

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

5
2017

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)

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

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
5
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, НИИ ФП ФГБОУ ВО «Первый
МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

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

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

СМЕРДИН Сергей Викторович
д.м.н., профессор, ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный
диспансер», 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 Эргешович
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

САФАРЯН Марина Дмитриевна
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

Оригинальные статьи

Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А.	
Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация	7
Севастьянова Э. В., Пузанов В. А., Волченков Г. В., Черноусова Л. Н.	
Обеспечение мер биологической безопасности в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений РФ	18
Мойдунова Н. К., Турдумамбетова Г. К., Кадыров А. С.	
Эхографические проявления при туберкулезном плеврите	24
Стогова Н. А.	
Клинико-морфологическая характеристика проявлений туберкулезного плеврита у лиц с алкогольной зависимостью.	27
Белова И. В., Соловьева И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Павлушин А. В., Шпрыков А. С.	
Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких	34
Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Садовникова С. С., Хитева А. Ю.	
Химиотерапия у больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков после хирургического вмешательства	41
Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф.	
Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза	46
Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н.	
Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия)	54
Салина Т. Ю., Морозова Т. И.	
Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства Haarlem среди больных туберкулезом Саратовской области	60
Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Кравченко М. А.	
Расчет клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза	65

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95
5
2017

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 Phthisiologists' Society, Moscow, Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

Doctor of Medical Sciences, Professor, Moscow Regional TB Dispensary,
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

Atadzhani 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:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

CONTENTS

Original Articles

Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A.	
WHO Global tuberculosis reports: compilation and interpretation	7
Sevastyanova E. V., Puzanov V. A., Volchenkov G. V., Chernousova L. N.	
Biosafety provisions in bacteriological laboratories of the Russian TB units	18
Moydunova N. K., Turdumambetova G. K., Kadyrov A. S.	
Ultrasonographic manifestations of tuberculous pleurisy.	24
Stogova N. A.	
Clinical and morphological characteristics of tuberculous pleurisy manifestations in those with alcohol addiction.	27
Belova I. V., Solovieva I. V., Tochilina A. G., Barbolina S. F., Pavlunin A. V., Shprykov A. S.	
Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients	34
Panova L. V., Ovsyankina E. S., Sadovnikova S. S., Khiteva A. Yu.	
Post-operative chemotherapy of respiratory tuberculosis in the older children and adolescents	41
Starshinova A. A., Ananiev S. M., Ovchinnikova Yu. E., Korneva N. V., Dovgalyuk I. F.	
Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis.	46
Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Ustinova V. V., Chernousova L. N.	
Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Germany)	54
Salina T. Yu., Morozova T. I.	
Prevalence and specific regional features of genetic structure and drug resistance of tuberculosis mycobacteria of Haarlem family among tuberculosis patients in Saratov region	60
Vakhrusheva D. V., Skorniyakov S. N., Ereemeeva N. I., Umpeleva T. V., Belousova K. V., Kravchenko M. A.	
Calculation of clinical and economic efficiency of procedure of etiological diagnostics of tuberculosis.	65

АМИЗОЛИД

Таблетки
200, 400, 600 мг
Инфузионный раствор
100, 200, 300 мл



ПРЕИМУЩЕСТВА:

Таблетки (200, 400, 600 мг.)

- ✓ **Удобство в применении:** 200, 400 мг - дополнительные дозировки, позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.

Инфузионный раствор (100, 200, 300 мл.)

- ✓ **Удобство в применении** - дополнительные дозировки позволяющие обеспечить точный подбор препарата пациентам.
- ✓ **Экономическая выгода** - для лечебного учреждения при работе с дополнительными дозировками, которые позволяют обеспечить точный подбор препарата пациентам и нивелировать перерасход препарата.
- ✓ **Удобство в применении для детской практики,** благодаря наличию минимальной дозировки.
- ✓ **Предложение по стоимости:** за комбинацию в 100 мл +200 мл при эксклюзивном предложении от АО «Фармасинтез» экономически более выгодно предложения за 300 мл от «других производителей».
- ✓ **Форма выпуска:** 200 мл(400мг) является самой выгодной при рекомендуемом режиме дозирования для детей младше 12 лет, т.к. разовая доза при среднем весе ребенка в 40 кг составляет 200 мл (400мг), в рамках рекомендованной дозы по инструкции - 10 мг/кг в/в каждые 8 ч.



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34
e-mail: moscow@pharmasintez.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3
для писем: 664040, Иркутск а/я 17
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25
e-mail: info@pharmasintez.com

АМИЗОЛИД

✓ **Международное наименование:** Линезолид

✓ **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, 400 мг, 600 мг; инфузионный раствор 100, 200, 300мл.

✓ **Фармакодинамика:**

Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием синтеза белка в бактериях. Линезолид связывается с участком 23S на бактериальной рибосомальной РНК 50S субъединицы и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Линезолид активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

✓ **Показания:**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к линезолиду микроорганизмами; пневмония (внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в т.ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*).

✓ **Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к линезолиду и/или другим компонентам препарата; детский возраст до 12 лет и с массой тела менее 40 кг; период грудного вскармливания; одновременный прием с препаратами, ингибирующими моноаминоксидазы А или В (например, фенелзин, изокарбоксазид), а также в течение двух недель после прекращения приема названных препаратов; при отсутствии мониторинга артериального давления не следует применять препарат пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, тиреотоксикозом и/или пациентам, получающим следующие препараты: адреномиметики (например, псевдозедрин, фенилпропаноламин, эпинефрин, норэпинефрин, добутамин), дофаминомиметики (например, дофамин); при отсутствии тщательного наблюдения за пациентами с возможным развитием серотонинового синдрома не следует применять лицам с карциноидным синдромом и/или пациентам, получающим следующие препараты: ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, агонисты 5-HT₁ рецепторов (триптаны), меперидин или бупропион.

✓ **Режим дозирования:**

Препарат можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи. Пациентов, которым в начале терапии препарат назначили в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь, при этом подбор дозы не требуется, т. к. биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Срок годности 2 года.

На правах рекламы



123100, г. Москва, Пресненская наб., д. 12,
Башня Федерация (Запад), 42 этаж,
тел. (495) 750-54-37, 942-38-34
e-mail: moscow@pharmasynTEZ.com

664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3
для писем: 664040, Иркутск а/я 17
тел. (3952) 55-03-55, 55-03-20, факс: (3952) 55-03-25
e-mail: info@pharmasynTEZ.com

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-002.5

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16

ГЛОБАЛЬНЫЕ ОТЧЕТЫ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ: ФОРМИРОВАНИЕ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ¹

*И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ², С. Е. БОРИСОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ³*¹НИИФП ПМГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия²ТБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия³ФГБУ «ЦНИИОИЗ», Москва, Россия

Целью статьи является предоставление российским специалистам, участвующим в мероприятиях по борьбе с туберкулезом, информации о методологии формирования мировой статистики ВОЗ по туберкулезу, которая используется при разработке стратегий и программ борьбы с туберкулезом и оценке их эффективности.

В статье дается разъяснение понятия оценки ВОЗ основных эпидемиологических показателей, используемых в зарубежных публикациях по туберкулезу наравне с данными об их регистрируемых значениях, и новых подходов к формированию списка стран с наибольшим бременем туберкулеза, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией.

Материалы статьи содержат сравнение значений показателей по Российской Федерации с данными в мире в целом, а также со странами Европейского региона ВОЗ и странами с наибольшим бременем туберкулеза.

Представлены материалы по выполнению Глобальных целей по борьбе с туберкулезом и по основным положениям стратегии ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» 2015-2035 гг., принятой в 2015 г. в рамках Целей устойчивого развития ООН.

Ключевые слова: борьба с туберкулезом, Всемирная организация здравоохранения

Для цитирования: Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16

WHO GLOBAL TUBERCULOSIS REPORTS: COMPILATION AND INTERPRETATION

*I. A. VASILYEVA¹, E. M. BELILOVSKY², S. E. BORISOV², S. A. STERLIKOV³*¹Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia²Moscow Municipal Scientific Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia³Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The purpose of the article is to inform national specialists involved in tuberculosis control about methods for compilation of WHO global tuberculosis statistics, which are used when developing strategies and programmes for tuberculosis control and evaluation of their efficiency.

The article explains in detail the notions of main WHO epidemiological rates, used in the international publications on tuberculosis along with the data on their registered values, new approaches to making the list of country with the highest burden of tuberculosis, drug resistant tuberculosis and tuberculosis with concurrent HIV infection.

The article compares the rates in the Russian Federation with global data as well as data from countries within WHO European Regions and countries with highest TB burden.

It presents materials on the achievement of Global goals in tuberculosis control and main provisions of WHO End TB Strategy for 2015-2035 adopted as a part of UNO Sustainable Development Goals.

Key words: tuberculosis control, WHO

For citations: Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. WHO Global tuberculosis reports: compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 7-16. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-7-16

Борьба с туберкулезом или контроль распространения туберкулеза остается одной из важнейших задач мирового сообщества в целом, что оказывает влияние на основные направления развития глобального общественного здравоохранения.

Статистика ВОЗ по туберкулезу используется при разработке стратегий и программ борьбы с этим заболеванием, оценке их эффективности и представлении результатов в публикациях.

1. Глобальные цели и стратегия ВОЗ по борьбе с туберкулезом

Настоящий период характеризуется переходом от выполнения целей развития тысячелетия (Millennium Development Goals, далее ЦРТ), в которых совместно с программой Партнерства «Остановить туберкулез» (ПОТБ; глобальный план STOP TB 2006-2015 гг.) рассмотрены задачи на 2000-2015 гг. [1], к целям устойчивого развития (UN Sustainable Development Goals, далее ЦУР) ООН на 2016-2030 гг. [2].

¹ Статья открывает серию материалов, посвященных формированию мировой статистики ВОЗ по туберкулезу.

Согласно ЦРТ, принятым ООН в 2001 г., в одной из восьми основных целей (цель № 6) была поставлена задача по борьбе с наиболее опасными заболеваниями, включая туберкулез («Остановить рост и добиться снижения заболеваемости туберкулезом и другими социально обусловленными инфекционными заболеваниями»). Эта задача конкретизирована в 2006 и 2011 г. ПОТБ, в соответствии с чем ставились дополнительные задачи по снижению к 2015 г. в 2 раза распространенности и смертности от туберкулеза по сравнению с 1990 г. [1].

Поставленные ЦРТ и ПОТБ индикаторы в основном достигнуты. Согласно оценке ВОЗ, заболеваемость туберкулезом перестала расти и начала снижаться примерно с 2003-2005 гг., а смертность от туберкулеза снизилась в 1990-2015 гг. на 47%. В четырех регионах ВОЗ это снижение превысило 50% (в регионе Америки, Восточно-Средиземноморском регионе, Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанском регионе). Распространенность туберкулеза за этот же период снизилась на 42%, причем в трех регионах ВОЗ – более чем на 50% (в регионе Америки, Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанском регионе) [3].

В 2015 г. ООН была принята программа ЦУР на 2016-2030 гг., включившая 17 пунктов [4]. В рамках цели № 3 и одним из 13 целевых ориентиров (№ 3.3) была поставлена задача «Положить конец: эпидемии СПИДа, туберкулезу, малярии, забытым тропическим болезням, усилить борьбу с гепатитом, передающимся через воду, и другими инфекционными заболеваниями». Стратегия ВОЗ «Ликвидировать туберкулез» («EndTB Strategy»), одобренная 67-й Всемирной ассамблеей ВОЗ, к которой присоединилась и Российская Федерация, призывает к 2035 г. достичь по сравнению с 2015 г. уменьшения: числа умерших от туберкулеза на 95%, заболеваемости туберкулезом из расчета на 100 тыс. населения – на 90%, добиться, чтобы ни одна семья, где есть больные туберкулезом, не понесла вследствие этого катастрофических расходов².

Эти цели несколько выше, чем поставленные программой ЦУР на 2030 г., – снижение числа смертей от туберкулеза на 90%, а заболеваемости туберкулезом – на 80%. При этом на 2020 и 2025 г. установлены контрольные целевые индикаторы снижения (по сравнению с 2015 г.) числа смертей от туберкулеза – на 35 и 75% соответственно, а заболеваемости – на 20 и 50% соответственно (менее 55 и 10 случаев туберкулеза на 100 тыс. населения).

Основополагающими принципами стратегии ЦУР являются:

1. Руководство и ответственность со стороны государства, проведение мониторинга и оценки.

2. Тесное сотрудничество с организациями гражданского общества и местным населением.

3. Защита и соблюдение прав человека, этических норм и принципа справедливости.

4. Адаптация стратегии и целевых показателей на уровне стран при глобальном сотрудничестве.

Стратегия ВОЗ «Ликвидация туберкулеза» имеет следующие базовые элементы и компоненты:

1. Комплексное лечение и профилактика, ориентированные на пациента, что включает:

- раннюю диагностику туберкулеза с использованием обязательного тестирования на лекарственную чувствительность возбудителя и систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и лиц из групп повышенного риска;

- лечение всех лиц с туберкулезом, включая туберкулез с лекарственной устойчивостью, и социальную поддержку пациентов;

- организацию совместных мер борьбы с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и лечение сопутствующих заболеваний;

- профилактическое лечение лиц с повышенным риском заболевания туберкулезом и вакцинацию против туберкулеза.

2. Сильная политическая поддержка со стороны правительств и система поддержки борьбы с туберкулезом со стороны различных организаций:

- политическая поддержка с адекватными ресурсами для лечения и профилактики туберкулеза;

- участие общин, организаций гражданского общества, а также всех государственных и частных провайдеров медицинской помощи;

- политика всеобщего охвата услугами здравоохранения и нормативно-правовая база для уведомления о случаях заболевания, регистрации актов гражданского состояния, обеспечения качества и рационального использования лекарственных средств, а также инфекционного контроля;

- социальная защита, борьба с бедностью и воздействие на другие детерминанты, определяющие распространение туберкулеза.

3. Интенсификация исследований и инновации.

Цели, задачи и направления деятельности по борьбе с туберкулезом в мире в значительной мере соответствуют целям, задачам и мероприятиям, установленным в рамках национальных планов и программ, принятых и реализуемых в Российской Федерации.

2. Представление данных по туберкулезу в глобальных отчетах ВОЗ

Как неоднократно указывалось в документах ВОЗ [1, 3, 5], обеспечение эффективного надзора за туберкулезом является необходимой и реальной задачей для любой национальной программы борьбы с туберкулезом.

В настоящее время основным источником сведений о распространении туберкулеза в странах мира является глобальный отчет «Контроль за ту-

² Общая сумма расходов (косвенных и прямых комбинированных), понесенных во время болезни и лечения, превышает порог 20% от годового дохода семьи [3].

беркулезом в мире» («*Global Tuberculosis Control*») или (с 2012 г.) «Глобальный отчет по туберкулезу» («*Global TB Report*»), ежегодно издаваемый ВОЗ [3, 6-8].

ВОЗ начала осуществлять сбор данных о зарегистрированных случаях заболевания в странах мира начиная с 1984 г., а ежегодные публикации – с 1992 г. С 1997 г. в рамках реализации глобального проекта по эпидемиологическому надзору и мониторингу туберкулеза ВОЗ ежегодно готовит и публикует подробные отчеты *Global Tuberculosis Control* (глобальные отчеты ВОЗ по борьбе с туберкулезом). Информация для глобальных отчетов ВОЗ собирается по поручению Всемирной ассамблеи здравоохранения и ООН. Отчеты основаны на данных, ежегодно подаваемых в ВОЗ примерно 200 странами и административно-территориальными единицами.

Этапы развития глобального отчета ВОЗ представлены на рис. 1.



Рис. 1. Глобальные отчеты ВОЗ по борьбе с туберкулезом. 21 выпуск 1997-2016 гг. На врезках приведена информация о включении новых разделов в отчеты [3, 8]

Fig. 1. WHO Global Tuberculosis Reports 21 reports for 1997-2016. The information on additional parts included into the reports is given in the inserts [3, 8]

Целью глобальных отчетов ВОЗ по туберкулезу является обеспечение всесторонней оценки эпидемической ситуации по туберкулезу в мире и предоставление информации о достигнутых успехах в борьбе с заболеванием на глобальном региональном уровне и по странам.

Основными разделами глобальных отчетов являются:

- Данные эпидемиологического надзора за туберкулезом, включающие оценку так называемого «бремени туберкулеза» в виде расчетных значений реальной (предполагаемой экспертами ВОЗ, Международного банка реконструкции и развития и других организаций) заболеваемости, смертно-

сти и распространенности туберкулеза с учетом ВИЧ-статуса больных, а также (с 2012 г.) информация о регистрации случаев заболевания, в том числе туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ и ШЛУ МБТ), туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), случаев смерти и результатов лечения больных туберкулезом, включая больных туберкулезом с МЛУ МБТ (с 2012 г.), ШЛУ МБТ и с коинфекцией ТБ-ВИЧ.

- Сведения об эффективности диагностики с информацией о состоянии лабораторной сети.

- Индикаторы, отражающие прогресс, достигнутый в реализации рекомендованной ВОЗ стратегии борьбы с туберкулезом, и перспективы достижения поставленных целей и задач. В этом разделе дается прежде всего оценка возможностей стран и регионов достичь целевых показателей по туберкулезу, установленных глобальным планом ВОЗ «Остановить туберкулез» 2011-2015 гг., а начиная с 2016 г. – установленных стратегией ВОЗ по ликвидации туберкулеза 2016-2035 гг. в соответствии с ЦУР ООН.

- Сведения о финансовых затратах стран мира на борьбу с туберкулезом, а также оценка необходимого и предполагаемого бюджета на ближайшие годы.

- Начиная с 2016 г. в отчете публикуется подробная информация о методах оценки целевых индикаторов реализации ЦУР по профилактике туберкулеза, выявлению и лечению латентной туберкулезной инфекции, охвату населения услугами здравоохранения и социальной защитой и о других социальных детерминантах, влияющих на распространение туберкулеза.

На основе полученной информации, ее обработки и расчета оценочных значений заболеваемости, смертности, распространенности, доли МЛУ МБТ, ТБ/ВИЧ и др. формируются «профили» (краткие обзоры основных сведений) для государств, входящих в число стран с высоким бременем туберкулеза (см. далее), а также статистические таблицы по основным расчетным и регистрируемым показателям по туберкулезу для каждой из стран мира, шести регионов ВОЗ (Африканский, Американский, Европейский, Восточно-Средиземноморский, Юго-Восточная Азия и Западно-Тихоокеанский) и суммарно по всем странам мира («globally»).

В 1997-2011 гг. периодически, один раз в 1-3 года, ВОЗ совместно с IUATLD («The Union»³) выпускала отчеты по глобальному проекту «Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в мире» («*Anti-TB Drug Resistance in the World*»), реализуемому совместно ВОЗ и IUATLD с 1994 г. Отдельные отчеты выпущены в 1997, 2000, 2004, 2008 и 2010 г. [9, 10] и содержали результаты специальных исследований, данных «рутинных» или постоянно работающих систем надзора («routine TB

³ The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Международный союз по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких.

surveillance system») за распространением МБТ с устойчивостью к основным противотуберкулезным препаратам и математических оценок.

Начиная с 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и его результатах стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ. При этом основной акцент был сделан на данные, получаемые постоянно работающими национальными системами надзора, а не на результаты специальных исследований.

Данные об основных эпидемиологических показателях (заболеваемости, смертности и распространенности), отражающих так называемое «бремя туберкулеза», приводятся в глобальных отчетах на основе **математических оценок их значений** с указанием «диапазонов неопределенностей», зависящих от качества данных, получаемых национальными системами эпидемиологического надзора.

Использование оценок индикаторов, а не их регистрируемых значений, прежде всего связано с тем, что во многих странах мира рутинный эпиднадзор за туберкулезом отсутствует либо его данные не позволяют достаточно точно оценить реальное бремя туберкулеза. На основе информации, собираемой каждой страной в отдельности, часто невозможно провести корректное сравнение основных эпидемиологических показателей. Математическая оценка основных показателей позволяет, пусть иногда и с известной степенью неопределенности, ответить на многие вопросы, связанные с определением «бремени» туберкулеза в странах, регионах и в мире [3, 6, 8], проводить сравнение стран и регионов и оценивать динамику основных показателей и перспективу их изменения в будущем.

Именно оценочные значения эпидемиологических показателей по туберкулезу приводят в глобальных отчетах ВОЗ и во многих других зарубежных публикациях по туберкулезу, особенно если речь идет о странах со средними и низкими уровнями доходами («middle- and low-income countries»).

Методы, используемые для оценки показателей, неоднократно совершенствовались. В 80-90-е годы XX в. оценку проводили на основе формул K. Styblo, использующих данные о годовом риске инфицирования [11-13], с 1999 г. использовали подходы Ch. Dye et al. [14], и, наконец, в настоящее время оценку дают на основе методов, разработанных Ph. Glaziou [15-17].

Оценки проводят на основе информации, получаемой либо от национальных систем надзора (регистрация случаев заболевания и смерти), либо в ходе специальных исследований, либо на основе консультаций с национальными экспертами [3, 7, 8].

В современных публикациях ВОЗ зачастую отмечается относительно высокий уровень неопределен-

ности результатов («uncertainly interval»), поэтому оценочные значения показателей следует использовать с известной осторожностью. В последних изданиях ВОЗ для каждой из оценок приводятся три значения – наиболее вероятная оценка («best estimate», или в смысле наиболее точная оценка), наибольшее и наименьшее возможные ее значения («high bound of estimate» и «low bound of estimate»), которые отражают степень неопределенности оцениваемого показателя.

Безусловно, все используемые подходы приближительны. Однако более точные методики расчетов пока не разработаны, в то время как иметь оценку реальных значений основных эпидемиологических показателей необходимо, в частности, для сравнения стран с различными возможностями выявления и регистрации случаев туберкулеза и случаев смерти больных туберкулезом.

Информация о значениях **регистрируемых показателей и особенностях национальных программ борьбы с туберкулезом** включается в глобальные отчеты по стандартным формам, которые в последние годы неоднократно модифицировались.

В настоящее время отчет по каждой стране формирует национальный координатор путем ввода информации в режиме онлайн в web-базу данных «Глобальная система ВОЗ по сбору данных о мониторинге и оценке реализации программ борьбы с туберкулезом». Система управляется отделом по мониторингу и оценке борьбы с туберкулезом, расположенным в штаб-квартире ВОЗ в Женеве, Швейцария.

Форма ввода информации содержит следующие основные разделы:

- Регистрация случаев туберкулеза, включая туберкулез с МЛУ МБТ и ТБ/ВИЧ, и исходов лечения.

- Реализация стратегий ВОЗ, включая сведения о лабораторной службе, управлении поставками лекарственных средств (лекарственный менеджмент), организации надзора, в частности, за туберкулезом с МЛУ МБТ и ТБ/ВИЧ, развитии кадрового потенциала, мероприятиях по инфекционному контролю и др.

- Финансы, включая сведения о затраченных средствах на основные направления борьбы с туберкулезом и предполагаемые бюджетные затраты в ближайшие два года.

Для расчета оценок показателей в последнем глобальном отчете ВОЗ [3] и на web-сайте ВОЗ [18] используется оценка численности населения стран мира, проводимая соответствующим подразделением ООН – Отделом по вопросам народонаселения ООН (*United Nations Population Division, UNPD*). Ревизия 2015 г. этой информации доступна на <https://esa.un.org/unpd/wpp/Download/Standard/Population/>.⁴

⁴ В предыдущих глобальных отчетах ВОЗ использовали оценку численности населения, проводимую ВОЗ, которая несколько отличалась от оценки ООН. Поэтому значения некоторых показателей для отдельных стран за предыдущие годы, опубликованные в последнем глобальном отчете [3], могут несколько отличаться от опубликованных ранее.

3. Понятие бремени туберкулеза

Оценка абсолютных значений числа заболевших туберкулезом в странах мира легла в основу введенного ВОЗ в 1998 г. понятия «глобальное бремя туберкулеза» [14] («Global TB burden»). Его оценка включает число лиц, умерших от туберкулеза, общее число лиц, болеющих туберкулезом, или смертность и распространенность туберкулеза на 100 тыс. оценочного населения.

Это понятие определяет «бремя», которое несет мировое сообщество в целом от распространения данного заболевания. В 1998-2015 гг. рассматривались 22 страны с наибольшим бременем туберкулеза (НБТС) [14], которые оказывали наибольшее воздействие на «глобальное бремя» туберкулеза в мире, исходя из их вклада в суммарное число заболевших (около 80% новых случаев туберкулеза в мире, в 2013 г. – 82,2%). Таким образом, рассматривали абсолютное число заболевших туберкулезом в стране, а не оцениваемый показатель заболеваемости туберкулезом из расчета на 100 тыс. населения⁵, с учетом того, что проблема туберкулеза в этих странах требовала особого внимания общественного здравоохранения. В таком виде понятие бремени было частично экономическое и частично эпидемиологическое, определяющее, какие страны с глобальной точки зрения являются для других стран наибольшими источниками инфекции⁶.

В связи с переходом от эры ЦРТ к эре ЦУР и смены стратегии ВОЗ «Остановить туберкулез» на «Ликвидировать туберкулез» понятие стран НБТС было пересмотрено⁷.

С 2015 г. на основе оценок ВОЗ были определены три списка НБТС – для туберкулеза, для ТБ/ВИЧ и для туберкулеза с МЛУ возбудителя.

Каждый лист содержит 30 стран, из которых 20 стран – как имеющие наибольшее абсолютное число оцениваемых случаев, дополнительно 10 стран, имеющих наибольшее значение рассматриваемого бремени (числа заболевших туберкулезом, ТБ/ВИЧ или туберкулезом с МЛУ МБТ) на 100 тыс. населения⁸ (табл., рис. 2). Каждый лист включает страны, которые определяют 87-92% мирового бремени туберкулеза, коинфекции ТБ/ВИЧ или туберкулеза с МЛУ МБТ соответственно. Поскольку ряд стран попали в несколько списков, то общее число государств, которые так или иначе присутствуют в этих перечнях, равно 48.

В первый и третий списки НБТС входит также и Российская Федерация. Величина оценки ВОЗ по-

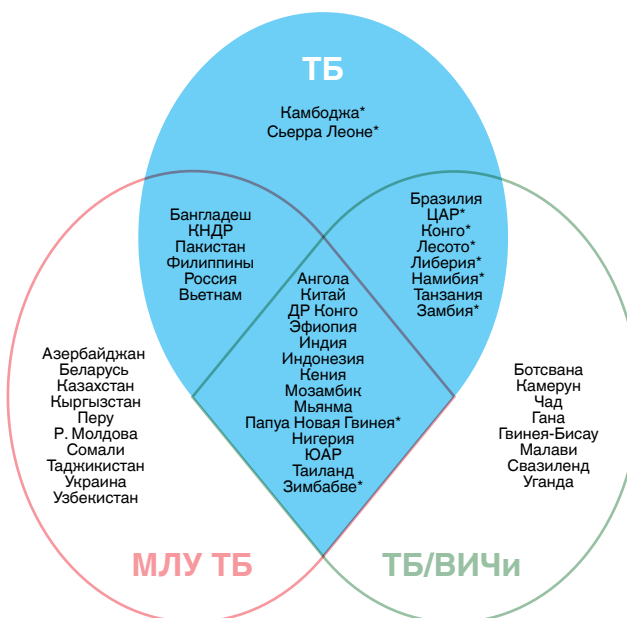


Рис. 2. Страны, включенные как минимум в один из трех списков НБТС (48 государств): «ТБ» – страны с наибольшим бременем туберкулеза, «МЛУ ТБ» – страны с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ МБТ, «ТБ/ВИЧ» – страны с наибольшим бременем туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, * – отмечены страны, которые были включены в списки НБТС на основе сведений о рассматриваемом бремени из расчета на 100 тыс. населения [3]

Fig. 2. Countries included into at least one of three lists of HBTC (48 countries): TB – countries with the highest TB burden, MDR TB – countries with the highest MDR TB burden, TB/HIV – countries with the highest TB/HIV co-infection burden; *the countries which were included into HBTC basing on the data about TB burden as per 100,000 population [3]

казателя заболеваемости туберкулезом для Российской Федерации относится к средним значениям и равна 80 на 100 тыс. населения. Включение России в основной список НБТС связано с существенным абсолютным числом новых случаев и рецидивов туберкулеза в течение года – 115 тыс. (2015 г.). Это определяется как тем, что проблема туберкулеза еще пока значима для России, так и тем, что численность населения нашей страны достаточно велика по сравнению со многими другими странами.

На рис. 3 и в табл., где приведены одновременно оценка заболеваемости (рис. 3а) и оценка числа случаев заболевания туберкулезом (рис. 3б) для НБТС, видно, что четыре из пяти стран БРИКС – РФ, Китай,

⁵ Оценка заболеваемости туберкулезом на 100 тыс. населения имеет значение «локального» бремени туберкулеза для самой страны.

⁶ Также рассматривались списки 41 страны с наибольшим бременем туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и 27 стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ МБТ, более подробно см. в соответствующих разделах статьи.

⁷ World Health Organization Strategic and Technical Advisory Group for TB. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era (discussion paper). Geneva: WHO; 2015 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/high_tb_burden/countrylists2016-2020.pdf?ua=1, accessed 28 July 2016).

⁸ Также при условии, что абсолютное число случаев в этих 10 странах превышает определенный порог численности: 10 000 для первого листа (ТБ), 1 000 – для ТБ/ВИЧ и 1 000 – для ТБ с МЛУ МБТ.

Таблица. Оценка ВОЗ заболеваемости туберкулезом и числа случаев заболевания туберкулезом в странах НБТС, 2015 г. [3, 18]
Table. WHO estimate of tuberculosis incidence and number of tuberculosis cases in HBTC countries, 2015 [3, 18]

Страны НБТС	Новые случаи и рецидивы туберкулеза (оценка ВОЗ)			
	число, тыс.		на 100 тыс.	
Весь мир	10 400	(8 740-12 200)	142	(119-166)
Индия*	2 840	(1 470-4 650)	217	(112-355)
Индонезия*	1 020	(658-1 450)	395	(255-564)
Китай*	918	(788-1 060)	67	(57-77)
Нигерия*	586	(345-890)	322	(189-488)
Пакистан*	510	(330-729)	270	(175-386)
ЮАР*	454	(294-649)	834	(539-1 190)
Бангладеш*	362	(234-517)	225	(146-321)
Филиппины*	324	(279-373)	322	(277-370)
ДР Конго*	250	(162-357)	324	(210-463)
Мьянма*	197	(144-258)	365	(267-479)
Эфиопия*	191	(141-249)	192	(142-250)
Танзания*	164	(78-281)	306	(146-525)
Мозамбик*	154	(100-220)	551	(356-787)
КНДР*	141	(109-178)	561	(432-706)
Вьетнам*	128	(103-155)	137	(110-166)
Таиланд*	117	(69-176)	172	(102-259)
Россия*	115	(98-132)	80	(69-92)
Кения*	107	(87-129)	233	(189-281)
Ангола*	93	(60-132)	370	(240-529)
Бразилия*	84	(72-97)	41	(35-47)
Замбия**	63	(41-91)	391	(253-558)
Камбоджа**	59	(38-85)	380	(246-543)
Зимбабве**	38	(28-49)	242	(179-314)
Папуа Н. Гвинея**	33	(27-40)	432	(352-521)
Сьерра-Леоне**	20	(13-28)	307	(198-438)
ЦАР**	19	(12-27)	391	(253-558)
Конго**	18	(11-25)	379	(246-542)
Лесото**	17	(11-24)	788	(510-1 125)
Либерия**	14	(9-20)	308	(199-440)
Намибия**	12	(9,3-15,0)	489	(376-616)

Примечание: в таблице приведены наиболее вероятные оценки и интервалы неопределенности;

* – страны, входящие в число 20 государств НБТС, включенные по абсолютному числу заболевших [2, 5];

** – страны, входящие в число 10 государств НБТС, включенные из-за высоких значений заболеваемости на 100 тыс. населения

Бразилия и Индия, имея существенное число предполагаемых новых случаев, принадлежат к странам НБТС с наименьшим показателем расчетной заболеваемости.

В последних публикациях ВОЗ [3, 7, 8] приводятся следующие основные сведения о заболевании туберкулезом в странах мира:

– Оценка суммарного числа новых случаев и рецидивов туберкулеза (все формы, т. е. все локализации, вне зависимости от наличия бактериовы-

деления⁹), включая случаи сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ и оценочный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения, также включающий рецидивы. Новые случаи и рецидивы рассматриваются в оценках ВОЗ совместно, так как во многих странах отсутствует качественная информация об истории предыдущего лечения вновь зарегистрированных пациентов. Эти случаи обозначаются единым термином «инцидентные случаи» (incident cases), т. е. вновь возникшие случаи заболевания.

⁹ До 2013 г., согласно определению ВОЗ, в группу «рецидив» включались только рецидивы туберкулеза с бактериовыделением [7]. Начиная с 2013 г. в качестве понятия «рецидив» рассматриваются все случаи рецидивов туберкулеза, вне зависимости от статуса бактериовыделения [3, 8]. Рецидивы могут быть «истинными» рецидивами, возникшими в результате реактивации инфекции, или могут быть результатом повторного заболевания туберкулезом данного лица, возникшего в результате реинфекции.

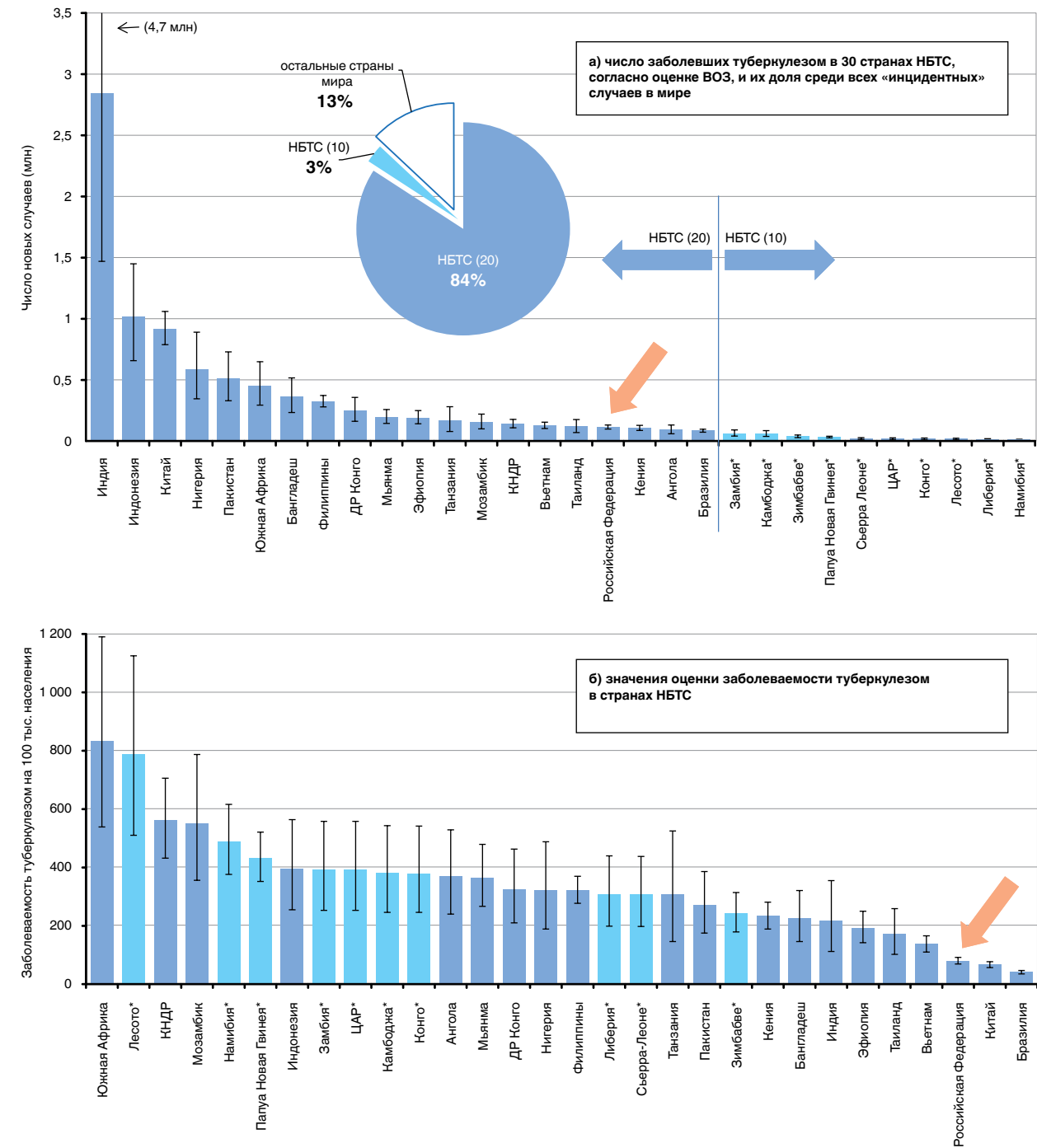


Рис. 3. Страны с наибольшим бременем туберкулеза (НБТС), 2015 г. Оценка ВОЗ числа новых случаев туберкулеза [2, 6]: а) оценка числа новых случаев и рецидивов туберкулеза («incident TB cases»), б) оценка заболеваемости туберкулезом. НБТС (20) – 20 стран НБТС, в которых в течение года заболевает туберкулезом наибольшее число лиц, НБТС (10) – 10 стран с наибольшими значениями оценки заболеваемости туберкулезом (при числе заболевших не менее 10 тыс. случаев), эти страны обозначены на б) звездочкой (*) и светло-голубой закраской. Оранжевой стрелкой отмечены данные Российской Федерации. На графиках указана так называемая наилучшая оценка (best estimate), линии разброса отражают степень неопределенности – наибольшее и наименьшее возможные значения оценки

Fig. 3. Countries with the highest burden of tuberculosis (NBTC), 2015. WHO estimate of new cases of tuberculosis [2,6]: a) estimate of new cases and relapses of tuberculosis («incident TB cases»), b) estimated tuberculosis incidence. NBTC (20) – 20 NBTC countries where the biggest number of people who developed active tuberculosis within a year, NBTC (10) – 10 countries with the highest rates of estimated tuberculosis incidence (and the number of those who developed active tuberculosis is at least 10,000 cases), these countries are marked on b) by (*) and highlighted by light blue color. Data from the Russian Federation are marked by the orange arrow.

The best estimate is marked on the curves, and variation lines reflect the degree of uncertainty – the maximum and minimum possible estimated values

– Оценка суммарного числа новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, и оценочный показатель их доли среди «инцидентных случаев» и заболеваемости сочетанной инфекцией на 100 тыс. населения.

– Число зарегистрированных больных и соответствующий показатель на 100 тыс. населения для следующих групп заболевших¹⁰:

- новые случаи или рецидивы туберкулеза легких, подтвержденные бактериологическими методами (положительный результат микроскопии или посева мокроты, а также рекомендованных ВОЗ быстрых методов диагностики, таких как Xpert MTB/RIF)¹¹ и с подтверждением диагноза клиническими методами (диагноз активного туберкулеза, не подтвержденный бактериологически, но установленный клиницистом или практикующим медицинским работником, который принял решение провести пациенту полный курс лечения противотуберкулезными препаратами)¹²;

- новые случаи или рецидивы туберкулеза внелегочной локализации, как бактериологически, так и клинически подтвержденные (включающие, помимо «внелегочного» туберкулеза, определенные, согласно российской классификации, случаи туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, плевры, верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов)¹³;

- регистрируемая заболеваемость (case notification rate), которая вычисляется делением общего числа зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза (включая случаи с неизвестной историей предыдущего лечения) на 100 тыс. оценочного населения;

– распределение зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза по полу и возрастным группам¹⁴;

– доля выявленных случаев туберкулеза (case detection rate), определяемая как отношение регистрируемой заболеваемости, включающей рецидивы, к ее оценке (все локализации, вне зависимости от наличия бактериовыделения)¹⁵;

- новые случаи туберкулеза и случаи повторного лечения туберкулеза среди лиц, родившихся за границей.

Заключение

Статистические данные по туберкулезу, подготавливаемые и публикуемые в ежегодных глобальных отчетах ВОЗ, являются основным источником информации о распространении данного заболевания в мире и организации и эффективности мероприятий по обеспечению его контроля.

Основанная на математических и экспертных оценках значений показателей, на регистрируемых национальными системами надзора данных и на результатах специальных эпидемиологических исследований публикуемая информация позволяет проводить ретроспективный анализ и оценку текущего состояния проблемы, осуществлять сравнение регионов и стран между собой, планировать мероприятия, направленные на повышение эффективности национальных программ борьбы с туберкулезом.

В то же время следует помнить о существующих ограничениях в применении данных глобальных отчетов ВОЗ. Это обусловлено использованием оценочных показателей, имеющих ту или иную степень точности и обоснованности, а также качеством работы национальных систем надзора и наличием различий в понимании некоторых определений и понятий в Российской Федерации и ВОЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

¹⁰ До 2013 г. данные, собираемые ВОЗ, включали: новые случаи туберкулеза легких, новые случаи туберкулеза легких с М+ и • новые случаи туберкулеза легких с М-, включая те, где результат бактериоскопии неизвестен.

¹¹ С 2013 г. это число включает также бактериологически подтвержденные случаи туберкулеза легких с неизвестной историей предыдущего лечения.

¹² Также включает случаи туберкулеза легких с клинически подтвержденным диагнозом с неизвестной историей предыдущего лечения.

¹³ С 2013 г. это также включает случаи внелегочного туберкулеза с неизвестной историей предыдущего лечения.

¹⁴ В базе данных ВОЗ [18] начиная с 2013 г. приводятся сведения о распределении зарегистрированных новых случаев и рецидивов туберкулеза по полу и возрастным группам вне зависимости от бактериовыделения. До 2013 г. приводились отдельно половозрастные данные для новых случаев туберкулеза легких с положительным результатом бактериоскопии (М+), туберкулез легких с М-/нет данных и новых случаев туберкулеза с внелегочной локализацией.

¹⁵ В последнем обзоре за 2015 г. [3] этот показатель уже не приводится, хотя информацию о нем по отдельным странам, но не по регионам и не для всех стран в целом, можно найти в базе данных ВОЗ по туберкулезу [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010.
2. Implementing the end TB strategy: the essentials, WHO, 2015.
3. Global tuberculosis report, 2016, WHO.
4. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН от 25 сентября 2015 г., <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/92/PDF/N1529192.pdf?OpenElement> см. также <https://sustainabledevelopment.un.org/>
5. Tuberculosis – A Global Emergency: Case Notification Update, February 1996, Global TB Programme, WHO, Geneva, WHO/TB/96.197.
6. Global Tuberculosis Control. WHO Report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237.
7. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
8. Global Tuberculosis Report 2015, WHO.
9. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world. Report № 3. WHO. Geneva, 2004. P. 300.
10. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO=HTM/TB/2010.3.
11. Murray C. J. L., Styblo K., Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1990; 65(1):6-24.
12. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1986; 60:117-119.
13. The World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. New York, N.Y.: Oxford University Press; 1993:1-225.
14. Dye Ch., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M. Global Burden of Tuberculosis. Estimated Incidence. Prevalence. and Mortality by Country. *JAMA*. August 18, 1999; 282(7):677-686.
15. Dye C., Bassili A., Bierrenbach A. L., Broekmans J. F., Chadha V. K., Glaziou P. et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:233-43.
16. Glaziou P et al. Tuberculosis prevalence surveys: rationale and cost. – *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008; 12(9):1003-1008.
17. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Дата обращения: 01.03.2017 г.).

REFERENCES

1. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010.
2. Implementing the end TB strategy: the essentials, WHO, 2015.
3. Global tuberculosis report, 2016, WHO.
4. Resolution of UNO General Assembly as of September 25, 2015, <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/92/PDF/N1529192.pdf?OpenElement> and <https://sustainabledevelopment.un.org/> (In Russ.)
5. Tuberculosis – A Global Emergency: Case Notification Update, February 1996, Global TB Programme, WHO, Geneva, WHO/TB/96.197.
6. Global Tuberculosis Control. WHO report 1998. Geneva, Switzerland, WHO/TB/98-237.
7. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
8. Global Tuberculosis Report 2015, WHO.
9. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world. Report no. 3. WHO, Geneva, 2004. pp. 300.
10. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO=HTM/TB/2010.3.
11. Murray C.J.L., Styblo K., Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 1990, no. 65(1), pp. 6-24.
12. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculous infection and the risk of developing infectious tuberculosis. *Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.*, 1986, no. 60, pp. 117-119.
13. The World Bank. World Development Report 1993: Investing in Health. New York, N.Y. Oxford University Press, 1993, pp. 1-225.
14. Dye Ch., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M. Global Burden of Tuberculosis. Estimated Incidence. Prevalence. and Mortality by Country. *JAMA*, August 18, 1999; no. 282(7), pp. 677-686.
15. Dye C., Bassili A., Bierrenbach A.L., Broekmans J.F., Chadha V.K., Glaziou P. et al. Measuring tuberculosis burden, trends, and the impact of control programmes. *Lancet Infect. Dis.*, 2008, no. 8, pp. 233-43.
16. Glaziou P et al. Tuberculosis prevalence surveys: rationale and cost. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, no. 12(9), pp. 1003-1008.
17. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Accessed as of 01.03.2017).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Васильева Ирина Анатольевна

НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО
«Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»,
доктор медицинских наук, профессор.
127030, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр
борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»,
107014, Москва, ул. Стрормынка, д. 10.

Белиловский Евгений Михайлович

кандидат биологических наук, заведующий отделом.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: 8 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Стерликов Сергей Александрович

ФГБУ «Центральный НИИ организации
и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук.
127254, г. Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел.: 8 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Irina A. Vasilyeva

Research Institute of Phthiopulmonology
by I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127030
Phone: +7 (495) 681-84-22.
E-mail: vasil39@list.ru

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

Evgeny M. Belilovsky

Candidate of Biological Sciences, Head of Department.
E-mail: belilovsky@gmail.com

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (499) 268-50-10.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Sergey A. Sterlikov

Central Research Institute for Public Health Organization
and Informatization, Moscow, Russia
Doctor of Medical Sciences.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254.
Phone: +7 (495) 507-82-21.
E-mail: sterlikov@list.ru

Поступила 01.03.2017

Submitted as of 01.03.2017

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



BD MGIT™ TBcID Test

Экспресс-идентификация положительных пробирок

5



BD BASTEC™ MGIT™ 960
BD BASTEC™ MGIT™ 320

Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда

6



BD EpiCenter™

Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг

7



4

Выявление микобактерий



BD BASTEC™ MGIT™ 960
BD BASTEC™ MGIT™ 320

3

Обработка диагностического материала



BD MicoPrep™

2

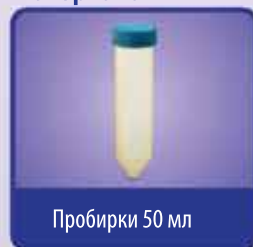
Окраска для микроскопии



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

1

Сбор диагностического материала



Пробирки 50 мл



BD

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



ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕР БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ РФ

Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА¹, В. А. ПУЗАНОВ¹, Г. В. ВОЛЧЕНКОВ², Л. Н. ЧЕРНОУСОВА¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, Россия

Проведен всесторонний комплексный анализ современной ситуации по обеспечению мер биологической безопасности в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений России.

Выявлены основные проблемы, способствовавшие наличию в лабораториях повышенного риска инфицирования сотрудников микобактериями туберкулеза.

Установлено, что за изучаемый промежуток времени в 5 лабораториях из 21 (23,8%) зарегистрированы случаи профессионального заболевания туберкулезом, что указывало на неудовлетворительное соблюдение в этих лабораториях санитарно-противоэпидемического режима.

Анализ причин заболеваемости лабораторного персонала свидетельствовал о необходимости усиления мер инфекционного контроля в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений РФ и повышения уровня знаний сотрудников лабораторий в вопросах обеспечения биологической безопасности.

Ключевые слова: биологическая безопасность, бактериологическая лаборатория, меры инфекционного контроля, боксы биологической безопасности

Для цитирования: Севастьянова Э. В., Пузанов В. А., Волченков Г. В., Черноусова Л. Н. Обеспечение мер биологической безопасности в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений РФ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 18-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-18-23

BIOSAFETY PROVISIONS IN BACTERIOLOGICAL LABORATORIES OF THE RUSSIAN TB UNITS

E. V. SEVASTYANOVA¹, V. A. PUZANOV¹, G. V. VOLCHENKOV², L. N. CHERNOUSOVA¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

The current situation related to biosafety in bacteriological laboratories in the Russian TB units was comprehensively analyzed.

Main problems promoting the increased risk of infection of laboratory personnel with tuberculous mycobacteria were detected.

It was found out that during the investigated period cases of occupational tuberculosis had been registered in 5 out of 21 (23.8%) laboratories, thus biosafety requirements were not complied with in those laboratories.

Causes of active disease development among laboratory personnel were analyzed and the evidence was provided on the need to improve infectious control in bacteriological laboratories of the Russian TB units and to enhance the level of knowledge in laboratory personnel related to provision of biological safety.

Key words: biosafety, bacteriological laboratory, infection control, biosafe boxes

For citations: Sevastyanova E.V., Puzanov V.A., Volchenkov G.V., Chernousova L.N. Biosafety provisions in bacteriological laboratories of the Russian TB units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 18-23. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-18-23

Бактериологические лаборатории (БЛ) противотуберкулезных учреждений (ПТУ) относятся к помещениям высокого риска инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ). Сотрудники лабораторий в процессе производственной деятельности постоянно и длительно контактируют с возбудителем туберкулеза, а массивность возникающих инфекционных аэрозолей в лаборатории часто значительно выше, чем в других подразделениях ПТУ [6].

Нарушение правил биологической безопасности работы в БЛ приводит к значительному увеличению риска инфицирования и последующего заболевания туберкулезом персонала БЛ и, как следствие, способствует текучести кадров, падению престижа профессии, снижению качества лабораторной диагностики туберкулеза, что негативно сказывается на эффек-

тивности противотуберкулезных мероприятий в целом. Кроме того, нарушения в лаборатории норм инфекционного контроля могут привести к угрозе распространения инфекции за пределы лаборатории.

В связи с этим к соблюдению санитарно-противоэпидемического режима в БЛ ПТУ предъявляются высокие требования, а проблема обеспечения биологической безопасности в специализированных противотуберкулезных лабораториях является исключительно актуальной.

Материалы и методы

Для оценки соблюдения мер инфекционного контроля в БЛ, выполняющих диагностику туберкулеза, использована специально разработанная анкета.

Анализ наличия и эффективности используемой защиты персонала лабораторий от внутрилабораторного инфицирования МБТ осуществляли по результатам проведенного в 2011-2012 гг. анкетирования БЛ ПТУ РФ, в котором приняли участие в основном лаборатории регионального уровня, представленные всеми федеральными округами РФ (всего 21 лаборатория):

- 4 БЛ при республиканских противотуберкулезных диспансерах (ПТД),
- 12 БЛ при областных ПТД,
- 2 БЛ при областных противотуберкулезных больницах,
- 2 БЛ при городских ПТД,
- 1 БЛ при районном ПТД.

Результаты исследования

Проведен анализ ситуации по обеспечению мер биологической безопасности в БЛ ПТУ РФ в соответствии с требованиями действующих отечественных нормативных документов [5, 6] и современными международными тенденциями [4].

Полученные в ходе опроса результаты сравнивали с результатами аналогичного исследования, проведенного ранее в 22 ведущих региональных лабораториях ПТУ России в 2000-2004 гг. [3].

Следует отметить, что в период времени между этими двумя опросами в РФ реализован ряд проектов, в том числе международных, направленных на совершенствование лабораторной диагностики туберкулеза, что значительно улучшило ситуацию по обеспечению мер биологической безопасности в БЛ ПТУ.

В частности, в 2005-2010 гг. в РФ фонд «Российское здравоохранение» выполнял проект «Профилактика, диагностика, лечение туберкулеза и СПИДа», а также в эти же сроки в РФ проводили проект Глобального фонда по борьбе с туберкулезом «Развитие стратегии лечения населения РФ, уязвимого к туберкулезу». Кроме того, в 2007-2012 гг. в РФ реализованы национальный проект «Здоровье» и Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» и др.

В результате модернизировано оснащение практически всех региональных БЛ, участвующих в выявлении туберкулеза и контроле его лечения, проведено обучение лабораторного персонала, а также осуществлены кураторские визиты, позволившие на местах оказать организационно-методическую и консультативную помощь лабораториям в решении многих проблем [2].

В связи с этим представлялось интересным оценить произошедшие с 2004 по 2012 г. изменения, касающиеся обеспечения биологической безопасности в БЛ ПТУ.

Выявлено, что лицензии на работу с микроорганизмами III-IV группы патогенности имели 19 БЛ

из 21, где проводили опрос, что составило 90,5%. Однако полное соответствие БЛ установленным нормам проектирования отмечено только в 5 (23,8%) БЛ, размещавшихся в специально построенных для них зданиях.

Остальные 16 БЛ располагались в приспособленных помещениях основного здания учреждения. При этом 9 (42,9%) БЛ, соответствуя в целом нормативным требованиям, имели отступления от них, а в 7 (33,3%) БЛ, несмотря на наличие в 5 из них лицензии, выявлены существенные отклонения от действующих санитарно-эпидемиологических правил (рис. 1). Наиболее распространенными нарушениями являлись отсутствие четкого разделения лаборатории на чистую и заразную зоны и недостаток помещений, что, безусловно, негативно влияло на уровень биологической безопасности в БЛ.

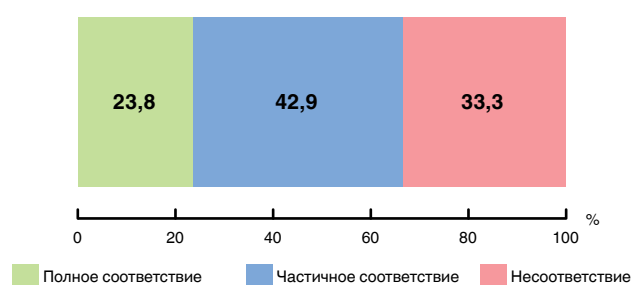


Рис. 1. Степень соответствия бактериологических лабораторий установленным нормам проектирования (данные 2011-2012 гг.)

Fig. 1. The quality of conformance of bacteriological laboratories to the statutory design standard (data for 2011-2012)

Отметим, что по сравнению с предыдущим опросом количество лицензированных лабораторий в РФ значительно возросло. Однако анализ текущей ситуации показал, что, несмотря на все проведенные в течение 2004-2012 гг. мероприятия, только около четверти анализируемых БЛ спроектированы с учетом санитарно-эпидемиологических норм для работы с *M. tuberculosis*, а подавляющее большинство БЛ, как и ранее, размещены в помещениях, вторично приспособленных для лабораторий, и для них требовался капитальный ремонт с перепланировкой (рис. 2).

Одним из важнейших компонентов инфекционного контроля в лабораториях, работающих с возбудителем туберкулеза, являются инженерные меры по контролю воздушной среды, в первую очередь организация принудительной вентиляции воздуха (общеобменной в помещениях и локальной на рабочих местах), устраняющей возникающие аэрозоли и исключаяющей их попадание в чистую зону. Однако анализ показал, что практически во всех БЛ, участвовавших в анкетировании, инженерно-технические средства биологической защиты реализованы неудовлетворительно.

В соответствии с российскими и международными правилами биологической безопасности [4-6]



Рис. 2. Наличие в бактериологических лабораториях мер административного инфекционного контроля в периоды 2000-2004 и 2011-2012 гг.

Fig. 2. Availability of administrative infection control measures during 2000-2004 and 2011-2012

все БЛ должны быть оснащены приточно-вытяжной вентиляцией с производительностью, обеспечивающей нормируемый уровень бактериальной обсемененности воздуха, а также иметь другие инженерно-технические средства защиты (локальные вытяжные устройства, боксы биологической безопасности, вытяжные шкафы, обеззараживатели воздуха и т. д.).

Следует отметить, что сравнительный анализ наличия в БЛ факторов инженерного инфекционного контроля показал значительный прогресс в их реализации на текущий момент времени в сравнении с предыдущим периодом (рис. 3). Тем не менее качество реализации инженерных мер в БЛ ПТУ на момент текущего опроса оставляло желать лучшего.

Вентиляция в БЛ ПТУ должна создаваться для организации оптимальных параметров воздушной среды (температура, влажность, степень чистоты), а также для выполнения главного условия – защиты персонала БЛ и других структурных подразделений от риска инфицирования аэрозолем, содержащим МБТ, и защиты окружающей среды. Основные требования к вентиляции в лаборатории следующие: автономная от других вентиляционных систем, приточно-вытяжная, с отрицательным давлением в заразной зоне, обеспечивающая контролируемое движение воздуха и 6-12-кратный воздухообмен в час, с автоматически регулируемым климат-контролем [4-6].

Несмотря на то что, согласно результатам текущего опроса, работающая общая приточно-вытяжная вентиляция имеется в 17 БЛ из 21 (81%), тем не менее она не вполне соответствовала предъявляемым к ней требованиям, а эффективность ее работы, по оценкам специалистов, была удовлетворительной только в 3 БЛ из 17 указанных.

Основными нарушениями являлись недостаточная кратность воздухообмена, отсутствие отрица-

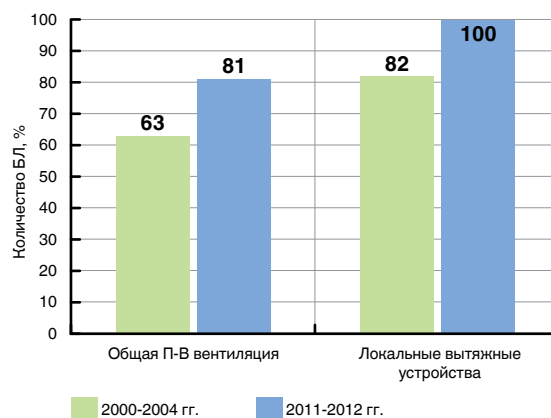


Рис. 3. Наличие в бактериологических лабораториях мер инженерного инфекционного контроля в периоды 2000-2004 и 2011-2012 гг.

Fig. 3. Availability of technical means of infection control during 2000-2004 and 2011-2012

тельного давления в помещениях высокого риска инфицирования, а также невозможность поддержания в лаборатории оптимальных параметров воздушной среды. Кроме того, не осуществлялись должное техническое обслуживание и контроль работы вентиляционных систем.

Таким образом, результаты опроса свидетельствовали о необходимости принятия кардинальных мер по ремонту и реконструкции систем вентиляции в подавляющем большинстве БЛ ПТУ.

Еще одной эффективной мерой инженерного инфекционного контроля в лаборатории является оснащение ее оборудованием локального контроля потоков воздуха, которое позволяет защитить персонал БЛ от заражения патогенными биологическими агентами посредством удаления инфицированного воздуха из рабочей зоны. При соблюдении стандартов лабораторной практики распространение микроорганизмов через аэрозоли можно свести к минимуму путем использования боксов биологической безопасности (БББ), которые предназначены для изоляции и своевременного удаления образующегося инфекционного аэрозоля [4-6].

Однако БББ I и II классов не являются абсолютным средством безопасности. Эффективность их защиты во многом зависит как от профессиональных навыков оператора, так и от проведения своевременного сервисного обслуживания, профилактики и регулярной проверки работы боксов.

Манипуляции с материалами, контаминированными МБТ, рекомендуется проводить только в промышленно изготовленных и сертифицированных БББ. Сертификация (физическое испытание) используется для проверки того, что бокс работает в заданном режиме воздушного потока, при котором образец БББ (марка, модель и размер) прошел микробиологическое испытание на заводе-изготовителе. Оценка эффективности изоляции БББ должна включать обязательные тесты

на целостность бокса, утечки в НЕРА-фильтрах (высокоэффективных воздушных фильтрах), скоростные характеристики нисходящего потока, скорость в передней части, показатель отрицательного давления/вентиляции, проверку воздушного потока с помощью дыма, а также сигнализации и соединений. Факультативно можно также проверить электроизоляцию, интенсивность освещения, интенсивность ультрафиолетового света, уровни шума и вибрации [1].

Рабочие параметры БББ должны быть проверены при его установке в БЛ и подтверждены сервисной службой поставщика. Далее необходимы периодические проверки рабочих параметров БББ, которые должны проводить квалифицированные специалисты сертифицированной организации каждые 6-12 мес., а также после перестановки или ремонта БББ. Отметим, что в БББ, не поверенных после их установки, технического обслуживания или ремонта, может быть нарушена герметичность или ламинарность потока воздуха, что обусловит повышение риска инфицирования как работающего в боксе оператора, так и всего персонала БЛ.

Исследование показало, что по сравнению с предыдущим опросом на текущий период времени абсолютно все БЛ, участвовавшие в анкетировании, оснащены БББ I и/или II классов, однако ни в одной из лабораторий боксы не проходили обязательное квалифицированное техобслуживание и валидацию и, соответственно, степень их защитной эффективности могла быть снижена.

Установлено, что сертификацию боксов (проверка всех технических параметров) в соответствии с международными и отечественными стандартами фактически не проводили. Только в 8 (38,1%) БЛ из 21 боксы были частично (проведены не все обязательные испытания) сертифицированы при их установке на рабочем месте, а последующая ежегодная частичная сертификация выполнялась лишь в 6 (28,6%) БЛ. Ежедневный контроль работы боксов осуществляли в 8 БЛ, но при этом приборы для измерения потоков воздуха (анемометры/ванеометры) имелись только в 2 из них (рис. 4).

Кроме того, анкетирование выявило, что в некоторых БЛ боксы были неправильно подключены к вентиляционной системе, что снижало их защитную эффективность. БББ II класса (тип A2, рекомендуемый для использования в БЛ при проведении манипуляций высокого риска инфицирования) должны работать автономно либо подсоединяться к вытяжной вентиляционной системе с помощью негерметичного переходника (вытяжного зонта). Устройство вытяжного зонта над БББ II класса позволяет удалять однажды бывший в контакте с инфекционными агентами воздух за пределы рабочего помещения, что в максимальной степени обеспечивает безопасность в БЛ.

Однако в нескольких изучаемых лабораториях БББ II класса были герметично подключены к вен-



Рис. 4. Сведения о наличии в анкетизируемых бактериологических лабораториях процесса проведения сертификации боксов биологической безопасности (данные 2011-2012 гг.)

Fig. 4. Data on availability of certification of biosafe boxes in the bacteriological laboratories covered by this analysis during 2011-2012

тиляционной системе, что являлось недопустимым, поскольку жесткое подсоединение данного оборудования к воздуховоду может привести к нарушению требуемого движения воздушных потоков в БББ. Отмечено, что именно в этих БЛ имели место случаи профзаболеваний туберкулезом.

Безусловно, выявленные нарушения правил эксплуатации БББ существенно снижали их защитную эффективность и увеличивали риск трансмиссии туберкулеза. Следует отметить, что основными причинами неудовлетворительного технического обслуживания боксов являлись недостаток финансовых средств (которые не были запланированы для данной статьи расходов), а также нехватка квалифицированных специалистов и организаций, сертифицированных на проведение работ по обслуживанию БББ.

Кроме того, немаловажное значение в повышении риска инфицирования МБТ имело отсутствие у персонала БЛ специальных знаний по правилам эксплуатации БББ и стандартным практикам работы в боксах. Это позволило сделать вывод о том, что необходимо повышение уровня знаний сотрудников БЛ в вопросах эксплуатации БББ, включая правила работы в них.

Суммируя вышеизложенное, подчеркнем, что своевременное сервисное обслуживание, профилактика и проверка работы БББ являются основными условиями обеспечения адекватной защитной эффективности БББ. Также эффективность защиты боксов во многом зависит от навыков оператора, поскольку при несовершенной технике работы в БББ надежность их защиты снижается в десятки раз. Таким образом, неукоснительное соблюдение всех практических рекомендаций по соблюдению правил работы в БББ I и II классов позволит существенно повысить уровень биологической безопасности персонала БЛ.

При проведении анкетирования установлено, что важнейшую роль в повышении риска инфицирования

сотрудников БЛ ПТУ МБТ играло отсутствие у лабораторного персонала специальных знаний по мерам биологической безопасности в лаборатории, а также отсутствие в учреждениях утвержденной программы инфекционного контроля. Очевидно, что существующие курсы сертификации микробиологов не давали практических знаний и навыков в организации мер инфекционного контроля в лабораториях.

Неудовлетворительное соблюдение мер лабораторной биобезопасности привело к тому, что за анализируемый промежуток времени (5 лет) в 5 БЛ из 21 (23,8%) были зарегистрированы случаи профессионального заболевания туберкулезом.

Для сравнения, в период с 2000 по 2004 г. случаи заболевания туберкулезом были зарегистрированы в 45% из анкетированных лабораторий (рис. 5), причем в некоторых лабораториях за этот период времени заболело от одного до пяти человек, что составило до 10-30% штата БЛ. Таким образом, заболеваемость персонала была 2 000-6 000 на 100 тыс., что в десятки раз превышало средний уровень заболеваемости населения.

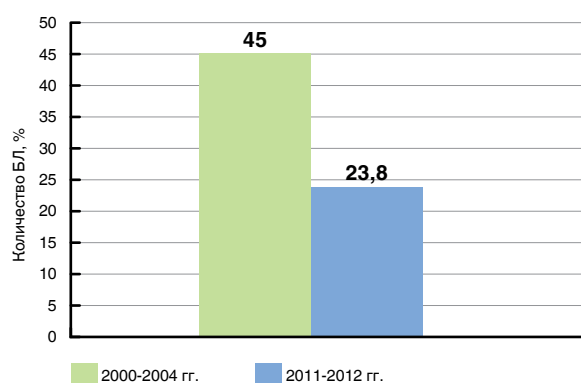


Рис. 5. Количество бактериологических лабораторий, в которых зарегистрирована профессиональная заболеваемость персонала туберкулезом в периоды 2000-2004 и 2011-2012 гг.

Fig. 5. Number of bacteriological laboratories where occupational cases of tuberculosis were registered in 2000-2004 and 2011-2012

Очевидно, что проведенные в 2004-2012 гг. мероприятия оказали существенный положительный эффект и позволили улучшить ситуацию по обеспечению биологической безопасности в БЛ ПТУ РФ. Однако в целом уровень профессиональной заболеваемости персонала БЛ туберкулезом все еще остается достаточно высоким.

Данный факт указывает на необходимость усиления мер инфекционного контроля в БЛ РФ и повышения уровня знаний сотрудников БЛ в вопросах обеспечения биологической безопасности.

Следует подчеркнуть, что одним из основополагающих факторов, способствующих снижению риска внутрилабораторного инфицирования МБТ, является обеспечение соответствующего финансирования лабораторий, адекватного требованиям действующих санитарных норм и правил. Большинство выявленных в ходе анкетирования проблем было обусловлено именно недостатком финансирования. Некоторые мероприятия инфекционного контроля являются весьма дорогостоящими, но, тем не менее, их выполнение обязательно. В частности, устройство лаборатории, а именно количество и набор помещений, а также их планировка, должно соответствовать действующим санитарным правилам и нормам. Вентиляция должна функционировать в соответствии с современными требованиями и подвергаться регулярному техническому обслуживанию. БЛ ПТУ должны быть оборудованы локальными вытяжными устройствами в достаточном количестве, и все БББ должны проходить регулярную сертификацию. Указанные мероприятия являются обязательными, и на их проведение необходимо выделять требующиеся для их реализации финансовые средства из бюджета ПТУ.

Кроме того, необходимо проводить регулярное обучение персонала БЛ для получения им практических знаний и навыков в организации мер инфекционного контроля в лабораториях.

Заключение

Анализ современной ситуации по соблюдению в БЛ ПТУ мероприятий санитарно-противоэпидемического режима позволил выявить наиболее слабые звенья в реализуемых в РФ мерах по обеспечению биологической безопасности в БЛ.

В результате исследования выявлены основные проблемы, способствовавшие наличию в лабораториях повышенного риска инфицирования персонала МБТ. В подавляющем большинстве анкетированных лабораторий были отмечены существенные нарушения в реализации административных и особенно инженерных аспектов противотуберкулезного инфекционного контроля, что позволило в итоге определить наиболее актуальные мероприятия по профилактике инфицирования сотрудников БЛ ПТУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р EN 12469-2010 «Биотехнология. Технические требования к боксам микробиологической безопасности». – М., 2010. – 47 с.
2. 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 // Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
3. Попов С. А., Пузанов В. А., Сабгайда Т. П., Антонова А. В., Казаков А. С. Основные проблемы региональных бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 5. – С. 29-35.
4. Руководство по биологической безопасности лабораторных исследований при туберкулезе // WHO/HTM/TB/2012.11.
5. СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».
6. Федорова Л. С., Юзбашев В. Г., Попов С. А., Пузанов В. А., Севастьянова Э. В., Акимкин В. Г., Фролова Н. В., Мясникова Е. Б., Волченков Г. В., Проньков В. А., Наголкин А. В. Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях: Руководство. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013. – 192 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Севастьянова Элина Викторовна

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Пузанов Владимир Алексеевич

кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: hot.pznv@gmail.com

Волченков Григорий Васильевич

ГБУЗ ВО «Центр специализированной
фтизиопульмонологической помощи»,
главный врач.
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63.
Тел.: 8 (4922) 32-32-65.
E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Чернусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

REFERENCES

1. GOST R EN 12469-2010. Biotechnology. Technical requirements to microbiological biosafe boxes. Moscow, 2010, 47 p. (In Russ.)
2. Kasaeva T.Ch., Gabbasova L.A., Vasilieva I.A., Moskalov A.A. *Sovershenstvovanie organizatsii borby s tuberkulezom v Rossiyskoy Federatsii v ramkakh Gosudarstvennoy programmy razvitiya zdoravookhraneniya i Globalnaya strategiya VOZ. Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire.* [Improvement of tuberculosis control in the Russian Federation within State Healthcare Development Programme and Global WHO 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.
3. Popov S.A., Puzanov V.A., Sabgayda T.P., Antonova A.V., Kazakov A.S. Main problems of regional bacteriological laboratories of anti-tuberculosis units. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2008, no. 5, pp. 29-35. (In Russ.)
4. Tuberculosis laboratory biosafety manual. WHO/HTM/TB/2012.11. (In Russ.)
5. SP 1.3.2322-08 «Bezopasnost raboty s mikroorganizmami III-IV grupp patogennosti (opasnosti) i vzbuditelnykh parazitarnykh bolezney». [SP 1.3.2322-08 Safe handling of microorganisms of pathogenicity groups III-IV and causative agents of parasitical diseases].
6. Fedorova L.S., Yuzbashev V.G., Popov S.A., Puzanov V.A., Sevastyanova E.V., Akimkin V.G., Frolova N.V., Myasnikova E.B., Volchenkov G.V., Pronkov V.A., Nagolkin A.V. *Sistema infektsionnogo kontrolya v protivotuberkuleznykh uchrezhdeniyakh. Rukovodstvo.* [Infection control system in TB units. Guidelines]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2013, 192 p.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
15, Dovatora St., Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Elina V. Sevostyanova

Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Microbiological Department.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Vladimir A. Puzanov

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Microbiological Department.
E-mail: hot.pznv@gmail.com

Grigory V. Volchenkov

Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care,
Chief Doctor.
63, Sudogodskoye Rd,
Vladimir, 600023
Phone: +7 (4922) 32-32-65.
E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Поступила 26.03.2017

Submitted as of 26.03.2017

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ПЛЕВРИТЕ

Н. К. МОЙДУНОВА¹, Г. К. ТУРДУМАМБЕТОВА², А. С. КАДЫРОВ¹

¹Национальный центр фтизиатрии МЗ КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования: изучить ультразвуковые признаки туберкулезного плеврита.

Материалы и методы. Обследованы 147 пациентов с впервые выявленным экссудативным плевритом туберкулезной этиологии и 90 пациентов обоего пола с неспецифической этиологией поражения плевры в возрасте 18-65 лет в амбулаторно-диагностическом отделении Национального центра фтизиатрии Кыргызской Республики. Проведено сравнение эхографических признаков и их выраженности при поражении плевры у больных.

Результаты. Установлено, что при туберкулезном плеврите достоверно чаще фиксируются: фибриновые наложения на листках плевры ($66,7 \pm 3,4\%$); эхогенная взвесь, хлопья фибрина в плевральной жидкости ($86,30 \pm 2,85\%$); толщина плевры более 4 мм ($76,3 \pm 3,2\%$); толщина фибриновых наложений более 4 мм ($75,5 \pm 3,3\%$); толстые фибриновые нити ($80,5 \pm 2,2\%$).

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, ультразвуковая диагностика, эхогенные компоненты

Для цитирования: Мойдунова Н. К., Турдумамбетова Г. К., Кадыров А. С. Эхографические проявления при туберкулезном плеврите // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 24-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-24-26

ULTRASONOGRAPHIC MANIFESTATIONS OF TUBERCULOUS PLEURISY

N. K. MOYDUNOVA¹, G. K. TURDUMAMBETOVA², A. S. KADYROV¹

¹National Phthisiology Center, Bishkek, Kyrgyzstan

²I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

Goal of the study: to investigate ultrasonographic manifestations of tuberculous pleurisy.

Materials and methods. 147 new patients suffering from exudative tuberculous pleurisy were examined as well as 90 patients both male and female suffering from non-specific pleural lesions at age from 18 to 65 years old in the out-patient diagnostic department of National Phthisiology Center, Kyrgyzstan Republic. Ultrasonographic manifestations and their intensity were compared in the patients with pleural lesions.

Results. The following was confidently more often registered in those suffering from tuberculous pleurisy: fibrin deposits on pulmonary pleurae ($66.7 \pm 3.4\%$); echogenic suspension, fibrin flakes in pleural fluid ($86.3 \pm 2.85\%$); thickness of pleura more than 4 mm ($76.3 \pm 3.2\%$); thickness of fibrin deposits more than 4 mm ($75.5 \pm 3.3\%$); thick fibrin fibers ($80.5 \pm 2.2\%$).

Key words: tuberculous pleurisy, ultrasound diagnostics, ultrasonographic components

For citations: Moydunova N.K., Turdumambetova G.K., Kadyrov A.S. Ultrasonographic manifestations of tuberculous pleurisy. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 24-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-24-26

Внелегочным локализациям туберкулеза уделяется недостаточно внимания, хотя эти формы заболевания являются составной частью общей фтизиатрической проблемы, обусловленной единым инфекционным началом, схожестью течения воспалительного процесса и изменения функций гомеостаза [1-3].

Своевременная диагностика и выявление внелегочного туберкулеза – сложная задача врачей первичного уровня здравоохранения. Важную роль, наряду с другими методами диагностики плевритов, играет ультразвуковое исследование (УЗИ) [4], которое имеет ряд достоинств: высокая информативность, неинвазивность, безвредность, широкая доступность [5, 6].

Цель: оценить качественные и количественные показатели ультразвуковой картины при плевритах туберкулезной и неспецифической этиологии.

Материалы и методы

Обследованы 147 пациентов с впервые выявленным экссудативным плевритом туберкулезной эти-

ологии и 90 пациентов с неспецифической этиологией поражения плевры в возрасте 18-65 лет обоего пола в амбулаторно-диагностическом отделении Национального центра фтизиатрии КР. Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии и неспецифического происхождения был у этих пациентов единственным проявлением заболевания.

Для установления диагноза все 147 пациентов обследованы комплексно. Клинико-лабораторное обследование включало: рентгенографию органов грудной клетки (в прямой и боковой проекции), УЗИ плевральной полости, биохимические анализы плевральной жидкости, посевы плевральной жидкости и мокроты на среду Левенштейна – Йенсена, исследование мокроты на ДНК микобактерий туберкулеза, полимеразную цепную реакцию, Xpert-MTB/RIF, лазерно-флуоресцентный метод. У 69 (46,9%) пациентов произведена торакоскопия с взятием биопсийного материала из плевры, из них у 66 (44,8%) был гистологически верифицирован туберкулезный плеврит.

Для сравнения статистической значимости между изучаемыми показателями вычисляли t-критерий Стьюдента. Изменения считали статистически значимыми (достоверными) при $p < 0,05$. Ультразвуковое обследование органов грудной клетки проводили на аппарате Siemens Sonoline G 20, работающем в режиме серой шкалы и реального времени, конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц.

Результаты исследования

Ультразвуковым сканированием у 237 пациентов с плевритом определяли: неоднородность плевральной жидкости за счет эхогенной взвеси, степень выраженности фибриновых, пленчатых наложений на плевре, толщину листков плевры (висцеральный листок), наличие сетевидных (ячеистых) структур фибриновых нитей между листками плевры. Затем на основании уточненных диагнозов этиологии плеврита провели сравнение частоты УЗИ-признаков (табл.).

Из табл. видно, что неоднородная плевральная жидкость определялась в $22,5 \pm 4,4\%$ случаев при неспецифическом процессе, что было достоверно реже, чем при туберкулезном поражении ($p < 0,001$). Плевральные фибринозные наложения также определялись достоверно чаще при специфическом процессе, чем при неспецифическом.

Более чем у половины пациентов с неспецифическим поражением толщина плевры была от 2,0 до 3,9 мм, при туберкулезном процессе у $\frac{2}{3}$ больных зафиксировано утолщение плевры от 4,0 до 6,0 мм и больше.

Толщина фибриновых наложений, регистрируемая при УЗИ, при неспецифическом процессе обычно не превышала 4 мм (65,8%), при специфическом плеврите она была выраженной (от 4 до 8 мм) у 75,5% пациентов. Также при специфическом процессе фибриновые нити были чаще толстыми

Таблица. Сравнительная характеристика
УЗИ-признаков при специфическом и неспецифическом поражении плевры

Table. Comparative description of ultrasound manifestations in specific and non-specific pleural lesions

УЗИ-признаки	Неспецифический плеврит, М ± m (%), n = 90	Туберкулезный плеврит, n = 147	p
Эхогенная взвесь, эхогенные хлопьевидные включения на фоне жидкости	22,5 ± 4,4	86,3 ± 2,8	< 0,001
Фибриновые плевральные наложения	18,8 ± 5,1	66,7 ± 3,4	< 0,001
Толщина плевры 2,0-3,9 мм, 4,0-6,0 мм и более	55,5 ± 3,7 27,5 ± 4,8	24,4 ± 4,3 76,3 ± 3,2	< 0,05 < 0,001
Толщина наложений: до 4,0 мм, 4,1-8,0 и 8,1 мм и более	65,8 ± 3,6 34,4 ± 4,4	22,3 ± 4,7 75,5 ± 3,3	< 0,001 < 0,001
Фибриновые нити: тонкие, средние и толстые	55,6 ± 3,8 24,5 ± 4,9	20,5 ± 5,4 80,5 ± 2,2	< 0,001 < 0,001

(80,5%), тогда как при неспецифическом процессе они были тонкими (55,6%).

Заключение

Один из самых доступных методов диагностики плевритов – УЗИ плевральной полости – не фиксирует патогномоничных проявлений при туберкулезном плеврите. При этом имеются качественные и количественные признаки, более характерные для туберкулезного плеврита в сравнении с неспецифическим: высокая частота эхогенной взвеси, фибриновых наложений, толщина плевры и плевральных наложений более 4 мм, наличие средних и толстых фибриновых нитей. Эти сведения могут быть учтены при комплексной диагностике специфических плевритов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котович Д. С., Скрыгина Е. М., Дюсмикеева М. И., Горенок Д. И. Возможности диагностики экссудативного плеврита туберкулезной этиологии на современном этапе // Материалы межд. науч.-практ. конференции «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – Минск, 2013. – С. 157-161.
2. Лаптев А. Н., Орлова И. В., Голайдо М. М. и др. Плевральные выпоты при заболеваниях легких // Мед. панорама. – 2013. – № 9. – С. 3-5.
3. Левашев Ю. Н., Гарбуз А. Е. Внелегочный туберкулез, проблемы и перспективы // Здравоохр. Северо-Запада. – 2002. – Т. 1. – С. 52-54.
4. Atzori S., Vidili G., Delitala G. Usefulness of ultrasound in the diagnosis of peritoneal tuberculosis // J. Infect. Dev. Ctries. – 2012. – Vol. 15. – № 6 (12). – P. 886-890.
5. Cakir E., Deniz O., Ozcan O. et al. Pleural fluid and serum procalcitonin as diagnostic tools in tuberculous pleurisy // Clin. Biochem. – 2005. – Vol. 38, № 3. – P. 234-238.
6. Karstaedt A. S. Extrapulmonary tuberculosis among adults: experience at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa // S. Afr. Med. J. – 2013. – Vol. 11. – № 104 (1). – P. 22-24.

REFERENCES

1. Kotovich D.S., Skryagina E.M., Dyusmikeeva M.I., Gorenok D.I. Diagnostic opportunities of exudative tuberculous pleurisy at the current stage. *Materialy mezhd. nauch.-prakt. konferentsii Problemy multirezistentnogo tuberkuleza v Belarusi i puti ikh resheniya*. [Materials of the International Scientific Practical Conference on Problems of Multiple Drug Resistant Tuberculosis in Belarus and Ways of Their Solution]. Minsk, 2013, pp. 157-161. (In Russ.)
2. Laptev A.N., Orlova I.V., Golaydo M.M. et al. Pleural effusions in pulmonary diseases. *Med. Panorama*, 2013, no. 9, pp. 3-5. (In Russ.)
3. Levashev Yu.N., Garbuz A.E. Extrapulmonary tuberculosis, problems and perspectives. *Zdravookhr. Severo-Zapada*, 2002, vol. 1, pp. 52-54. (In Russ.)
4. Atzori S., Vidili G., Delitala G. Usefulness of ultrasound in the diagnosis of peritoneal tuberculosis. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2012, vol. 15, no. 6 (12), pp. 886-890.
5. Cakir E., Deniz O., Ozcan O. et al. Pleural fluid and serum procalcitonin as diagnostic tools in tuberculous pleurisy. *Clin. Biochem.* 2005, vol. 38, no. 3, pp. 234-238.
6. Karstaedt A.S. Extrapulmonary tuberculosis among adults: experience at Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 2013, vol. 11, no. 104 (1), pp. 22-24.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,
720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек,
ул. Ахунбаева, д. 91а.

Мойдунова Нестан Кубанычбековна

врач УЗИ-диагност, врач высшей категории,
отделение АДО.
E-mail: nestan07@mail.ru

Кадыров Абдулат Саматович

доктор медицинских наук, директор НЦФ.

Турдумамбетова Гульнур Кенешбековна

Кыргызская государственная медицинская академия
им. Ахунбаева И. К.,
кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой
фтизиатрии.
720020, Кыргызская Республика, г. Бишкек,
ул. Ахунбаева, д. 92.

FOR CORRESPONDENCE:

National Phthisiology Center,
91a, Akhunbaeva St., Bishkek,
Kyrgyzstan Republic, 720020

Nestan K. Moydunova

Ultrasound Diagnostics Doctor, High Level Certificate Physician,
Out-Patient Diagnostic Department.
E-mail: nestan07@mail.ru

Abdulat S. Kadyrov

Doctor of Medical Sciences,
Director of National Phthisiology Center.

Gulnur K. Turdumambetova

I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Phthisiology Department.
92, Akhunbaeva St., Bishkek,
Kyrgyzstan Republic, 720020

Поступила 23.08.2016

Submitted as of 23.08.2016

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА У ЛИЦ С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

Н. А. СТОГОВА

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Россия

Цель исследования: изучение особенностей выявления, диагностики, клинических, морфологических проявлений и эффективности лечения туберкулезного экссудативного плеврита у лиц с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 62 больных туберкулезным экссудативным плевритом, у которых по анамнестическим данным и наркологом установлено наличие алкогольной зависимости. Диагноз туберкулезного плеврита верифицирован в 80,65% случаев.

Полученные результаты. Алкогольная зависимость установлена у 15% больных туберкулезным плевритом. Среди больных с алкогольной зависимостью 47% в возрасте 30 лет и старше не имели своей семьи, 11% проживали в одиночестве, 76% являлись неработающими лицами трудоспособного возраста, 27% имели судимость, 10% не имели постоянного места жительства. Не проходили проверочные флюорографические обследования 2 года и более 27% больных. В 53% случаев плеврит сочетался с туберкулезным поражением легких, в 27% – имелось двустороннее поражение органов дыхания. В 42% случаев установлена деструкция легочной ткани, в 35,5% – выделение микобактерий туберкулеза с мокротой. В материале пункционной биопсии плевры очаги казеозного некроза выявлены в 7,5% случаев, эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы – в 64%, казеозный некроз в гранулемах – в 44%. Установлены низкая приверженность больных к лечению и недостаточная его эффективность.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, туберкулезный плеврит, клиника, диагностика, морфология, результаты лечения

Для цитирования: Стогова Н. А. Клинико-морфологическая характеристика проявлений туберкулезного плеврита у лиц с алкогольной зависимостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 27-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-27-33

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF TUBERCULOUS PLEURISY MANIFESTATIONS IN THOSE WITH ALCOHOL ADDICTION

N. A. STOGOVA

Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Goal of the study: to study specific features of detection, diagnostics, clinical, morphological manifestations and treatment efficiency of tuberculous exudative pleurisy in those with alcohol addiction.

Materials and methods. 62 medical cases of those suffering from exudative tuberculous pleurisy were retrospectively studied, in whom alcohol addiction was diagnosed basing on the patient's history and examination by the substance abuse doctor. Tuberculous pleurisy was verified in 80.65% of cases.

Results: Alcohol addiction was diagnosed in 15% of those suffering from tuberculous pleurisy. Among patients with alcohol addiction 47% were 30 years old and older, and they were single, 11% lived alone, 76% were the unemployed but within employable age, 27% had previous convictions, and 10% were homeless. More than 27% of patients had not have fluorography screening for 2 years and more. In 53% of cases pleurisy was combined with concurrent pulmonary lesions and in 27% of cases respiratory lesions were bilateral. Destruction of lung tissue was observed in 42% of cases, and in 35.5% tuberculosis mycobacteria were found in sputum. Caseous necrosis was found in 7.5% of cases, epithelioid giant-cell granulomas were found in 64% of cases, and caseous necrosis in granulomas was found in 44% of cases when examining the needle biopsy specimens. Poor treatment adherence and low treatment efficiency had been observed among those patients.

Key words: alcohol addiction, tuberculous pleurisy, symptoms, diagnostics, morphology, treatment outcomes

For citations: Stogova N.A. Clinical and morphological characteristics of tuberculous pleurisy manifestations in those with alcohol addiction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 27-33. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-27-33

Проблема взаимного влияния алкоголизма и туберкулеза у человека сохраняет актуальность как в России, так и за рубежом [3, 13, 21, 22]. По данным И. Ф. Копыловой и др. (2016), в последние годы среди умерших от туберкулеза увеличилась доля лиц, злоупотребляющих алкоголем, до 70,3% [12]. В литературе достаточно широко освещены вопросы взаимодействия алкоголизма и туберкулеза легких, установлены высокий риск развития туберкулеза при алкоголизме, более тяжелое их течение, недостаточная эффективность лечения, досрочное прекращение лечения и частый переход в хроническое течение туберкулезного процесса [5, 8, 19, 20].

В очагах туберкулеза, где родители злоупотребляют алкоголем, дети и подростки чаще заболевают туберкулезом [1].

Известно, что среди больных инфильтративным туберкулезом легких алкогольная зависимость (АЗ) регистрируется у 53,3% мужчин и 13,3% женщин [18]. Злоупотребление алкоголем наблюдается у 57,8% больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [17] и у 45,7% – с туберкулезным менингитом у взрослых [4]. Низкий уровень представлений о ценности здоровья у лиц, злоупотребляющих алкоголем, является причиной позднего обращения больного к врачу, что приво-

дит к несвоевременной диагностике туберкулеза легких в виде распространенных и деструктивных форм [9, 11]. Злоупотребление алкоголем является фактором, осложняющим клинические проявления и течение туберкулезного процесса, чаще (до 84,6% случаев) развиваются нежелательные побочные реакции при химиотерапии [10]. Наличие у больных туберкулезом алкогольного поражения печени многократно ускоряет развитие и утяжеляет течение лекарственного гепатита [2]. Морфологической особенностью туберкулеза легких на фоне хронической алкогольной интоксикации является прогрессирующее течение с экссудативно-некротической реакцией и нарушением микроциркуляции [16]. Больные туберкулезом, злоупотребляющие алкоголем, часто уклоняются от лечения, что приводит к формированию лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [6, 7]. Хронический алкоголизм является одной из наиболее частых причин рецидивов туберкулеза органов дыхания [15].

При этом в литературе нет данных о влиянии АЗ на характер клинико-морфологических проявлений и эффективность лечения больных туберкулезным экссудативным плевритом (ТЭП).

Цель исследования: изучение особенностей выявления, диагностики, клинических, морфологических проявлений и эффективности лечения ТЭП у лиц с АЗ.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проведен анализ данных историй болезни 62 больных ТЭП, находившихся на стационарном лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой (ВОКПД) в 2008-2014 гг., у которых по анамнестическим данным и в результате осмотра наркологом установлено наличие АЗ. Среди больных 29 (46,77%) были жителями города, 31 (50,00%) – села и 2 (3,23%) – других регионов России. Мужчин было 59 (95,16%), женщин – 3 (4,84%). В возрасте 20-30 лет было 17, 31-40 лет – 21, 41-50 лет – 14, 51-60 лет – 9 и в возрасте 71 года – 1 больной. Средний возраст больных составил $37,5 \pm 1,4$ года. У 55 (88,71%) больных туберкулез был выявлен впервые, у 7 (11,29%) – являлся рецидивом ранее перенесенного туберкулеза легких. Больным проводили стандартное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование с применением пункционной биопсии париеальной плевры, современных микробиологических и иммунологических методов обследования. Лечение назначали согласно Приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 [14] в стандартных режимах и дозировках лекарственных препаратов с коррекцией режимов химиотерапии в процессе лечения при получении новых данных о ЛУ МБТ. Прово-

дили аспирацию плеврального экссудата 2-3 раза в неделю до полного прекращения экссудации с внутривидеальным введением 10%-ного раствора изониазида (до 10 введений), патогенетическое и физиотерапевтическое лечение. Оценка результатов стационарного этапа лечения дана по срокам нормализации температуры тела, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) периферической крови, длительности плевральной экссудации и выраженности плевральных наложений на рентгенограмме на момент выписки больного из стационара. У больных, выписанных с сохранившейся плевральной экссудацией, прослежена ее динамика по амбулаторным картам диспансерного наблюдения.

Статистическую обработку материала выполняли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты исследования

В течение 2008-2014 гг. в ВОКПД находились на стационарном лечении 415 больных туберкулезным плевритом, среди которых АЗ имели 62 (14,93%) пациента.

Анализ социальных характеристик больных показал, что 29 (46,77%) из них в возрасте 30 лет и старше не имели своей семьи, 7 (11,29%) – проживали в одиночестве, 47 (75,81%) – являлись неработающими лицами трудоспособного возраста, 2 (3,23%) – инвалидами 2-й группы, 17 (27,42%) – имели судимость и 6 (9,68%) – не имели постоянного места жительства. Не проходили повторные флюорографические обследования 2 года и более 17 (27,42%) больных. Заболевание у 59 (95,16%) больных выявлено при обращении к врачу, у 3 (4,84%) – при проверочной флюорографии. Из 59 больных, выявленных при обращении к врачам общей лечебной сети, обратились в течение 1-й нед. заболевания 31 (52,54%), 2-й нед. – 10 (16,95%), 3-й нед. – 4 (6,78%), 4-й нед. – 6 (10,17%) и не обращались к врачу более 28 дней – 8 (13,56%) больных. Большинство больных (72,88%) первоначально лечились в учреждениях общей лечебной сети с ошибочными диагнозами – пневмония или пневмония, осложненная плевритом (34), острая респираторная вирусная инфекция (4), ушиб грудной клетки (3), ишемическая болезнь сердца (2). В связи с этим в течение 1-го мес. заболевания в стационар противотуберкулезного диспансера поступили 42 (67,74%) больных, в течение 2-го мес. – 12 (19,36%), 3-го мес. – 4 (6,45%) и на 4-7-м мес. болезни – 4 (6,45%) больных. Средняя длительность от появления первых признаков болезни до госпитализации в противотуберкулезный диспансер составила $37,11 \pm 5,36$ дня. Таким образом, среди лиц с АЗ часто встречались лица, относящиеся к социальным группам риска по туберкулезу, а именно: одинокие, безработные, бездомные и находившиеся ранее в местах лишения свободы. Среди них нередко встречались лица с отсутствием критического

отношения к своему здоровью и не обследующиеся регулярно методом флюорографии.

Тесный внутрисемейный контакт с больным активным туберкулезом сыном имела 1 (1,61%) больная, эпизодический контакт с родственниками и друзьями, проживающими отдельно, – 3 (4,84%) пациента.

Анализ клинических проявлений ТЭП показал, что острое начало заболевания с повышением температуры тела до 38–39°C отмечено у 28 (45,16%) больных, острое начало с повышением температуры тела выше 39°C – у 6 (9,68%), подострое – у 19 (30,64%) и малосимптомное – у 9 (14,52%) больных. При поступлении в стационар противотуберкулезного диспансера вегетативная симптоматика в виде ночной потливости наблюдалась у 41 (66,13%), снижение массы тела от 2 до 15 кг – у 29 (46,77%) больных. Одышка наблюдалась у 47 (75,81%), боль в грудной клетке на стороне плеврита – у 44 (70,97%), ощущение тяжести в грудной клетке – у 4 (6,45%) больных. Тахикардия с числом сердечных сокращений 90–120 ударов в 1 мин определялась у 28 (45,16%), увеличение печени при пальпации – у 29 (46,77%) больных (табл.).

В анализе периферической крови у больных с АЗ довольно часто наблюдались патологические изменения. Анемия со снижением количества эритроцитов менее $4,2 \times 10^{12}/л$ установлена у 32 (51,61%), лейкоцитоз (более $9,0 \times 10^9/л$) – у 25 (40,32%), относительная лимфопения (менее 20%) – у 26 (41,94%) и значительное повышение СОЭ (более 50 мм/ч) – у 11 (17,74%) больных. Протеинурия как проявление токсико-инфекционной почки наблюдалась у 10 (13,16%) больных. При биохимическом исследовании сыворотки крови у больных с АЗ при поступлении в стационар нередко выявляли признаки нарушения функций печени и поджелудочной железы. Так, установлены повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АлАт) у 13 (20,97%), билирубина – у 1 (1,61%) и амилазы – у 3 (4,84%) больных. Гипопротеинемия ниже 60 г/л определена у 4 (6,45%) больных.

Данные иммунологических исследований с помощью внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л выявили у больных ТЭП с АЗ отрицательные реакции на туберкулин у 5 (8,06%), сомнительные – у 2 (3,23%), положительные – у 50 (80,65%) и гиперергические – у 5 (8,06%) пациентов. Иммунологические исследования с помощью внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным выявили отрицательные реакции у 5 (20,83%), сомнительные – у 1 (4,17%), положительные – у 6 (25,00%) и гиперергические – у 12 (50,00%) из 24 обследованных с помощью этого метода больных.

Данные рентгенологического исследования позволили выявить у больных с АЗ достаточно распространенный характер туберкулезного поражения органов дыхания. Так, туберкулезный плеврит сочетался с туберкулезом легких у 33 (53,23%) боль-

ных, в том числе очаговый туберкулез установлен у 5 (15,15%), инфильтративный – у 25 (75,76%), милиарный – у 1 (3,03%), диссеминированный – у 1 (3,03%) и казеозная пневмония – у 1 (3,03%) больного. Деструкция легочной ткани обнаружена у 14 (42,42%) больных. При этом у больных с АЗ часто наблюдалась двусторонняя локализация туберкулезных изменений (легкие, плевра). Так, двустороннее поражение легких наблюдалось у 9 (14,52%) больных, поражение одного легкого в сочетании с плевритом с противоположной стороны – у 4 (6,45%) и двусторонний экссудативный плеврит – у 4 (6,45%) больных. Двусторонняя локализация туберкулезного процесса выявлена у 17 (27,42%) больных. Установлено, что при инфильтративном туберкулезе у значительной части больных с АЗ изменения в легких локализовались в нижних долях. Так, локализация процесса в верхней доле установлена у 10 больных, в нижней доле – у 9 и одновременно в верхней и нижней долях – у 6 из 25 больных инфильтративным туберкулезом. При инфильтративном туберкулезе нижнедолевая локализация наблюдалась у 15 (60,00%) больных.

Данные микробиологических исследований мокроты выявили среди лиц с АЗ наличие значительной доли больных, представляющих эпидемическую опасность для окружающих. Так, МБТ в мокроте были обнаружены у 22 (35,48%) больных. Еще у 2 больных в мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ с сохраненной чувствительностью к рифампицину (R). Первичная ЛУ МБТ методом посева мокроты установлена у 6 (27,27%) из 22 больных, в том числе к изониазиду (H) – у 1, к стрептомицину (S) – у 2, к H, S – у 1, к R – у 1, к S, R – у 1 больного.

У больных с АЗ наблюдалась интенсивная экссудация жидкости в плевральную полость. Так, при выявлении заболевания локализация верхней границы плеврального выпота на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки на уровне IV ребра установлена у 16 (25,81%) и выше IV ребра у 19 (30,65%) больных.

При первой плевральной пункции в анализе экссудата содержание нейтрофильных гранулоцитов более 50% отмечено у 5 (8,62%) из 58 больных, поступивших с наличием свободного экссудата (у 4 больных экссудат не был получен в связи с организацией плеврального выпота или он был удален в условиях общей лечебной сети и больше не накапливался). МБТ в экссудате методом посева на питательные среды были обнаружены у 11 (18,97%) из 58 больных. Первичная ЛУ МБТ, выделенных из плеврального экссудата, обнаружена у 1 (9,09%) больного с наличием МБТ в экссудате – к S, H, R. При этом в мокроте у данного больного МБТ не выявлены. В соответствии с ЛУ ему был изменен режим химиотерапии. Еще у 4 больных в плевральном экссудате методом ПЦР выявлена ДНК МБТ с чувствительностью к R, в мокроте у этих больных МБТ не обнаружены.

Таблица. Сравнительный анализ клинико-морфологических признаков туберкулезного плеврита у больных 1-й и 2-й групп**Table. Comparative analysis of clinical and morphological signs of tuberculous pleurisy in the patients from Groups 1 and 2**

Признак	Группы больных, число больных (%)		
	1-я (n = 62)	2-я (n = 62)	p
Начало болезни:			
острое начало	40 (64,52%)	36 (58,06%)	> 0,05
повышение температуры тела до 39° С и выше	22 (35,48%)	19 (30,65%)	> 0,05
ночная потливость	41 (66,13%)	35 (56,45%)	> 0,05
потеря массы тела от 2 до 15 кг	29 (46,77%)	25 (40,32%)	> 0,05
Анализ периферической крови:			
содержание лимфоцитов менее 20%	26 (41,94%)	18 (29,03%)	< 0,05
повышение СОЭ более 50 мм/ч	11 (17,74%)	4 (6,45%)	< 0,05
содержание эритроцитов менее $4,2 \times 10^{12}/л$	32 (51,61%)	27 (43,55%)	> 0,05
количество лейкоцитов более $9 \times 10^9/л$	25 (40,32%)	20 (32,26%)	> 0,05
Протеинурия	10 (16,13%)	5 (8,06%)	< 0,05
Биохимия сыворотки крови:			
повышенный уровень АлАт	13 (20,97%)	7 (11,29%)	< 0,05
повышенный уровень билирубина	1 (1,61%)	0	< 0,05
повышенный уровень амилазы	3 (4,84%)	0	< 0,05
Гиперергическая реакция на туберкулин при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л	5 (8,06%)	1 (1,61%)	< 0,05
Гиперергическая реакция на пробу с диаскинтестом	12 (50,00%) из 24 обследованных	7 (30,43%) из 23 обследованных	< 0,05
Сочетание плеврита с туберкулезом легких	33 (53,23%)	22 (35,48%)	< 0,05
Деструкция легочной ткани	14 (42,42%)	4 (18,18%)	< 0,05
Двусторонняя локализация туберкулезных изменений (легкие, плевра)	17 (27,42%)	10 (16,13%)	< 0,05
Наличие МБТ в мокроте	22 (35,48%)	12 (19,35%)	< 0,05
Экстенсивный плеврит (выше 4-го ребра на рентгенограмме)	19 (30,65%)	12 (19,35%)	< 0,05
Наличие казеозного некроза в ЭГКГ материала биопсии плевры	15 (44,12%) из 34	8 (20,00%) из 40	< 0,05
Гнойный плевральный экссудат	5 (8,62%) из 58 больных с наличием экссудата	1 (1,61%) из 62 больных	< 0,05
Неспецифический эндобронхит (по данным бронхоскопии)	35 (81,40%) из 43 обследованных	34 (70,83%) из 48 обследованных	< 0,05
Снижение ЖЕЛ более 50% от должной величины	36 (73,47%)	29 (51,79%)	< 0,05
Диффузные изменения миокарда на электрокардиограмме	13 (20,97%)	6 (9,68%)	< 0,05
Хронический гепатит различной этиологии	28 (45,16%)	8 (12,90%)	< 0,05
Хронический панкреатит	10 (16,13%)	4 (6,45%)	< 0,05
Результаты лечения:			
нормализация температуры тела в течение 1-го мес. лечения	30 (58,82%) из 51 больного	38 (77,55%) из 49 больных	< 0,05
нормализация СОЭ в общем анализе крови к концу 3-го мес. лечения (из числа больных, поступивших с повышенной СОЭ)	17 (29,31%) из 58 больных	34 (61,82%) из 55 больных	< 0,05
прекращение плевральной экссудации на момент выписки из стационара	50 (86,21%) из 58 больных с наличием свободного экссудата	62 (100,0%)	< 0,05
Остаточные плевральные изменения при выписке из стационара:			
отсутствуют или незначительные	8 (12,90%)	32 (51,61%)	< 0,05
умеренные	36 (58,06%)	28 (45,16%)	> 0,05
выраженные	10 (16,13%)	2 (3,23%)	< 0,05
экссудация сохраняется	8 (12,90%)	0	< 0,05

Эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы (ЭГКГ) в материале биопсии плевры выявлены у 34 (64,15%), очаги казеозного некроза в толще плевры – у 4 (7,55%) из 53 больных, обследованных с помощью этого метода. При этом казеозный некроз в ЭГКГ установлен у 15 (44,12%) из 34 боль-

ных с наличием гранулем в материале биопсии плевры.

Диагноз туберкулезного плеврита верифицирован у 50 (80,65%) больных, в том числе только микробиологическими методами – у 13 больных, только гистологическим методом при биопсии плев-

ры – у 15 и сочетанием этих методов – у 22 больных. Из оставшихся 12 больных ТЭП у 6 имелись рентгенологические признаки активного туберкулеза легких.

Анализ данных электрокардиографии показал, что при поступлении в стационар у 13 (20,97%) больных с АЗ определялись диффузные изменения миокарда, у 3 (4,84%) – экстрасистолия, у 6 (9,68%) – гипертрофия правого желудочка, у 3 (4,84%) – гипертрофия левого желудочка сердца. Данные спирографии выявили выраженные нарушения функции внешнего дыхания у больных с АЗ. При поступлении в стационар значение жизненной емкости легких менее 50% от должной величины было установлено у 36 (73,47%) из 49 обследованных больных. При фиброbronхоскопии у больных с АЗ признаки неспецифического эндобронхита выявлены у 35 (81,40%) из 43 больных, обследованных этим методом.

С помощью метода ультразвукового исследования органов брюшной полости при поступлении в стационар увеличение и диффузные изменения печени обнаружены у 15 (46,88%), увеличение селезенки и признаки портальной гипертензии – у 3 (9,38%), диффузные изменения поджелудочной железы – у 8 (25,00%) из 32 обследованных больных.

Анализ наличия и вида сопутствующих заболеваний у больных с АЗ показал довольно частое поражение печени и поджелудочной железы. Так, при поступлении в стационар хронический вирусный гепатит С установлен у 20 (32,26%), криптогенный гепатит неуточненной этиологии – у 1 (1,61%), токсический алкогольный гепатит – у 7 (11,29%), цирроз печени – у 1 (1,61%) больного. Таким образом, хронический гепатит различной этиологии изначально имел место у 28 (45,16%) больных. Хронический панкреатит диагностирован у 10 (16,13%) больных. Хронический гастрит имел место у 10 (16,13%), язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – у 6 (9,68%), гипертоническая болезнь – у 5 (8,06%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 3 (4,84%) больных. Кроме того, у 12 (19,35%) больных имелись такие осложнения алкоголизма, как токсическая энцефалопатия, у 6 (9,68%) – судорожные припадки (эписиндром) и у 10 (16,13%) – алкогольная кардиомиопатия.

Анализ результатов стационарного этапа лечения показал низкий уровень приверженности больных с АЗ к лечению. Больные часто неадекватно относились к своему здоровью, прерывали курс лечения, нарушали больничный режим, продолжали употреблять спиртные напитки. Средняя длительность пребывания всех больных в стационаре составила $102,03 \pm 5,79$ дня. При этом самовольно досрочно ушли из стационара 10 (16,13%) больных, у которых средняя длительность пребывания в стационаре составила $75,30 \pm 16,09$ дня. Выписан за неоднократное пьянство 21 (33,87%) больной.

Средняя длительность пребывания в стационаре составила $75,48 \pm 7,75$ дня. В связи с нарушением режима лечения у больных с АЗ длительно сохранялся синдром интоксикации, нередко наблюдались затяжной период плевральной экссудации и формирование выраженных утолщений плевральных листков. Так, нормализация температуры тела в течение 1-го мес. лечения в противотуберкулезном стационаре произошла лишь у 30 (58,82%) из 51 больного, поступившего в стационар с повышенной температурой. Нормализация СОЭ в общем анализе крови к концу 3-го мес. лечения отмечена у 17 (29,31%), в более поздние сроки – у 4 (6,90%) и не нормализовалась к моменту выписки из стационара – у 37 (63,79%) из 58 больных, поступивших с повышенной СОЭ. Прекращение плевральной экссудации, контролируемое при плевральных пункциях, произошло к концу 1-го мес. лечения у 23 (39,66%), к концу 2-го мес. – у 38 (65,52%), к концу 3-го мес. – у 48 (82,76%) и при выписке из стационара – у 50 (86,21%) из 58 больных, поступивших с наличием экссудата. У 8 больных экссудация значительно уменьшилась, но сохранялась, из них 2 – ушли из стационара самовольно, 4 – выписаны за систематическое пьянство, 1 – по настойчивой просьбе, 1 – переведен в хирургическое отделение для оперативного лечения. Средняя длительность стационарного лечения этих 8 больных составила $61,38 \pm 16,67$ дня. В процессе лечения произошло нагноение плеврального экссудата у 6 (11,32%) из 53 больных с наличием серозного экссудата при поступлении в стационар (при цитологическом исследовании экссудата увеличилось содержание нейтрофильных гранулоцитов до 50-95%). Общее число плевральных пункций зависело от вида плеврального экссудата (серозный или гнойный), длительности экссудации и сроков пребывания больных в стационаре. Среднее число пункций составило $17,98 \pm 1,37$. К моменту выписки больных из стационара плевральные изменения на рентгенограмме в виде утолщения плевры отсутствовали или были незначительными у 8 (12,90%), умеренными – у 36 (58,06%), выраженными – у 10 (16,13%) больных. У 8 (12,90%) больных плевральная экссудация сохранялась, причем у одного из них сформировалась хроническая туберкулезная эмпиема, потребовавшая оперативного лечения, у 7 – экссудация закончилась на амбулаторном этапе лечения.

В процессе лечения в стационаре у 23 (37,10%) больных с АЗ наблюдалось повышение уровня трансаминаз крови, в том числе у 18 больных с нормальным уровнем АлАт при поступлении в стационар и у 5 – нарастание изначально повышенных показателей. Причем повышение исходного уровня АлАт в 3 раза и более по сравнению с нормой отмечено у 5 (8,06%) больных. Назначение гепатотропных средств (карсил, эссливер форте, эссенциале форте Н, ЛИВ-52, гептрал и др.) при повышенных показателях функциональных проб печени способство-

вало улучшению биохимических показателей крови и позволило продолжить прием противотуберкулезных препаратов. Побочные реакции противотуберкулезной терапии в виде боли в эпигастрии, тошноты и рвоты наблюдались у 5 (8,06%) больных, в том числе на изониазид – у 2, на рифампицин – у 2 и на пиперазид – у 1 больного. При этом проводили коррекцию лечения.

Выводы

1. У больных с АЗ, сочетающейся с плевритом, инфильтративный туберкулез легких в 60,0% случаев локализуется в нижней доле, что следует учитывать при дифференциальной диагностике с пневмонией.

2. У больных туберкулезным плевритом и АЗ наблюдается сочетанное туберкулезное поражение легких и плевры в 53,23% случаев, двусторонняя локализация туберкулезного процесса – у 27,42%, деструкция легочной ткани – у 42,42% и выделение МБТ с мокротой – у 35,48% пациентов.

3. При туберкулезном плеврите у больных с АЗ методом пункционной биопсии плевры очаги казеозного некроза в толще плевры выявляются в 7,55%, ЭГКГ – в 64%, казеозный некроз в гранулемах – в 44% случаев.

4. Больные туберкулезным плевритом и АЗ характеризуются низким уровнем приверженности к лечению, сохранением влечения к употреблению спиртных напитков, что снижает эффективность лечебных мероприятий и диктует необходимость одновременной терапии туберкулеза и алкоголизма.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Абилдаев Т. Ш., Бекембаева Г. С., Кастыкпаева Л. З. Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 33-35.
- Баласанянц Г. С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 48-52.
- Баласанянц Г. С. Социальные аспекты туберкулезной инфекции // Социология медицины. – 2013. – № 2 (23). – С. 28-32.
- Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А. Туберкулез мозговых оболочек: диагностика, клиническое течение и реабилитация // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 73-76.
- Батыршина Я. Р., Краснов В. А., Петренко Т. И. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 28-34.
- Батыршина Я. Р., Петренко Т. И. Факторы, ассоциированные с приобретенной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* к фторхинолонам в Новосибирской области // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 26-34.
- Белостоцкий А. В., Касаева Т. Ч., Кузьмина Н. В., Нелидова Н. В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 4-8.
- Богородская Е. М., Смердин С. В., Стерликов С. А. Роль дополнительной социальной помощи больным туберкулезом в повышении медицинской и экономической эффективности лечения // Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: НБЮ-ТЕРРА. – 2011. – Гл. 7. – С. 142-162.
- Браженко Н. А., Браженко О. Н. Коморбидный туберкулез // Туб. органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н. А. Браженко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – Гл. 10.6. – С. 300-307.
- Гельберг И. С., Вольф С. Б., Алексю Е. Н., Шейфер Ю. А., Авласенко В. С. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью у злоупотребляющих алкоголем пациентов – важная проблема современной фтизиатрии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 10-15.
- Дробот Н. Н., Шевченко Н. П., Кондратьева Е. Г., Игошкина А. Я., Чернопласова И. Н. Туберкулез у больных с алкогольной и наркотической аддикцией // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 8. – С. 20-21.
- Копылова И. Ф., Кобелева Г. В., Пьянзова Т. В., Байборонова Т. И. Летальные исходы у больных туберкулезом в динамике за 17 лет в Кемеровской области // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 7. – С. 25-29.

REFERENCES

- Abildaev T.Sh., Bekembaeva G.S., Kastykpaeva L.Z. Main risk factors in foci of drug resistance tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 3, pp. 33-35. (In Russ.)
- Balasanyants G.S. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 8, pp. 48-52. (In Russ.)
- Balasanyants G.S. Social aspects of tuberculous infection. *Sotsiologiya Meditsiny*, 2013, no. 2 (23), pp. 28-32. (In Russ.)
- Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A. Tuberculosis meningitis: diagnostics, clinical course, rehabilitation. *Lecheniye i Profilaktika*, 2015, no. 4 (16), pp. 73-76. (In Russ.)
- Batyrshina Ya.R., Krasnov V.A., Petrenko T.I. Treatment outcomes of multiple and extensive drug resistant tuberculosis and efficiency of surgical resections in the patients with high risk of unfavorable outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 28-34. (In Russ.)
- Batyrshina Ya.R., Petrenko T.I. Factors associated with acquired resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to fluoroquinolones in Novosibirsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 26-34. (In Russ.)
- Belostotskiy A.V., Kasaeva T.Ch., Kuzmina N.V., Nelidova N.V. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 4, pp. 4-8. (In Russ.)
- Bogorodskaya E.M., Smerdin S.V., Sterlikov S.A. Rol dopolnitel'noy sotsialnoy pomoshchi bolnym tuberkulezom v povyshenii meditsinskoy i ekonomicheskoy effektivnosti lecheniya. *Organizatsionnye aspekty lecheniya bolnykh tuberkulezom v sovremennykh sotsialno-ekonomicheskikh usloviyakh*. [Role of additional social support to tuberculosis patients in the enhancement of medical and economic efficiency of treatment. Organizational aspects of tuberculosis patients treatment under current social-economic conditions]. Moscow, NEW TERRA Publ., 2011, Ch. 7, pp. 142-162.
- Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. *Komorbidnyy tuberkulez. Tub. organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey*. [Co-morbid tuberculosis. Respiratory tuberculosis. Doctors' guidelines]. Ed. by N.A. Brazhenko, St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2012, Ch. 10.6, pp. 300-307.
- Gelberg I.S., Volf S.B., Alekso E.N., Sheyfer Yu.A., Avlasenko V.S. Multiple drug resistant tuberculosis in patients addicted to alcohol – a critical issue of the current tuberculosis control. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 11, pp. 10-15. (In Russ.)
- Drobot N.N., Shevchenko N.P., Kondratieva E.G., Igoshkina A.Ya., Chernoplasova I.N. Tuberculosis in the patients with alcohol and drug addiction. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii*, 2012, no. 8, pp. 20-21. (In Russ.)
- Kopylova I.F., Kobeleva G.V., Pyanzova T.V., Bayborodova T.I. Changes in lethal outcomes in tuberculosis cases over 17 years in Kemerovo Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 7, pp. 25-29. (In Russ.)

13. Менделевич В. Д. Проблема коморбидности туберкулеза и алкогольной зависимости: от клинических корреляций к организации интегративной помощи // Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева. – 2015. – Т. XLVII, № 4. – С. 71-78.
14. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
15. Сельцовский П. П., Плиева С. Л., Свистунова А. С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4-10.
16. Суркова Л. К., Дюсмиева М. И., Артюшкевич В. С., Недзведь М. К., Скрыгина Е. М. Туберкулез на фоне хронической алкогольной интоксикации: структура летальности, причины смерти и морфологические особенности // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 10. – С. 38-42.
17. Сухова Е. В. Копинг-стратегии больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и направления психосоциальной коррекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 2. – С. 28-33.
18. Сухова Е. В., Сухов В. М. Особенности семейных отношений у больных инфильтративным туберкулезом легких и рекомендации по лечебному взаимодействию // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 60-68.
19. Филинчук О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.
20. Charlotte Anderson, Sarah R. Anderson, Helen Maguire, Andrew C. Hayward, Alistair Story. Tuberculosis in London: the convergence of clinical and social complexity // *Europ. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – P. 1233-1236.
21. Daxini A. B., Pandey A. C., Vasava L. N. Alcohol abuse: A cause of default in tuberculosis treatment in rajkot // *J. Res. Med. Dental Science.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 182-184.
22. Peltzer K. Conjoint alcohol and tobacco use among tuberculosis patient in public primary healthcare in South Africa // *South Afr. J. Psychol.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 21-26.
13. Mendelevich V.D. Problem of co-morbid tuberculosis and alcohol addiction: from clinical correlations to integral care. *Nevrologichesky Vestnik. Journal Im. V.M. Bekhtereva*, 2015, vol. XLVII, no. 4, pp. 71-78. (In Russ.)
14. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
15. Seltsoskiy P.P., Plieva S.L., Svistunova A.S. Risk factors of early relapses of respiratory tuberculosis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
16. Surkova L.K., Dyusmikeeva M.I., Artyushkevich V.S., Nedzved M.K., Skryagina E.M. Tuberculosis with concurrent chronic alcohol intoxication: structure of mortality, causes of death and specific morphological features. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 38-42. (In Russ.)
17. Sukhova E.V. Coping strategies in those suffering with fibrous cavernous tuberculosis and psycho-social correction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 2, pp. 28-33. (In Russ.)
18. Sukhova E.V., Sukhov V.M. Specific family relations among those suffering from infiltrative pulmonary tuberculosis and recommendations on interaction during treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 2, pp. 60-68. (In Russ.)
19. Filinyuk O.V., Felker I.G., Yanova G.V., Buynova L.N., Kolokolova O.V. Risk factors of chemotherapy failure in multiple drug resistant tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 20-26. (In Russ.)
20. Charlotte Anderson, Sarah R. Anderson, Helen Maguire, Andrew C. Hayward, Alistair Story. Tuberculosis in London: the convergence of clinical and social complexity. *Europ. Respir. J.*, 2016, vol. 48, pp. 1233-1236.
21. Daxini A.B., Pandey A.C., Vasava L.N. Alcohol abuse: A cause of default in tuberculosis treatment in Rajkot. *J. Res. Med. Dental Science*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 182-184.
22. Peltzer K. Conjoint alcohol and tobacco use among tuberculosis patient in public primary healthcare in South Africa. *South Afr. J. Psychol.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 21-26.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»,
 профессор кафедры фтизиатрии.
 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
 E-mail: Stogova.51@mail.ru
 Тел./факс: 8 (473) 237-28-53, 8 (473) 253-00-05.

Поступила 14.06.2016

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya A. Stogova

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko,
 Professor of Tuberculosis Control Department.
 10, Studencheskaya St.,
 Voronezh, 394036
 E-mail: Stogova.51@mail.ru
 Phone/Fax: +7 (473) 237-28-53; +7 (473) 253-00-05.

Submitted as of 14.06.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО ИММОБИЛИЗОВАННОГО ПРОБИОТИКА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

И. В. БЕЛОВА¹, И. В. СОЛОВЬЕВА¹, А. Г. ТОЧИЛИНА¹, С. Ф. БАРБОЛИНА², А. В. ПАВЛУНИН², А. С. ШПРЫКОВ²

¹ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора», г. Нижний Новгород, Россия

²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

Исследование проведено с целью оценки эффективности включения иммобилизованной пробиотической биологически активной добавки к пище «LB-комплекс Л» в диетотерапию при комплексном лечении больных туберкулезом легких. Изучена динамика изменений микробиоценоза толстой кишки у больных туберкулезом легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в двух группах пациентов: получающих только базовую терапию и получающих базовую терапию и иммобилизованный пробиотик «LB-комплекс Л» как добавку к диете. Предложен алгоритм приема пробиотика с учетом фармакодинамики противотуберкулезных препаратов. Показана эффективность использования предложенного алгоритма для профилактики формирования выраженных нарушений микробиоценоза, повышения приверженности пациентов к лечению, снижению частоты, тяжести и длительности побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Ключевые слова: туберкулез легких, микробиоценоз, дисбиоз, иммобилизованный пробиотик

Для цитирования: Белова И. В., Соловьева И. В., Точилина А. Г., Барболина С. Ф., Павлунин А. В., Шпрыков А. С. Эффективность использования нового иммобилизованного пробиотика в комплексе лечения больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 34-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40

EFFICIENCY OF NEW IMMOBILIZED PROBIOTIC AS A PART OF TREATMENT OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

I. V. BELOVA¹, I. V. SOLOVIEVA¹, A. G. TOCHILINA¹, S. F. BARBOLINA², A. V. PAVLUNIN², A. S. SHPRYKOV²

¹I. N. Blokhina Nizhegorodsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhegorodskaya State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

The study was conducted in order to evaluate the efficiency of adding immobilized probiotic biologically active food supplement of LB-Complex L to integral treatment of pulmonary tuberculosis. Changes of colon microorganism community in pulmonary tuberculosis patients including those with multiple drug resistance were studied in two groups of patients: receiving only basic treatment and basic treatment with the immobilized probiotic of LB-Complex L as a food supplement. The algorithm of probiotic intake has been offered with the consideration of pharmacodynamics of anti-tuberculosis drugs. The offered algorithm proved to be effective for prevention of disorders in microorganism community, enhancement of adherence to treatment, reduction of frequency, severity and duration of side effects to anti-tuberculosis drugs.

Key words: pulmonary tuberculosis, microorganism community, dysbiosis, immobilized probiotic

For citations: Belova I.V., Solovieva I.V., Tochilina A.G., Barbolina S.F., Pavlunin A.V., Shprykov A.S. Efficiency of new immobilized probiotic as a part of treatment of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 34-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-34-40

Государственная программа «Развитие здравоохранения Нижегородской области на 2013-2020 гг.», утвержденная постановлением правительства Нижегородской области от 26 апреля 2013 г. № 274, ставит целью снижение заболеваемости туберкулезом к 2020 г. до 27,9 на 100 тыс. населения (в 2015 г. – 41,9 на 100 тыс. населения). Решению этой проблемы препятствуют рост числа заболевших туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) (2013 г. – 29,7 на 100 тыс. населения; 2014 г. – 30,2 на 100 тыс. населения, 2015 г. – 31,4 на 100 тыс. населения), высокая доля больных деструктивным туберкулезом – 56,1%, большое число бактериовыделителей (2013 г. – 28,3 на 100 тыс. населения, 2014 г. – 31,3 на 100 тыс. населения, 2015 г. – 24,3 на 100 тыс. населения) [2].

При наличии МЛУ МБТ в программу лечения туберкулезной инфекции включают не менее пяти противотуберкулезных препаратов (ПТП), интенсивная фаза лечения длится минимум 6 мес., а общий срок терапии данного заболевания составляет от 18 мес. и более [9, 11]. Необходимость временной или постоянной коррекции химиотерапии или прерывания курса лечения из-за возникающего кожно-аллергического синдрома, метаболических нарушений, диспептических расстройств, нейротоксических и гепатотоксических реакций появляется почти у половины больных туберкулезом с МЛУ МБТ [6]. Прерывание курса противотуберкулезной терапии создает предпосылки к развитию широкой лекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis complex*. Досрочное прекращение курса лечения, формирование МЛУ МБТ, а также приверженность пациентов к лечению яв-

ляются наиболее серьезными проблемами в улучшении контроля за туберкулезом. Недостаточная эффективность лечения приводит к высокой стоимости терапии и способствует росту популяции больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Многочисленные исследования предыдущих лет убедительно доказывают эффективность применения разнообразных пробиотиков для снижения частоты побочных реакций при антибиотико- и химиотерапии туберкулеза [14, 15]. Пробиотики в данной ситуации выступают в качестве дополнения лечебного питания, одной из задач которого при туберкулезе является повышение сопротивляемости организма к интоксикации и нормализации обмена веществ [4].

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы: оценка эффективности включения иммобилизованной пробиотической биологически активной добавки к пище (БАД) «LB-комплекс Л» в диетотерапию при комплексном лечении больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 120 пациентов: 26,7% – в возрасте 17-20 лет, 73,3% – в возрасте 21-60 лет; 60% женщин и 40% мужчин. Чаще всего у обследованных больных диагностировали инфильтративный туберкулез легких (58,3%), а также выявляли другие формы легочного туберкулеза: фиброзно-кавернозный туберкулез (13,3%), диссеминированный туберкулез (10%), туберкулему (8,3%), экссудативный плеврит, очаговый туберкулез (по 2,5%), первичный туберкулезный комплекс (1,7%), кавернозный туберкулез легких, казеозную пневмонию (по 0,8%). Двусторонний процесс наблюдался у 46,0% больных, односторонний – у 53%. МБТ выделялись у 83,3% обследованных. Сопутствующие заболевания отмечались в 55% случаев, из которых наиболее часто встречалось поражение желудочно-кишечного тракта – в 31,7% случаев, патология печени и желчевыводящих путей – в 5%, сахарный диабет и заболевания глаз – в 3,3%, бронхиальная астма – в 2,5%, псориаз и гломерулонефрит – в 1,7%, заболевания центральной нервной системы – в 0,8%. У всех пациентов, находящихся под наблюдением, осуществляли диагностику микобактерий туберкулезного комплекса с помощью микроскопического и классического бактериологического методов в соответствии с приказом № 109 (приложения 9-11) [11]. Больные получали специфическую базовую терапию согласно приказу № 109 и в соответствии с результатами теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), а также дополнительную при наличии сопутствующей патологии. В процессе химиотерапии проводили мониторинг побочных реакций на ПТП. Лекар-

ственную устойчивость МБТ к препаратам основного и резервного рядов определяли методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена непрямым методом и жидкой питательной среде с использованием автоматизированной системы Вастес MGIT 960. У всех пациентов двукратно изучено содержание в крови INF- γ , IL-4, IL-8, TNF- α с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» на иммуноферментном анализаторе Stat Fax-2100. Микробный пейзаж просвета толстой кишки больных в процессе проводимого лечения изучен 2-кратно стандартным бактериологическим методом [3]. Идентификацию микроорганизмов до вида осуществляли с использованием MALDI-масс-спектрометрии (масс-спектрометр Autoflex speed Bruker, программа Biotyper). Интерпретацию результатов анализов выполняли с учетом ОСТа 91500.11.0004-2003 [12]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критериев Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса, критический уровень значимости – $p = 0,05$. Проведено анонимное анкетирование (без сбора персональной информации) о влиянии введения «LB-комплекс Л» в алгоритм комплексного лечения больных туберкулезом легких на самочувствие пациентов и уменьшение побочного действия ПТП.

Все пациенты разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести и формам туберкулезного процесса. Группу сравнения составили 54 человека, получавшие на фоне базовой противотуберкулезной терапии вместо пробиотической составляющей плацебо. Основную группу – 66 пациентов, на фоне базовой терапии получавшие новый иммобилизованный жидкий пробиотик IV поколения «LB-комплекс Л» (СГР № RU77.99.88.003.E.000946.01.15 от 26.01.2015 г.). Иммобилизованная форма пробиотика обеспечивает лучшую сохранность пробиотических микроорганизмов при прохождении агрессивной кислой среды желудка, гарантированную доставку бактерий в активном физиологическом состоянии в толстый кишечник за счет образования ими микроколоний на сорбенте, эффективное взаимодействие с пристеночным слоем слизистой кишечника и включение в состав биопленки хозяина сохраненных пробиотических штаммов, очищение кишечника от токсинов, продуктов незавершенного метаболизма, патогенных и условно-патогенных бактерий и аллергенов [5]. Композиция штаммов лакто- и бифидобактерий «LB-комплекс Л» подобрана таким образом, что в пробиотике всегда есть два-три штамма, устойчивых к действию конкретного химиопрепарата, используемого в противотуберкулезной терапии [1]. Цеолиты, выбранные в качестве матрицы для иммобилизации пробиотических штаммов, разрешены к применению в медицинской практике (СГР № KZ.16.01.78.003.E.004706.08.15 от 18.08.2015 г.).

Результаты исследования

До начала лечения у 100 из 120 обследованных пациентов выделялись *Micobacterium tuberculosis complex*. При этом полирезистентность по результатам ТЛЧ установлена в 6% случаев, МЛУ – в 48,0%, широкая лекарственная устойчивость – в 2%, в остальных случаях (44%) лекарственная чувствительность выделенных МБТ была сохранена.

При бактериологическом исследовании в микрофлоре кишечника больных до начала лечения обнаруживали выраженные дисбиотические нарушения II и III степени в 76,6% случаев. Микрофлора характеризовалась снижением количества бифидобактерий: у 23,4% пациентов бифидобактерии не выявлялись, а у 35% обследованных бифидобактерии обнаруживались в количествах менее 10^8 КОЕ/мл (ниже физиологической нормы). Лактобактерии отсутствовали у 16,7%, у 31,7% определялись в количествах ниже 10^7 КОЕ/мл. Бактероиды обнаруживались у 85% пациентов и только у 51,6% в пределах нормальных значений – 10^7 - 10^9 КОЕ/мл; *E. coli* выделялись у 78,3% больных, у 53,3% в количестве 10^6 - 10^8 КОЕ/мл. Следует отметить, что до лечения отмечалось увеличение частоты выделения условно-патогенных микроорганизмов в значимых количествах ($\geq 10^5$ КОЕ/мл). Так, коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) в значимых количествах выделялись у 26,6% обследованных, дрожжеподобные грибы рода *Candida* – у 31,6% в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл (из них

половина – *C. albicans*), неферментирующие грам-отрицательные микроорганизмы (НГОВ), в том числе *Pseudomonas spp.* – у 18,3%, *Corynebacterium spp.* – у 11,6%, *Klebsiella spp.* – у 6,6%, *Enterobacter spp.* определялись у 3,3% пациентов. Ассоциации из 2 условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) обнаруживались у 31,6% пациентов, из 3 УПМ – у 25%, из 4 и более микроорганизмов – у 33,3% обследованных.

Состояние микробиоценоза у больных туберкулезом с МЛУ МБТ (54 пациента) практически не отличалось от общей выборки: до лечения нормальную микрофлору обнаруживали у 11,1%, дисбиотические нарушения I степени – у 11,1%, II степени – у 41%, III степени – у 37% обследованных. Видовое разнообразие выделяемых микроорганизмов и частота их обнаружения также не имели достоверных отличий от общегрупповых показателей. В отличие от общей выборки в данной группе ассоциации из 4 видов микроорганизмов и более обнаруживались в 11,1% случаев, т. е. чаще в 1,7 раза.

В результате предварительного изучения антибиотикорезистентности лакто- и бифидобактерий, входящих в состав БАД к пище «ЛВ-комплекс Л», и устойчивости их к ПТП, а также с учетом фармакокинетики последних (табл. 1) предложен алгоритм приема пробиотиков.

Таким образом, с учетом графика приема препаратов базовой терапии в течение дня пробиотик «ЛВ-комплекс Л» назначали на ночь с кефиром, йогуртом, компотом, киселем.

Таблица 1. Алгоритм приема пробиотика «ЛВ-комплекс Л» на фоне противотуберкулезной терапии

Table 1. Algorithm of intake for the probiotic of LB-Complex L during treatment of tuberculosis

Наименование препарата	K, мкг/мл	МИК _{МБТ} , мкг/мл	МИК _{Лb/Bif} , мкг/мл	T _{1/2} , ч	Время приема пробиотика
Изониазид	0,3-3,0	0,015-0,030	1	3,0-5,0	В любое время
Этамбутол	2,0-5,0	1,0-5,0	10	3,0-4,0	В любое время
Этионамид	5,0-10,0	0,6-3,2	30	2,0-3,0	В любое время
Рифампицин	16,3	0,1-1,0	0,13-33,30	6,1	В обед или на ночь
Стрептомицин	25,0-50,0	1	0,52-10,00	2,0-4,0	Утром или на ночь
Канамицин	20	1,25-2,00	0,47-30,00	2	Через 4 ч после приема АБ
Пиразинамид	28,0-50,0	16,0-50,0	10,0-30,0	9,0-12,0	Утром или на ночь
Амикацин	12,0-21,0	2,0-4,0	64,0-128,0	2,0-3,0	В любое время
Левофлоксацин	5,2	1,25-5,00	128	6,0-8,0	В любое время
Моксифлоксацин	3,1	0,125-0,500	128	12	В любое время
Протионамид	4,5	0,6-3,2	10,0-25,0	2,0-3,0	В любое время
Напреомицин	20,0-47,0	1,25-2,50	64,0-128,0	4,0-6,0	В любое время
Циклосерин	24	3,0-25,0	10,0-30,0	10	Утром или на ночь
Теризидон	6,5	1,0-4,0	2,5-5,0	24	Утром или на ночь
Парааминосалициловая кислота	75	0,5	128	6,0-11,5	В любое время
Линезолид	15,1-21,0	32	16,0-32,0	5,0-7,0	Утром или на ночь
Амоксициллина клавуланат	32,3-105,4	10	0,12-25,0	0,9-1,7	Утром или на ночь
Кларитромицин	5,16-9,40	0,06-4,00	2,5-300,0	5,4-7,9	В любое время
Спарфлоксацин	1,3	1,25-2,50	64	17,6	В любое время

Примечание: K – максимальная концентрация в плазме крови; МИК_{МБТ} – минимальная ингибирующая концентрация для МБТ; МИК_{Лb/Bif} – минимальная ингибирующая концентрация для пробиотических штаммов; T_{1/2} – период полувыведения антибиотиков, ПТП

После курсового лечения в течение 50 дней в группе сравнения обнаружено ухудшение состояния микробиоценоза толстой кишки: нормальная микрофлора не сохранилась ни у одного из 26% пациентов, дисбиоз I степени перешел во II и III – у 7,3% больных. В результате дисбиоз II степени диагностирован у 38,4% пациентов, III степени – у 58%.

У 65,4% пациентов отмечено резкое снижение количества облигатных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта – бифидо- и лактобактерий, которые определялись в количествах ниже 10^7 - 10^8 КОЕ/мл, вплоть до полного их исчезновения. *Bacteroides spp.* выделялись только у 30,7% обследованных.

Несмотря на резкое угнетение облигатной микрофлоры, снизилась и частота выделения в значимых количествах УПМ семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* и НГОБ, уменьшилась частота выделения ассоциаций из 3 видов микроорганизмов на 7,8%, из 4 видов – на 2,8%, увеличилась частота выделения ассоциаций из 2 видов на 3,6%. Частота выделения грибов рода *Candida* в группе сравнения после лечения увеличилась на 10,7%. В группе больных туберкулезом с МЛУ МБТ после курса противотуберкулезной терапии УПМ в значимых количествах обнаруживали только в ассоциациях из двух видов у 25% пациентов. Угнетение облигатных представителей нормальной микрофлоры и условно-патогенных микроорганизмов можно объяснить длительным массивным применением этиотропной химиотерапии.

В основной группе к концу лечения количественный и видовой состав микрофлоры ЖКТ восстановился до нормальных значений у 60,6% пациентов, у 33,3% НГОБ состав микрофлоры улучшился ($p = 0,05$) (рис.). Содержание лакто- и бифидобактерий в микробиоценозе толстой кишки в пределах нормальных показателей (10^7 - 10^{10} КОЕ/мл) отмечено у 100% пациентов. Вместе с тем частота выделения облигатных представителей нормальной микрофлоры *E. coli* в количестве 10^7 - 10^8 КОЕ/мл снизилась до 39,3%.

Также произошло снижение видовой представленности и частоты выделения УПМ. Так, частота выделения КОС в значимых количествах снизилась с 26,6 до 6,0%. В составе микрофлоры отсутствовали микроорганизмы родов *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. После курса лечения в основной группе *C. albicans* выделялась в 11,5% случаев (тогда как в группе сравнения частота выделения *C. albicans* увеличилась до 27,2%). Ассоциации из 4 видов микроорганизмов и более не выявлялись, из 3 видов обнаруживались в 22,7% случаев. Частота выделения ассоциаций из двух видов УПМ снизилась с 31,6 до 24,2%. У больных туберкулезом с МЛУ МБТ в основной группе, так же как и в группе сравнения, после лечения в 22% случаев обнаруживались ассоциации из 2 видов УПМ в зна-

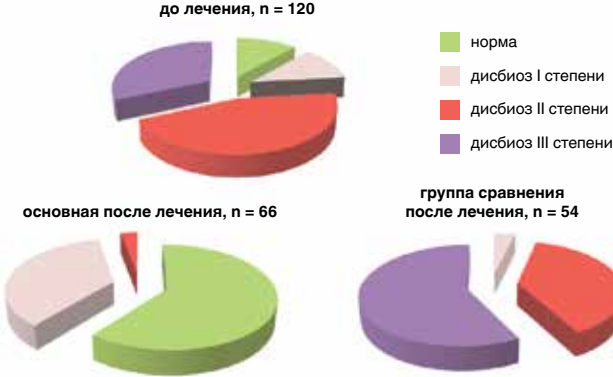


Рис. Характеристика микрофлоры толстого кишечника у пациентов до лечения ($n = 120$) и после лечения основной группы ($n = 66$) и группы сравнения ($n = 54$)

Fig. Description of colon microorganism population in the patients before treatment ($n=120$) and after treatment of the main group ($n=66$) and comparison group ($n=54$)

чимых количествах, но на фоне восстановившейся бифидо- и лактофлоры.

В результате изучения иммунологических показателей отмечено, что уровень лимфокина Th2-типа (IL-4) в крови находился в пределах физиологической нормы и не различался в исследуемых группах пациентов на протяжении всего периода лечения (табл. 2). Поскольку IL-4 задействован в регуляции активности гуморального звена адаптивного иммунитета (регуляция функций В-лимфоцитов, синтез антител) и обладает противовоспалительной активностью [10, 13], данный факт расценили как положительное стабилизирующее влияние медикаментозной терапии, которую планомерно получали все больные. В пользу нашей гипотезы свидетельствовало и то, что другой цитокин – TNF- α , концентрация которого в сыворотке крови резко увеличивается при критических состояниях у человека [10, 13], также был в норме у всех пациентов за все время исследования (табл. 2.).

Таблица 2. Уровень сывороточных цитокинов в сравниваемых группах больных туберкулезом до и после лечения ($M \pm m$)

Table 2. Level of serum cytokines in the compared groups of tuberculosis patients before and after treatment ($M \pm m$)

Цито- кины/ нормаль- ные значе- ния в сыво- ротке крови	Группа сравнения		Основная группа	
	до лечения (пг/мл)	после лечения, через 50 дней (пг/мл)	до лечения (пг/мл)	после лечения, через 50 дней (пг/мл)
IL-4/0-4 пг/мл	2,01 $\pm$ 0,09	2,01 $\pm$ 0,10	2,22 $\pm$ 0,09	2,18 $\pm$ 0,07
TNF- α /0-6 пг/мл	3,90 $\pm$ 0,25	3,80 $\pm$ 0,17	3,13 $\pm$ 0,17	3,15 $\pm$ 0,09
INF- γ /0-15 пг/мл	15,72 $\pm$ 0,45	15,20 $\pm$ 0,57	15,19 $\pm$ 0,58	15,16 $\pm$ 0,59
IL-8/0-10 пг/мл	16,20 $\pm$ 6,15	14,42 $\pm$ 6,27	15,56 $\pm$ 7,90	10,65 $\pm$ 4,31

В то же время обнаружено повышение уровня лимфокина Th1-типа (INF- γ) более чем у половины пациентов. На всем протяжении исследований также наблюдались колебания уровня сывороточного INF- γ как в большую, так и в меньшую сторону, что свидетельствовало о постоянной активации и нестабильности гиперсенситилизованных Т-лимфоцитов (прежде всего Th1) при гиперчувствительности замедленного типа, характерной для туберкулеза [7, 8]. Прием пробиотиков не имел однозначного влияния на динамику синтеза лимфоцитарного интерферона: колебания уровня INF- γ в большей степени носили индивидуальный характер и не коррелировали с клинической формой заболевания.

О наличии воспалительного процесса также свидетельствовал повышенный уровень IL-8 у части пациентов в группе сравнения и в основной группе, который в среднем составлял $16,20 \pm 7,15$ и $15,56 \pm 8,3$ пг/мл соответственно. При этом выраженность воспалительного процесса была различна и отражала индивидуальные особенности течения болезни. Тем не менее замечено, что в основной группе пациентов после курса приема препарата «LB-комплекс Л», в отличие от группы сравнения, наметилась тенденция к снижению уровня сывороточного IL-8: с $15,58 \pm 8,90$ до $10,65 \pm 6,31$ пг/мл (табл. 2).

Известно, что IL-8 обладает провоспалительной активностью и является хемоаттрактантом, стимулируя трансмиграцию и хемотаксис прежде всего фагоцитов-нейтрофилов и макрофагов [10, 13]. В связи с этим можно предположить, что данные клеточные эффекторы врожденного (неспецифического) иммунитета будут достаточно быстро реагировать на процессы, связанные с присутствием и метаболической активностью пробиотических лакто- и бифидобактерий – представителей нормальной микробиоты человека.

В процессе мониторинга побочных реакций на ПТП выявлено, что количество токсических побочных реакций в виде токсического лекарственного гепатита в основной группе на 25% меньше, чем в группе сравнения. Частота возникновения аллергических реакций в основной группе на фоне

лечения была на 6,3% ниже, чем в группе сравнения. Средняя продолжительность аллергических проявлений в основной группе составила 14 ± 3 против 21 ± 3 дня в группе сравнения. В основной группе отсутствовали случаи токсидермии и аллергического дерматита, тогда как в группе сравнения у 3,7% пациентов были отмечены токсикодермические реакции, а у 7,4% – аллергический дерматит тяжелого течения. В совокупности отмечается снижение числа побочных реакций в основной группе в 1,4 раза ($p = 0,05$).

При анализе анкет выявлено, что улучшение самочувствия в виде уменьшения симптомов интоксикации на 30-е сут от начала комплексного лечения отметили 64% пациентов в основной группе (получавшие пробиотик) и 49% пациентов в группе сравнения (получавшие плацебо). К окончанию курса лечения улучшение общего состояния отметили 84% пациентов в основной группе и 61% – в группе сравнения. Больные обеих групп отметили удобство однократного приема пробиотика и жидкую форму БАДа.

Достоверное снижение количества побочных реакций и более раннее купирование интоксикационного синдрома у пациентов основной группы повысили их приверженность к лечению и уменьшили длительность пребывания больного в стационаре в среднем на 23,5% ($p = 0,05$).

Заключение

Введение нового иммобилизованного пробиотика в диетотерапию по предложенному алгоритму обеспечивает не только положительную динамику микробиологических показателей, но и снижение симптомов интоксикации в 1,4 раза и длительности пребывания больного в стационаре на 23,5%. Анализ иммунологических показателей указывает на то, что предложенный комплекс мероприятий в целом оказывает положительное влияние на стабилизацию воспалительного процесса, в определенной степени обеспечивает усиление противовоспалительного эффекта проводимой комплексной противотуберкулезной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белова И. В., Точилина А. Г., Соловьева И. В., Новикова Н. А., Ефимов Е. И., Иванова Т. П., Жирнов В. А. Использование цеолитов в составе иммобилизованных мультипробиотиков // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 74-77.
- Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2015 г. / Под рук. Петрова Е. Ю., Осиповой Т. В., 2015 -http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2015.pdf.
- Диагностика и биокоррекция нарушений антиинфекционного гомеостаза в системе «мать – дитя»: Книга для практического врача / Под ред. Е. И. Ефимова, К. Я. Соколовой. – Н. Новгород: НГМА, 2004. – 376 с.
- Диетология: руководство. 3-е изд. / Под ред. А. Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2008. – 1024 с.
- Захарова И. Н., Мазанкова Л. Н., Дмитриева Ю. А. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 113-117.
- Колпакова Т. А., Татаринова А. А., Мальцев А. В., Ситникова А. В., Федоров М. А., Куделя Н. В. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара // Медицина и образование Сибири. – 2015 г. – № 3. –http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736.
- Кошечкин В. А., Иванова З. А. Туберкулез. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
- Маянский А. Н. Патогенетическая микробиология: руководство. – Н. Новгород: НГМА, 2006. – 520 с.
- Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: утв. Приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951. – М., 2014. – 47 с.
- Москалёв А. В., Сбойчаков В. В., Рудой А. С. Общая иммунология с основами клинической иммунологии: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.
- О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ: Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 – М., 2003. – 347 с.
- Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: Приказ МЗ РФ № 231. – М., 2003. – 112 с.
- Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-23.
- Соловьева И. В., Соколова К. Я., Белова И. В., Репина Н. Б., Иванова Т. П., Точилина А. Г. Туберкулезная инфекция у детей: дополнение алгоритма лечения новым пробиотиком // Медицинский альманах. – 2009. – № 2 (7). – С. 56-58.
- Юсубова А. Н., Стаханов В. А., Киселевич О. К., Богданова Е. В., Балашова Н. А. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии // Туб. и болезни легких. – 2010. – № 8, С. 26-28.
- Belova I.V., Tochilina A.G., Solovieva I.V., Novikova N.A., Efimov E.I., Ivanova T.P., Zhirnov V.A. Using zeoliths as a part of immobilized multi-probiotics. *Meditsinskiy Almanakh*, 2014, no. 2 (32), pp. 74-77. (In Russ.)
- Gosudarstvenny doklad o sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Nizhegorodskoy oblasti v 2015 g.* [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in Nizhegorodskaya Region in 2015]. Headed by Petrov E.Yu., Osipova T.V., 2015, http://www.52.rospotrebnadzor.ru/sites/default/files/52_gd_2015.pdf.
- Diagnostika i biokorreksiya narusheniy antiinfektsionnogo gomeostaza v sisteme «mat – ditya»: Kniga dlya prakticheskogo vracha.* [Diagnostics and bio-correction of disorders in anti-infection physiologic equilibration in mother - child system. Book for practicing doctor]. Ed. by E.I. Efimov, K.Ya. Sokolova, N. Novgorod, NGMA Publ., 2004, 376 p.
- Dietologiya: rukovodstvo.* [Dietology. Guidelines]. 2nd ed., Ed. by A.Yu. Baranovsky, St. Petersburg, Piter Publ., 2008, 1024 p.
- Zakharova I.N., Mazankova L.N., Dmitrieva Yu.A. Modern probiotics for management of intestinal microorganism community in children. *Voprosy Sovremennoy Peditrii*, 2009, vol. 8, no. 2, pp. 113-117. (In Russ.)
- Kolpakova T.A., Tatarinova A.A., Maltsev A.V., Sitnikova A.V., Fedorov M.A., Kudelya N.V. Medical and social characteristics and treatment adherence in multiple drug resistant tuberculosis patients treated on in-patient basis. *Meditsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2015, no. 3. http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1736. (In Russ.)
- Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. *Tuberkulez*. [Tuberculosis]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 304 p.
- Mayansky A.N. *Patogeneticheskaya mikrobiologiya: rukovodstvo*. [Pathogenetic microbiology: guidelines]. N. Novgorod, NGMA Publ., 2006, 520 p.
- Metodicheskie rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: utv. Prikazom MZ RF ot 29.12.2014 g. № 951.* [Clinical recommendations on improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014]. Moscow, 2014, 47 p.
- Moskalyov A.V., Sboychakov V.V., Rudoy A.S. *Obschaya immunologiya s osnovami klinicheskoy immunologii: uchebnoe posobie*. [General immunology with basic clinical immunology: handbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015, 352 p.
- Edict no. 109 by On Tuberculosis Control Activities Improvement in the Russian Federation by Russian Ministry of Health as of 21.03.2003 347 p. (In Russ.)
- Application standard OST 91500.11.0004-2003. Protocol for patients management. Intestinal dysbacteriosis. Edict no. 231 by the Russian Ministry of Health. Moscow, 2003, 112 p. (In Russ.)
- Simbirtsev A.S. Cytokines: classification and biological functions. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2004, vol. 3, no. 2, pp. 16-23. (In Russ.)
- Solovieva I.V., Sokolova K.Ya., Belova I.V., Repina N.B., Ivanova T.P., Tochilina A.G. Tuberculous infection in children: supplement to algorithm of treatment with a new probiotic. *Meditsinskiy Almanakh*, 2009, no. 2 (7), pp. 56-58. (In Russ.)
- Yusubova A.N., Stakhanov V.A., Kiselevich O.K., Bogdanova E.V., Balashova N.A. Management of intestinal dysbacteriosis in children suffering from tuberculosis of tender and pre-school age during integral treatment of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 8, pp. 26-28. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной Роспотребнадзора»,
603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71.
Тел./факс: 8 (831) 432-81-86, 8 (831) 432-87-93.
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Белова Ирина Викторовна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории микробиома человека
и средств его коррекции.

Соловьева Ирина Владленовна

доктор биологических наук, заведующая лабораторией
микробиома человека и средств его коррекции.

Точилина Анна Георгиевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории микробиома человека и средств
его коррекции.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская
академия» Росздрава,
603093, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.

Барболина Светлана Федоровна

ассистент кафедры фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-87-03.
E-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru

Павлушин Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.
E-mail: pavluninav@yandex.ru

Шпрыков Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии им. И. С. Николаева.
Тел.: 8 (831) 432-85-92.
E-mail: olgachpr@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

I.N. Blokhina Nizhegorodsky Research Institute
of Epidemiology and Microbiology,
71, Malaya Yamskaya St.,
Nizhny Novgorod, 603950
Phone/Fax: +7 (831) 432-81-86; +7 (831) 432-87-93.
E-mail: lab-lb@yandex.ru

Irina V. Belova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher
of Laboratory of Human Microbiome and Means
for Its Management

Irina V. Solovieva

Doctor of Biological Sciences, Head of Laboratory of Human
Microbiome and Means for Its Management

Anna G. Tochilina

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
of Laboratory of Human Microbiome and Means
for Its Management

Nizhegorodskaya State Medical Academy,
198, Rodionva St.,
Nizhny Novgorod, 603093

Svetlana F. Barbolina

Assistant of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-87-03.
E-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru

Aleksander V. Pavlunin

Doctor of Medical Sciences,
Head of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-85-92.
E-mail: pavluninav@yandex.ru

Aleksandr S. Shprykov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of I.S. Nikolaev Phthysiology Department.
Phone: +7 (831) 432-85-92.
E-mail: olgachpr@mail.ru

Поступила 02.02.2017

Submitted as of 02.02.2017

ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Л. В. ПАНОВА, Е. С. ОВСЯНКИНА, С. С. САДОВНИКОВА, А. Ю. ХИТЕВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Предложены критерии, определяющие длительность химиотерапии после хирургического лечения в течение 3 или 6 мес.: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; обнаружение роста микобактерий туберкулезного комплекса в операционном материале; течение туберкулезного процесса после операции; переносимость химиотерапии и степень выраженности остаточных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах. С учетом предложенных критериев химиотерапия была назначена 19 (63,3%) из 30 больных. У 9 (30,0%) больных химиотерапия имела большую длительность – от 9 до 18 мес. в связи с проведением экстренных или этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразным течением туберкулезного процесса. У 2 (6,7%) больных химиотерапия не проводилась в связи с развитием токсического панкреатита и лекарственной анемии.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, хирургическое лечение, химиотерапия

Для цитирования: Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Садовникова С. С., Хитева А. Ю. Химиотерапия у больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков после хирургического вмешательства // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 41-45. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-41-45

POST-OPERATIVE CHEMOTHERAPY OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN THE OLDER CHILDREN AND ADOLESCENTS

L. V. PANOVA, E. S. OVSYANKINA, S. S. SADOVNIKOVA, A. YU. KHITEVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article offers criteria defining the duration of post-operative chemotherapy for 3 or 6 months: volume of surgical intervention; degree of inflammation intensity as per data of histopathological examination; detection of growth of mycobacteria of tuberculosis complex in surgical specimens; course of the disease after surgery; chemotherapy tolerance and degree of intensity of remaining changes in the lungs and chest lymph nodes. Basing on the offered criteria, chemotherapy was prescribed to 19 (63.3%) out of 30 patients. Chemotherapy was longer in 9 (30.0%) patients – from 9 to 18 months due to emergency or staging surgery (surgery on two lungs, postponed thoracoplasty) and undulant course of tuberculosis. 2 (6.7%) patients had no chemotherapy due to development of toxic pancreatitis and drug-induced anemia.

Key words: tuberculosis, children, adolescents, surgery, chemotherapy

For citations: Panova L.V., Ovsyankina E.S., Sadovnikova S.S., Khiteva A.Yu. Post-operative chemotherapy of respiratory tuberculosis in the older children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 41-45. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-41-45

В отечественной литературе нет работ, обосновывающих длительность химиотерапии после хирургического вмешательства у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Решение этой проблемы является актуальным, так как дифференцированный подход к определению сроков лечения после операции, с одной стороны, позволит уменьшить риск рецидива заболевания, с другой – избежать необоснованно длительной химиотерапии.

Цель исследования: обосновать длительность проведения химиотерапии после хирургического вмешательства при туберкулезе органов дыхания у детей и подростков.

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование в 2013-2015 гг. В исследование включено 30 больных в возрасте от 13 до 17 лет после хирургического лечения, проведенного на разных этапах химиотерапии. Из 30 больных 10 – впервые выяв-

ленные, 20 – поступили на повторное лечение из различных регионов РФ. Структура клинических форм на момент операции в зависимости от группы больных представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у впервые выявленных больных диагностированы: туберкулемы – 8 чел., острая эмпиема – 1 чел., осумкованный плеврит – 1 чел. У больных, поступивших на повторное лечение: фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ) – 8 чел., туберкулемы – 5 чел., эмпиема – 3 чел., цирротический туберкулез (ЦТ) – 2 чел., кавернозный туберкулез – 1 чел., туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 1 чел.

При характеристике процесса учитывали объем поражения легочной ткани: 1-2 сегмента – ограниченные процессы, более 2 сегментов одного легкого или двустороннее поражение независимо от объема патологических изменений – распространенные процессы.

Все больные после хирургического вмешательства находились под наблюдением хирурга

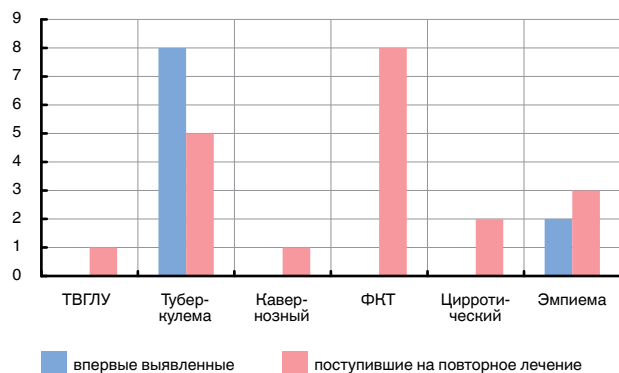


Рис. 1. Структура клинических форм туберкулеза на момент проведения операции у впервые выявленных больных и больных, поступивших на повторное лечение

Fig. 1. Structure of clinical forms of tuberculosis at the moment of surgery in new patients and patients undergoing repeated treatment

и педиатра. Проводили клинические исследования, мониторинг осложнений и переносимости химиотерапии. Выполняли микробиологическое исследование диагностического материала (мокрота, смыв с ротоглотки, операционный материал) на микобактерии туберкулеза (МБТ), тесты на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) МБТ молекулярно-генетическими и культуральными методами, патогистологическое исследование операционного материала с целью определения активности туберкулезного процесса, рентгенологическое обследование (компьютерная томография органов грудной клетки).

Остаточные посттуберкулезные изменения в органах дыхания у детей и подростков после хирургического лечения определяли: как незначительные – единичные кальцинаты в лимфатических узлах и легких, фиброз в пределах одного сегмента; умеренно выраженные – мелкие кальцинаты в нескольких группах лимфатических узлов, группа плотных и кальцинированных очагов в легких, фиброз в пределах доли или 1-2 сегментов в обоих легких. К выраженным остаточным изменениям относили массивную кальцинацию в нескольких группах внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), очаги в легких, пневмосклероз в 2-3 долях или в 1 доле с наличием бронхоэктазов [приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003].

Химиотерапию после хирургического вмешательства в течение 3 мес. назначали при сочетании следующих критериев:

1. Объем резекции не более 2 сегментов.
2. Отсутствие признаков активности, легкая или умеренная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.
3. Отсутствие роста микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) из операционного материала.

4. Отсутствие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Отсутствие неустраняемых побочных реакций на химиотерапию.

6. Отсутствие или незначительные остаточные изменения в легких и/или ВГЛУ.

Химиотерапию после хирургического вмешательства в течение 6 мес. назначали при наличии первого критерия в сочетании как минимум еще с двумя из представленных критериев:

1. Объем оперативного вмешательства более 2 сегментов; комбинированные резекции; удаление ВГЛУ; плеврэктомию.

2. Умеренная или выраженная активность воспалительного процесса по данным патогистологического исследования операционного материала.

3. Выявление роста МБТК из операционного материала.

4. Развитие осложнений в послеоперационном периоде.

5. Развитие побочных реакций на химиотерапию.

6. Незначительные или умеренно выраженные остаточные изменения в легких или ВГЛУ.

В случаях проведения экстренных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразного течения туберкулезного процесса длительность химиотерапии после хирургического лечения определяли индивидуально для каждого больного.

Результаты исследования

Химиотерапия после оперативного вмешательства имела различную длительность (рис. 2) и зависела от объема оперативного вмешательства, степени активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования, обнаружения МБТ в операционном материале, а также клинической, лабораторной и рентгенологической динамики туберкулезного процесса после операции,

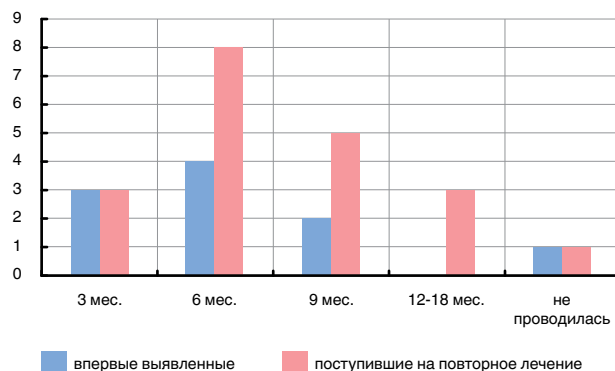


Рис. 2. Длительность химиотерапии после хирургического лечения у впервые выявленных больных и больных, поступивших на повторное лечение

Fig. 2. Duration of chemotherapy after surgical treatment in new patients and patients undergoing repeated treatment

переносимости химиотерапии, сохранения посттуберкулезных изменений в легких и/или ВГЛУ.

У 6 (20,0%) из 30 пациентов длительность химиотерапии после операции составила 3 мес. В 5 случаях операции проведены по поводу туберкулем, в 1 случае – по поводу ФКТ. Во всех случаях объем хирургического вмешательства составил 2 сегмента. При патогистологическом исследовании операционного материала легкая активность воспалительного процесса определена в 3 случаях, умеренная – также в 3 случаях. При микробиологическом исследовании операционного материала: кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 1 случае; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в 5 случаях (в 2 – определена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), в 2 – чувствительность сохранена, в 1 – ДНК недостаточно для проведения ТЛЧ); в системе Bactec-960 во всех случаях рост МБТК не выявлен. Следует отметить совпадение результатов ТЛЧ у всех больных с МЛУ МБТ, полученных до лечения из мокроты и из операционного материала. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. Химиотерапия после операции была назначена с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. В 2 случаях химиотерапию проводили по фазе продолжения IV режима, в 4 случаях – по индивидуальным режимам (схема состояла из 3 препаратов). При выписке из отделения: в 3 случаях остаточных изменений в легких не определялось, еще в 3 случаях сохранились единичные плотные очаги в 1-2 сегментах легких.

У 13 (43,3%) пациентов длительность химиотерапии после операции составила 6 мес. В 5 случаях операции проведены по поводу туберкулем, в 3 случаях – по поводу ФКТ, в 2 случаях – эмпиемы, по 1 случаю – кавернозный, ЦТ и ТВГЛУ. У 3 пациентов объем хирургического вмешательства составил 2 сегмента (у 2 – в сочетании с частичной плеврэктомией, в 1 – в сочетании с удалением ВГЛУ). Комбинированные резекции проведены в 6 случаях, лобэктомия – 1, плеврэктомия – 2, удаление крупных кальцинатов во ВГЛУ – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала признаков активности не обнаружено в 3 случаях, легкая активность воспалительного процесса определена в 6, умеренная – в 3, выраженная – в 1. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 4 случаях; ДНК МБТ методом ПЦР выявлена в 9 случаях (в 6 – определена МЛУ/широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), в 1 – монорезистентность, в 2 – ДНК недостаточно для проведения ТЛЧ); в системе Bactec-960 в 3 случаях выявлен рост МБТК. У всех больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечено совпадение ТЛЧ, полученных до лечения из мокроты, с результатами, полученными из операционного материала.

У 1 пациента в послеоперационном периоде отмечено развитие ограниченного выпота в плевральной полости. После проведения хирургического лечения: в 6 случаях остаточных изменений в легких не определялось; в 3 случаях сохранились единичные плотные очаги в 1-2 сегментах легких; в 1 случае – множественные плотные очаги в легком; в 2 случаях – кальцинаты во ВГЛУ (в 3 группах и более). Химиотерапия после операции была назначена: в 6 случаях по фазе продолжения IV/V режима, в 7 случаях по индивидуальным режимам с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов (схема состояла из 3-4 препаратов). У всех пациентов объем хирургического вмешательства (1 критерий) и наличие еще не менее двух представленных критериев определили срок лечения после хирургического лечения в течение 6 мес. Химиотерапия после операции была назначена: в 5 случаях – по фазе продолжения IV режима, в 8 случаях – по индивидуальным режимам с учетом лекарственной чувствительности МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов (схема состояла из 3-4 препаратов).

В 11 (36,7%) случаях решение вопроса о длительности химиотерапии после операции потребовало индивидуального подхода.

Так, у 7 (23,3%) пациентов длительность химиотерапии составила от 9 до 12 мес. У 2 больных химиотерапия после операции составила 9 мес., так как плеврэктомия с декортикацией легкого была проведена по экстренным показаниям без предшествующей химиотерапии. При исследовании операционного материала: в обоих случаях определена выраженная активность воспалительного процесса; в 1 случае обнаружена ДНК МБТ (определена чувствительность ко всем противотуберкулезным препаратам) и получен рост МБТ в системе Bactec-960. Учитывая объем оперативного вмешательства, данные исследования операционного материала и отсутствие предшествующей хирургическому лечению химиотерапии, была назначена интенсивная фаза химиотерапии 6 препаратами: изониазид (H), рифампицин (R), пиразинамид (Z), этамбутол (E), амикацин (Am), левофлоксацин (Lfx). За время лечения в обоих случаях отмечалась положительная клиническая, лабораторная и рентгенологическая динамика процесса, что позволило завершить интенсивную фазу через 3 мес. и перейти на фазу продолжения – HRZ в течение 6 мес. В 2 случаях операции проведены по поводу ФКТ, по 1 случаю – туберкулема, эмпиема, ЦТ. У всех больных до операции определена МЛУ/ШЛУ МБТ. Объем хирургического вмешательства: комбинированная резекция – в 1 случае, лобэктомия с отсроченной торакопластикой – 1, пульмонэктомия с отсроченной торакопластикой – 1, резекция легких с двух сторон – 1, плеврэктомия – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала умеренная активность воспалительного процесса

определена в 4 случаях, выраженная – в 1. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 3 случаях; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в 3 случаях (во всех определена МЛУ/ШЛУ); в системе Bactec-960 во всех случаях рост МБТК не выявлен. У всех больных с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечено совпадение ТЛЧ, полученных до лечения из мокроты, с результатами, полученными из операционного материала. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. Химиотерапия после операции у всех больных проводилась по фазе продолжения IV режима, в 2 случаях отмечена непереносимость противотуберкулезных препаратов. При выписке из отделения у всех больных сохранились множественные плотные очаги в легких.

В 2 (6,7%) случаях длительность послеоперационной химиотерапии после хирургического лечения составила 18 мес. В обоих случаях операции проведены по поводу ФКТ легких, в одном случае определена МЛУ МБТ, еще в одном – ШЛУ МБТ. Объем хирургического вмешательства составил: в 1 случае – комбинированная резекция доли и сегмента, еще в 1 – резекция доли с отсроченной торакопластикой. При патогистологическом исследовании операционного материала в 1 случае определена легкая активность воспалительного процесса, еще в 1 – выраженная. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в обоих случаях; ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена в обоих случаях и подтверждена МЛУ/ШЛУ МБТ; в системе Bactec-960 рост МБТК выявлен в обоих случаях.

После проведения хирургического вмешательства в обоих случаях туберкулезный процесс протекал волнообразно. У 1 пациента в связи с частыми и длительными отменами химиотерапии по поводу развития побочных реакций при рентгенологическом исследовании через 6 мес. после операции отмечено нарастание инфильтративных изменений вокруг оставшихся очагов. У другой пациентки после перенесенной ветряной оспы отмечено появление полости распада через 2 мес. после операции. Перечисленные критерии определили необходимость длительной химиотерапии после хирургического лечения. В обоих случаях химиотерапия была назначена по интенсивной фазе IV и V режимов сроком на 6 мес., далее по фазе продолжения – на 12 мес. При выписке из отделения у обоих больных сохранились множественные плотные очаги в легких.

Следует обратить внимание на то, что в 2 (6,7%) случаях химиотерапия после операции не проводилась в связи с развитием некупируемых побочных реакций. В одном случае в виде токсической анемии, в другом – в связи с развитием токсического панкреатита. В 1 случае операция проведена по поводу туберкулемы и кальцинатов во ВГЛУ, еще в 1 – по поводу множественных туберкулем. Объем операций: резекция 2 сегментов и нодулэктомия – 1, комбинированная резекция – 1. При патогистологическом исследовании операционного материала в 1 случае определена легкая активность воспалительного процесса, еще в 1 – выраженная. При микробиологическом исследовании операционного материала: КУМ методом люминесцентной микроскопии обнаружены в 1 случае; ДНК МБТ методом ПЦР выявлена в обоих случаях, однако малое количество ДНК не позволило провести ТЛЧ; в системе Bactec-960 рост МБТК не выявлен в обоих случаях. Обследование через 1 год после операции в обоих случаях не выявило рецидива заболевания.

Заключение

Послеоперационная химиотерапия в течение 3 или 6 мес. определяется сочетанием следующих критериев: объем оперативного вмешательства; степень активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; выявление роста МБТК в операционном материале; течение туберкулезного процесса после операции; переносимость химиотерапии и степень выраженности остаточных изменений в легких и/или ВГЛУ. Более длительные сроки химиотерапии после оперативного вмешательства рассматривались при наличии критериев, которые не исключают высокую вероятность рецидива заболевания: экстренные операции до начала химиотерапии, этапные операции (на двух легких, отсроченные торакопластики), волнообразное течение туберкулезного процесса после операции.

С учетом предложенных критериев химиотерапия была назначена 19 (63,3%) из 30 больных. У 9 (30,0%) больных химиотерапия имела большую длительность – от 9 до 18 мес. в связи с проведением экстренных или этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразным течением туберкулезного процесса. У 2 (6,7%) больных химиотерапию не проводили в связи с развитием токсического панкреатита и лекарственной анемии. Следующим этапом целесообразности и возможности использования предложенных критериев будет изучение отдаленных результатов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.
E-mail: amm50@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель детско-подросткового отдела.

Садовникова Светлана Сергеевна

доктор медицинских наук, заведующая 1-м хирургическим
отделением.

Хитева Антонина Юрьевна

младший научный сотрудник детско-подросткового
отдела.

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-05.
E-mail: amm50@mail.ru

Ludmila V. Panova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.

Svetlana S. Sadovnikova

Doctor of Medical Sciences,
Head of the First Surgery Department.

Antonina Yu. Khiteva

Junior Researcher of Children
and Adolescents Department.

Поступила 26.09.2016

Submitted as of 26.09.2016

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

А. А. СТАРШИНОВА¹, С. М. АНАНЬЕВ^{1,2}, Ю. Э. ОВЧИННИКОВА¹, Н. В. КОРНЕВА², И. Ф. ДОВГАЛЮК¹

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

²ТБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», Санкт-Петербург, Россия

Разработка новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции и их внедрение во фтизиатрическую практику изменили подходы к диагностике туберкулеза в России. Наравне со всемирно признанными IGRA-тестами широкое применение получила проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), разработанная отечественными учеными. Высокая диагностическая информативность каждого из методов доказана многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных ученых, однако работы по сопоставлению их результатов между собой в диагностике туберкулезной инфекции у детей, в том числе с сопутствующей патологией, отсутствуют.

В исследовании проведен анализ данных обследования 654 детей в возрасте от 0 до 14 лет с положительной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ. Всем пациентам были выполнены современные иммунологические тесты: АТР и IGRA-тесты (QuantiferON® Gold ELISA (QFT) и T-SPOT.TB). Исследование позволило подтвердить низкую значимость пробы Манту с 2 ТЕ как метода раннего выявления туберкулеза у детей, установить гипо- (10-50%) и гипердиагностику (78%) латентной туберкулезной инфекции у детей с различным уровнем чувствительности по данным пробы Манту с 2 ТЕ. При сравнении результатов АТР и IGRA-тестов можно говорить об их сопоставимости в 76-81% случаев. Выявлена группа детей, имеющих сопутствующую аллергическую и эндокринную патологию (ожирение), у которых рекомендованы IGRA-тесты для исключения возможности получения ложноположительных результатов по пробе с АТР.

Ключевые слова: аллерген туберкулезный рекомбинантный, дети, диагностика, иммунодиагностика, иммунологические методы, латентная туберкулезная инфекция, туберкулез, IGRA-тесты

Для цитирования: Старшинова А. А., Ананьев С. М., Овчинникова Ю. Э., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Результаты применения иммунологических тестов нового поколения у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 46-52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

RESULTS OF IMMUNOLOGICAL TESTING OF NEW GENERATION IN CHILDREN UNDER MASSIVE VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS

A. A. STARSHINOVA¹, S. M. ANANIEV^{1,2}, YU. E. OVCHINNIKOVA¹, N. V. KORNEVA², I. F. DOVGALYUK¹

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

²TB Dispensary no. 5, St. Petersburg, Russia

Development of new methods of immune diagnostics of tuberculous infection and their introduction into tuberculosis control practice have changed approaches to diagnostics of tuberculosis in Russia. Along with world recognized IGRA-tests the test with tuberculous recombinant allergen (TRA) developed by Russian researchers is also widely used. High diagnostic value of each of the methods is proved by multiple national and international trials however there is no research comparing results of these methods in the diagnostics of tuberculous infection in children, including those with concurrent conditions.

During the study data of testing in 654 children in the age from 0 to 14 years old with positive sensitivity to tuberculin as per Mantoux test with 2 TU were analyzed. All patients had modern immunological tests done: TRA and IGRA-tests (QuantiferON® Gold ELISA (QFT) and T-SPOT.TB). The study confirmed the low value of Mantoux test with 2 TU as a method of early tuberculosis detection in children; it detected underdiagnosis (10-50%) and overdiagnosis (78%) of latent tuberculous infection in the children with different sensitivity level as per data of Mantoux test with 2 TU. Comparing the results of TRA and IGRA tests it is possible to state that they are compatible for 76-81% of cases. The group of children was detected who had allergic and endocrine disorders (obesity), for whom IGRA tests were recommended to exclude chances of false-positive results of TRA tests.

Key words: recombinant tuberculous allergen, children, diagnostics, immunodiagnostics, immunological tests, latent tuberculous infection, tuberculosis, IGRA-test

For citations: Starshinova A.A., Ananiev S.M., Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Results of immunological testing of new generation in children under massive vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 46-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-46-52

На протяжении последнего десятилетия иммунодиагностика туберкулеза переживает важный период: закончился практически безальтернативный столетний этап применения туберкулиновых проб [3-5, 12, 17].

Современные методы раннего выявления туберкулезной инфекции были разработаны с учетом новых технологий и уже широко применяются за

рубежом [14-17]. Особую популярность получили IGRA-тесты QuantiferON-TB Gold IT (QFT) и T-SPOT.TB, способные к продукции IFN-γ. Оба теста проводятся *in vitro* и были зарегистрированы в Российской Федерации только в 2012 г. [1].

В зарубежных исследованиях часто сопоставляется эффективность данных тестов по отношению друг к другу, а также сравниваются кожный тубер-

кулиновый тест (проба Манту с 2 ТЕ) и IGRA-тесты (QFT и T-SPOT.TB) по отдельности. Данные исследования доказали высокую информативность IGRA-тестов [5, 10, 11].

В Российской Федерации широко используется новый кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), разработанный отечественными учеными, который был зарегистрирован в 2008 г. и стал применяться с 2009 г. В качестве антигена в данном тесте используются белки ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у *M. bovis BCG*, что в 100% случаев помогает отличить поствакцинальную аллергию от инфекционной [6, 9].

Исследований, связанных с изучением информативности иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции, достаточно много. Большое число публикаций посвящено сравнению диагностической значимости кожной туберкулиновой пробы и пробы с АТР [7, 11, 13, 14]. Полученные результаты позволили рекомендовать применение теста с АТР как в противотуберкулезных учреждениях, так в общей лечебной сети.

В единичных исследованиях сравнивается информативность пробы с АТР и QuantiferON-TB Gold в определении активности туберкулезной инфекции у детей. В 95% случаев положительные значения этих проб у детей совпадают [8, 11].

Судить о диагностической значимости теста T-SPOT.TB можно по результатам международных и отечественных исследований [2, 8].

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику туберкулеза у детей в условиях массовой вакцинации против туберкулеза путем внедрения иммунологических тестов нового поколения.

Материалы и методы

С 2013 по 2015 г. проведено когортное сравнительное исследование с набором клинического материала в детском отделении ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», в поликлиническом отделении и в отделении детской фтизиатрии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

В исследовании проведен анализ результатов обследования 654 детей в возрасте от 1 до 14 лет, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, с различным уровнем чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ, а также данных, полученных клиническими, рентгенологическими и иммунологическими методами. Из анализа исключали детей с отсутствием вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, с доказанным первичным/вторичным иммунодефицитным состоянием, пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Распределение обследованных детей по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, доля обследованных мальчиков и девочек была приблизительно одинаковой, в том числе в каждой из возрастных групп.

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу
Table 1. Breakdown of children as per age and gender

Возраст	Мальчики, % (абс.)	Девочки, % (абс.)	Всего, % (абс.)
От 0 до 2 лет	51,8 (10)	48,2 (28)	5,8 (38)
От 3 до 6 лет	54,2 (117)	45,8 (82)	30,5 (199)
От 7 до 11 лет	54,3 (138)	45,7 (150)	44,0 (288)
От 12 до 14 лет	79,3 (61)	20,7 (68)	19,7 (129)
Итого	49,8 (326)	50,2 (328)	100 (654)

Преобладали пациенты в возрасте от 3 до 6 лет – 199 (30,5%) детей, от 7 до 11 лет – 288 (44,0%).

Выявление туберкулезной инфекции чаще всего проводилось по результатам туберкулинодиагностики, как представлено в табл. 2.

Таблица 2. Методы выявления туберкулезной инфекции
Table 2. Methods of tuberculous infection detection

Методы выявления, % (абс.)			
туберкулинодиагностика	контакт	жалобы	всего
63,3 (414)	22,8 (149)	13,9 (91)	100 (654)

Согласно данным, представленным в табл. 2, поводом для направления детей к фтизиатру в большинстве случаев являлись результаты туберкулинодиагностики (63,3%), только каждый четвертый пациент обследован в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД) по контакту с больным туберкулезом (22,8%) и каждый седьмой ребенок обратился к фтизиатру с жалобами (13,9%).

Анализ результатов чувствительности к туберкулину детей, направленных в ПТД и в поликлиническое отделение института, представлен в табл. 3.

Таблица 3. Распределение детей по диагнозам и возрастным группам
Table 3. Breakdown of children as per diagnoses and age groups

Возрастные группы	Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ при направлении, % (абс.)			
	вираж	нарастание	гиперпроба	всего
От 0 до 2 лет	15,7 (6)	36,8 (14)	47,3 (18)	5,8 (38)
От 3 до 6 лет	15 (30)	40,3 (80)	44,7 (89)	30,5 (199)
От 7 до 11 лет	17,4 (50)	54,9 (158)	27,7 (80)	44,0 (288)
От 12 до 14 лет	23,2 (30)	46,5 (60)	30,3 (39)	19,7 (129)
Итого	17,7 (116)	47,8 (312)	34,5 (226)	100 (654)

Большинство пациентов направлены на обследование в противотуберкулезные учреждения с нарастанием чувствительности к пробе Манту с 2 ТЕ (47,8%; 312), в возрастной группе от 7 до 11 лет – 158 человек и 226 детей с гиперчувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ (34,5%), в возрастной группе от 3 до 6 лет – 89 (44,7%) пациентов.

По данным анамнеза, сведения о наличии сопутствующей патологии были у половины детей

(359; 54,9%). Спектр сопутствующей патологии представлен на рис. 1.

У каждого четвертого ребенка отмечался отягощенный аллергологический анамнез (150; 24,0%), и в 23,0% (144) случаев дети часто переносили инфекционные заболевания. Несколько реже встречалась ЛОР-патология (85; 13,0%), 85 (13,0%) детей наблюдались у нефролога с патологией мочеполовой системы. В 10,0% (65) случаев отмечались изменения со стороны эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта.

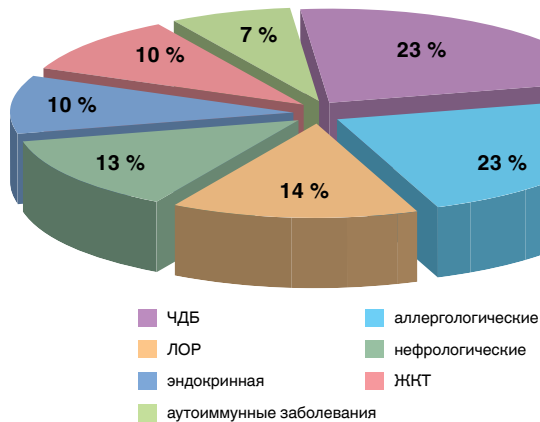


Рис. 1. Сопутствующая патология у детей

Fig. 1. Concurrent conditions

Проведен сравнительный анализ результатов применения иммунологических методов у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции (с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и локальными формами туберкулеза).

У всех обследованных детей проанализированы результаты пробы Манту с 2 ТЕ, проведено их сопоставление с данными тестов с АТР, QFT и T-SPOT.TB, а также выполнен анализ этих тестов у детей с различной сопутствующей патологией.

Статистическая обработка материала, при которой применялись методы вариационной статистики, проведена с анализом абсолютных и относительных величин. Количественные данные рассчитывали в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение. Степени ассоциаций между пропорциями оценивали с помощью доверительных интервалов, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса. При значениях переменных меньше 5 применяли точный тест Фишера. Различия или показатели связи считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На амбулаторном этапе всем 654 детям, направленным в противотуберкулезные учреждения, выполнена проба Манту с 2 ТЕ, результаты которой были следующими: низкая чувствительность определялась в 16,3% (106), средняя – в 50,4% (330), высокая – в 33,3% (218) случаев.

Следующим этапом обследования была постановка иммунологических тестов: пробы с АТР и IGRA-тестов (QFT и T-SPOT.TB). В табл. 4 приведены результаты иммунологических тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину.

Как представлено в табл. 4, положительные результаты иммунологических тестов, свидетельствующие о наличии активности туберкулезной инфекции, определялись при любых результатах пробы Манту с 2 ТЕ, в том числе в 9,1% случаев – по T-SPOT.TB, в 19,7% – по результатам QFT и в 11,8% – по пробе с АТР при низкой чувствительности к туберкулину. Практически у половины детей со средней чувствительностью к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ проба с АТР положительная в 56,7%, по QFT – в 49,2% случаев, в 2 раза реже выявлялись положительные результаты по T-SPOT.TB (25,0%). В то же время дети с высокой чувствительностью по пробе Манту в каждом третьем случае имели отрицательные результаты тестов, что указывает на ложноположительный характер чувствительности к туберкулину.

Кроме того, следует отметить отсутствие достоверных различий по результатам АТР и IGRA-тестов у детей с различной чувствительностью к туберкулину по пробе Манту, что свидетельствует о сопоставимости результатов тестов между собой.

Всем детям с положительными пробами с АТР и IGRA-тестами проведена компьютерная томография органов грудной клетки. У 127 детей специфические изменения во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани не выявлены, что на фоне отсутствия клинической симптоматики позволило трактовать их состояние как ЛТИ. У 258 детей диагностировали локальные формы туберкулеза.

По результатам комплексного обследования 269 (41,1%) детей были здоровы (I группа сравнения); II группу составили 127 (19,4%) детей с ЛТИ, которая характеризуется положительным результатом иммунологических тестов (АТР, QFT и T-SPOT.TB) без клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза; 258 (37,2%) детей с туберкулезом органов дыхания включены в III группу.

В структуре клинических форм туберкулеза у детей туберкулез внутригрудных лимфатических узлов составил 97,3% ($n = 251$) случаев, у 5 (1,9%) детей установлен первичный туберкулезный комплекс, а у 2 (0,8%) – инфильтративный туберкулез легких.

В 87,4% (226) случаев у пациентов диагностировали фазу кальцинации специфического процесса, при том что фаза инфильтрации была выявлена только в 12,6% (32), что свидетельствует о позднем выявлении заболевания.

У каждого второго ребенка диагностировали осложненное течение туберкулеза (54,3%; 140), 50,5% (131) которого составили очаги отсевов в легочную ткань. Туберкулез бронхов имел место у 40 (15,5%) детей, в единичных случаях специфиче-

Таблица 4. Результаты иммунологических тестов у детей с различными результатами пробы Манту с 2 ТЕ

Table 4. Immunological tests' results in the children with different results of Mantoux test with 2 TU

Дети с различной чувствительностью к туберкулину (n = 654)	Результаты АТР (%/n) (n = 654)			QFT (%/n) (n = 291)			T-SPOT.TB (%/n) (n = 67)		
	отриц.	сомнит.	положит.	отриц.	сомнит.	положит.	отриц.	сомнит.	положит.
Низкая (n = 106)	91 85,8% $\chi^2 = 10,6$	43,7%	11 11,8%	45 80,3% $\chi^2 = 12,1$	–	11 19,7%	10 90,9% $\chi^2 = 15,8$	–	1 9,1%
Средняя (n = 330)	132 40,1%	11 3,2%	187 56,7%	64 48,5%	1 0,8%	65 49,2%	27 75%	–	9 25%
Высокая (n = 218)	70 31,6%	8 4,0%	140 64,4%	30 28,6%	–	75 71,4% $\chi^2 = 10,6$	7 35%	–	13 65% $\chi^2 = 11,2$

Примечание: $p < 0,01$ – достоверная разница при сравнении пациентов с низкой и средней чувствительностью к туберкулину

ческий процесс осложнился ателектазом сегмента легкого, а также туберкулезом плевры.

При сопоставлении результатов пробы Манту с 2 ТЕ у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции выявлены различия в уровне

чувствительности к туберкулину в I группе (здоровые дети), где достоверно выше была частота низких результатов как в сравнении со II ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,33$), так и с III группами ($p < 0,05$, $\chi^2 = 6,58$) (рис. 2).

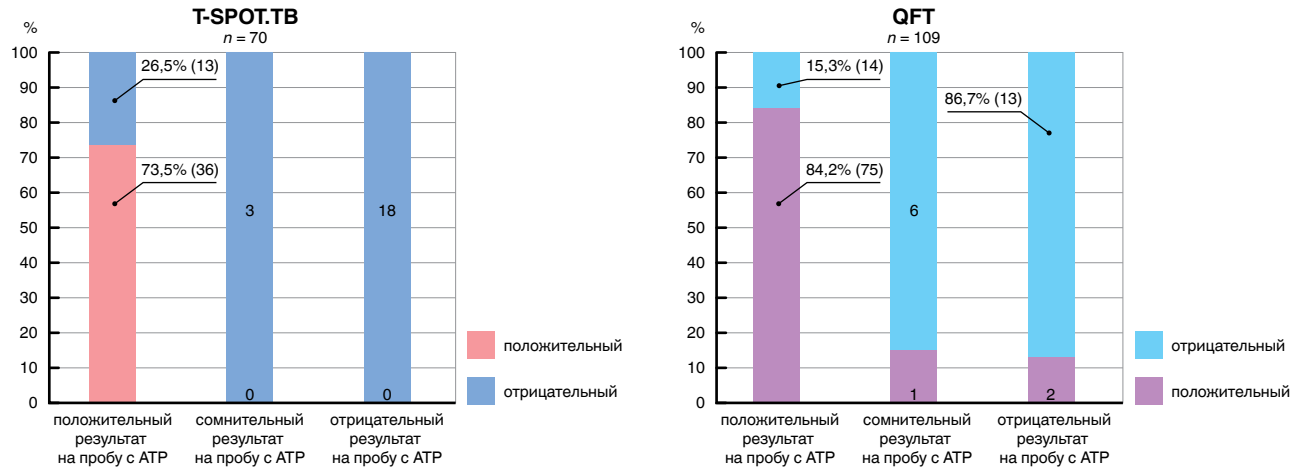


Рис. 2. Результаты IGRA-тестов у детей с положительным результатом пробы с АТР (% , n)

Fig. 2. Results of IGRA in the children with positive results of TRA tests (% , n)

Как видно на рис. 2, в I группе преобладали дети со средней чувствительностью к туберкулину (49,8%, 160), что достоверно не отличалось от результатов во II (19,7%, 25; $p > 0,05$) и в III (15,9%, 41; $p > 0,05$) группах.

Низкие результаты пробы Манту в I группе регистрировались в каждом 4-м случае (22,4%), в то же время низкую чувствительность к туберкулину регистрировали как у детей с ЛТИ (7,9%) (II), так и у больных туберкулезом (8,2%) (III), что создает высокий риск недовыявления туберкулеза по результатам массовой туберкулинодиагностики.

Высокая чувствительность к туберкулину определялась преимущественно во II (52%) и в III (40,3%) группах, при этом результаты не имели достоверных различий между ними. Нужно отметить, что и среди здоровых детей в каждом третьем случае выявлялись высокие результаты по пробе Манту с 2 ТЕ.

Как представлено на рис. 3, результаты пробы Манту с 2 ТЕ не позволяют дифференцировать

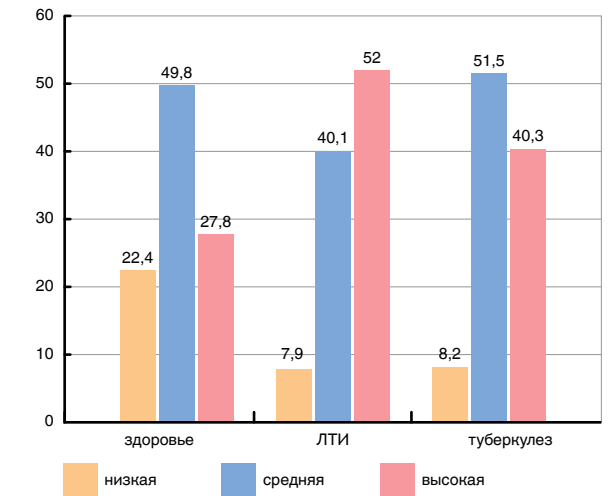


Рис. 3. Результаты пробы Манту с 2 ТЕ в группах сравнения (%)

Fig. 3. Results of Mantoux test with 2 TU in comparison groups (%)

ЛТИ и заболевание туберкулезом у детей. Кроме того, среди здоровых детей в 27,8% случаев регистрировали высокую чувствительность к туберкулину, в то время как у 40,1% больных туберкулезом и у 51,5% детей с ЛТИ определяли средние результаты пробы Манту.

При сопоставлении результатов обследования 358 детей, которым были проведены параллельно 2 современных иммунологических теста (АТР и IGRA-тесты), у 21 (5,9%) пациента с положительными результатами АТР выявлены отрицательные результаты IGRA-тестов. Положительные результаты IGRA-тестов и пробы с АТР совпадали в 73,5% по T-SPOT.TB и в 84,7% случаев по QFT.

У детей с несовпадением результатов иммунологических тестов (n = 27) проведен анализ сопутствующей патологии, которая могла повлиять на результаты тестов. Учитывая высокую распространенность среди детей сопутствующей соматической патологии и возможность ее влияния на результаты кожных проб, проанализирован спектр имеющейся сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических методов исследования (табл. 5).

Как представлено в табл. 5, у детей с расхождением результатов иммунологических тестов достоверно чаще выявлялась сопутствующая аллергическая патология, а также ожирение, что позволило сделать вывод о том, что наличие данных патологий влияет на результаты пробы с АТР и определяет риск получения ложноположительных результатов.

Закключение

Таким образом, выявление туберкулеза в 80% случаев в фазе кальцинации подтверждает низкую информативность пробы Манту с 2 ТЕ в качестве метода ранней диагностики заболевания и свидетельствует о необходимости внедрения пробы с АТР как скринингового метода в условиях массовой вакцинации против туберкулеза.

Таблица 5. Структура сопутствующей патологии у детей с расхождением результатов иммунологических тестов

Table 5. Concurrent conditions of the children with divergence of immunological tests results

Показатели	АТР (+) НФ (-) (n = 11)		АТР (+) T-SPOT.TB (-) (n = 10)		Всего (n = 21)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сопутствующая патология есть:	10	90,9	8	80,0	18	85,7
- отягощен аллергологический анамнез	6	54,5	5	50,0	11 $\chi^2 = 11,5$, $p < 0,01$	52,4
- хронические заболевания ЛОР-органов	2	18,2	1	-	3	14,3
- ССС	-	-	-	-	-	-
- ЦНС	1	9,1	1	10,0	2	9,5
- ЖКТ	-	-	1	10,0	1	4,8
- мочевыделительной системы	-	-	-	-	-	-
- эндокринной системы (ожирение)	7	63,6	8	80,0	15 $\chi^2 = 14,8$, $p < 0,01$	71,4
ЧДБ	2	20,9	2	14,6	4	17,9

Применение пробы Манту с 2 ТЕ приводит к гиподиагностике ЛТИ при низкой чувствительности (10%) и средней (50%) чувствительности к туберкулину при использовании пробы с АТР, QFR и T-SPOT.TB, т. е. дети не направляются к фтизиатру своевременно, тогда как при высокой чувствительности отмечается гипердиагностика данного состояния в 75,9% случаев.

В условиях роста сопутствующей патологии необходимо учитывать возможность получения ложноположительных и отрицательных результатов по пробе с АТР. Выделена группа детей с аллергической патологией и ожирением, которым рекомендовано применение ELISPOT и QFT, чтобы исключить риск получения ложноположительных результатов по пробе с АТР в 50-60% случаев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Довгальук И. Ф. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Мед. альянс. – 2015. – № 3. – С. 10-23.

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. Довгальук И. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей на территориях Северо-Западного региона России при внедрении в диагностику туберкулеза кожной пробы с Диаскинтестом и компьютерной томографии // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 4-9.

4. Журавлев В. Ю. и др. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. акад. журнал. – 2009. – № 4. – С. 68-75.

5. Копылова И. Ф., Лукашова Е. Н., Пьянзова Т. В. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей и подростков в динамике за 20 лет // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 57-58.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Dovgalyuk I.F. et al. Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children. Med. Alyans, 2015, no. 3, pp. 10-23. (In Russ.)

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. Dovgalyuk I.F. et al. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in children in the North-Western region of Russia when introducing Diaskintest and computer tomography in diagnostics of tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases, 2015, no. 1, pp. 4-9. (In Russ.)

4. Zhuravlev V.Yu. et al. Innovative technologies in diagnostics and treatment of tuberculous lesions. Med. Akad. Journal, 2009, no. 4, pp. 68-75. (In Russ.)

5. Kopylova I.F., Lukashova E.N., Pyanzova T.V. Structure of clinical forms of active tuberculosis in children and adolescents and their changes for the last 20 years. Tuberculosis and Lung Diseases, 2014, no. 8, pp. 57-58. (In Russ.)

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. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В., Юхименко Н. В. Кожные иммунологические пробы для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 2 (87). – С. 26-32.
8. Пантелеев А. М. и др. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – № 9. – 2014. – С. 52-53.
9. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В. «Диаскинтест®» – новый метод выявления туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 17-23.
10. Старшинова А. А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение, профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013.
11. Старшинова А. А., Гаврилов П. В., Довгальук И. Ф. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов // Практ. медицина. – 2012. – № 1. – С. 74-76.
12. Тюлькова Т. Е. Клинико-иммунологическая характеристика детей групп риска по развитию локального туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2004.
13. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
14. Chiang S. S., Swanson S. D., Jeffrey R. S. New diagnostics for childhood tuberculosis review // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 477-502.
15. Knappik M. et al. Interferon-gamma release assays for hospital-based tuberculosis diagnostics in children and adolescents – a retrospective analysis // Pneumologie. – 2012. – Vol. 66, № 4. – P. 207-211.
16. Kruczak K. et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland // Scand. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 46, № 9. – P. 649-655.
17. Mekaini A. L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 23. – P. 4-7.
6. Korneva N.V. et al. Comparison of results with Mantoux testing and Diaskintest in various manifestations of tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 49. (In Russ.)
7. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V., Yukhimenko N.V. Skin immunological tests for diagnostics of tuberculous infection in children and adolescents (analytical review). *Epidemiologiya i Vaksionoprofilaktika*, 2016, vol. 15, no. 2 (87), pp. 26-32. (In Russ.)
8. Panteleev A.M. et al. Use of T-spot in HIV patients. *Tub. i Bolezni Legkikh*, no. 9, 2014, pp. 52-53. (In Russ.)
9. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Filippov A.V. Diaskintest® - new technique for tuberculosis detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 17-23. (In Russ.)
10. 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.
11. Starshinova A.A., Gavrilov P.V., Dovgalyuk I.F. Diagnostics of tuberculosis in children exposed to tuberculosis in their families with use of modern immunological and X-ray techniques. *Prakt. Meditsina*, 2012, no. 1, pp. 74-76. (In Russ.)
12. Tyulkova T.E. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika detey iz grupp riska po razvitiyu lokal'nogo tuberkulyoza*. Avtoref. diss. kand. med. nauk. [Clinical and immunologic characteristics of children from the groups of advanced risk of developing local tuberculosis. Cand. Diss.]. Tyumen, 2004.
13. Ftiziatriya. *Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii*. [Phthisiology. National clinical Recommendations]. Ed. by P.K. Yablonsky, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p.
14. Chiang S.S., Swanson S.D., Jeffrey R.S. New diagnostics for childhood tuberculosis review. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, iss. 3, pp. 477-502.
15. Knappik M. et al. Interferon-gamma release assays for hospital-based tuberculosis diagnostics in children and adolescents – a retrospective analysis. *Pneumologie*, 2012, vol. 66, no. 4, pp. 207-211.
16. Kruczak K. et al. Comparison of IGRA tests and TST in the diagnosis of latent tuberculosis infection and predicting tuberculosis in risk groups in Krakow, Poland. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 46, no. 9, pp. 649-655.
17. Mekaini A.L. et al. The use of an interferon-gamma release assay to screen for pediatric latent tuberculosis infection in the eastern region of the Emirate of Abu Dhabi. *Int. J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 23, pp. 4-7.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 297-22-63, 8 (812) 297-16-26.

Старшинова Анна Андреевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Ананьев Семен Михайлович

очный аспирант, врач-фтизиатр ГБУЗ
«Противотуберкулезный диспансер № 5».
E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Овчинникова Юлия Эдуардовна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
терапии туберкулеза легких у детей.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg Phthisiopulmonology Research Institute, 2-4,
Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 297-22-63; +7 (812) 297-16-26.

Anna A. Starshinova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
E-mail: starshinova777@mail.ru

Semen M. Ananiev

Full time Post-Graduate Student, Phthisiologist of TB
Dispensary no. 5.
E-mail: dr.sam1980@mail.ru

Julia E. Ovchinnikova

Candidate of Medical Sciences, Head of Therapy Department
for Pulmonary Tuberculosis in Children.
E-mail: yovchinnikova@mail.ru

Довгальок Ирина Федоровна

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель направления «Фтизиопедиатрия».
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Корнева Наталья Вячеславовна

ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5»,
кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
195027, Санкт-Петербург, Свердловская наб., 40/А.
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Irina F. Dovgalyuk

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children Tuberculosis Unit.
E-mail: prdovgaluk@mail.ru

Natalya V. Korneva

TB Dispensary no. 5,
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
40/A, Sverdlovskaya Nab., St. Petersburg, 195027
E-mail: n.korneva82@mail.ru

Поступила 16.06.2016

Submitted as of 16.06.2016



Клинически достоверный результат диагностики микобактериозов

в течение **5 часов**

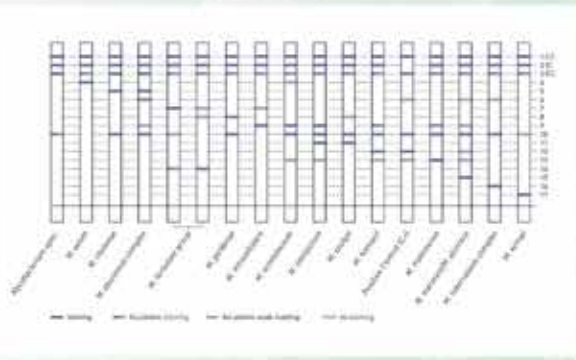
- Работа с культурами с плотных и жидких питательных сред
- Внутренние контроли качества для гарантии достоверности результатов
- Метод рекомендован к применению Российским обществом фтизиатров

Наборы реагентов Hain Lifescience

для молекулярно-
генетической
диагностики
микобактериозов

Молекулярно-генетический анализ *M. tuberculosis complex* и клинически значимых NTM GenoType Mycobacterium CM

- *Mycobacterium spec.*, *M. tuberculosis complex*
- *M. Avium*, *M. chelonae*, *M. abscessus*,
M. fortuitum, *M. gordonae*, *M. intracellulare*,
M. scrofulaceum, *M. interjectum*, *M. kansasii*,
M. malmoense, *M. marinum*/*M. ulcerans*,
M. peregrinum, *M. xenopi*



Молекулярно-генетический анализ дополнительных видов NTM GenoType Mycobacterium AS

- *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*,
M. celatum, *M. smegmatis*, *M. genavense*,
M. lentiflavum, *M. heckeshornense*,
M. szulgai/*M. intermedium*, *M. phlei*,
M. haemophilum, *M. kansasii*, *M. ulcerans*,
M. gastri, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*



Авторизованный дистрибьютор Hain Lifescience (Германия) в России — компания «БиоЛайн»

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

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 287 32 49
Владивосток, тел.: (423) 201 18 08
Нижний Новгород, тел.: (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: (863) 268 99 32
Казань, тел.: (843) 570 66 88
Самара, тел.: (846) 246 06 54
Сочи, тел.: (862) 296 59 82

ДП «БиоЛайн Украина»
Украина, Киев
тел.: +38 (044) 200 89 37
ООО «БиоЛайн-БС»
Республика Беларусь, Минск
тел.: +37 (517) 399 43 79
ТОО «БиоЛайн-Казахстан»
Республика Казахстан, г. Астана,
ул. Бейбитшилик, д.14, оф. 908
тел.: +7 (701) 588 88 55

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49

Реклама



Группа компаний **БиоЛайн**

МОНИТОРИНГ ВИДОВОГО РАЗНООБРАЗИЯ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ В РЯДЕ ОБЛАСТЕЙ РФ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДНК-СТРИПОВ GENOTYPE MYCOBACTERIUM CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, ГЕРМАНИЯ)

Т. Г. СМЕРНОВА, С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, Е. Е. ЛАРИОНОВА, И. Ю. АНДРИЕВСКАЯ, В. В. УСТИНОВА, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: установить виды нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделяемых из дыхательных путей больных в различных регионах РФ, используя для идентификации НТМ ДНК-стрипы.

Материалы и методы. Исследовано 1 204 культуры НТМ, выделенных на плотных и жидких питательных средах от 727 больных с подозрением на туберкулез/микобактериоз, за период с 2011 по февраль 2017 г. Видовую принадлежность НТМ устанавливали с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM/AS согласно инструкции производителя.

Результаты. Выделено 17 видов НТМ (11 видов относились к группе медленнорастущих и 6 – быстрорастущих НТМ). Преобладали медленнорастущие НТМ (564/727, 77,58%), а наиболее распространенным видом был *M. avium* (210/727; 28,89%). Также встречались (в порядке убывания) *M. gordonae* (99/727; 13,62%), *M. intracellulare* (68/727; 9,35%), *M. lentiflavum* и *M. fortuitum* (по 66/727; 9,08%), *M. abscessus* (49/727; 6,74%), *M. kansasii* (48/727; 6,60%), *M. xenopi* (29/727; 3,99%). Описаны региональные особенности встречаемости видов НТМ.

Ключевые слова: диагностика микобактериоза, нетуберкулезные микобактерии, GenoType Mycobacterium CM, GenoType Mycobacterium AS, ДНК-стрипы

Для цитирования: Смирнова Т. Г., Андреевская С. Н., Ларионова Е. Е., Андриевская И. Ю., Устинова В. В., Черноусова Л. Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 54-59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

MONITORING OF SPECIES DIVERSITY OF NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA IN THE SOME RUSSIAN REGIONS USING DNA-STRIPS OF GENOTYPE MYCOBACTERIUM CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, GERMANY)

T. G. SMIRNOVA, S. N. ANDREEVSKAYA, E. E. LARIONOVA, I. YU. ANDRIEVSKAYA, V. V. USTINOVA, L. N. CHERNOUSOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Goal of study: to define species of non-tuberculosis mycobacteria, isolated from the respiratory tract of the patients from various Russian regions using DNA strips for identification of non-tuberculous mycobacteria.

Materials and methods. 1204 cultures of non-tuberculosis mycobacteria isolated on solid and liquid media from 727 patients in whom tuberculosis/mycobacteriosis was suspected were examined from 2011 to February, 2017. Species of non-tuberculosis mycobacteria were identified using DNA-strips of Hain Lifescience (Germany) GenoType® Mycobacterium CM/AS in compliance with manufacturer's instructions.

Results. 17 species of non-tuberculosis mycobacteria were identified (11 species belonged to the group of those slow-growing and 6 species belonged to fast growing non-tuberculosis mycobacteria). Slow-growing mycobacteria prevailed (564/727, 77.58%) and *M. avium* was the most prevalent (210/727; 28.89%). The following mycobacteria were found (in descending order): *M. gordonae* (99/727; 13.62%), *M. intracellulare* (68/727; 9.35%), *M. lentiflavum* and *M. fortuitum* (по 66/727; 9.08%), *M. abscessus* (49/727; 6.74%), *M. kansasii* (48/727; 6.60%), *M. xenopi* (29/727; 3.99%). Prevalence of non-tuberculosis mycobacteria is described in respect of the regions.

Key words: diagnostics of mycobacteriosis, non-tuberculosis mycobacteria, GenoType Mycobacterium CM, GenoType Mycobacterium AS, DNA-strips

For citations: Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in the some Russian regions using DNA-strips of GenoType Mycobacterium CM/AS (HAIN LIFESCIENCE, Germany). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 54-59. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

В мире все большее внимание уделяется инфекционным процессам, вызванным нетуберкулезными микобактериями (НТМ). Это связано с увеличением числа случаев заболевания микобактериозом в различных регионах мира [5-7, 9, 11, 13]. Распространенность разных видов НТМ определяется географическим расположением региона. Так, в европейских странах наиболее распространены НТМ, относящиеся к *M. avium complex* (МАС) – 34%, на втором месте по распространенности – *M. gordonae* (17%) и на третьем – выявляемые приблизительно с одинаковой частотой *M. xenopi*

и *M. fortuitum* (7-9%) [13, 18]. В ряде азиатских стран МАС не являются доминирующими: в Китае их встречаемость составляет 13%, а в Гонконге МАС даже не входит в пятерку наиболее распространенных штаммов. В Индии МАС преобладают, но частота встречаемости всего 20%. В то же время в Японии и Южной Корее МАС встречается с частотой более 70%. В Тайване, Таиланде и Сингапуре МАС выделяли в 30-40% случаев, как и в Европе [16]. *M. gordonae* чаще встречаются в Европе, чем в Азии (18% против 4%), также крайне редки в Азии характерные для Европы *M. xenopi*, *M. malmoense*,

M. lentiflavum. В то же время в европейских странах практически не встречаются *M. scrofulaceum* и *M. flavescens*, широко представленные в странах Азии [13, 16, 18].

Распространенность НТМ в РФ изучена мало. Охарактеризованы популяции НТМ, выделенные от больных из фтизиатрических учреждений г. Москвы, среди которых преобладали МАС (32%), *M. kansasii* (32%), *M. xenopi* (14%) и *M. fortuitum* (14%) [1, 2]. Мониторинг НТМ, циркулирующих в Ленинградской области, показал доминирование в регионе МАС (75%), а *M. kansasii*, занимавшие 2-е место по распространенности в г. Москве, встречались лишь в 5% случаев [3].

Для дифференциации видов НТМ ранее были доступны только биохимические тесты, которые имеют низкую дискриминирующую способность и крайне трудоемки [4]. Пришедший им на смену метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, анализирующий спектр миколовых кислот клеточной стенки, широко использовали начиная с конца прошлого века и продолжают применять в некоторых лабораториях для видовой идентификации НТМ, однако необходимо учитывать, что у ряда видов НТМ, в том числе и неродственных, могут быть одинаковые профили миколовых кислот, что приводит к ошибкам в идентификации [17]. Сейчас во всем мире широко применяют генотипические методы определения видов НТМ, в том числе GenoType Mycobacterium CM/AS (HainLifescience, Германия), который признан удобным для рутинной микробиологической практики и позволяет определить основные виды НТМ [8, 14, 15].

Цель исследования: установить виды НТМ, выделяемые из дыхательных путей больных в различных регионах РФ, используя для идентификации НТМ ДНК-стрипы.

Материалы и методы

Объект исследования. Культуры НТМ, выделенные на плотных и жидких питательных средах от больных с подозрением на туберкулез/микобактериоз, за период с 2011 по февраль 2017 г. Исследовали культуры от пациентов из клинических и консультационных отделений ЦНИИТ, полученные при поступлении и в процессе лечения: 703 культуры НТМ от 369 больных (в том числе 48 культур от 23 больных, переданные в ЦНИИТ для определения видовой принадлежности возбудителя из городской больницы № 3 г. Москвы, и клинический материал от больных детского и взрослого Центров муковисцидоза г. Москвы). Также исследована 501 культура НТМ, полученная от 358 больных из региональных противотуберкулезных диспансеров (гг. Калуга, Обнинск, Курск, Владимир, Орел, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Калининград, Сыктывкар, Нижний Новгород, Йошкар-Ола, Пенза, Ульяновск, Оренбург, Пермь, Екатеринбург, Хан-

ты-Мансийск). Всего исследовано 1 204 культуры НТМ от 727 больных.

Отбор культур для исследования. Из всех положительных культур, полученных при проведении культуральных исследований на жидких или плотных питательных средах, готовили препарат для бактериоскопического исследования (окраска по Цилю – Нильсену) и определяли кислотоустойчивость выросшей культуры [4]. Если присутствие кислотоустойчивых бактерий подтверждалось, проводили иммунохроматографический экспресс-тест BD MGIT TBc ID для качественного определения антигена MPT64, специфичного для комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (МБТК) согласно инструкции изготовителя. При отрицательном результате теста делали вывод о наличии кислотоустойчивых бактерий, не относящихся к МБТК, которые и были отобраны для молекулярно-генетической идентификации.

Видовая идентификация культур НТМ. Видовую принадлежность НТМ устанавливали с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® Mycobacterium CM (идентифицирует *M. avium* ssp., *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoeense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* и МБТ) и GenoType® Mycobacterium AS (идентифицирует *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum* и *M. shimoidei*) согласно инструкции производителя.

Результаты

В результате идентификации культур НТМ с помощью наборов GenoType Mycobacterium CM/AS выделено 17 видов НТМ. В тех случаях, когда культура была получена от одного больного многократно, ее видовая принадлежность каждый раз была идентичной. Одиннадцать видов относились к группе медленнорастущих НТМ (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoeense*, *M. interjectum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*) и 6 – к группе быстро-растущих НТМ (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. mucogenicum*, *M. peregrinum*, *M. smegmatis*). Медленнорастущие НТМ встречались приблизительно в 3 раза чаще, чем быстро-растущие: 564/727 (77,58%) против 163/727 (22,42%). В 31/727 (4,26%) случае точную видовую принадлежность возбудителя определить не удалось, но показано, что он относится к роду *Mycobacterium*. Неидентифицированные микобактерии по скорости роста принадлежали к группе медленнорастущих НТМ (табл.).

Наиболее распространенными были виды НТМ, принадлежащие к комплексу *M. avium* (МАС)

Таблица. Виды НТМ, выделенные из респираторного тракта больных в различных регионах, идентифицированные с использованием GenoType Mycobacterium CM/AS

Table. Type of non-tuberculosis mycobacteria isolated from the respiratory tract of the patients in various regions, identified using GenoType Mycobacterium CM/AS

Вид НТМ	Регион	Число НТМ, абс. (%)																	
		европейская часть РФ												азиатская часть РФ				Всего	
		ЦФО					ЮФО	СЗФО			европейская часть ПФО				азиатская часть ПФО		УФО		
		Москва и МО	Калуга и Обнинск	Курск	Владимир	Орел	Ростов-на-Дону	Санкт-Петербург	Калининград	Сыктывкар	Нижний Новгород	Йошкар-Ола	Пенза	Ульяновск	Оренбург	Пермь	Екатеринбург		Ханты-Мансийск
M. avium	111 (30,08)	3	-	12 (46,15)	3	12 (22,64)	1	3 (20,00)	7 (11,86)	1	3 (2)	3	24 (35,82)	6 (37,50)	6 (13,33)	9 (75,00)	1 (3,45)	205 (28,20)	
M. avium + M. intracellulare	3 (0,81)	-	-	-	-	1 (1,89)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (0,55)	
M. avium + M. kansasii	-	-	-	-	-	1 (1,89)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,14)	
M. intracellulare	29 (7,86)	-	1	2 (7,69)	-	2 (3,77)	-	2 (13,33)	3 (5,08)	-	3 (2)	3	10 (14,93)	1 (6,25)	4 (8,89)	1 (8,33)	7 (24,14)	68 (9,35)	
Всего MAC	143 (38,75)	3	1	14 (53,85)	3	16 (30,19)	1	5 (33,33)	10 (16,95)	1	6 (4)	6	34 (50,75)	7 (43,75)	10 (22,22)	10 (83,33)	8 (27,59)	278 (38,24)	
M. malmoense	4 (1,08)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (0,55)	
M. xenopi	23 (6,23)	-	1 (5)	1 (3,85)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,49)	1 (6,25)	1 (2,22)	-	1 (3,45)	29 (3,99)	
M. kansasii	30 (8,13)	-	-	2 (7,69)	-	4 (7,55)	-	1 (6,67)	-	1	-	-	4 (5,97)	1 (6,25)	2 (4,44)	1 (8,33)	2 (6,90)	48 (6,60)	
M. goodii	29 (7,86)	-	-	7 (26,92)	-	16 (30,19)	-	3 (2)	6 (10,17)	-	2 (13,33)	-	8 (11,94)	4 (25,00)	10 (22,22)	-	14 (48,28)	99 (13,62)	
M. simiae	1 (0,27)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,14)	
M. interjectum	3 (0,81)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0,41)	
M. lentiflavum	37 (10,03)	-	-	-	-	1 (1,89)	-	-	23 (38,98)	-	-	-	3 (4,48)	-	2 (4,44)	-	-	66 (9,08)	
M. scrofulaceum	-	-	-	-	-	1 (1,89)	-	-	-	-	1 (6,67)	-	-	-	-	-	1 (3,45)	3 (0,41)	
M. szulgai	1 (0,27)	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,69)	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0,28)	
M. abscessus	37 (10,03)	-	-	-	-	2 (3,77)	-	-	2 (3,39)	-	1 (6,67)	-	2 (2,99)	1 (6,25)	4 (8,89)	-	-	49 (6,74)	
M. chelonae	14 (3,79)	-	-	-	-	-	-	1 (6,67)	2 (3,39)	-	-	-	5 (7,46)	-	1 2,22	-	-	23 (3,16)	
M. fortuitum	19 (5,15)	-	-	2 (7,69)	1	8 (15,09)	-	2 (13,33)	11 (18,64)	-	2 (13,33)	1	5 (7,46)	1 (6,25)	10 (22,22)	1 (8,33)	3 (10,34)	66 (9,08)	
M. mucogenicum	2 (0,54)	-	-	-	-	1 (1,89)	-	-	-	-	-	-	1 (1,49)	-	-	-	-	4 (0,55)	
M. peregrinum	3 (0,81)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (20,00)	1	1 (1,49)	-	-	-	-	8 (1,10)	
M. smegmatis	13 (3,52)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13 (1,79)	
Mycobacterium spp.	10 (2,71)	-	-	-	-	4 (7,55)	-	3 (20,00)	4 (6,78)	1	-	-	3 (4,48)	1 (6,25)	5 (11,11)	-	-	31 (4,26)	
Всего медленно-растущих	281 (76,15)	3	2	24 (92,31)	3	42 (79,25)	1	12 (80,00)	44 (74,58)	3	9 (60,00)	6	53 (79,10)	14 (87,50)	30 (66,67)	11 (91,67)	26 (89,66)	564 (77,58)	
Всего быстро-растущих	88 (23,85)	-	-	2 (7,69)	1	11 (20,75)	-	3 (20,00)	15 (25,42)	-	6 (40,00)	2	14 (20,90)	2 (12,50)	15 (33,33)	1 (8,33)	3 (10,34)	163 (22,42)	
Всего	369 (100)	3	2	26 (100)	4	53 (100)	1	15 (100)	59 (100)	3	15 (100)	8	67 (100)	16 (100)	45 (100)	12 (100)	29 (100)	727 (100)	

(278/727, 38,24%), представленному видами *M. avium* и *M. intracellulare*. В 3 случаях была выявлена смешанная культура *M. avium* и *M. intracellulare* (в Московском регионе), в 1 случае – *M. avium* и *M. kansasii* (г. Ростов-на-Дону). Встречаемость МАС среди медленно растущих НТМ суммарно составила 49,29% (278/564), но имелись и региональные особенности. Преобладали МАС среди медленно растущих НТМ в Центральном федеральном округе (ЦФО), г. Калининграде, европейской части Приволжского федерального округа (ПФО) и г. Оренбурге. Были регионы, где МАС не являлись преобладающими в группе медленно растущих НТМ: в гг. Ростове-на-Дону и Перми МАС встречались с равной частотой с *M. gordonae* (по 38 и 33% среди медленно растущих НТМ, соответственно по регионам). В г. Сыктывкаре МАС встречались реже, чем *M. lentiflavum* (22,7% против 52,3% среди медленно растущих НТМ), а в г. Ханты-Мансийске – реже, чем *M. gordonae* (30,8% против 53,9% среди медленно растущих НТМ). Еще одной особенностью г. Ханты-Мансийска было то, что в группе МАС преобладали *M. intracellulare* (7/8), а не *M. avium* (1/8), в то время как во всех других изученных регионах преобладающим видом в группе МАС были *M. avium*.

M. gordonae были выделены у 99/727 (13,62%) больных. Реже всего этот вид НТМ выделялся от больных Московского региона (7,86%), г. Сыктывкара (10,17%), г. Ульяновска (11,94%) и г. Йошкар-Олы (13,33%). Чаще (в 20-30% случаев) *M. gordonae* выделяли от больных в гг. Ростове-на-Дону, Калининграде, Оренбурге и Перми. Наибольшее число случаев выявления *M. gordonae* было в г. Ханты-Мансийске: 14/29 (48,28%), это наиболее распространенный вид НТМ в данном регионе.

M. kansasii выделены у 48/727 (6,60%) больных, и частота их встречаемости в зависимости от региона практически не отличалась. Отмечена единственная региональная особенность – отсутствие *M. kansasii* в г. Сыктывкаре.

Максимальная встречаемость *M. xenopi* была в Московском регионе (23/369, 6,23%). В остальных регионах НТМ этого вида или не встречались (г. Ростов-на-Дону, весь Северо-Западный федеральный округ, г. Екатеринбург, три региона европейской части ПФО) или встречались в единичном случае.

Медленно растущие НТМ видов *M. malmoense* (4 случая), *M. simiae* (1 случай) и *M. interjectum* (3 случая) еще реже встречались (только в г. Москве и Московской области), *M. scrofulaceum* (по одному случаю в гг. Ростове-на-Дону и Йошкар-Оле) и *M. szulgai* (по одному случаю в Московском регионе и г. Сыктывкаре).

Отдельно следует упомянуть *M. lentiflavum*, выявление которой в диагностических образцах может быть и следствием контаминации, и значимым агентом – причиной микобактериоза [10, 12]. Тот факт, что при исследовании образцов, полученных от одних и тех же больных в разные сроки, каж-

дый раз подтверждалось выделение *M. lentiflavum*, позволяет утверждать, что *M. lentiflavum* являлась не контаминантом, а микрофлорой дыхательных путей. Суммарная встречаемость этого вида НТМ составила 66/727 (9,08%). В г. Калининграде, Уральском федеральном округе (УФО), ПФО и г. Ростове-на-Дону эти НТМ не встречались или регистрировались в единичных случаях. При этом в Московском регионе данный вид встречался довольно часто (37/369, 10,03%), а в г. Сыктывкаре был преобладающим видом (23/59, 38,98%) и превышал частоту МАС.

Среди быстрорастущих НТМ преобладающим видом был *M. fortuitum*, который составил 40,49% среди быстрорастущих НТМ и преобладал среди быстрорастущих НТМ во всех регионах, кроме Московского. Чаще всего встречался в г. Сыктывкаре (11/59, 18,64%) и г. Перми (10/45, 22,22%).

M. abscessus был вторым по распространенности видом быстрорастущих НТМ и преобладающим видом быстрорастущих НТМ в Московском регионе (37/88, 42,05%), в остальных регионах встречался в единичных случаях. Близкородственный вид *M. chelonae* встречался реже и составил 14,11% от всех быстрорастущих НТМ.

M. smegmatis были выделены только в Московском регионе от 13 больных. *M. peregrinum* были выделены у 3 больных Московского региона, у 3 – из г. Йошкар-Олы и у 1 – из г. Ульяновска. Наиболее редко встречался вид *M. mageritensis*, который был выделен у 2 больных Московского региона, у 1 – из г. Ростова-на-Дону и у 1 – из г. Ульяновска.

Закключение

В результате исследования с использованием GenoType Mycobacterium CM/AS 1 204 диагностических образцов, выделенных от 727 больных, выявлено 17 видов НТМ. Видовая принадлежность культуры, выделяемой от одного и того же больного в разные сроки, каждый раз была идентичной, что свидетельствует о высокой специфичности тест-системы и воспроизводимости результатов. Точная видовая принадлежность установлена в 696/727 (95,74%) случаях, а остальные зарегистрированы как принадлежащие к роду *Mycobacterium*, что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности GenoType Mycobacterium CM/AS. Преобладали медленно растущие НТМ (564/727, 77,58%), а наиболее распространенным видом был *M. avium* (210/727; 28,89%). Также с высокой частотой встречались (в порядке убывания) *M. gordonae* (99/727; 13,62%), *M. intracellulare* (68/727; 9,35%), *M. lentiflavum* и *M. fortuitum* (по 66/727; 9,08%), *M. abscessus* (49/727; 6,74%), *M. kansasii* (48/727; 6,60%), *M. xenopi* (29/727; 3,99%).

Почти все выявленные виды НТМ, кроме *M. scrofulaceum*, с разной частотой встречались в Московском регионе, что, очевидно, связано с боль-

шим числом проанализированных случаев по сравнению с остальными регионами. Однако даже на относительно небольшом числе наблюдений описаны некоторые региональные особенности. Так, показано, что распределение видов НТМ в ЦФО, европейской части ПФО и г. Калининграде сходно с европейским: *MAC* 33-39%, *M. gordonae* – 10-20% и *M. fortuitum* – 5-13%.

В гг. Сыктывкаре и Перми, являющихся столицами смежных регионов, получено сходное распределение видов НТМ, которое характеризуется

высокой частотой встречаемости *M. fortuitum* и низкой частотой встречаемости *M. avium*. НТМ, выделенные из приграничного с ними г. Ханты-Мансийска, также характеризовались низкой встречаемостью *M. avium*, а преобладающим видом был *M. gordonae*.

Можно заключить, что GenoType Mycobacterium CM/AS является надежным инструментом для определения видовой принадлежности НТМ и рекомендуется для продолжения мониторинга спектра НТМ, циркулирующих в регионах РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Благодарность. Выражаем искреннюю благодарность за многолетнее сотрудничество специалистам противотуберкулезных учреждений РФ. Республика Марий Эл – Петрова Людмила Витальевна, Нижегородская область – Шерстнев Игорь Георгиевич, Ильина Елена Александровна, Оренбургская область – Чуркин Сергей Александрович, Пашкова Наталья Анатольевна, Пензенская область – Кондратьева Ирина Владимировна, Пермский край – Варецкая Татьяна Альбертовна, Ульяновская область – Сайфутдинова Фердания Фаритовна, Калининградская область – Ахмедова Гульнора Махмуджановна, Республика Коми – Порошина Евгения Эдуардовна, Свердловская область – Цветков Андрей Игоревич, Панов Григорий Валентинович, Ханты-Мансийский автономный округ – Решетникова Юлия Васильевна, Владимирская область – Волченков Григорий Васильевич, Каунетис Наталья Васильевна, Орловская область – Казенный Борис Яковлевич, Немцова Евгения Сергеевна, Ростовская область – Кудря Елена Васильевна.

Gratitude. The authors express their deepest gratitude for the long term cooperation to the specialists of the Russian TB units: Mariy El Republic – Lyudmila V. Petrova, Nizhegorodskaya Region – Igor G. Sherstnev, Elena A. Ilyina, Orenburg Region – Sergey A. Churkin, Natalya A. Pashkova, Penza Region – Irina V. Kondratieva, Permsky Kray – Tatyana A. Varetskaya, Ulyanovsk Region – Ferdaniya F. Sayfutdinova, Kaliningrad Region – Gulnora M. Akhmedova, Komi Republic – Evgeniya E. Poroshina, Sverdlovsk Region – Andrey I. Tsvetkov, Grigory V. Panov, Khanty-Mansiysk Autonomous Region – Yulia V. Reshetnikova, Vladimir Region – Grigory V. Volchenkov, Natalya V. Kaunetis, Orel Region – Boris Ya. Kazenny, Evgeniya S. Nemtsova, Rostov Region – Elena V. Kudrya.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // Практическая медицина. – 2011. – № 3 (51). – С. 39-50.
2. Литвинов В. И., Дорожкова И. Р., Макарова М. В., Краснова М. А., Фрейман Г. Е. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий // Вестник РАМН. – 2010. – № 3. – С. 7-11.
3. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 224 с.
4. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
5. Billinger M.E., Olivier K.N., Viboud C., de Oca R.M., Steiner C., Holland S.M., Prevots D. R. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005 // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 1562-1569.
6. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O., Dauchy F.A., Cazanave C., Neau D., Wirth G., Pellegrin J.L., Morlat P., Mercié P., Tunon-de-Lara J.M., Dautre M.S., Pélissier P., Dupon M. Nontuberculous mycobacterial infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168290.
7. Falkinham J. O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 1996. – Vol. 9, № 2. – P. 177-215.
8. Gitti Z., Neonakis I., Fanti G., Kontos F., Maraki S., Tselentis Y. Use of the GenoType Mycobacterium CM and AS Assays to analyze 76 nontuberculous mycobacterial isolates from Greece // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 2244-2246.
9. Lai C. C., Tan C. K., Chou C. H., Hsu H. L., Liao C. H., Huang Y. T., Yang P. C., Luh K. T., Hsueh P. R. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008 // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 294-296.
10. Lee Y. C., Kim S. B., Gang S. J., Park S. Y., Kim S. R. Acute necrotizing pneumonia combined with parapneumonic effusion caused by Mycobacterium lentilflavum: a case report // BMC Infect Dis. – 2015. – Vol. 15. – P. 354.

REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakticheskaya Meditsina*, 2011, no. 3 (51), pp. 39-50. (In Russ.)
2. Litvinov V.I., Dorozhkova I.R., Makarova M.V., Krasnova M.A., Freyman G.E. Isolation and identification of non-tuberculous mycobacteria. *Vestnik RAMN*, 2010, no. 3, pp. 7-11. (In Russ.)
3. Otten T.F., Vasiliev A.V. *Mikobakterioz*. [Mycobacteriosis]. St. Petersburg, Meditsinskaya Pressa Publ., 2005, 224 p.
4. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
5. Billinger M.E., Olivier K.N., Viboud C., de Oca R.M., Steiner C., Holland S.M., Prevots D.R. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009, vol. 15, no. 10, pp. 1562-1569.
6. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O., Dauchy F.A., Cazanave C., Neau D., Wirth G., Pellegrin J.L., Morlat P., Mercié P., Tunon-de-Lara J.M., Dautre M.S., Pélissier P., Dupon M. Nontuberculous mycobacterial infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12, pp. e0168290.
7. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, vol. 9, no. 2, pp. 177-215.
8. Gitti Z., Neonakis I., Fanti G., Kontos F., Maraki S., Tselentis Y. Use of the GenoType Mycobacterium CM and AS Assays to analyze 76 nontuberculous mycobacterial isolates from Greece. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 6, pp. 2244-2246.
9. Lai C.C., Tan C.K., Chou C.H., Hsu H.L., Liao C.H., Huang Y.T., Yang P.C., Luh K.T., Hsueh P.R. Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 2, pp. 294-296.
10. Lee Y.C., Kim S.B., Gang S.J., Park S.Y., Kim S.R. Acute necrotizing pneumonia combined with parapneumonic effusion caused by Mycobacterium lentilflavum: a case report. *BMC Infect Dis.*, 2015, vol. 15, pp. 354.

11. Mirsaedi M., Machado R.F., Garcia J.G.N., Schraufnagel D.E. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: A population-based comparative study // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. e91879.
12. Molteni C., Gazzola L., Cesari M., Lombardi A., Salerno F., Tortoli E., Lombardi A., Salerno F., Tortoli E., Codecasa L., Penati V., Franzetti F., Gori A. Mycobacterium lentiflavum infection in immunocompetent patient // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 119-122.
13. Moore J., Kruijshaar M. E., Ormerod L. P., Drobniewski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006 // *BMC Public Health*. – 2010. – Vol. 10. – P. 612.
14. Richter E., Rüscher-Gerdes S., Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 1769-1775.
15. Russo C., Tortoli E., Menichella D. Evaluation of the new GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44, № 2. – P. 334-339.
16. Simons S., van Ingen J., Hsueh P.R., Hung N. V., Dekhuijzen P.N.R., Boeree M. J., van Soolingen D. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, Eastern Asia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 343-349.
17. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 319-354.
18. van der Werf M. J., Ködmön C., Katalinić-Janković V., Kummik T., Soini H., Richter E., Papaventsis D., Tortoli E., Perrin M., van Soolingen D., Žolnir-Dovč M., Thomsen V.Ø. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union // *BMC Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14. – P. 62.
11. Mirsaedi M., Machado R.F., Garcia J.G.N., Schraufnagel D.E. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: A population-based comparative study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. e91879.
12. Molteni C., Gazzola L., Cesari M., Lombardi A., Salerno F., Tortoli E., Lombardi A., Salerno F., Tortoli E., Codecasa L., Penati V., Franzetti F., Gori A. Mycobacterium lentiflavum infection in immunocompetent patient. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, vol. 11, « 1, pp. 119-122.
13. Moore J., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar I. Increasing number of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006. *BMC Public Health*, 2010, vol. 10, pp. 612.
14. Richter E., Rüscher-Gerdes S., Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 5, pp. 1769-1775.
15. Russo C., Tortoli E., Menichella D. Evaluation of the new GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 2, pp. 334-339.
16. Simons S., van Ingen J., Hsueh P.R., Hung N.V., Dekhuijzen P.N.R., Boeree M.J., van Soolingen D. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, Eastern Asia. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, vol. 17, no. 3, pp. 343-349.
17. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, vol. 16, no. 2, pp. 319-354.
18. van der Werf M.J., Ködmön C., Katalinić-Janković V., Kummik T., Soini H., Richter E., Papaventsis D., Tortoli E., Perrin M., van Soolingen D., Žolnir-Dovč M., Thomsen V.Ø. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect. Dis.*, 2014, vol. 14, pp. 62.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.

Смирнова Татьяна Геннадьевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Андреевская Софья Николаевна

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: andsofia@mail.ru

Ларионова Елена Евгеньевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: larioнова_lena@mail.ru

Андреевская Ирина Юрьевна

младший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: andrievskaia.iri@mail.ru

Устинова Вера Витальевна

младший научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: ustinoville@gmail.com

Чернусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-91.

Tatyana G. Smirnova

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: s_tatka@mail.ru

Sophya N. Andreevskaya

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andsofia@mail.ru

Elena E. Larionova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: larioнова_lena@mail.ru

Irina Yu. Andrievskaia

Junior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: andrievskaia.iri@mail.ru

Vera V. Ustinova

Junior Researcher of Microbiological Department.
E-mail: ustinoville@gmail.com

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiology Department.
E-mail: lchernousova@mail.ru

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА СЕМЕЙСТВА HAARLEM СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т. Ю. САЛИНА, Т. И. МОРОЗОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, Россия

Цель: изучить распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) семейства Haarlem, циркулирующих на территории Саратовской области.

Материалы и методы. Методом гибридизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) проведено генетическое типирование 152 клинических изолятов, выделенных из мокроты больных активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких.

Результаты. Установлено, что среди генетически неоднородных штаммов МБТ, циркулирующих на территории Саратовской области, микобактерии семейства Haarlem зарегистрированы в 23,7% случаев, т. е. практически у каждого четвертого пациента. МБТ данного генотипа характеризовались разнородностью генетической структуры штаммов, что может свидетельствовать о циркуляции их на этой территории в течение длительного времени. Микобактерии генотипа Haarlem преимущественно выявлялись у больных туберкулезом с деструкциями легочной ткани и бактериовыделением (86,1%), а также отличались высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости (25%), что является региональной особенностью Саратовской области, так как, по данным других исследователей, микобактерии семейства Haarlem являются мало вирулентными и более ассоциированы с чувствительной формой туберкулеза.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, генотипы, Haarlem, распространенность, лекарственная устойчивость

Для цитирования: Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства Haarlem среди больных туберкулезом Саратовской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 60-64. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-60-64

PREVALENCE AND SPECIFIC REGIONAL FEATURES OF GENETIC STRUCTURE AND DRUG RESISTANCE OF TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA OF HAARLEM FAMILY AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS IN SARATOV REGION

T. YU. SALINA, T. I. MOROZOVA

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

Goal: to study prevalence and specific regional features of genetic structure and drug resistance of *M. tuberculosis* of Haarlem family, circulating on the territory of Saratov Region.

Materials and methods. Genotyping of 152 clinical isolates from sputum of active mostly new pulmonary tuberculosis patients was performed using hybridization on the biological microchip with reagents of Spoligo-Biochip (OOO BIOCHIP-IMB, Moscow).

Results. It was found out that among genetically heterogeneous strains of *M. tuberculosis* circulating on the territory of Saratov Region, mycobacteria of Haarlem family were registered in 23.7% of cases, i.e. practically in each fourth patient. Mycobacteria belonging to this genotype were characterized by genetically diverse structure of strains, which could be the evidence of their circulation on this territory for a continuous period of time. Mycobacteria of Haarlem family prevailed in the patients with destruction of lung tissue and positive results of sputum tests (86.1%), and multiple drug resistance was especially high in these mycobacteria (25%), which was typical of Saratov Region since according to data of other studies mycobacteria of Haarlem family were of low virulence and more associated with drug susceptible forms of tuberculosis.

Key words: tuberculous mycobacteria, genotypes, Haarlem, prevalence, drug resistance

For citations: Salina T.Yu., Morozova T.I. Prevalence and specific regional features of genetic structure and drug resistance of tuberculosis mycobacteria of Haarlem family among tuberculosis patients in Saratov region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 60-64. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-60-64

Туберкулез – инфекционное заболевание, которое на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [6, 10]. Современное развитие молекулярной генетики позволило проводить идентификацию и дискриминацию штаммов *M. tuberculosis* (МБТ) [1-3, 8, 9]. Выявление и изучение DR региона *M. tuberculosis* привело к созданию метода генетической классификации микобактерий – сполито-

типирования, в основу которого легло определение 43 уникальных спейсеров *M. tuberculosis complex* [12]. Специфические профили (сполитотипы) объединены в общемировую онлайн-базу (SpolDB4), насчитывающую около 2 000 уникальных профилей, полученных более чем из 120 стран мира [11]. Этот метод позволяет выявить различные семейства *M. tuberculosis*, представляющие собой кластеры генетически родственных штаммов МБТ, которые

возникли на отдельных территориях и были, как правило, названы согласно географическому или культурологическому названию [3]. Соотношение отдельных генотипов в популяциях МБТ может значительно различаться в географических регионах мира. Некоторые из генетических семейств *M. tuberculosis* продолжают циркулировать на ограниченных территориях, а другие широко распространились по всему миру, что, вероятно, связано с их высокой вирулентностью и трансмиссивностью. В литературе имеются публикации, в которых указывается, что штаммы *M. tuberculosis*, ответственные за местные эпидемии, различаются по вирулентности при использовании в экспериментальных моделях зараженных ими животных [14].

Семейство Haarlem микобактерий туберкулеза было открыто в 1999 г. в г. Харлем (Haarlem) в западной части Нидерландов, откуда оно распространилось по всему миру. Оно чаще всего встречается в Северной Европе, реже – в Карибском регионе и Центральной Африке [7]. К этому же семейству относится и генотип Haarlem-4 (H4), который был обнаружен в 2004-2005 гг. в России на Урале, откуда и получил другое название Ural [4, 13]. На территории Саратовской области микобактерии семейства Haarlem широко распространены, что делает актуальным изучение их региональных генетических особенностей и лекарственной устойчивости.

Цель: изучить распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственную устойчивость *M. tuberculosis* семейства Haarlem, циркулирующих на территории Саратовской области.

Материалы и методы

Обследовано 152 больных активным туберкулезом, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких – 141 (92,8%) человек. Рецидивы туберкулеза наблюдались у 7 (4,6%), хроническое течение заболевания – у 4 (2,6%) человек. Все пациенты являлись постоянными жителями Саратовской области. Из них: мужчин – 127 (83,6%), женщин – 25 (16,4%) человек. Пациенты находились на стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2015-2016 гг. Клинические формы туберкулеза были представлены в большинстве случаев инфильтративным туберкулезом легких – у 104 (68,4%) и диссеминированным туберкулезом легких – у 26 (17,1%) человек. Другие формы туберкулеза (очаговый, туберкулемы, кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких) встречались в единичных случаях и были зарегистрированы у 22 (14,5%) человек. Среди обследованных пациентов деструктивные формы туберкулеза выявлены у 95 (62,5%), бактериовыделение – у 112 (73,7%) человек.

У всех пациентов проводили споллиготиπирование МБТ в образцах мокроты методом гибри-

дизации на биологическом микрочипе с использованием набора реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Принцип действия набора основан на анализе региона прямых повторов генома микобактерий туберкулезного комплекса. Исследование данного генетического локуса позволяет однозначно определить профиль штамма МБТ по наличию/отсутствию 43 последовательных спейсеров, фланкированных прямыми повторами. Результаты реакции учитывали с помощью аппаратно-программного комплекса «Чипдетектор-01» и специальной программы «ImaGeWare®».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения достоверности различий в двух группах использовали χ^2 -тест. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты исследования

В ходе исследований в образцах мокроты всех обследованных пациентов выявлено 9 генетических семейств МБТ (Beijing, Beijing-like, Haarlem, LAM, T, Microti, Rus 1, EA VNM 14), циркулирующих на территории Саратовской области (табл. 1). Наиболее часто обнаружены МБТ семейства Beijing и Haarlem. *M. tuberculosis* семейства Haarlem обнаружены у 36 (23,7%) человек, что сравнимо с уровнем их распространения в Европе (18-20%) [5, 10]. Из них: Haarlem 1 выявлен у 2 (5,6%) человек, Haarlem 3 – у 2 (5,6%), Haarlem 4 – у 13 (36,1%) и Ural – у 19 (52,8%) пациентов. Проанализировали истории болезни пациентов, инфицированных МБТ семейства Haarlem. Данные изоляты несколько чаще встречались у жителей городов Саратовской

Таблица 1. Частота встречаемости различных генетических семейств *M. tuberculosis*, выделенных от больных активным туберкулезом легких в Саратовской области (n = 152)

Table 1. Frequency of various genetic families of *M. tuberculosis* isolated from those suffering from active pulmonary tuberculosis in Saratov Region (n=152)

Генетическое семейство	Число штаммов	
	абс.	%
Beijing	40	26,3
Beijing-like	28	18,4
Haarlem	36	23,7
LAM	3	1,97
T	26	17,1
Manu	4	2,6
Microti	10	6,6
RUS1	2	1,3
EA 14 VNM	3	2
Bcero	152	100

области – 21 (58,3%) против 15 (41,7%) сельских жителей, $p = 0,1789$. Однако различия недостоверны. Наибольшее число этих штаммов – 7 (19,5%) – зарегистрировано среди жителей г. Саратова, крупного промышленного центра с высокой плотностью населения. В других районных городах (Маркс, Ртищево, Красноармейск, Ершов, Петровск, Вольск, Красный Кут) они встречались в единичных случаях. При анализе половозрастной структуры следует отметить, что в данной выборке *M. tuberculosis* семейства Haarlem преобладали мужчины – 28 (77,8%) против 8 (22,2%) женщин, $p = 0,0059$, преимущественно среднего возраста, средний возраст обследованных составил $45,0 \pm 5,4$ года. Клинические формы у пациентов, инфицированных штаммами семейства Haarlem, представлены преимущественно инфильтративным – 22 (61,2%) и диссеминированным туберкулезом легких – 10 (27,8%), другие формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный, туберкулемы) встречались в единичных случаях. Среди пациентов, инфицированных МБТ семейства Haarlem, чаще встречались формы туберкулеза с деструктивными изменениями в легочной ткани (CV+) – 27 (75%) против 9 (25%) без деструкций (CV-), $p = 0,0056$, и бактериовыделением (МБТ+) – 31 (86,1%) против 5 (13,9%) без бактериовыделения (МБТ-), $p = 0,0007$.

МБТ семейства Haarlem, циркулирующие на территории Саратовской области, характеризовались разнородностью генетической структуры штаммов, встречалось 29 разных подтипов согласно профилю сполиготипирования базы данных SpolDB4, что может свидетельствовать о том, что МБТ данного семейства достаточно длительное время циркулируют на территории Саратовской области. Так, среди штаммов семейства Haarlem в 6 (16,7%) случаях зарегистрирован тип штамма 1 172, в 3 (8,3%) случаях – тип штамма 35, по 2 случая – 1 134 (5,6%), 616 (5,6%), 1 250 (5,6%), 1 788 (5,6%), все другие подтипы – по одному случаю. Данные представлены в табл. 2.

В дальнейшем проведен анализ лекарственной устойчивости штаммов МБТ семейства Haarlem при исследовании на плотных питательных средах. Среди штаммов этого генотипа у 3 (8,3%) человек выявлена лекарственная устойчивость к одному противотуберкулезному препарату, у 4 (11,1%) – полирезистентность, у 9 (25%) множественная и широкая лекарственная устойчивость (МЛУ и ШЛУ), в 11 (30,6%) случаях не удалось получить рост культуры на питательных средах, и у 9 (25%) человек выявлена чувствительность МБТ к препаратам основного и резервного рядов (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что штаммы МБТ семейства Haarlem, регистрируемые у пациентов, больных туберкулезом, постоянно проживающих на территории Саратовской области, наблюдаются преимущественно у больных с деструктивными формами и бактериовыделением

Таблица 2. Генетическая характеристика *M. tuberculosis* семейства Haarlem, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области

Table 2. Genetic characteristics of *M. tuberculosis* of Haarlem family, isolated from tuberculosis patients in Saratov Region

Подтип семейства Haarlem	Тип штамма SpolDB4	Число штаммов (n = 36)	
		абс.	%
Haarlem 1 (n = 2)	1 256	1	2,8
	400	1	2,8
Haarlem 3 (n = 2)	50	1	2,8
	1 140	1	2,8
Haarlem 4 (n = 13)	398	1	2,8
	1 462	1	2,8
	262	1	2,8
	1 134	2	5,6
	1 458	1	2,8
	1 172	3	8,3
	1 461	1	2,8
	35	3	8,3
Ural (n = 19)	1 450	1	2,8
	616	2	5,6
	560	1	2,8
	246	1	2,8
	1 083	1	2,8
	910	1	2,8
	464	1	2,8
	523	1	2,8
	821	1	2,8
	161	1	2,8
	1 250	2	5,6
	1 788	2	5,6
	421	1	2,8
	1 172	3	8,3

Таблица 3. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* семейства Haarlem, выделенных от больных туберкулезом в Саратовской области

Table 3. Drug resistance patterns of *M. tuberculosis* of Haarlem family, isolated from tuberculosis patients in Saratov Region

Результаты лекарственной чувствительности МБТ	Штаммы МБТ семейства Haarlem	
	абс.	%
Чувствительность сохранена ко всем препаратам	9	25
МЛУ	9	25
Монорезистентность	3	8,3
Полирезистентность	4	11,1
Нет роста культуры	11	30,6
Всего	36	100

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, т. е. устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R), полирезистентность – устойчивость к 2 препаратам и более, кроме H и R, монорезистентность – устойчивость только к одному препарату

и отличаются высоким уровнем МЛУ МБТ. Однако, по данным других исследователей, микобактерии семейства *Haarlem* являются маловирулентными и более ассоциированы с чувствительной формой туберкулеза [3].

Выводы

1. На территории Саратовской области среди впервые выявленных больных туберкулезом легких МБТ семейства *Haarlem* регистрируются в 23,7% случаев, т. е. практически у каждого четвертого пациента.

2. Данный генотип преимущественно встречается у лиц мужского пола, и частота его распростра-

ненности существенно не различается у жителей городов и сел Саратовской области.

3. Среди пациентов, инфицированных МБТ семейства *Haarlem*, наблюдается высокий процент бактериовыделителей (86,1%).

4. МБТ семейства *Haarlem*, выделенные от больных туберкулезом Саратовской области, характеризуются разнородностью генетической структуры штаммов, что, предположительно, может свидетельствовать о циркуляции их на территории в течение длительного времени.

5. Данный генотип сопряжен с высоким уровнем МЛУ и ШЛУ МБТ – 25% случаев, что является региональной особенностью эпидемиологии Саратовской области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Марьяндышев А. О., Маркелов Ю. М., Бьюне Г., Далё У. Молекулярная эпидемиология туберкулеза в четырех административных территориях Баренц-региона Российской Федерации // *Экология человека*. – 2007. – № 9. – С. 34-38.
2. Мокроусов И. В. Генетическое разнообразие и эволюция *Mycobacterium tuberculosis*: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2009. – 40 с.
3. Мокроусов И. В. Методологические подходы к генотипированию *Mycobacterium tuberculosis* для эволюционных и эпидемиологических исследований // *Инфекция и иммунитет*. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 603-614.
4. Огарков О. Б., Медведева Т. В., Zozio T., Pogorelov V. И., Некипелов О. М., Гутникова М. Ю., Купцевич Н. Ю., Ушаков И. В., Sola C. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000-2005 гг. // *Молекулярная медицина*. – 2007. – № 2. – С. 33-38.
5. Потейко П. И., Шевченко О. С., Крутько В. С., Лященко А. А., Филипенко М. Л., Рот М. А. Генетические штаммы *M. tuberculosis* у впервые выявленных больных туберкулезом в Харькове // II конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: сб. тез. – СПб., 2013. – С. 69.
6. Равильоне М. К., Коробицин А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // *Туб. и болезни легких*. – 2016. – № 11. – С. 7-15.
7. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза на Евро-азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 120 с.
8. Скорняков С. Н., Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Кравченко М. А., Еремеева Н. И., Нарвская О. В. Генотипирование уральских изолятов *Mycobacterium tuberculosis* // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 9. – С. 2485-2488.
9. Черноусова Л. Н., Голышевская В. И., Ерохин В. В., Кузнецов С. И., Захарова С. М., Мелентьев А. С., Федорин И. М., Николаевский В. В., Ради М., Балабанова Я. М., Дробневский Ф. Преобладание штаммов *Mycobacterium tuberculosis* семейства Beijing и факторы их трансмиссии в Самарской области // *Пробл. туберкулеза и болезней легких*. – 2006. – № 2. – С. 31-37.
10. David S., Raposo Ribeiro D., Antunes A., Portugal C., Sancho L., Germano de Sousa J. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2007. – № 7. – P. 609-617.
11. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola S., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB – A publicly available international multi-marker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2012. – Vol. 12. – P. 755-766.
12. Kato-Maeda M., Kim E. Y., Flores L., Jarlsberg L. G., Osmond D., Hopewell P. C. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotypic clustering // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 538-544.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Maryandyshev A.O., Markelov Yu.M., Byune G., Dale U. Molecular epidemiology of tuberculosis in four administrative regions of Barents Region of the Russian Federation. *Ekologiya Cheloveka*, 2007, no. 9, pp. 34-38. (In Russ.)
2. Мокроусов И.В. *Geneticheskaya raznobraziye i evolyutsiya Mycobacterium tuberculosis. Avtoref diss. dokt. biol. nauk.* [Genetic variety and evolution of Mycobacterium tuberculosis. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2009, 40 p.
3. Mokrousov I.V. Methodical approaches to genotyping to Mycobacterium tuberculosis for evolutionary and epidemiological research. *Infektsiya and Immunitet*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 603-614. (In Russ.)
4. Ogarkov O.B., Medvedeva T.V., Zozio T., Pogorelov V.I., Nekipelov O.M., Gutnikova M.Yu., Kuptsevich N.Yu., Ushakov I.V., Sola C. Molecular typing of tuberculosis mycobacteria strains in Irkutsk Region (Eastern Siberia) in 2000-2005. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2007, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)
5. Poteyko P.I., Shevchenko O.S., Krutko V.S., Lyashchenko A.A., Filipenko M.L., Rot M.A. Genetic strains of *M. tuberculosis* in new tuberculosis patients in Kharkov. II kongress Natsionalnoy assotsiatsii ftiziatrov: sb. tez. [IIInd Congress of National Association of Phthisiologists. Abst. Book]. St. Petersburg, 2013, pp. 69. (In Russ.)
6. Ravighione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
7. Savilov E.D., Sinkov V.V., Ogarkov O.B. *Epidemiologiya tuberkuleza na Evro-aziatskom kontinente: otsenka globalnogo dvizheniya shtammov genotipa «Pekin» – Irkutsk.* [Epidemiology of tuberculosis in Euro-Asian Continent: evaluation of global movement of strains of Beijing genotype - Irkutsk]. RIO GBOU DPO IGMAPO Publ., 2013, 120 p.
8. Skornyakov S.N., Umpeleva T.V., Vyazovaya A.A., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Narvskaya O.V. Genotyping of Ural isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Fundamentalnye Issledovaniya*, 2014, no. 9, pp. 2485-2488. (In Russ.)
9. Chernousova L.N., Golyshevskaya V.I., Erokhin V.V., Kuznetsov S.I., Zakharova S.M., Melentiev A.S., Fedorin I.M., Nikolaevskiy V.V., Radi M., Balabanova Ya.M., Drobnevskiy F. Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* strains of Beijing family and risk factors of their transmission in Samara Region. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legkikh*, 2006, no. 2, pp. 31-37. (In Russ.)
10. David S., Raposo Ribeiro D., Antunes A., Portugal C., Sancho L., Germano de Sousa J. Contribution of spoligotyping to the characterization of the population structure of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal. *Infection, Genetics and Evolution*, 2007, no. 7, pp. 609-617.
11. Demay C., Liens B., Burguiere T., Hill V., Couvin D., Millet J., Mokrousov I., Sola S., Zozio T., Rastogi N. SITVITWEB – A publicly available international multi-marker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*, 2012, vol. 12, pp. 755-766.
12. Kato-Maeda M., Kim E.Y., Flores L., Jarlsberg L.G., Osmond D., Hopewell P.C. Differences among sublineages of the East-Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis* in genotypic clustering. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 538-544.

13. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis* // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – № 12 (4). – P. 619-629.
14. Nicol M. P., Wilkinson R. J. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis* // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102. – P. 955-965.
13. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, no. 12 (4), pp. 619-629.
14. Nicol M.P., Wilkinson R.J. The clinical consequences of strain diversity in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008, vol. 102, pp. 955-965.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «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.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Морозова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС.
E-mail: dispans@san.ru

FOR CORRESPONDENCE:

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Saratov, Russia
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012

Tatiana Yu. Salina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of FPK and PPS Tuberculosis Control Department.
E-mail: dispans@san.ru

Поступила 22.12.2016

Submitted as of 22.12.2016

РАСЧЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМОВ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Д. В. ВАХРУШЕВА, С. Н. СКОРНЯКОВ, Н. И. ЕРЕМЕЕВА, Т. В. УМПЕЛЕВА, К. В. БЕЛОУСОВА, М. А. КРАВЧЕНКО

Уральский НИИ фтизиопульмонологии, г. Екатеринбург, Россия

Проведен анализ клинической (по времени получения данных о лекарственной чувствительности возбудителя) и экономической (по стоимости реактивов и расходных материалов) эффективности различных алгоритмов этиологической диагностики и назначения режимов химиотерапии туберкулеза. Предложен алгоритм, разработанный и принятый в Уральском НИИ фтизиопульмонологии. Согласно этому алгоритму стоимость реактивов и расходных материалов при определении лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов для пациентов-бактериовыделителей составляет около 5 тыс. руб., срок получения данных – 2 сут с момента доставки материала в лабораторию, срок культурального подтверждения спектра ЛУ – 30-40 дней. Для пациентов, у которых наблюдается скудное бактериовыделение, стоимость реактивов и расходных материалов при определении ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов составляет около 6 тыс. руб., срок получения данных – 8-14 дней с момента доставки материала в лабораторию, культурального подтверждения спектра ЛУ – 30-40 дней.

Помимо составления рациональных алгоритмов исследования, основными путями повышения эффективности этиологической диагностики названы сокращение дублирования исследований, исключение избыточных и неинформативных исследований, тщательная выбраковка поступающего в лабораторию диагностического материала.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, алгоритмы этиологической диагностики, клиническая и экономическая эффективность

Для цитирования: Вахрушева Д. В., Скорняков С. Н., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Кравченко М. А. Расчет клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 65-71. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-65-71

CALCULATION OF CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF PROCEDURE OF ETIOLOGICAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS

D. V. VAKHRUSHEVA, S. N. SKORNYAKOV, N. I. EREMEEVA, T. V. UMPELEVA, K. V. BELOUSOVA, M. A. KRAVCHENKO

Ural Phthisiopulmonology Research Institute, Yekaterinburg, Russia

The article describes clinical (respective time of obtaining data on drug resistance) and economic (respective costs of reagents and consumables) efficiency of various procedures for etiological diagnostics of tuberculosis and prescription of chemotherapy regimens. The procedure developed and accepted by Ural Phthisiopulmonology Research Institute has been offered. According to this procedure costs of reagents and consumables when testing drug susceptibility to first and second line drugs for the patients with positive sputum tests makes about 5,000 RUR, time required for obtaining the results is 48 hours since delivery of the specimen to laboratory, time for confirmation of drug susceptibility pattern by culture is 30-40 days. For the patients with scanty bacillary excretion costs of reagents and consumables when testing drug susceptibility to first and second line drugs makes about 6,000 RUR, time required for obtaining the results is 8-14 days since delivery of the specimen to laboratory, time for confirmation of drug susceptibility profile by culture is 30-40 days.

Additionally to development of rational testing procedures, the main ways to enhance efficiency of etiological diagnostics are to stop double testing, exclude excessive and non-diagnostics tests, thoroughly reject low quality specimens delivered to laboratory.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, etiological diagnostic procedures, clinical and economic efficiency

For citations: Vakhrusheva D.V., Skorniyakov S.N., Eremeeva N.I., Umpeleva T.V., Belousova K.V., Kravchenko M.A. Calculation of clinical and economic efficiency of procedure of etiological diagnostics of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 5, P. 65-71. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-65-71

Согласно статистике, 70% решений в клинической медицине основываются или документально подтверждаются медицинскими лабораторными исследованиями [7], которые имеют существенное значение для диагностики и лечения и поэтому должны соответствовать нуждам пациентов и потребностям клинического персонала, ответственно за оказание медицинской помощи пациентам [3].

В отечественной фтизиатрии сложившаяся практика такова, что клиницисты при постановке диагноза и назначении режима химиотерапии до недавнего времени не могли рассчитывать на своевременное получение данных о наличии лекар-

ственной чувствительности возбудителя, полученного от пациента, так как используемые методы лабораторной диагностики позволяли получить результат лишь по прошествии нескольких недель, а иногда и месяцев. В последнее десятилетие в связи с разработкой и внедрением в широкую клиническую практику молекулярно-генетических методов (МГМ) исследования появилась возможность быстрого обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) в диагностическом материале и определения их лекарственной устойчивости (ЛУ). Однако доля лабораторий, рутинно использующих данные тесты, в России остается невысокой. Так, в 2015 г. анализа-

тором GeneXpert были оснащены 120 лабораторий, оборудованием для анализа на биологических микрочипах – 16, для исследований на ДНК-стрипах – 10 лабораторий и другим оборудованием для МГМ – 54 лаборатории [2]. Всего в Российской Федерации, по данным ФСВОК, тестируют лекарственную чувствительность микобактерий 219 лабораторий. МГМ представлены в большинстве лабораторий только картриджной технологией, которая позволяет выявлять мутации устойчивости только к одному препарату – рифампицину. Мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ к препаратам 2-го ряда, из перечисленных технологий позволяют выявить только две (ТБ-Биочип и Hain Lifescience), следовательно, лишь 12% российских лабораторий имеют возможность предоставить клиницистам данные об устойчивости возбудителя к этим препаратам в течение 1-й нед. госпитализации, т. е. до назначения режима химиотерапии. Эта ситуация представляется еще более опасной, если учесть, что определение устойчивости к таким группам препаратов 2-го ряда, как фторхинолоны и аминогликозиды, является крайне актуальной в связи с угрозой распространения штаммов возбудителя туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью.

С появлением в последнее время целой линейки новых МГМ этиологической диагностики туберкулеза и определения ЛУ МБТ возникает необходимость анализа клинической и экономической эффективности включения этих методов в существующие алгоритмы этиологической диагностики и контроля химиотерапии туберкулеза.

Цель исследования: проанализировать клиническую и экономическую эффективность включения различных классических методов и МГМ этиологической диагностики туберкулеза, доступных для применения в широкой клинической практике, в лечебно-диагностические алгоритмы противотуберкулезных учреждений.

Материалы и методы

Проанализирована клиническая и экономическая (стоимость реагентов и расходных материалов) эффективность различных алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза. При расчете стоимости авторы не ставили целью исчерпывающий подсчет всех затрат (стоимость и амортизация оборудования, инфраструктура, трудозатраты), такая попытка была предпринята в работе Я. М. Балабановой и др. [1], а ограничились лишь подсчетом стоимости реагентов и расходных материалов, чтобы предоставить клиницистам и лабораторным специалистам ориентировочные данные для построения алгоритмов диагностики на основе зарегистрированных в РФ методов и технологий.

При анализе возможных путей построения алгоритмов авторы ориентировались на Федеральные клинические рекомендации по диагностике и ле-

чению туберкулеза органов дыхания и туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя [4, 5] и Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [6].

Результаты

При построении алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза исходили из следующих принципов: 1) результаты должны быть получены в минимальные сроки с высокой степенью достоверности; 2) данные о ЛУ возбудителя, полученные МГМ, должны быть подтверждены культуральными методами [6].

Алгоритм исследования диагностического материала от пациентов, которые обследуются с целью диагностики и назначения режима химиотерапии туберкулеза, разработанный и используемый в Уральском НИИ фтизиопульмонологии (УНИИФ), представлен на рис. 1. Данный алгоритм включает технологии, зарегистрированные в РФ, рекомендованные для диагностики туберкулеза современными нормативными документами [4-6], и оптимизирован с учетом клинико-экономической эффективности включения различных технологий в лечебно-диагностический процесс УНИИФ.

На первом этапе исследования проводится полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ), по результатам выдается заключение о наличии/отсутствии в образце ДНК микобактерий туберкулезного комплекса и о ее количестве. В случае если в 1 мл исследуемого диагностического образца присутствует не менее 100 клеток МБТ, результат устойчивости возбудителя к H, R, E, Ag, Fq, Cap с использованием гибридных технологий – «ТБ-ТЕСТ» (ТБ-БИОЧИП, Россия) или GenoTypeDRplus и GenoTypeDRsl (Hain Lifescience, Германия) – будет доступен в среднем через 3 сут, стоимость реагентов и расходных материалов составит около 3 тыс. руб. («ветвь № 1» алгоритма, рис. 2). Технология мультиплексной ПЦР-РВ (НПК Синтол, Россия) обладает большей разрешающей способностью и позволяет обнаружить ДНК МБТ и выявить мутации, ассоциированные с устойчивостью к H и R, при наличии в 1 мл диагностического материала уже от 10 клеток. В случае когда для проведения исследования на биочипах или ДНК-стрипах недостаточно материала, возможно использование технологии Амплитуб – МЛУ-РВ для подтверждения МЛУ возбудителя, с дальнейшим посевом материала на Bactec-MGIT для получения культуры и последующего определения ЛУ к препаратам 2-го ряда с использованием гибридных технологий. При отсутствии МЛУ МБТ стоимость исследования составит около 1 тыс. руб., время получения результата – 2 дня. Этот же алгоритм (с использо-

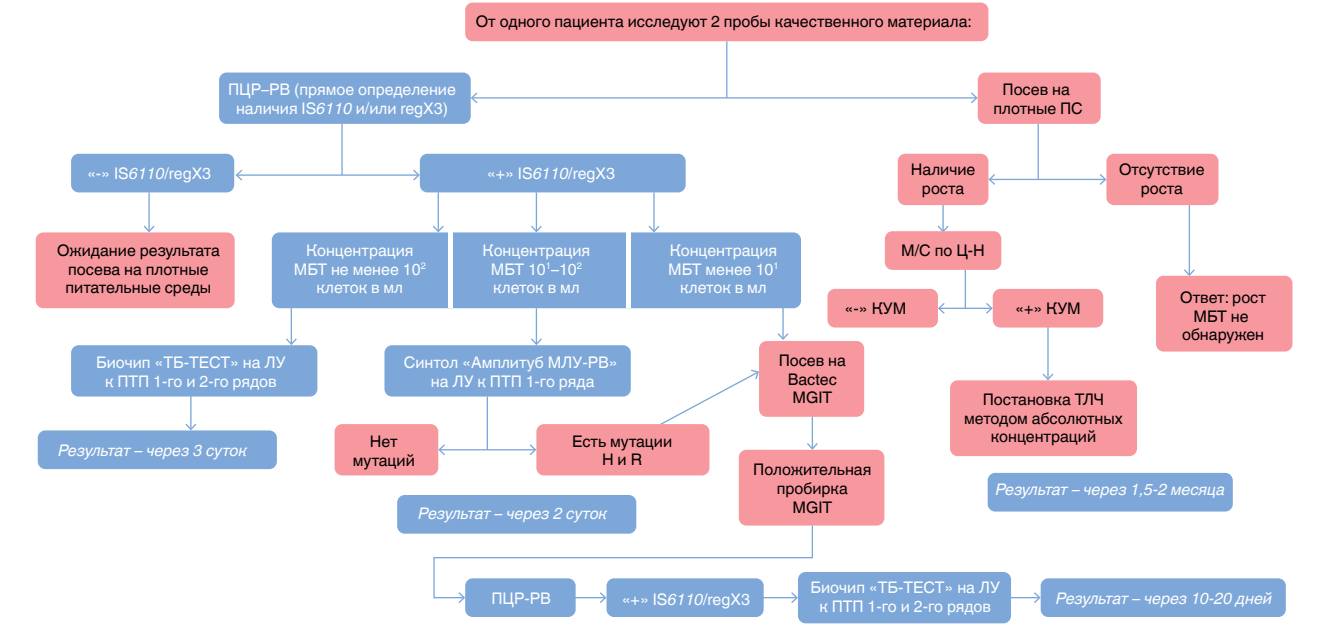


Рис. 1. Принятый в УНИИФ алгоритм исследования диагностического материала от пациентов, обследуемых с целью диагностики и назначения режима химиотерапии (новые случаи, рецидивы, после прерванного курса химиотерапии)

Fig. 1. The procedure accepted by Ural Phthisiopulmonology Research Institute for testing of diagnostic specimens from the patients examined for diagnostics purposes and prescription of chemotherapy regimen (new cases, relapses, those after treatment interruption)

ванием технологии Амплитуб – МЛУ-РВ вместо ТБ-Биочип) целесообразно применять при низком уровне МЛУ в регионе (рис. 2).

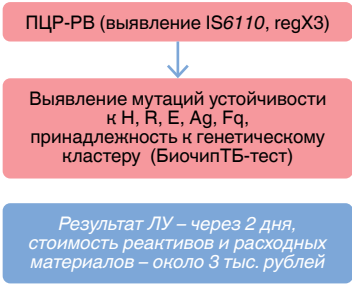


Рис. 2. «Ветвь № 1» алгоритма исследования диагностического материала от пациентов, обследуемых с целью диагностики и назначения режима химиотерапии, представленного на рис. 1

Fig. 2. Branch 1 of the procedure for testing specimens of the patients examined for diagnostics purposes and prescription of chemotherapy regimen, presented at fig. 1

Если в этой «ветви № 1» алгоритма вместо ПЦР-РВ использовать GeneXpert и в случае выявления ДНК МБТ и наличия устойчивости к рифампицину далее использовать тест-систему GenoTypeDRsl (Hain Lifescience) для определения наличия мутаций, ассоциированных с устойчивостью к препаратам 2-го ряда, результат ЛУ будет доступен через 2-3 дня, стоимость реагентов и расходных материалов составит около 6 тыс. руб. при наличии устойчивости к R, около 4 тыс. руб. – при отсутствии мутаций устойчивости к R (рис. 3).

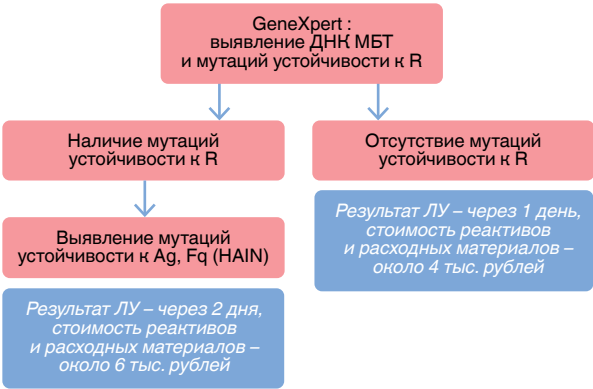


Рис. 3. Использование в «ветви № 1» GeneXpert

Fig. 3. Using GeneXpert in Branch 1

Если в 1 мл исследуемого диагностического образца присутствует менее 100 клеток МБТ и материал для получения культуры будет посеян на Bactec-MGIT, а затем культура будет исследоваться по «ветви № 1» алгоритма, результат о ЛУ возбудителя будет доступен в среднем через 10-20 дней после посева, стоимость реагентов и расходных материалов составит около 4,5 тыс. руб. («ветвь № 2» алгоритма, рис. 4).

Если в «ветви № 2» для получения культуры вместо посева на Bactec-MGIT использовать посев на плотные питательные среды, результат о ЛУ возбудителя будет доступен в среднем через 20-30 дней, стоимость реагентов и расходных материалов составит около 3,5 тыс. руб. (рис. 5).

Таким образом, в случае недостаточного количества ДНК в образце использование в алгоритме

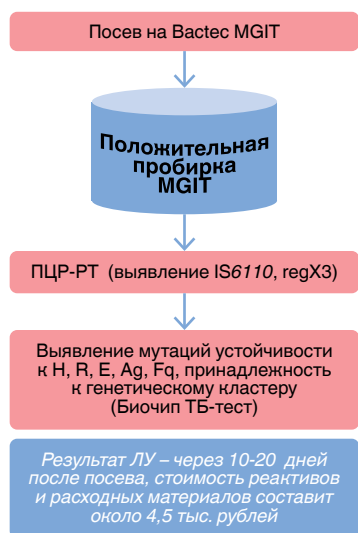


Рис. 4. «Ветвь № 2» алгоритма исследования диагностического материала от пациентов, обследуемых с целью диагностики и назначения режима химиотерапии, представленного на рис. 1
Fig. 4. Branch 2 of the procedure for testing specimens of the patients examined for diagnostics purposes and prescription of chemotherapy regimen, presented at fig. 1

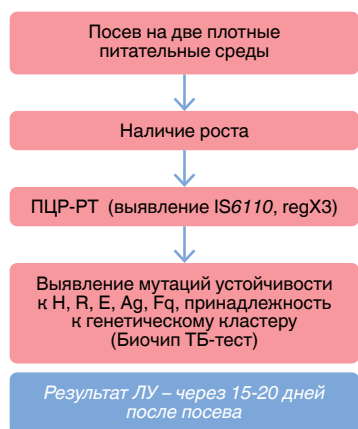


Рис. 5. Использование в «ветви № 2» плотных питательных сред
Fig. 5. Using solid media in Branch 2

диагностики плотных сред вместо жидкой сопровождается экономией около 1 тыс. руб., но увеличивает средний срок получения результата на 2-4 нед., что является весьма существенной задержкой, так как для этих пациентов до получения культуры нет никаких данных о ЛУ возбудителя.

Далее, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза [6], результаты МГМ определения ЛУ возбудителя необходимо подтвердить культуральным методом. Если для этого использовать посев на Bactec-MGIT, результат будет доступен через 15-25 дней, затраты на реактивы и расходные материалы составят от 13 тыс. руб. (для H + R + S + E + Pz) до 24 тыс. руб. (для H +

R + S + E + Pz + Cap + Ak + K + Fq + Eta + PAS) на одну культуру (рис. 6).

Если для проведения теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) использовать метод абсолютных концентраций, результат будет доступен через 30-45 дней, затраты на реактивы и расходные мате-

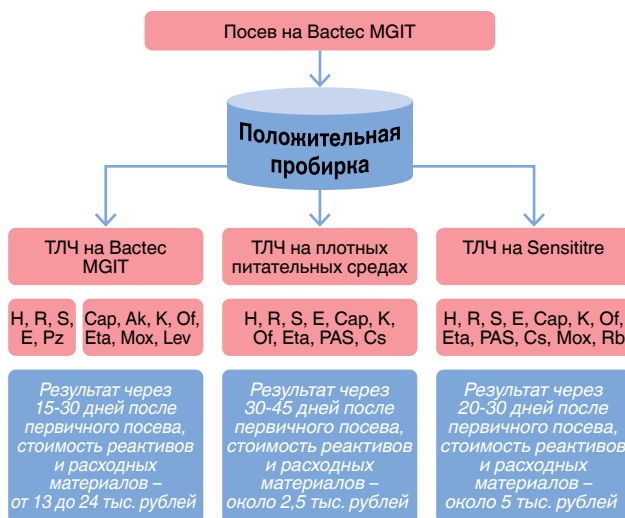


Рис. 6. Возможные пути проведения теста на лекарственную чувствительность культуральным методом
Fig. 6. Possible ways of drug susceptibility testing by culture

риалы составят около 2 тыс. руб. При использовании технологии Sensititre результат будет доступен через 20-30 дней, затраты на реактивы и расходные материалы составят около 5 тыс. руб. (рис. 5).

Если исходно для получения культуры вместо жидкой использовать плотную питательную среду, срок получения результата увеличится на 10-20 дней, цена снизится примерно на 400 руб.

При этом необходимо учесть, что вышеприведенные различные технологии определения ЛЧ МБТ (на жидких питательных средах на Bactec-MGIT, на плотных питательных средах методом абсолютных концентраций и методом пропорций на Sensititre) неодинаковы не только по срокам получения результата и стоимости, но и по степени технологичности, воспроизводимости и доле ручного труда.

Таким образом, если суммировать все приведенные расчеты, следует признать, что применение МГМ – безальтернативный путь получения данных о ЛУ возбудителя в течение 1-й нед. госпитализации, т. е. до назначения режима химиотерапии. При этом в случае применения биологических микрочипов, ДНК-стриповой технологии или мультиплексной ПЦР длительность анализа и стоимость реагентов и расходных материалов на один образец существенно не различаются. Выбор той или иной технологии главным образом зависит от ее чувствительности и той информации, которую можно получить. На сегодняшний день наибольший спектр

мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам в одном тесте, а также возможность определения генотипа возбудителя туберкулеза заложена в тест-системе «ТБ-ТЕСТ» (ТБ-БИОЧИП).

На сегодняшний день нет зарегистрированных в РФ МГМ выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к таким препаратам, как Pz, Cs, PAS, Eta. Это обстоятельство иногда звучит как причина неиспользования МГМ в клинической практике. Вместе с тем следует заметить, что Всемирная организация здравоохранения не рекомендует и культуральное исследование устойчивости к этим препаратам в рутинной клинической практике [8]. Что касается Pz, проведенные исследования показали, что определение ЛЧ МБТ к этому препарату на жидкой питательной среде может давать противоречивые результаты, и перспектива заключается в создании для этого препарата новых МГМ исследования [9]. Отчасти этим объясняется тот факт, что, согласно как международным, так и отечественным руководствам, Pz включается в схемы химиотерапии вне зависимости от лабораторных данных о чувствительности к нему возбудителя [5]. Таким образом, в настоящее время спектр противотуберкулезных препаратов, к которым устойчивость можно определять МГМ, такой же, как для культуральных методов.

В случае олигобактериальности образца получение культуры с использованием Bactec-MGIT (как альтернатива посевам на плотные питательные среды) позволяет значительно сократить срок получения культуры (7-10 вместо 14-20 дней) при несущественном увеличении затрат на реагенты и расходные материалы. Хотя в этом случае получить данные о спектре ЛУ возбудителя в течение 1-й нед. после поступления образца в лабораторию не представляется возможным и клиницист вынужден назначать режим химиотерапии практически вслепую, сокращение времени ожидания результата, на основании которого будет произведена коррекция назначенного режима, позволит снизить затраты на госпитализацию пациента (стоимость одного койко-дня в УНИИФ колеблется от 650 до 2 200 руб.).

Без применения МГМ срок получения данных о ЛУ возбудителя составит от 20 дней с применением Bactec-MGIT до 35-40 дней – с использованием метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде. При этом разница затрат на реактивы и расходные материалы будет весьма существенной – исследование на Bactec-MGIT дороже метода абсолютных концентраций в 6-12 раз.

Для культурального подтверждения данных МГМ о ЛУ возбудителя также можно провести ТЛЧ как на жидкой (на Bactec-MGIT), так и на плотной питательной среде. Разница в сроках получения результата и стоимости реактивов и расходных материалов приведена выше. Поскольку чувствительность и специфичность МГМ определения спектра ЛУ достаточно высоки, вероятность получения разными методами противоречащих результатов невелика.

Поэтому целесообразность использования в данном случае жидких питательных сред требует тщательного анализа с учетом клинической и экономической эффективности.

Сводные данные о стоимости реактивов и расходных материалов для различных методов исследования диагностического материала представлены в таблице. С использованием данных, приведенных в таблице, можно оптимизировать алгоритмы исследования диагностического материала в зависимости от клинических потребностей и финансовых возможностей учреждения. Кратность обследования пациентов различных групп (диагностика, контроль химиотерапии и т. д.) методами этиологической диагностики приведена в Федеральных клинических рекомендациях [4-6].

Существенным резервом повышения эффективности этиологической диагностики туберкулеза является сокращение дублирования исследований (на-

Таблица. Расчет стоимости реактивов и расходных материалов для различных методов исследования диагностического материала

Table. Cost calculation for reagents and consumables for various testing of diagnostic specimens

Название теста	Страна-производитель наборов реактивов	Стоимость в рублях на один образец (цены по данным УНИИФ, 2016 г.)
Посев на жидкую среду Bactec-MGIT	США	1 340
Посев на 2 плотные питательные среды	Россия	300
ТЛЧ к препаратам H, R, S, E на Bactec-MGIT	США	8 000
ТЛЧ к Pz на Bactec-MGIT	США	3 300
ТЛЧ к Cap, Ak, K, Of, Eta, Mox, Lev на Bactec-MGIT	США	10 500
ТЛЧ на среде Л – Й к H, R, S, E	Россия	500
ТЛЧ на среде Л – Й к Cap, K, Of, Eta, PAS, Cs	Россия	700
Амплитуб-РВ (НПК СИНТОЛ, Россия) (выявление IS6110, regX3)	Россия	400
Биочип ТБ-тест (мутации устойчивости к H, R, E, Ag, Fq, принадлежность к генетическому кластеру)	Россия	2 500
Амплитуб – МЛУ-РВ (НПК СИНТОЛ, Россия) (мутации устойчивости к H, R)	Россия	700
GenoTypeDRplus (Hain Lifescience, Германия) (мутации устойчивости к H, R)	Германия	850
GenoTypeDRsl (Hain Lifescience, Германия) (мутации устойчивости к Ag, Eta, Fq)	Германия	1 800
GeneXpert (выявление ДНК МБТ, мутации устойчивости к R)	США	4 000
ТЛЧ к H, R, S, E, Cap, K, Of, Eta, PAS, Cs, Mox, Rb на Sensititre	Великобритания	5 000

пример, при переводе пациента с амбулаторного на стационарный этап лечения или из одного отделения в другое), исключение избыточных (например, определение ЛЧ возбудителя к препаратам, которые не используются в клинике данного учреждения; ежемесячное проведение ТЛЧ для контроля эффективности химиотерапии для всех пациентов и т. д.) и неинформативных исследований (например, исследование неинформативного диагностического материала и недостаточное использование биоптатов/резектатов, полученных непосредственно из очагов поражения).

В связи с тем что выбор «ветвей» алгоритма зависит от количества клеток возбудителя, содержащегося в исследуемой пробе, особое значение имеет качество диагностического материала. Выбраковка поступающего материала является важнейшей частью преаналитического этапа исследований. Правила выбраковки должны быть четко сформулированы и доведены до сведения персонала, занимающегося сбором диагностического материала. Пример документа, содержащего правила выбраковки, приведен на рис. 7.

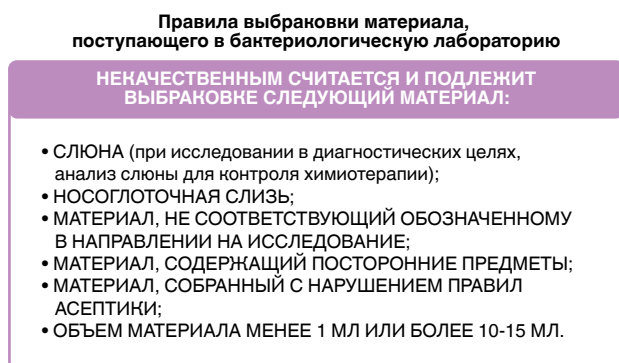


Рис. 7. Правила выбраковки диагностического материала, принятые в УНИИФ

Fig. 7. Rules for low quality specimens rejection accepted by Ural Phthisiopulmonology Research Institute

Заключение

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом невозможно без качественной этиологической диагностики. Качество диагностики – это не только точность выполнения лабораторных

технологий, но и рациональная организация диагностического процесса, в том числе построение алгоритмов этиологического обследования пациентов в соответствии с потребностями и возможностями лечебного процесса в учреждении. Набор используемых технологий лабораторной диагностики, последовательность и кратность их выполнения должны определяться основными заказчиками исследования – лечащими врачами. Они же являются главными арбитрами качества предоставляемых лабораторных услуг, поскольку даже технически безукоризненно выполненные, но несвоевременно предоставленные в клинику результаты не могут считаться качественными.

Появление во фтизиатрической практике в последние два десятилетия сразу нескольких новых лабораторных технологий, различных как по аналитическим возможностям и времени оборота теста, так и по стоимости, требует обязательного учета их клинической и экономической эффективности при включении в алгоритмы этиологической диагностики туберкулеза.

Проанализировав такие характеристики имеющихся тестов, как срок получения результатов и стоимость реактивов и расходных материалов на одно исследование, приводим сводные данные, которые могут служить ориентиром при планировании рабочих алгоритмов в зависимости от целей проводимого обследования пациентов.

В работе представлен алгоритм этиологического обследования пациентов, прибывших в УНИИФ с целью диагностики и назначения режима химиотерапии туберкулеза. Согласно этому алгоритму стоимость реактивов и расходных материалов при определении ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов для пациентов с активным бактериовыделением составит около 5 тыс. руб., срок получения данных – 2 сут с момента доставки материала в лабораторию, срок культурального подтверждения спектра ЛУ – 30-40 дней. Для пациентов, у которых наблюдается скудное бактериовыделение, стоимость реактивов и расходных материалов при определении ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов составит около 6 тыс. руб., срок получения данных – 8-14 дней с момента доставки материала в лабораторию, срок культурального подтверждения спектра ЛУ – 30-40 дней.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Я. М., Дробниевский Ф., Федорин И. М. и др. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов // Туб. и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 2. – С. 36-43.
2. Васильева И. А. Стратегия развития фтизиатрии и перспективные направления научных исследований в Российской Федерации / Сайт Российского общества фтизиатров [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://xn--80ajxnaj3eq.xn--p1ai/upload/events/nov-2016/presentation.pdf>, свободный

REFERENCES

1. Balabanova Ya.M., Drobnievskiy F., Fedorin I.M. et al. Optimization of laboratory diagnostics of tuberculosis using modern bacteriological and molecular genetic techniques. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 2, pp. 36-43. (In Russ.)
2. Vasilieva I.A. *Strategiya razvitiya ftiziatrii i perspektivnye napravleniya nauchnykh issledovaniy v Rossiyskoy Federatsii*. [Strategy for tuberculosis control development and promising fields of research in the Russian Federation]. Website of the Russian Phthisiologists' Society. Available at <http://xn--80ajxnaj3eq.xn--p1ai/upload/events/nov-2016/presentation.pdf>

3. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности // ГОСТ Р ИСО 15189-2009.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 56 с.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 72 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – М., 2015. – 35 с.
7. Dighe A., Makar R., Lewandrowski K. Medicolegal liability in laboratory medicine // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 24, № 2. – P. 98-107.
8. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).
9. Zhang Y., Permar S., Sun Z. Conditions that may affect the results of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide // *J. Mol. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51. – P. 42-49.
3. Medical laboratories. Certain requirements to quality and competency. GOST R ISO 15189-2009. (In Russ.)
4. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in children]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014, 56 p.
5. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozbuditelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple drug resistance]. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014, 72 p.
6. *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, 2015, 35 p.
7. Dighe A., Makar R., Lewandrowski K. Medicolegal liability in laboratory medicine. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2007, vol. 24, no. 2, pp. 98-107.
8. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).
9. Zhang Y., Permar S., Sun Z. Conditions that may affect the results of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J. Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 51, pp. 42-49.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии,
620039, г. Екатеринбург, 22 Партсъезда, д. 50.

Вахрушева Диана Владимировна

кандидат биологических наук, ученый секретарь.
Тел.: 8 (343) 333-44-59.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Скорняков Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: sns@nm.ru

Еремеева Наталья Ивановна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Белюсова Ксения Валерьевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: kbobrovskaya@mail.ru

Кравченко Марионелла Анатольевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.
E-mail: kravchenko@urniif.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Ural Phthisiopulmonology Research Institute,
50, XXII Parts'ezda St.,
Yekaterinburg, 620039.

Diana V. Vakhrusheva

Candidate of Biological Sciences, Academic Secretary.
Phone: +7 (343) 333-44-59.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Sergey N. Skornyakov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (343) 333-44-63.
E-mail: sns@nm.ru

Natalya I. Ereemeeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Phone: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: eremeevani@ya.ru

Tatiana V. Umpeleva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Phone: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: tumpeleva@ya.ru

Kseniya V. Belousova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
Phone: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: kbobrovskaya@mail.ru

Marionella A. Kravchenko

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory.
Phone: +7 (343) 333-44-66.
E-mail: kravchenko@urniif.ru

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 95, № 5, 2017**

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. Кuryuchina

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная вёрстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.5, 2017**

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 Tipographia PARADIZ

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

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

A. D. Fufaev

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.

ФТИЗАМАКС®

ИЗОНИАЗИД, ПИРАЗИНАМИД, РИФАМПИЦИН



СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

диспергируемые таблетки
Изониазид 150 мг + Пиразинамид 375 мг +
Рифампицин 150 мг, №84
28 таблеток в блистере, 3 блистера в пачке.
Срок годности: 2 года

ПОКАЗАНИЯ:

туберкулез (любой локализации в первый период интенсивного лечения)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к препарату;
- легочно-сердечная недостаточность II - III степени;
- нарушения функции печени;
- острые заболевания печени, желтуха, острый гепатит;
- нарушение функции почек;
- подагра, гиперурикемия;
- пурпура;
- фенилкетонурия;
- беременность (I семестр);
- период лактации;
- дети с массой тела меньше 7кг.

С осторожностью назначают:

- при беременности;
- лицам пожилого возраста;
- при хроническом алкоголизме и психозе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:

Принимается вовнутрь за 1-2 часа до еды обычно один раз в сутки в дозе в зависимости от массы тела и возраста больного. Суточную дозу препарата рассчитывают по рифампицину:

Взрослым с массой тела менее 50кг - 450мг в сутки, 50кг и более - 600 мг.

Детям 10-15мг/кг в сутки, максимальная суточная доза - 450мг.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C, недоступном для детей.

Инновационная лекарственная форма

Оптимальная комбинация

Хорошая эффективность

Комфортное лечение

Международный стандарт качества

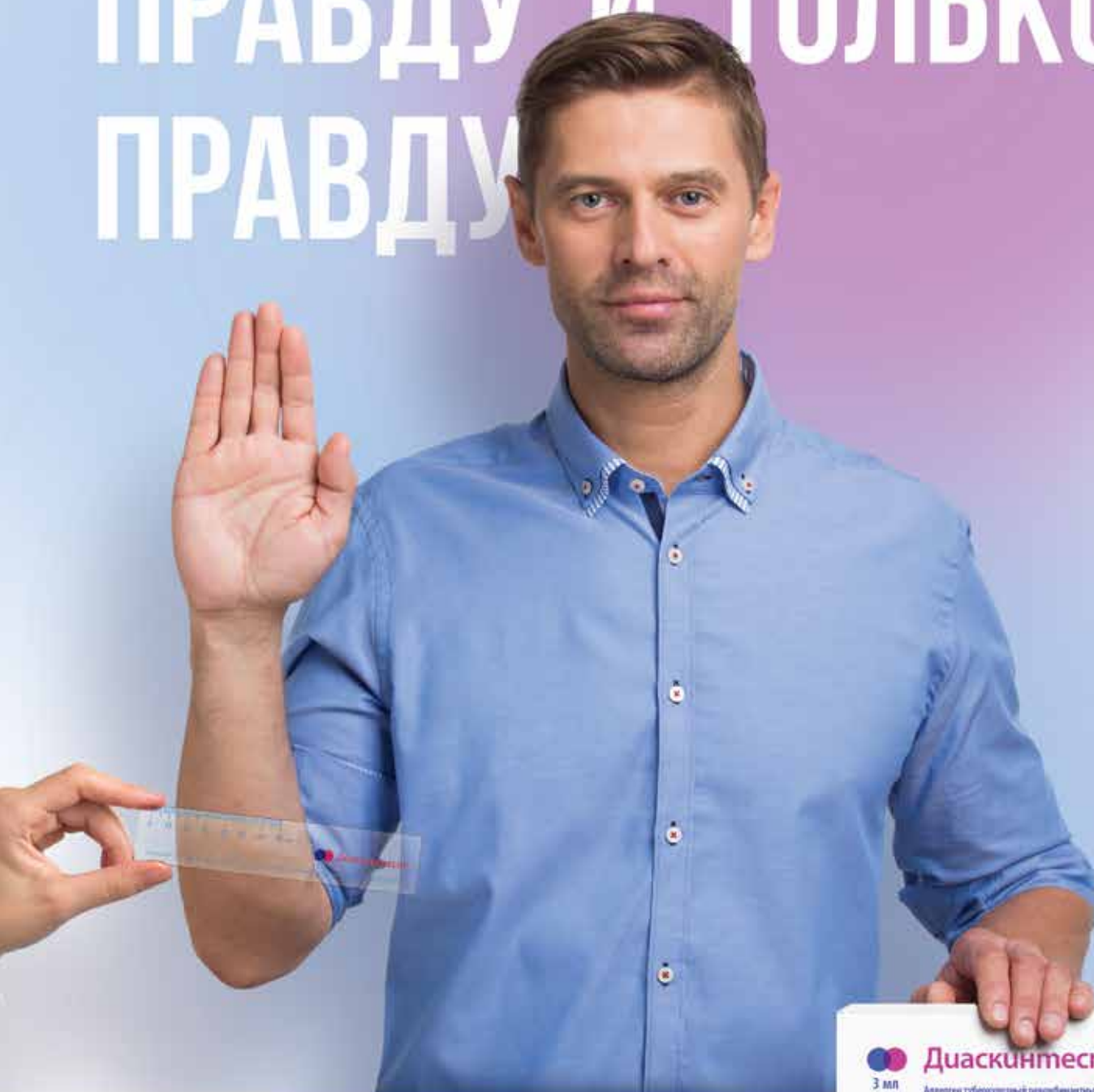
ИННОВАЦИИ

Новинка
ЖНВЛП

Рекомендации сателлитного симпозиума III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (25-27 марта 2015г.) Целесообразно применение Фтизамакса, как для лечения локальных форм туберкулеза, так и для профилактики заболевания.

www.atcl.ru

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08