».

Поступила 24.02.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Vologda Regional TB Dispensary,
36, Poshekhonskoye Rd, Vologda, 160022
Phone and fax: +7 (8172) 71-26-95; +7 (8172) 71-94-57.
E-mail: guzvozd@yandex.ru

Tatiana A. Gavrishchuk

Candidate of Medical Sciences, Doctor of the Highest Category in Tuberculosis Control and Health Care Organisation and Public Health, Head Doctor.

Galina V. Afonina

Head of Department no.1 of Vologda Regional TB Dispensary, Doctor of the Highest Category in Tuberculosis Control.

Tatiana V. Serova

TB Doctor, Doctor of the Highest Category in Tuberculosis Control.

Submitted on 24.02.2016

НЕОБХОДИМОСТЬ РАЦИОНАЛЬНОГО УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ТУБЕРКУЛЕЗА

(отклик на статью Э. В. Севастьяновой с соавторами, опубликованную
в журнале «Туберкулез и болезни лёгких», 2016, № 3)

В. М. КОЛОМИЕЦ¹, В. П. ШОСТАК², Н. В. НОВИКОВА²

¹Курский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Курск

²ОБУЗ «ОКПТД» Курской области, г. Курск

THE NEED FOR RATIONAL IMPROVEMENT OF TUBERCULOSIS BACTERIOLOGICAL MONITORING

(feedback to the article by E.V. Sevostianova et al., published in Tuberculosis and Lung Diseases
Journal, no. 3, 2016)

V. M. KOLOMIETS¹, V. P. SHOSTAK², N. V. NOVIKOVA²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Kursk Regional TB Dispensary, Kursk, Russia

Авторским коллективом из 14 компетентных специалистов ведущих учреждений системы противотуберкулезной службы здравоохранения и АН РФ опубликована объемная и своевременная статья с рекомендациями по дальнейшему усовершенствованию этиологической диагностики туберкулеза, в основном по разработке новых учетных форм для бактериологических лабораторий [2].

Актуальность подобных разработок очевидна, ведь речь, по существу, идет о дальнейшем усовершенствовании системы бактериологического мониторинга как подсистемы мониторинга туберкулеза всей службы вообще. Целесообразность и эффективность такого мониторинга доказаны на примере отдельных территорий, которые в настоящее время имеют высокий рейтинг эффективности в стране [4]. Авторы предлагают обсудить представленные материалы как проект членам профессионального сообщества **фтизиобактериологов** (выделено нами) и затем оформить рекомендации для подготовки нормативного документа. Однако здесь возникает вопрос – для кого? Совершенно очевидно, как бы не усовершенствовалась лабораторная диагностика и контролировалось качество работы лабораторий, в конечном итоге ее результаты используются лечащим врачом-фтизиатром и именно его интересуют объем и время их получения. Поэтому представляется целесообразным участие в обсуждении будущих рекомендаций именно фтизиатров, не говоря уже о менеджерах-управленцах служб.

В настоящее время в результате реализации Национального проекта «Здоровье» и Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с соци-

ально значимыми заболеваниями (2007-2012 годы)», а также еще ранее, в 2005-2010 гг., проектов МБРР «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа» и ГФ «Развитие стратегии лечения населения Российской Федерации, уязвимого к туберкулезу» модернизировано оснащение практически всех бактериологических лабораторий и трети КДЛ, участвующих в выявлении туберкулеза и контроле лечения [3]. Модернизировано, но, если судить по данным отчетов по форме ВР-4БЛ, и рекомендуемые уровни подтверждения лабораторными методами диагноза (в 50% бактериоскопией и в 70-75% посевом) не достигнуты, и до полного внедрения всех методов этиологической диагностики, результаты которых и будут учитываться в новых формах, еще далеко [1].

Конечно, лабораторные учет и отчетность должны быть персонифицированы и унифицированы путем создания единых лабораторных информационных систем. Но, с точки зрения лечащего врача, приоритетно важно то, в каком виде, когда и как возможно доступно использовать конечный результат этиологической диагностики – время выявления возбудителя и его чувствительности к используемым этиотропным препаратам.

В связи с этим представляется существенным уточнение некоторых информативных признаков, которые предлагается учитывать в новых формах учета этиологической диагностики. И прежде всего рассмотреть форму направления на микробиологическое исследование. Как правило, его заполняет средний медицинский работник и очень часто при обследовании диагностического больного. В этих случаях важ-

ны признаки для идентификации пациента, и для этого не обязательно указание его пола и полностью имени и отчества. Не имеет никакого значения ФИО лечащего врача (которые могут изменяться), если же преследуется цель выявить сотрудника, неправильно оформившего направление, то в этом случае целесообразнее указывать ФИО медработника, подпись которого обозначена в конце. Вряд ли обосновано указание диагноза (который может быть верифицирован лишь спустя определенное время и какого заболевания?), дат постановки на учет и начала лечения (каких и когда). Тем более эти данные будут представлены идентификатором цель исследования.

Могут возникнуть сложности с указанием идентификатора «группа» пациента по предлагаемым признакам, который затем будет перенесен в форму «Лабораторный журнал регистрации результатов... исследований». Конечно, определение и указание такого идентификатора важно для возможного определения причин развития лекарственной устойчивости возбудителя. Однако, во-первых, это уже чисто научная работа и не для бактериолога, во-вторых, этот параметр-признак о характере предыдущего лечения иногда довольно трудно определить даже врачу, тем более среднему медработнику. Здесь важно указать сам факт предыдущего лечения и какими медикаментами. Представляются излишними детализация вида исследования и указание, к каким препаратам определять устойчивость. Во-первых, об этом уже имеются данные из цели исследования. Во-вторых, разве не сами бактериологи определяют эти методы исходя из возможностей лаборатории?

Следующая не менее важная форма – это ответ лаборатории о результатах исследования. Почему нельзя объединить все варианты ответов в единую форму, указывая в ней все виды исследований и представляя ее по мере получения результатов. Ведь с учетом необходимости создания единой информационно-аналитической базы и получения из нее сведений для лечащего врача эти образцы будут сведены в единую форму. Применительно к этому разделу необходимо уточнить и следующее. Совершенно очевидно, что в ближайшее время как для направления на лабораторное исследование материала, так и ответа лаборатории будут использоваться бумажные носители (бланки), данные с которых вводятся и в информационную базу. С целью экономии рабочего времени и сокращения (дублирования) информации целесообразно рассмотреть возможность объединения на таком едином бланке и направлении, и ответа лаборатории.

По отдельным территориям в бактериологических лабораториях имеются свои созданные информационные базы по результатам этиологической диагностики, которые должны быть отра-

жены в предлагаемых авторами формах учета 2, 3, 4. Опыт показал, что все эти данные возможно объединить в единую форму, которая ведется, к примеру, в формате Office Excel, легко поддается при необходимости статистической разработке и при которой поиск необходимых данных может быть автоматизирован. Здесь хотелось бы подчеркнуть, что необходимо учитывать возможные сложности при работе персонала лабораторий со сложными формами отчетности. Это и дефицит кадров, и дефицит рабочего времени, это и компьютерная грамотность медработников, это, наконец, реальные возможности учреждений и необходимость использования в них различных методов исследования. А избыточная информация, которая не используется, не нужна.

В заключение укажем, что представленные формы учета результатов этиологической диагностики включают все ее необходимые для бактериологического мониторинга идентификаторы и предлагаемые изменения направлены на усовершенствование с целью облегчить их использование в реальных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечаева О. Б., Гордина А. В., Стерликов С. А. и др. Сеть учреждений фтизиатрической службы. Ресурсы // Туб. в РФ, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – С. 230-238.
2. Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н., Сафонова С. П. и др. Разработка учетных форм для бактериологических лабораторий, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 8, № 3.
3. Касаева Т. Ч., Габбасова Л. А., Васильева И. А., Москалёв А. А. Совершенствование организации борьбы с туберкулезом в Российской Федерации в рамках Государственной программы развития здравоохранения и Глобальная стратегия ВОЗ // Туб. в РФ, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
4. Эффективность мониторинга региональных программ предупреждения распространения туберкулеза / под ред. проф. В. М. Коломиец Курск.: КГМУ. 2014. – 233 с., с ил.

REFERENCES

1. Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A. et al. *Set uchrezhdeniy ftiziatricheskoy sluzhby. Resursy. Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Network of TB units. Resources. Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015. pp. 230-238.
2. Sevastianova E.V., Chernousova L.N., Safonova S.P. et al. Development of registration forms for bacteriological laboratories performing microbiological diagnostics of tuberculosis. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2016, vol. 8, no. 3.
3. Kasaeva T.Ch., Gabbasova L.A., Vasilieva I.A., Moskal'ov A.A. *Sovershenstvovanie organizatsii borby s tuberkulezom v Rossijskoy Federatsii v ramkakh Gosudarstvennoy programmy razvitiya zdoravookhraneniya i Globalnaya strategiya VOZ. Tuberkulez v Rossijskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossijskoy Federatsii i v mire.* [Improvement of tuberculosis control in the Russian Federation within State Programme of Health Care Development and WHO Global Strategy. Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
4. *Effektivnost monitoringa regionalnykh programm preduprezhdeniya rasprostraneniya tuberkuleza.* [Efficiency of monitoring of the regional program on tuberculosis transmission prevention]. Ed. by M.V. Kolomiets, Kursk, KGMU Publ., 2014, 233 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Коломиец Владислав Михайлович

*Курский государственный медицинский университет
МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиопульмонологии.
305001, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.
Тел.: 8 (4712) 58-35-60.
E-mail: vlacom@mail.ru*

*ОБУЗ «ОКПТД Курской области»,
305511, Курская обл., Курский р-н, д. Щетинка.*

Новикова Наталья Викторовна

заведующая бактериологической лабораторией.

Шостак Виктория Павловна

*врач-бактериолог.
E-mail: le12na1@rambler.ru*

FOR CORRESPONDENCE:

Vladislav M. Kolomiets

*Kursk State Medical University, Russian Ministry of Health,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head
of Phthisiopulmonology Department.
3, Karla Marksa St., Kursk, 305001.
Phone: +7 (4712) 58-35-60.
E-mail: vlacom@mail.ru*

*Kursk Regional TB Dispensary,
village of Schetinka, Kursky raion, Kursk Region, 305511.*

Natalya V. Novikova

Head of Bacteriological Laboratory.

Viktoriya P. Shostak

*Bacteriologist.
E-mail: le12na1@rambler.ru*

Submitted on 15.05.2016

Поступила 15.05.2016

К ВОПРОСУ О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ МОНИТОРИНГА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА, В. А. ПУЗАНОВ, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва

Обоснованы принципы и основные положения, которыми руководствовались специалисты при разработке проектов стандартных, унифицированных учетных форм для бактериологических лабораторий медицинских противотуберкулезных организаций РФ.

Ключевые слова: мониторинг, учетные формы, микробиологическая диагностика туберкулеза, бактериологическая лаборатория.

ON IMPROVEMENT OF MONITORING OVER MICROBIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS

E. V. SEVASTIANOVA, V. A. PUZANOV, L. N. CHERNOUSOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The articles provides justification of principles and main provisions governing specialists who developed standard unified reporting forms for bacteriological laboratories of medical TB units in the Russian Federation.

Key words: monitoring, reporting forms, microbiological diagnostics of tuberculosis, bacteriological laboratory.

Мы, соавторы ранее опубликованных материалов [Севастьянова Э. В., Черноусова Л. Н., Сафонова С. Г. и др. Разработка учетных форм для бактериологических лабораторий, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 3. – С. 62-78] благодарим всех заинтересованных лиц за участие в обсуждении проектов учетных форм для бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений (БЛ ПТУ).

Обращаем ваше внимание на то, что предлагаемые проекты учетных форм для БЛ ПТУ разрабатывались в течение нескольких лет совместными усилиями экспертов двух Тематических рабочих групп (ТРГ) при Рабочей группе высокого уровня по туберкулезу в РФ при МЗ РФ и ВОЗ, а именно: ТРГ по лабораторной диагностике туберкулеза и ТРГ по эпидемиологии и мониторингу туберкулеза.

В этой связи при составлении проектов учетных форм принимались во внимание не только пожелания и потребности самих бактериологов, но также и клиницистов, и эпидемиологов.

В частности, при разработке бланка направления на анализ были учтены запросы специалистов по мониторингу, которые настаивали на внесении в бланк направления информации о таких параметрах, как диагноз, дата постановки пациента на учет и дата начала его лечения, группа.

Кроме того, бактериологи на основании собственного опыта практической работы посчитали необходимым указывать точную и всеобъемлющую информацию о пациенте, включая его полное имя и отчество, пол и год рождения в связи с тем, что зачастую в клиниках находятся на лечении пациенты с одинаковыми фамилиями, в результате чего создаются предпосылки для ошибок на преаналитическом этапе исследований.

По этой же причине рекомендовано указывать № истории болезни/амбулаторной карты и ФИО лечащего врача, который несет ответственность за назначение того или иного вида исследования. Именно лечащий врач (при необходимости, после консультации с бактериологом) определяет перечень видов исследований, которые следует провести для каждого конкретного пациента с учетом его статуса и методов исследований, используемых в данной лаборатории. В свою очередь, сотрудники лаборатории обязаны выполнить все назначения лечащего врача. В связи с этим детализация видов исследований и указание, к каким противотуберкулезным препаратам необходимо определять лекарственную чувствительность, – это необходимая информация, которая в обязательном порядке должна содержаться в направлении диагностического материала на исследование.

В современных БЛ ПТУ может быть выполнено значительное количество различных видов исследований, некоторые из которых могут дублировать друг друга. Например, на данный момент в РФ зарегистрировано большое количество тест-систем на выявление ДНК МБТ методом ПЦР, отличающихся способом детекции результатов. Что касается молекулярно-генетических тест-систем на определение лекарственной устойчивости, то они представлены четырьмя основными вариантами: ПЦР в режиме реального времени, ДНК-стриповая, биочиповая и картриджная технологии.

Выбор тех или иных методов исследования, которые будут использоваться в каждой конкретной лаборатории, осуществляется в соответствии с официально утвержденными Федеральными клиническими рекомендациями, а также финансовыми возможностями и статусом учреждения, в котором функционирует эта БЛ.

В связи с этим объединить все варианты ответов о результатах исследований, которые в принципе рекомендованы и могут быть проведены в БЛ ПТУ РФ, в единый бланк и, тем более, совмещать его с бланком направления представляется весьма проблематичным (хотя при разработке бланков ответов такой вариант также нами рассматривался). Вместе с тем, имея на руках образцы бланков ответов на все проводимые в настоящее время в отечественных профильных БЛ виды исследований, ведущий лабораторией имеет возможность заказать именно те бланки, которые нужны для данной конкретной лаборатории в соответствии с тем списком исследований, которые выполняются именно в этой лаборатории.

Также следует отметить, что если речь идет о создании единой информационной базы, из которой лечащий врач может получать необходимые ему сведения, то вся информация о проведенных для пациентов исследованиях суммирована не столько в бланках ответов, сколько в лабораторных журналах, имеющих единую форму и в полной мере отражающих информацию об используемых в РФ методах исследований. Кроме того, на каждого пациента заведена персонифицированная бактериограмма, содержащая результаты всех проведенных исследований для каждого пациента в динамике.

Современная лабораторная практика немыслима без наличия компьютерной базы данных и профессионально подготовленного для работы с ней персонала. Этого требуют новые реалии работы лабораторий, в которых уже недостаточно пользоваться исключительно бумажными носителями.

К сожалению, вопросы дефицита квалифицированных кадров, а также нормирования рабочего времени персонала БЛ ПТУ в условиях внедрения новых методов исследований остаются открытыми. Однако вряд ли можно утверждать, что в предлагаемых проектах учетных форм содержится избыточная информация. Скорее это минимально необходимая информация, позволяющая в итоге эффективно реализовать комплекс эпидемиологических, диагностических, профилактических и лечебных мероприятий.

В любом случае, назрела необходимость решения вопросов адекватного мониторинга бактериологической службы по диагностике туберкулеза. В настоящее время во многих БЛ ПТУ имеются свои собственные информационные компьютерные базы данных, используемые для нужд конкретного учреждения. Однако весьма актуальной остается задача создания единой для РФ лабораторной информационной системы. В этой связи отметим, что проекты разработанных нами учетных форм для БЛ ПТУ являются составной частью разрабатываемого в настоящее время Национального регистра больных туберкулезом.

В заключение подчеркнем, что при разработке проектов учетных норм для БЛ ПТУ были исполь-

зован опыт работы ведущих специализированных БЛ РФ, а также потребности клиницистов и запросы и пожелания специалистов по организационно-методической работе. Внедрение в практику работы БЛ ПТУ стандартных, унифицированных учетных форм, а также разработанной на их основе единой лабораторной информационной системы позволит существенно повысить эффективность и качество мониторинга деятельности лабораторий, выполняющих микробиологическую диагностику туберкулеза.

Авторы статьи и эксперты, участвовавшие в разработке проектов новых учетных форм для БЛ ПТУ, благодарны за высокую оценку их труда и будут признательны за конструктивные предложения, способствующие совершенствованию мониторинга микробиологической диагностики туберкулеза в РФ.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Севастьянова Элина Викторовна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник
отдела микробиологии.

Тел.: 8 (499) 785-90-91.

E-mail: elinasev@yandex.ru

Пузанов Владимир Алексеевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела микробиологии.

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор, руководитель
отдела микробиологии.

Поступила 21.05.2016

FOR CORRESPONDENCE:

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

Elina V. Sevostyanova

Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher
of Microbiology Department.

Phone: +7 (499) 785-90-91.

E-mail: elinasev@yandex.ru

Vladimir A. Puzanov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Microbiology Department.

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Microbiology
Department.

Submitted on 21.05.2016

ISSN 2075-1230

www.tibl-journal.com

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, № 8, 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.

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

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту 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. 8, 2016

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

Phthisiopulmonology Research Institute,
4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

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 Типография 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

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to 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.

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

129515, г. Москва, ул. Академика Королёва, д. 13, стр. 1

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: info@tibl-journal.com www.tibl-journal.com

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

 Sirturo™



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

 bhs Фармстандарт

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