

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

10
2017

Фтизоэтам®

**ДВА ПРЕПАРАТА — ДВА РЕШЕНИЯ:
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.**

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



Фтизоэтам®

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

Фтизоэтам® В₆

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

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

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкция на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкция на лекарственные препараты Фтизоэтам® В₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год, утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ N951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса, - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
10
2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» 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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич
д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА
России, Москва, Россия

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

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

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич
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 Казимирович
д.м.н., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

САФАРИЯ Марина Дмитриевна
д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет
им. М. Герацци, 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., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р.**
Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью 9
- Богородская Е. М., Сеницын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А.**
Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве 17
- Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В.**
Опыт применения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) в диагностическом алгоритме 29
- Дьякова М. Е., Эсмедляева Д. С., Перова Т. Л., Петрищев Н. Н., Яблонский П. К.**
Бактерицидная активность лейкоцитов у больных туберкулезом легких 37
- Пантелеев А. М., Никулина О. В., Христуев А. С., Драчева М. С., Соколова О. С., Зюнова А. В.**
Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией 47
- Нестеренко А. В., Зимина В. Н., Белобородова Е. Н., Брехова И. С.**
Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции 55
- Токтогонова А. А.**
Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 63
- Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Рейхардт В. В., Ждакаев М. С., Кудлай Д. А.**
Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях 69
- Шевченко С. Ю., Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т., Холтобин Д. П.**
Определение уровня настороженности (index suspicion) в отношении мочевого пузыря у специалистов различного профиля 76

Клиническое наблюдение

- Карпина Н. Л., Гордеева О. М., Набокова Т. С., Шабалина И. Ю., Багдасарян А. Р.**
Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания у больного после трансплантации почки 82

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95
10
2017

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,
National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
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

Dmitry A. KUDLAY

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professional Development Institute
of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, 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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

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., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R.**
The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficiency of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance 9
- Bogorodskaya E. M., Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Kotova E. A.**
Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow 17
- Vakhrusheva D. V., Ereemeeva N. I., Umpeleva T. V., Belousova K. V.**
Experience of using TB-Test technology (Biochip-IMB, Russia) within the diagnostic procedure 29
- Dyakova M. E., Esmedlyeva D. S., Perova T. L., Petrishev N. N., Yablonsky P. K.**
Bactericidal activity of leukocytes in pulmonary tuberculosis patients. 37
- Panteleev A. M., Nikulina O. V., Khristusev A. S., Dracheva M. S., Sokolova O. S., Zonova A. V.**
Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients 47
- Nesterenko A. V., Zimina V. N., Beloborodova E. N., Brekhova I. S.**
Specific course of pregnancy, perinatal outcomes and treatment results in HIV negative female patients 55
- Toktgonova A. A.**
Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis 63
- Barmina N. A., Baryshnikova L. A., Reykhardt V. V., Zhdakaev M. S., Kudlay D. A.**
Criteria of tuberculosis treatment efficiency in children under current conditions 69
- Shevchenko S. Yu., Kulchavenya E. V., Brizhatyuk E. V., Khomyakov V. T., Kholobin D. P.**
Defining the index of suspicion of urogenital tuberculosis in doctors specializing in various fields. 76

Clinical case

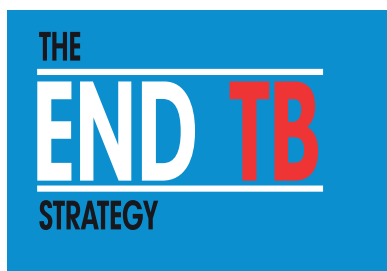
- Karpina N. L., Gordeeva O. M., Nabokova T. S., Shabalina I. Yu., Bagdasaryan A. R.**
Diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in the patient after kidney transportation 82



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



НМИЦ ФПИ Минздрава России



**14-15
НОЯБРЯ 2017**

Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров с международным участием
**«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА»**

All-Russian scientific-practical conference of phthisiologists with international participation
«AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO SOLVE THE PROBLEM OF TUBERCULOSIS»

Уважаемые коллеги!

*Информируем вас, что 14-15 ноября 2017 г.
состоится Всероссийская научно-практическая конференция фтизиатров
с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблемы туберкулеза».
Открывает конференцию Министр здравоохранения Российской Федерации
Вероника Игоревна Скворцова.*

Место проведения:

г. Москва, ул. Русаковская, д. 24, Холидей Инн Сокольники.

Цель конференции:

Конференция проводится в преддверии Первой глобальной министерской конференции ВОЗ «Ликвидация туберкулеза в эпоху устойчивого развития: межсекторальные меры» с целью обсуждения важнейших проблем и перспективных подходов к повышению эффективности и качества противотуберкулезных мероприятий российскими и международными экспертами, принятия обращения к руководителям здравоохранения стран-участниц Первой глобальной министерской конференции.

Основные вопросы конференции:

1. Современные организационные технологии в решении проблемы туберкулеза.
2. Проблема антибиотикорезистентности. Туберкулез с МЛУ/ШЛУ возбудителя.
3. Перспективные методы выявления и диагностики туберкулеза.
4. Вопросы эффективного финансирования здравоохранения.
5. Туберкулез и ВИЧ ко-инфекция.
6. Научные исследования и инновации.
7. Лечение туберкулеза: новые возможности.
8. Эпидемиология, мониторинг и надзор за туберкулезом.
9. Соблюдение этических норм и прав человека.
- Роль гражданского общества в борьбе с туберкулезом.
10. Перспективные разработки новых препаратов и вакцин.

**В рамках конференции запланировано проведение заседания
Профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.**



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Всемирная
организация здравоохранения

Первая глобальная министерская конференция ВОЗ Ликвидировать туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход

16 - 17 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Сегодня туберкулез (ТБ) является опасным инфекционным заболеванием, уносящим жизни людей во всем мире. С ним связаны значительные экономические и социальные последствия. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) вызывает кризисную ситуацию в здравоохранении. Благодаря усилиям во всем мире с 2000 года удалось спасти 49 миллионов человек, однако проводимых мероприятий и инвестиций пока недостаточно для ликвидации эпидемии ТБ. Требуется принятие многосекторальных мер на высоком уровне, причем эти мероприятия могут служить показателями осуществления планов в области Устойчивого Развития.

ВИДЕНИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Глобальная Министерская конференция “Остановить туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход” призвана ускорить осуществление странами Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза с целью достижения показателей по ТБ, установленных Всемирной ассамблеей здравоохранения и Целями в области Устойчивого Развития (ЦУР) Организации Объединенных Наций (ООН). Итоги Конференции на уровне министров будут приняты к сведению Советом высокого уровня по туберкулезу Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 году.

ОЖИДАЕМЫЕ ИТОГИ ПРИ МНОГОСЕКТОРАЛЬНОМ ПОДХОДЕ в преддверии Совещания высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН 2018г., достижению которых привержена Министерская конференция:



1. ВСЕОБЩИЙ ОХВАТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И ПРОФИЛАКТИКОЙ В СВЯЗИ С ТБ

Реформы систем и использование в полной мере инновационных инструментов с целью оптимизации качества комплексных, пациент-ориентированных подходов оказания медицинской помощи и профилактики, а также обеспечения доступа к ним, чтобы никто не остался без внимания.



2. УСТОЙЧИВОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ ВСЕОБЩЕГО ОХВАТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ, СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ И РАЗВИТИЯ

Устойчивое финансирование, особенно из внутренних источников, для обеспечения доступа к медицинской помощи и профилактике в рамках комплексных систем здравоохранения и социальной защиты, что позволит нивелировать факторы риска и последствия болезни.



3. СОБЛЮДЕНИЕ СПРАВЕДЛИВОСТИ, ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И ПРАВ ЧЕЛОВЕКА

Справедливые и основанные на соблюдении прав человека меры, предоставляющие приоритет бедным слоям населения, лицам, затронутым болезнями, стигматизацией и маргинализацией, в том числе глобальные усилия в отношении мигрантов и особых рисков, которым подвергаются другие уязвимые группы населения, например, заключенные.



4. НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИННОВАЦИИ

Увеличение объемов и обеспечение адресности финансирования, повышение интенсивности мероприятий по укреплению потенциала для содействия быстрым достижениям в научных исследованиях и инновациях.



5. МОНИТОРИНГ И ОЦЕНКА ПРОГРЕССА

Отслеживание прогресса по достижению задачи 3.3 ЦУР и других задач в рамках ЦУР, влияющих на эпидемию ТБ, и создание или усовершенствование электронных систем для сбора, хранения и анализа больших объемов дезагрегированных данных.



6. МЕРОПРИЯТИЯ ПО УПП, БЕЗОПАСНОСТИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЛУ-ТБ

Подход к решению проблемы МЛУ-ТБ как к чрезвычайной ситуации в области общественного здоровья, в том числе в рамках глобального плана по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП).



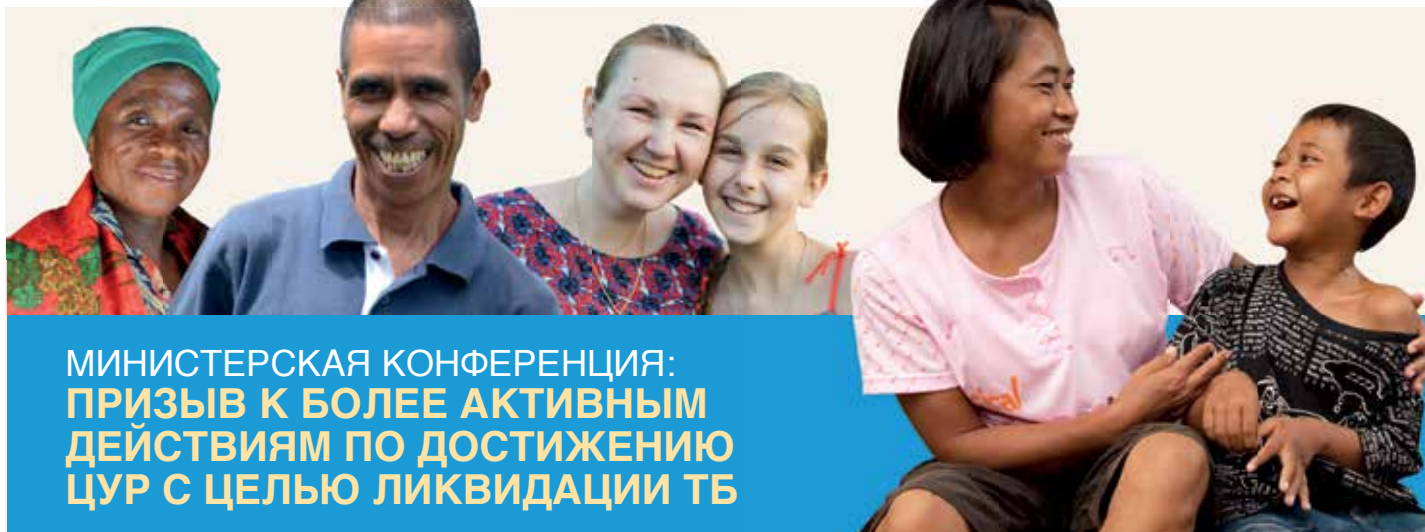
7. УСИЛЕНИЕ МЕР В ОТНОШЕНИИ ТБ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Оказание комплексной медицинской помощи всем людям с ТБ и ВИЧ, с особым вниманием к элиминации случаев смерти от туберкулеза среди лиц с ВИЧ.



8. СИНЕРГИЯ МЕЖДУ МЕРАМИ В ОТНОШЕНИИ ТБ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синергия совместных действий по борьбе с ТБ, неинфекционными заболеваниями и соответствующими факторами риска.



МИНИСТЕРСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ: ПРИЗЫВ К БОЛЕЕ АКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЯМ ПО ДОСТИЖЕНИЮ ЦУР С ЦЕЛЬЮ ЛИКВИДАЦИИ ТБ

УЧАСТНИКИ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министры здравоохранения и министры других ведомств (например, финансов, социального развития, юстиции), в том числе от 40 стран с наибольшим бременем ТБ и МЛУ-ТБ;
- Руководители организаций ООН, агентств по вопросам развития и региональных организаций;
- Неправительственные организации, в том числе конфессиональные, представители институтов гражданского общества, люди, которые сталкивались с проблемой ТБ, представители общественности, а также научные и исследовательские учреждения, благотворительные фонды и частные организации.



МОСКОВСКАЯ МИНИСТЕРСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ПО ТБ

На конференции будет подписана Министерская Декларация с четкими обязательствами стран ускорить действия по ликвидации ТБ и достижению целевых ориентиров ЦУР к 2030 году. Эта декларация будет принята к сведению Совещанием высокого уровня по ТБ Генеральной Ассамблеи ООН в 2018 г.

РЕШЕНИЕ ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ ООН О ПРОВЕДЕНИИ СОВЕЩАНИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПО ТБ В 2018 ГОДУ

Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/71/159 от 15 декабря 2016 г. Здоровье населения мира и внешняя политика: занятость в области здравоохранения и экономический рост.

Генеральная Ассамблея, (...)

21. Отмечает инициативу о проведении в Москве в ноябре 2017 года глобальной конференции на уровне министров по вопросам борьбы с туберкулезом в контексте общественного здравоохранения и целей в области устойчивого развития;

22. Постановляет провести в 2018 году заседание высокого уровня по вопросам борьбы с туберкулезом и просит Генерального Секретаря в тесном взаимодействии с Генеральным Директором Всемирной Организации Здравоохранения и в консультации с Государствами-Членами, по мере необходимости, предлагать варианты и способы проведения такого заседания, включая возможные результаты, основываясь на уже принятых в этой связи усилиях; (...)

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТЫ по ТБ Источник: Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу 2016 г.



**1,8 МЛН.
СМЕРТЕЙ ОТ ТБ**
ВКЛЮЧАЯ 0,4 МЛН.
СМЕРТЕЙ СРЕДИ ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ

ТБ – 1 ИЗ 10 ведущих причин смерти во всем мире
ТБ – причина большего количества смертей, чем ВИЧ и малярия



Критический рост МЛУ-ТБ с проблемами в выявлении и лечении
Только 1 из 5 нуждающихся в лечении больных МЛУ-ТБ были взяты на лечение



**РАЗРЫВ В 2
МИЛЛИАРДА
ДОЛЛАРОВ
США**

Недостаток финансирования для внедрения противотуберкулезных программ
Нехватка более 1 млрд. долларов США в год для исследований по ТБ

ИНВЕСТИЦИИ В ЛИКВИДАЦИЮ ТБ СТОЯТ ТОГО:

На каждый вложенный доллар США возврат составляет 43 доллара США.

Источник: Копенгагенский консенсус



ВЕБ-САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ:

<http://www.who.int/tb/endtb-sdg-ministerial-conference/en/>

©World Health Organization 2017

Система Hain Lifescience для расширенных возможностей ПЦР-диагностики туберкулеза и микобактериозов



Широкие возможности для диагностики туберкулеза и микобактериозов:

- Определение резистентности комплекса M.tuberculosis к препаратам первого и второго рядов
- Выявление и идентификация до 30 видов нетуберкулезных микобактерий
- Дифференциация до вида возбудителей, относящихся к туберкулезному комплексу, в том числе идентификация вакцинного штамма M.bovis BCG

Необходимое оборудование:

- стандартное оборудования, имеющееся в ПЦР-лабораториях;
- единственным дополнительным необходимым прибором является процессор для гибридизации продуктов амплификации с ДНК-стрипами!

Стандартная ПЦР-лаборатория + процессор для гибридизации
Hain Lifescience = **ШИРОКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ**

Процессоры для гибридизации продуктов ПЦР:

• Термошейкер Twincubator

До 12 одновременно
обрабатываемых
образцов



• Автоматический процессор GT-Blot 48

До 48 одновременно
обрабатываемых
образцов



- ДНК-STRIP технология официально рекомендована Российским обществом фтизиатров для клинического применения http://roftb.ru/netcat_files/doks/protokol1.pdf

Эксклюзивный дистрибьютор Hain Lifescience (Германия) в России и Украине – компания «БиоЛайн»

ООО «БиоЛайн»

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

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 287 32 49
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

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 (7172) 27 37 26

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:

8 800 333 00 49



Группа компаний **БиоЛайн**

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА², О. В. ЛОВАЧЕВА³, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА³, Т. Р. БАГДАСАРЯН³

¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

²НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

³ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: изучить влияние конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в схемах химиотерапии на эффективность лечения больных туберкулезом с разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы. В исследование включено 412 больных туберкулезом легких с бактериовыделением и разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя (117 пациентов с ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ); 120 пациентов с ТБ-преШЛУ и 175 – с ТБ-ШЛУ). Состав пациентов в подгруппах сопоставим по полу и возрасту. Пациентам назначили схему химиотерапии из 5-6 препаратов, учитывая лекарственную устойчивость возбудителя. В качестве суррогатной точки эффективности лечения избрано прекращение бактериовыделения (культуральный метод) к году химиотерапии. Оценку влияния конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) достижения суррогатной точки у пациентов, получавших и не получавших этот препарат.

Результаты. В подгруппе ТБ-преШЛУ достоверное повышение шансов абациллирования продемонстрировали препараты: этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Все 11 пациентов, получавших бедаквилин, прекратили бактериовыделение.

В подгруппе ТБ-ШЛУ положительное достоверное влияние на абациллирование установлено для бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), цикloserина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). Препарат офлоксацин продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

Ключевые слова: туберкулез легких, МЛУ МБТ, ШЛУ МБТ, химиотерапия туберкулеза, линезолид, бедаквилин, фторхинолоны

Для цитирования: Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-15. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15

THE EFFECT OF DIFFERENT TB DRUGS AND ANTIMICROBIAL AGENTS ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

I. A. VASILYEVA¹, A. G. SAMOYLOVA², O. V. LOVACHEVA³, L. N. CHERNOUSOVA³, T. R. BAGDASARYAN³

¹National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Objective of the study: to study the effect of specific TB drugs and antimicrobial agents constituting chemotherapy regimens on the efficiency of treatment of tuberculosis patients with various patterns of multiple drug resistance.

Subjects and Methods. 412 pulmonary tuberculosis patients with bacillary excretion and various patterns of multiple drug resistance were enrolled into the study (117 patients with MDR TB (non pre-XDR and non-XDR); 120 patients with pre-XDR TB and 175 with XDR TB). Patients in the subgroups were compatible regarding sex and age. The patients were prescribed regimens including 5-6 drugs in accordance with their drug resistance pattern. The time of sputum conversion (by culture) versus the year of treatment was selected as a surrogate endpoint. The effect of specific TB drugs and antimicrobial agents on treatment efficiency was assessed through calculation of odds ratio (OR) of achieving a surrogate endpoint in the patients receiving and not receiving a certain drug.

Results. In the subgroup of pre-XDR TB, the following drugs demonstrated the valid increase of odds of sputum conversion: ethambutol (OR 11.8), pyrazinamide (OR 10.2), moxifloxacin (OR 7.8), capreomycin (OR 4.41). Sputum conversion was achieved in all 11 patients treated with bedaquiline.

In the subgroup of XDR TB, the following drugs provided a positive effect on the achievement of sputum conversion: bedaquiline (OR 9.62), linezolid (OR 8.15), cycloserine (OR 7.88), pyrazinamide (OR 7.29), moxifloxacin (OR 7.08), and ethambutol (OR 6.69). Ofloxacin demonstrated a confident negative effect on achieving sputum conversion (95% CI 0.06-0.32).

Key words: pulmonary tuberculosis, MDR TB, XDR TB, tuberculosis chemotherapy, linezolid, bedaquiline, fluoroquinolones

For citations: Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficiency of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 9-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) в мире продолжает увеличиваться, а в РФ это происходит на фоне улучшения эпидемического процесса по туберкулезу в целом [1, 12], поэтому изучение возможностей лечения ТБ-МЛУ является актуальным, особенно его разновидности – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ-ШЛУ). Начиная с 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и результатах его стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ [12]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ, по классификации ВОЗ подразделяются на четыре основные группы: к группе А относятся фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин; группа В включает инъекционные препараты резервного ряда – амикацин, капреомицин, канамицин; группа С – другие препараты резервного ряда – этионамид или протионамид, циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин; группа D состоит из трех подгрупп: D1 включает пиразинамид, этамбутол и изониазид в высоких дозах, D2 – бедаквилин и деламанид, D3 – аминосалициловую кислоту, имипенем + циластатин, меропенем, амоксициллин + клавулановая кислота, тиацетазон. Предложенная ВОЗ классификация отражает приоритетность включения препаратов в схему химиотерапии (ХТ) [21]. Из них в РФ на настоящий момент для лечения туберкулеза не используются имипенем + циластатин и меропенем из-за недоказанной эффективности, а также гатифлоксацин, клофазимин, деламанид, тиацетазон, которые не зарегистрированы в стране. Очень важным направлением, наряду с изучением безопасности применения препаратов, является получение доказательств их эффективности при ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ. Специалистами отдела инфекционных заболеваний США при анализе результатов лечения 506 больных ТБ-ШЛУ обнаружено, что применение фторхинолонов последнего поколения в схемах ХТ значительно повышает вероятность эффективного курса даже при лабораторном подтверждении лекарственной устойчивости к фторхинолонам [15]. Бактериостатические препараты ПАСК, тиамида, циклосерин уже давно используются при лечении больных ТБ-МЛУ, но проведенный в 2012 г. метаанализ установил, что применение ПАСК не связано с успешным лечением при ТБ-МЛУ [3]. Такие препараты, как амоксициллина клавуланат и кларитромицин, показали свою активность в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) с ШЛУ *in vitro* [5-7]. Считается, что эти средства допустимо использовать в случаях ТБ-ШЛУ, когда без них невозможно создать адекватную схему ХТ. При этом есть исследования [14, 22], в которых не установлена связь приема макролидов с эффективным лечением ТБ-МЛУ.

Особое внимание в мире уделяется эффективности применения при ТБ-ШЛУ недавно появившихся препаратов – линезолида и бедаквилина. Антибиотик класса оксазолидинонов – линезолид – зарекомендовал себя как самый перспективный в лечении ТБ-ШЛУ из всех антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью [4, 10, 16, 20]. Установлено также, что линезолид обладает синергизмом с лекарственными препаратами группы фторхинолонов [11, 18]. Метаанализ, проведенный Chang K. C. в 2013 г., показал, что линезолид статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ и результат возрастает до 55 и 57% соответственно (в исследовании было 194 пациента из 12 стран мира) [8]. По данным метаанализа, проведенного Сох Н. в 2012 г. (148 пациентов из 11 исследований) при лечении ТБ-МЛУ, включая ТБ-ШЛУ, эффективность лечения составила 67,99%, если в схеме ХТ использовали линезолид [9], а, по другим данным, достигала 81,8% [19, 20]. По данным ретроспективного анализа, проведенного группой специалистов под руководством Migliori G. В., зафиксировано, что у больных ТБ-МЛУ, включая ТБ-ШЛУ, абациллирование происходит значительно быстрее при использовании в схеме лечения линезолида [17]. Ряд стран уже используют в практике схемы ХТ, включающие линезолид, у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ [2], а в РФ это закреплено законодательно (приказ МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г.).

Бактерицидный в отношении МБТ препарат бедаквилин (класс диарилхинолинов) воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу МБТ [14], поэтому не имеет перекрестной резистентности с другими, применяемыми в РФ для лечения туберкулеза, препаратами. ВОЗ опубликовала руководство по его применению в 2013 и 2014 г. Практически нет исследований, в которых воздействие конкретных препаратов, используемых для лечения туберкулеза, анализировалось бы для разновидностей ТБ-МЛУ отдельно: ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ.

Цель исследования: изучить влияние конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в схемах ХТ на эффективность лечения больных туберкулезом с разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы

В исследование включено 412 больных туберкулезом легких с бактериовыделением и разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Результаты теста лекарственной чувствительности МБТ были получены как минимум культуральным методом. Кроме объединенной группы из 412 больных (группа ТБ-МЛУ), сформировано 3 подгруппы по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя:

- подгруппа ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) – 117 пациентов, которые выделяли МБТ, имевшие устойчивость только к изониазиду, рифампицину и стрептомицину и/или этамбутолу;
- подгруппа ТБ-преШЛУ – 120 пациентов, которые выделяли МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и/или этамбутолу и к одному из аминогликозидов (канамицин или амикацин) или фторхинолону (офлоксацин или левофлоксацин);
- подгруппа ТБ-ШЛУ – 175 пациентов, которые выделяли МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и/или этамбутолу, к одному из аминогликозидов (канамицину или амикацину) и фторхинолону (офлоксацин или левофлоксацин).

Из 412 пациентов мужчин было 53,4%, женщин – 46,6%, в возрасте 20-39 лет было 74,0%. Состав пациентов в подгруппах был сопоставим по полу (табл. 1) и возрасту.

Деструктивные изменения в легочной ткани имелись у 95,4% больных из 412.

При этом у больных подгруппы ТБ-ШЛУ преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез – 46,5% (82/175) пациентов, тогда как у больных подгруппы ТБ-преШЛУ эта клиническая форма наблюдалась в 34,2% (81/237) случаев, $p < 0,05$ (χ^2). У больных подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) преобладал инфильтративный туберкулез – 47,7% (113/237), а у больных подгруппы ТБ-ШЛУ он встречался лишь в 24,0% (42 из 175) случаев, $p < 0,05$ (χ^2).

Доля больных, ранее получавших противотуберкулезные препараты, в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ составляла 76,1% (89/117), 80,2% (95/120) и 85,7% (150/175) соответственно, попарно $p > 0,05$ (χ^2). При этом в подгруппе ТБ-ШЛУ преобладали больные, получившие ранее 2 курса ХТ и более с использованием препаратов резервного ряда – 77,7% (136 из 175). Для сравнения – в подгруппе ТБ-ШЛУ таких больных было 37,5% (45 из 120), $p < 0,05$ (χ^2), а в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) – 14,5% (17 из 117), $p < 0,05$ (χ^2).

Частота распространенных более 3 долей процессов в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ),

ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ составляла 24,8% (29/117); 27,5% (33/120) и 50,9% (89/175) соответственно, а частота деструктивных изменений размером более 4 см – 20,5% (23/112); 16,5% (19/115) и 48,8% (81/166) соответственно.

Среднее число лекарственных препаратов, к которым при культуральном исследовании была определена устойчивость МБТ, составило 4,3; 6,0 и 7,6 в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ соответственно. Как видно из представленных данных, подгруппа ТБ-ШЛУ по клиническим параметрам была более сложной.

Все пациенты получали комплексное лечение, основой которого являлась ХТ. После получения индивидуальных результатов по лекарственной устойчивости возбудителя пациентам назначали схему ХТ из 5-6 препаратов с включением капреомицина или амикацина; офлоксацина или левофлоксацина или моксифлоксацина; пиразинамида, протионамида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, амоксициллина клавуланата, кларитромицина, линезолида, бедаквилина. Комплексное лечение абсолютного большинства пациентов включало коллапсотерапию (искусственный пневмоперитонеум – у 353 (93,4%) больных, в том числе и в сочетании с клапанной бронхоблокацией – у 15 (4%) пациентов) и терапию сопровождения, направленную на предупреждение и купирование побочных реакций на лекарственные препараты и коррекцию сопутствующей патологии.

В качестве суррогатной точки эффективности лечения была выбрана доля пациентов, прекративших бактериовыделение (культуральный метод) на любом этапе к году ХТ.

Оценку влияния ряда противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) достижения суррогатной точки у больных, получавших и не получавших этот препарат в схеме ХТ. Также вычисляли 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ) для определения значимости бинарного признака и направленности влияния (повышение/понижение шанса). Эти показатели вычислялись как в объединенной группе (группа ТБ-МЛУ), так и в каждой из 3 подгрупп,

Таблица 1. Распределение больных по полу в подгруппах исследования

Table 1. Distribution of patients in the subgroups as per sex

Пол		Подгруппы больных			p (χ^2)
		ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) $n = 117$	ТБ-преШЛУ $n = 120$	ТБ-ШЛУ $n = 175$	
		1	2	3	
Мужской $n = 220$ (53,4%)	абс.	62	64	94	$p_{1,2} = 0,855$ $p_{2,3} = 0,957$ $p_{1,3} = 0,999$
	%	53,0	53,3	53,7	
	95%-ный ДИ	43,95-61,94	44,4-62,12	46,31-61,03	
Женский $n = 192$ (46,6%)	абс.	55	56	81	$p_{1,2} = 0,938$ $p_{2,3} = 0,855$ $p_{1,3} = 0,810$
	%	47,0	46,7	46,3	
	95%-ный ДИ	38,06-56,05	37,84-55,60	38,97-53,69	

сформированных по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Результаты исследования

Эффективность лечения по абациллированию, подтвержденному методом посева к году лечения (достижение суррогатной точки), была самой высокой в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) и достигла 94% (110/117), у больных подгрупп ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ эти показатели составили 84,2% (101/120) и 70,9% (124/175). По этому показателю достоверные различия были между подгруппой ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) и ТБ-ШЛУ ($p < 0,05$, χ^2), а также между подгруппой ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ ($p < 0,05$, χ^2).

В табл. 2 приведена оценка влияния пиразинамида на достижение суррогатной точки. Получены данные, что включение этого препарата в схему ХТ ассоциируется в объединенной группе ТБ-МЛУ со значительным повышением шанса на прекращение бактериовыделения к году лечения (ОШ 8,02; 95%-ный ДИ 4,67-13,79; $p < 0,05$). Наибольший интерес и практическую значимость имеют сведения о влиянии препарата на эффективность лечения в конкретных подгруппах. Так, положительное влияние пиразинамида было достоверным и выраженным в подгруппах ТБ-преШЛУ (ОШ 10,2; 95%-ный ДИ 3,42-30,40; $p < 0,05$) и ТБ-ШЛУ (ОШ 7,29; 95%-ный ДИ 3,50-15,16; $p < 0,05$). А вот в группе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) назначение пиразинамида достоверно не влияло на шансы по абациллированию (ОШ 1,05; 95%-ный ДИ 0,12-9,39; $p > 0,05$), хотя на этот факт могло оказать влияние малое число пациентов, не получавших этот препарат.

Таким же образом рассчитано влияние других препаратов на эффективность лечения (достижение суррогатной точки) больных ТБ-МЛУ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у пациентов из подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) такие препараты, как амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин, бедаквилин и линезолид, не использовали. Остальные же препараты, каждый в отдельности, достоверно не увеличивали шансы прекращения бактериовыделения к году ХТ, хотя капреомицин, левофлоксацин, аминосалициловая кислота, моксифлоксацин, канамицин (расположены в порядке убывания ОШ) показали положительные тенденции. Следует учитывать, что пациенты не получали тот или иной препарат в основном в случаях лекарственной устойчивости к нему выделяемого ими возбудителя, но в этой подгруппе любой препарат было возможно заменить другим практически равным по воздействию на популяцию микобактерий, поэтому результаты лечения оставались хорошими. Иное дело в подгруппах ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ, где из-за устойчивости МБТ к большому числу препаратов влияние каждого препарата с сохраненной чувствительностью возрастает. Наиболее показательно это на примере этамбутола: наличие устойчивости к нему МБТ не влияло на результаты лечения в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), но в других двух подгруппах (ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ) достоверно снижало шансы на абациллирование.

В подгруппе ТБ-преШЛУ препараты канамицин, офлоксацин, кларитромицин не использовали, а достоверное повышение шансов на абациллирование продемонстрировали препараты этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Также достоверное влияние продемонстрировал бедаквилин, но рассчитать ОШ не удалось из-за 100% абациллирования 11 больных, получавших бедаквилин в этой подгруппе.

В подгруппе ТБ-ШЛУ препараты амикацин, канамицин и теризидон не использовали. Также нет

Таблица 2. Частота прекращения бактериовыделения к году химиотерапии у больных МЛУ туберкулезом при включении пиразинамида в схему лечения

Table 2. The frequency of sputum conversion by the year of treatment in MDR TB patients when pyrazinamide is added to the regimen

Пиразинамид	Число больных	Результат посева к году ХТ		ОШ	95%-ный ДИ	p
		МБТ(-)	МБТ(+)			
Объединенная группа ТБ-МЛУ (412 пациентов)						
получали	303	275	28	8,02	4,67-13,79	< 0,05
не получали	109	60	49			
Группа ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) (117 пациентов)						
получали	101	95	6	1,05	0,12-9,39	> 0,05
не получали	16	15	1			
Группа ТБ-преШЛУ (120 пациентов)						
получали	97	89	8	10,2	3,42-30,40	< 0,05
не получали	23	12	11			
Группа ТБ-ШЛУ (175 пациентов)						
получали	105	91	14	7,29	3,50-15,16	< 0,05
не получали	70	33	37			

Таблица 3. Частота прекращения бактериовыделения к году химиотерапии у больных МЛУ туберкулезом при включении разных препаратов в схему химиотерапии

Table 3. The frequency of sputum conversion versus the year of treatment in MDR TB patients when various drugs are added to chemotherapy regimen

Препараты	Объединенная ТБ-МЛУ группа (412 пациентов)			Подгруппы								
				ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) (117 пациентов)			ТБ-преШЛУ (120 пациентов)			ТБ-ШЛУ (175 пациентов)		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
пиразинамид	8,02	4,67-13,79	< 0,05	1,05	0,12-9,39	> 0,05	10,2	3,42-30,40	< 0,05	7,29	3,5-15,16	< 0,05
этамбутол	3,78	1,93-7,43	< 0,05	0,27	0,04-1,44	> 0,05	11,8	1,52-91,94	< 0,05	6,69	2,26-19,80	< 0,05
амикацин	2,29	1,09-4,81	< 0,05	0,12	0,01-1,03	> 0,05	2,47	0,67-9,10	> 0,05	н/д		
канамицин	6,39	0,85-47,87	> 0,05	1,85	0,21-16,14	> 0,05	н/д			н/д		
капреомицин	0,69	0,38-1,25	> 0,05	3,04	0,35-26,20	> 0,05	4,41	1,59-12,2	< 0,05	100% применение		
офлоксацин	0,41	0,24-0,69	< 0,05	0,16	0,02-1,38	> 0,05	н/д			0,14	0,06-0,32	< 0,05
левофлоксацин	2,24	1,24-4,06	< 0,05	2,92	0,34-25,16	> 0,05	1	0,35-2,85	> 0,05	4,43	0,99-19,79	> 0,05
моксифлоксацин	1,77	1,07-2,92	< 0,05	1,25	0,14-11,02	> 0,05	7,8	2,14-28,51	< 0,05	7,08	3,14-15,97	< 0,05
протионамид	1,81	1,06-3,09	< 0,05	0,81	0,17-3,77	> 0,05	1,67	0,59-4,75	> 0,05	1,67	0,80-3,45	> 0,05
циклосерин	2,23	1,33-3,74	< 0,05	0,7	0,13-3,78	> 0,05	0,85	0,28-2,56	> 0,05	9,88	4,32-22,59	< 0,05
теризидон	2,43	0,72-8,17	> 0,05	0,73*	0,08-6,63	> 0,05	1,84	0,39-8,70	> 0,05	н/д		
аминосалициловая кислота	0,71	0,38-1,32	> 0,05	2,69	0,56-12,84	> 0,05	0,77	0,23-2,52	> 0,05	0,47	0,20-1,11	> 0,05
линезолид	2,71	1,25-5,87	< 0,05	н/д			1,98*	0,24-16,43	> 0,05	8,15	3,40-19,51	< 0,05
амоксциллин с клавулановой кислотой	0,38	0,21-0,67	< 0,05	н/д			0,63*	0,12-3,31	> 0,05	0,68	0,35-1,32	> 0,05
кларитромицин	0,32	0,18-0,57	< 0,05	н/д			н/д			0,68	0,35-1,32	> 0,05
бедаквилин	12,1	1,64-89,13	< 0,05	н/д			100% абациллирование*			9,62	1,25-73,69	< 0,05

Примечание: н/д – нет данных, т. е. препарат не использовали в этой группе

* – число наблюдений < 15

данных о влиянии капреомицина из-за его использования у всех больных этой подгруппы. Достоверное положительное влияние на абациллирование установлено при включении в схему лечения бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), циклосерина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). Препарат офлоксацин единственный продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования в этой подгруппе (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

Так как в подгруппах с тремя разновидностями МЛУ туберкулеза результаты были разными, то следует учитывать, что в объединенной группе – ТБ-МЛУ указанные результаты могут быть воспроизведены только в популяциях, имеющих соотношение между пациентами с ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ, близкое к такому в данном исследовании 117:120:175=1:1,03:1,5.

Закключение

Оценку влияния ряда противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на прекращение бактериовыделения (культуральным методом к году ХТ) проводили среди больных туберкулезом с МЛУ, получавших и не получавших эти препараты в схеме ХТ. Вычисляли показатель отношения шансов достижения прекращения бактериовыделения

как в объединенной группе больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (группа ТБ-МЛУ), так и в каждой из 3 подгрупп, сформированных по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя: ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ. Исследовали влияние таких препаратов, как пиразинамид, этамбутол, амикацин, канамицин, капреомицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, линезолид, амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин, бедаквилин.

У пациентов подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин и бедаквилин, линезолид не использовали. Из остальных препаратов ни один достоверно не увеличивал шансы прекращения бактериовыделения к году ХТ. Очевидно, возможность адекватной замены любого препарата позволяет получать хорошие результаты по абациллированию.

В подгруппе ТБ-преШЛУ препараты канамицин, офлоксацин, кларитромицин не использовали, а достоверное повышение шансов по абациллированию продемонстрировали препараты этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Также удалось получить предварительные данные о по-

ложительном влиянии бедаквилина у 11 пациентов этой группы, у которых он применялся в схеме ХТ, и было достигнуто 100% абациллирование.

В подгруппе ТБ-ШЛУ препараты амикацин, канамицин и теризидон не использовали. Также нет данных о влиянии капреомидина из-за его применения у всех больных этой подгруппы. Достоверное положительное влияние на абацилли-

рование установлено при включении в схему ХТ препарата бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), циклосерина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). При этом препарат офлоксацин единственный продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования в этой подгруппе (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

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. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. - М., 2016. - 312 с.
2. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - № 67 (2). - P. 473-477.
3. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J. N., Becerra M. C., Benedetti A., Burgos M., Centis R., Chan E. D., Chiang C. Y., Cox H., D'Ambrosio L. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients // *PLoS Med.* - 2012. - № 9 (8). - P. 1001-300.
4. Alcala L., Ruiz-Serrano M. J., Turegano Perez-Fernandez et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2003. - № 47. - P. 416-417.
5. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2010. - № 10. - P. 621-629.
6. Cavalieri S. J., Biehle J. R., Sanders W. E. Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1995. - № 39 (7). - P. 1542-1545.
7. Chambers H. F., Sipit T., Kocagoz T. Activity of Amoxicillin/Clavulanate in patients with tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - № 26(4). - P. 874-877.
8. Chang K. C., Yew W. W., Tam C. M., Leung C. C. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2013. - doi: 10.1128/AAC.00120-13.
9. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 16 (4). - P. 447-454.
10. Fortun J., Martin-Davila P., Navas E., Perez-Elias Ma J., Cobo J., Tato M., Gomez-G De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E., Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. // *J. Antimicrobial Chemotherapy.* - 2005. - № 56. - P. 180-185.
11. Garcia-Tapia A., Rodriguez J. C., Royo G., Ruiz M. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis* // *Chemotherapy.* - 2004. - № 50. - P. 211-213.
12. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13
13. Haruaki Tomioka. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities // *Current Pharmaceutical Design.* - 2006. - № 12. - P. 4047-4070.
14. Iannini P. B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval // *Expert Opin Drug Saf.* - 2002. - № 1 (2). - P. 121-128.
15. Jacobson K. R., Tierney D. B., Jeon C. Y., Mitnick C. D., Murray M. B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* - 2010. - № 51 (1). - P. 41791.
16. Lee M., Lee J., Carroll M. W., Choi H., Min S., Song T. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - № 367 (16). - P. 1508-1518.
17. Migliori G. B. Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34 (3). - P. 778-779.

REFERENCES

1. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii*, 2012/2013/2014. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014]. Moscow, 2016. 312 p.
2. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, no. 67(2), pp. 473-477.
3. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., Becerra M.C., Benedetti A., Burgos M., Centis R., Chan E.D., Chiang C. Y., Cox H., D'Ambrosio L. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med.*, 2012, no. 9/8, pp. 1001-300.
4. Alcala L., Ruiz-Serrano M.J., Turegano Perez-Fernandez et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, no. 47, pp. 416-417.
5. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, no. 10, pp. 621-629.
6. Cavalieri S.J., Biehle J.R., Sanders W.E.Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, no. 39 (7), pp. 1542-1545.
7. Chambers H.F., Sipit T., Kocagoz T. Activity of Amoxicillin/Clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, no. 26 (4), pp. 874-877.
8. Chang K.C., Yew W.W., Tam C.M., Leung C.C. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, doi: 10.1128/AAC.00120-13.
9. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 16 (4), pp. 447-454.
10. Fortun J., Martin-Davila P., Navas E., Perez-Elias Ma J., Cobo J., Tato M., Gomez-G De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E., Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, no. 56, pp. 180-185.
11. Garcia-Tapia A., Rodriguez J.C., Royo G., Ruiz M. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy*, 2004, no. 50, pp. 211-213.
12. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13
13. Haruaki Tomioka. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, no. 12, pp. 4047-4070.
14. Iannini P.B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf.*, 2002, no. 1(2), pp. 121-128.
15. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, no. 51(1), pp. 41791.
16. Lee M., Lee J., Carroll M.W., Choi H., Min S., Song T. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, no. 367 (16), pp. 1508-1518.
17. Migliori G.B. Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34 (3), pp. 778-779.

18. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2003. - № 21. - P. 354-356.
19. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40 (6). - P. 1430-1442.
20. Tang S., Yao L., Hao X., Zhang X., Liu G., Liu X. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 45 (1). - P. 161-170.
21. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. - Geneva: World Health Organization, - 2016.
22. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 46 (5). - P. 1461-1470.
18. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003, no. 21, pp. 354-356.
19. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40 (6), pp. 1430-1442.
20. Tang S., Yao L., Hao X., Zhang X., Liu G., Liu X. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45 (1), pp. 161-170.
21. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva, World Health Organization, 2016.
22. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46 (5), pp. 1461-1470.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Васильева Ирина Анатольевна

Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний
МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый
Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, заместитель директора.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

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

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник клинко-диагностического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна

кандидат медицинских наук,
заведующая 1-м терапевтическим отделением.

FOR CORRESPONDENCE:

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Anastasiya G. Samoylova

Research Institute of Phthisiopulmonology by I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

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

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Clinical Diagnostics Department.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiology Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Tatevik R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences,
Head of First Therapy Department.

Поступила 10.08.2017

Submitted as of 10.08.2017

Система идентификации микроорганизмов BD BBL™ Crystal™

является модификацией классических микробиологических методов. В каждом наборе содержатся все необходимые для исследования компоненты, не требуются дополнительные реагенты и масло. Удобная и практичная замена ручным методам.

Микробиологический анализатор BIOMIC® V3*

Осуществляет автоматическое считывание результатов идентификации микроорганизмов с панелей BD BBL™ Crystal™ и автоматическую интерпретацию результатов лекарственной чувствительности микроорганизмов полученных диско-диффузионным методом.



Питательные среды высокого качества: BBL™ и Difco™
Широкий выбор дисков с антибиотиками: Sensi-Disc™
Штаммы для контроля качества: BD Microtrol™



BD

Advancing the
world of health

Представительство компании BD в России и СНГ

127018, Москва, ул. Двинцев, д.12, к.1, БЦ «Двинцев», здание С
Телефон: +7 495 775 85 82, Факс: +7 495 775 85 83, www.bd.com/ru

ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СТРУКТУРУ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е. М. БОГОРОДСКАЯ, М. В. СИНИЦЫН, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ, С. Е. БОРИСОВ, Е. А. КОТОВА

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Проведена оценка влияния распространения ВИЧ-инфекции на показатель заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса по информации из регистра мониторинга туберкулеза за 2015-2016 гг. Результаты исследования показали, что среди больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией чаще, чем среди остальных больных туберкулезом, встречаются пациенты из постоянного населения города, из возрастной группы 31-40 лет, мужчины, неработающие, с отсутствием распада легочной ткани и наличием диссеминированной формы туберкулеза легких, для них также характерен факт пребывания ранее в заключении. Значительная доля этих больных имеют локализацию заболевания во внутригрудных лимфоузлах. Несмотря на общее снижение доли больных с ВИЧ-инфекцией среди больных туберкулезом в Москве, полученные данные указывают на значимое влияние сочетанной ВИЧ-инфекции на показатели заболеваемости туберкулезом и на состав впервые выявленных больных туберкулезом.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, мониторинг

Для цитирования: Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 17-26. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26

IMPACT OF HIV INFECTION ON THE STRUCTURE OF NEW TUBERCULOSIS CASES DETECTED IN THE CITY OF MOSCOW

Е. М. BOGORODSKAYA, M. V. SINITSYN, E. M. BELILOVSKY, S. E. BORISOV, E. A. KOTOVA

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

The article presents the impact of HIV transmission on the incidence of tuberculosis in a big city according to the data of the tuberculosis monitoring register for 2015-2016. The findings demonstrated that among tuberculosis patients with concurrent HIV infection, the following typical characteristics were frequent versus other tuberculosis patients: patients permanently residing in the city, the age of 31-40 years old, men, the unemployed, with no destruction of lung tissue, with disseminated form of pulmonary tuberculosis, and experience of incarceration. The significant part of such patients had lesions in chest lymph nodes. Despite the overall reduction in the part of HIV positive cases among tuberculosis cases in Moscow, the obtained data highlight the significant impact of concurrent HIV infection on tuberculosis incidence and structure of new cases of tuberculosis.

Key words: HIV infection, tuberculosis, monitoring

For citations: Bogorodskaya E. M., Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Kotova E. A. Impact of HIV infection on the structure of new tuberculosis cases detected in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 17-26. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-17-26

В Российской Федерации (РФ) на протяжении последних лет наблюдается снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу [11, 13], при этом Москва входит в пятерку самых благополучных субъектов по данному заболеванию. В 2013-2016 гг. в Москве показатели заболеваемости и смертности приблизились к уровню развитых европейских стран и составили в 2016 г. 28,5 и 2,5 на 100 тыс. населения соответственно при общероссийских значениях 53,3 и 7,8 на 100 тыс. населения [8, 11]. В то же время в РФ, как и во всем мире, на распространение туберкулеза все большее влияние стала оказывать ВИЧ-инфекция [12, 13]. Москва относится к тем субъектам РФ, в которых ВИЧ-инфекция оказывает наиболее выраженное влияние на эпидемиологию туберкулеза, она входит в число тех территорий (23 – в 2014 г.), где было зарегистрировано 80% российских впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [11].

За последние годы в городе отмечено снижение числа лиц, заболевших туберкулезом, при наличии ВИЧ-инфекции – в 2015-2016 гг. с 567 до 428, или на 24,5%, а среди постоянного населения города уменьшение отмечалось в течение четырех лет (2013-2016 гг.) – с 414 до 280, или на 32,4%. В городе в 2015 и 2016 г. среди постоянного населения наблюдается снижение доли впервые выявленных больных туберкулезом, которые имеют ВИЧ-инфекцию, с 20,3 до 18,1%, в то время как в РФ за это же время отмечено увеличение показателя с 15,1 до 20,0%.

Тем не менее растущее влияние ВИЧ-инфекции на распространение туберкулеза как в мире, в стране, так и в городе требует определения приоритетных мероприятий по контролю сочетанной инфекции с учетом взаимосвязи последней с характеристиками, отражающими эпидемиологию туберкулеза [2, 11, 14, 16, 17]. Следует учитывать, что Москва является территорией, где высока опасность бы-

строого распространения сочетанной инфекции при снижении эффективности противотуберкулезных мероприятий ввиду высокой плотности населения, интенсивной миграции и ощутимой прослойки социально-уязвимых групп населения. Анализ данных о впервые заболевших туберкулезом, имеющих или не имеющих ВИЧ-инфекцию, крайне важен для организации целевых противотуберкулезных мероприятий, профилактики распространения туберкулезной инфекции и для повышения эффективности системы контроля за туберкулезом. Цель исследования: изучение влияния ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом в условиях мегаполиса.

Материалы и методы

Изучены основные характеристики 6 588 впервые выявленных в 2015-2016 гг. больных туберкулезом в Москве, среди которых было 3 342 постоянных жителя, поставленных на учет в противотуберкулезных учреждениях, и 3 246 лиц, прибывших из других субъектов РФ, граждан других государств и лиц БОМЖ. В исследование не включены случаи посмертной диагностики туберкулеза (212 человек за два года) вследствие невозможности провести полноценный анализ клинико-эпидемиологических данных. Из 6 588 больных 880 имели положительный ВИЧ-статус (ТБ/ВИЧ+) и 5 708 больных – отрицательный ВИЧ-статус (ТБ/ВИЧ-). Диагноз ВИЧ-инфекции в РФ устанавливается на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных в соответствии с действующими нормативными документами [9], согласно которым стандартным методом лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является определение антител/антигенов к ВИЧ с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), подтверждаемого реакцией иммунного блоттинга.

Сведения о впервые выявленных больных туберкулезом были взяты из регистров системы мониторинга туберкулеза (СМТ) г. Москвы, которые формируются на основе утвержденных Минздравом России учетных форм и сведений, получаемых в процессе регистрации и слежения за больными ТБ/ВИЧ+ специально выделенными ответственными фтизиатрами по проблеме туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [6].

При исследовании структуры диагнозов и проведении многофакторного анализа данных методом логистической регрессии не рассматривали детей до 18 лет вследствие незначительного числа больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, этого возраста – 5 пациентов за 2015-2016 гг., в то время как среди больных туберкулезом, выявленных в 2015-2016 гг., детей до 18 лет было 220. Использование этих данных при анализе могло привести к смещению результатов изучения локализации и форм выявленного заболевания ввиду

существенных различий структуры диагнозов у детей и взрослых.

Для сравнения распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) по Москве в зависимости от наличия коинфекции рассмотрены данные когортного анализа больных-бактериовыделителей, проводимого в соответствии с приказом Минздрава России № 50 [7]. Расчет показателей производили на основе сведений о полной выборке впервые выявленных больных – постоянных жителей (242 с ТБ/ВИЧ+ и 1 741 больной ТБ/ВИЧ-) и с рецидивами заболевания (31 больной ТБ/ВИЧ+ и 240 больных ТБ/ВИЧ-), зарегистрированных для лечения в годовые когорты 2014-2015 гг., и у которых материал на посев и тест на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) был взят до начала лечения.

Статистический анализ проведен с помощью программы Epi-Info 7.1.4.0 [8]. Статистическую достоверность результатов оценивали по уровню 95%, если не был указан особо иной уровень значимости. Для проведения многофакторного анализа использовали логистическую регрессию.

Результаты исследования

Характеристика ВИЧ-инфекции у впервые выявленных больных туберкулезом

Изучены данные 508 пациентов ТБ/ВИЧ+, у которых имелась информация о дате регистрации ВИЧ-инфекции. Установлено, что у 30,3% больных ТБ/ВИЧ+ (95%-ный ДИ 26,4-34,6%) туберкулез был зарегистрирован в тот же год, что и ВИЧ-инфекция, независимо от того, какое из заболеваний было зарегистрировано первым (рис. 1). У 25,6% (95%-ный ДИ 21,3-29,7%) туберкулез был зарегистрирован от 1 года до 5 лет после регистрации ВИЧ-инфекции, у 19,9% (95%-ный ДИ 16,6-23,7%) – от 6 до 10 лет, у 20,3% (95%-ный ДИ 16,9-24,1%) – от 11 до 15 лет. Более 15 лет прошло от момента регистрации ВИЧ-инфекции до диагностирования туберкулеза – 3,9% (95%-ный ДИ 2,5-6,1%) пациентов. Указанные группы статистически не различались по распределению уровня CD4, возрастным характеристикам и охвату антиретровирусной терапией (АРВТ), значения которых будут рассмотрены ниже в целом для всех пациентов.

Среди заболевших туберкулезом в период более одного года, но менее 11 лет с момента регистрации ВИЧ-инфекции, доля мужчин составила 66,7%, что меньше доли мужчин среди заболевших обеими инфекциями в один и тот же год – 75,3% ($p < 0,1$).

Отмечены: достоверно более высокая доля очагового туберкулеза (11,4%) и меньшая доля генерализованных и милиарных форм туберкулеза (4,1%) среди больных, у которых туберкулез был зарегистрирован через 10 лет и более после обнаружения ВИЧ-инфекции, по сравнению с теми, у кого туберкулез был выявлен менее чем через 10 лет

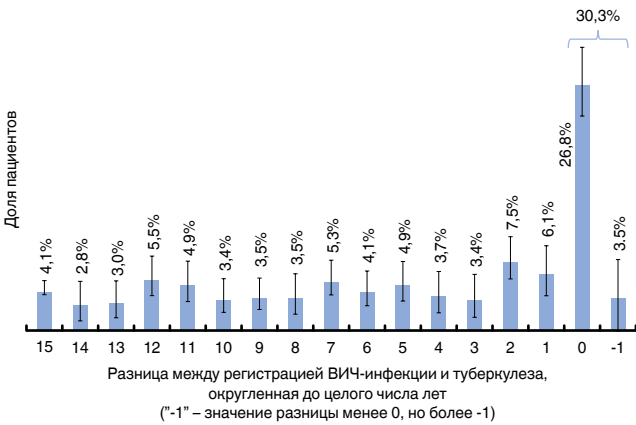


Рис. 1. Сроки выявления ВИЧ-инфекции относительно регистрации диагноза туберкулеза у впервые выявленных в 2014-2015 гг. больных туберкулезом (без выявленных посмертно), 524 пациента, Москва. Источник: регистры СМТ г. Москвы

Fig. 1. Time of HIV infection detection versus registration of new tuberculosis cases in 2014-2015 (excluding those detected post-mortem), 524 patients, Moscow. Source: Tuberculosis monitoring registers of Moscow

после обнаружения ВИЧ-инфекции: 5,5 и 11,7% соответственно ($p < 0,05$).

В Москве в 2014-2015 гг. из 439 впервые выявленных больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией (без выявленных посмертно) 4Б стадия ВИЧ-инфекции диагностирована в 42,1% случаев, а стадия 4В – у 54,5% пациентов. На момент выявления туберкулеза у 51,3% пациентов уровень CD4⁺-лимфоцитов был меньше 200 кл/мкл, у 23,0% – от 200-349 кл/мкл, у 11,8% – 350-499 кл/мкл, у 13,9% – более 500 кл/мкл, а у 74,3% – не превышал 350 кл/мкл. АРВТ получали 65,7% (95%-ный ДИ 61,4-69,8%) пациентов.

У 37,9% больных были диагностированы вторичные инфекции: цитомегаловирусная инфекция, грибковые поражения, токсоплазмоз и пневмоцистная пневмония, причем в 13,9% случаев имели место два заболевания и более. Наиболее часто встречались грибковые поражения (34,9%, 95%-ный ДИ 31,2-38,7%) и цитомегаловирусная инфекция (11,9%, 95%-ный ДИ 9,5-14,7%). Сопутствующие заболевания, такие как вирусные гепатиты В и С, сифилис, имели место у 68,5% больных. Вирусный гепатит В и/или С был диагностирован у 58,6% (95%-ный ДИ 54,7-62,4%). Активных потребителей психоактивных веществ среди рассматриваемых пациентов было 44,8% (95%-ный ДИ 40,9-48,7%).

Характеристика впервые выявленных больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции

Статус пребывания на территории города. Среди 6 588 впервые выявленных в 2015-2016 гг. пациентов доля больных ТБ/ВИЧ+ составила в целом

15,4%, в том числе среди постоянных жителей – 18,0%, у приезжих и лиц БОМЖ – 8,5% (табл. 1). При этом доля больных с коинфекцией среди лиц БОМЖ, входящих в их число, достигла 20,7%.

Таблица 1. Доля больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, среди впервые выявленных больных туберкулезом, г. Москва, 2015-2016 гг.

Table 1. The part of tuberculosis patients with concurrent HIV infection among new tuberculosis cases, Moscow, 2015-2016

Группа населения	Впервые выявленные больные туберкулезом		
	всего	из них больных ТБ/ВИЧ+	
		абс.	%
Постоянное население города (москвичи)	3 342	603	18,0
Приезжие и лица БОМЖ	3 246	277	8,5
из них:			
прибывшие из других субъектов РФ	1 205	163	13,5
лица БОМЖ	381	79	20,7
иностранцы	1 660	42	2,1
в т.ч. из ближнего зарубежья	1 546	33	2,1

Среди впервые выявленных в 2015-2016 гг. больных ТБ/ВИЧ+ лица из постоянного населения составляли 68,5%, а среди больных только туберкулезом (ТБ/ВИЧ-) – 48,0%.

Особенности половозрастной структуры. У постоянного населения доля мужчин с ТБ/ВИЧ+ была достоверно выше, чем у женщин: 20,6 и 14,2%, соответственно ($p < 0,01$). У приезжих и лиц БОМЖ различий не выявлено. В то же время у лиц БОМЖ наблюдается достоверно более высокая доля ВИЧ-инфекции среди женщин по сравнению с мужчинами: 29,4 и 18,2% соответственно ($p < 0,05$). Неясно, лица БОМЖ имеют ТБ/ВИЧ+ или просто ВИЧ+.

Возрастная структура больных ТБ/ВИЧ+ в первую очередь отражает возрастные особенности поражения ВИЧ-инфекцией.

Среди **постоянных жителей** максимальное число случаев ТБ/ВИЧ+ как у мужчин, так и женщин имело место в возрасте 31-40 лет – 64,6 и 60,5% соответственно.

В этих возрастных группах среди впервые выявленных больных туберкулезом из постоянного населения каждый второй мужчина и каждая третья женщина имеют ВИЧ-инфекцию. Среди приезжих из других субъектов РФ, иностранцев и лиц БОМЖ различия в половозрастной структуре для больных ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- не столь характерны.

Доля ТБ/ВИЧ+ среди впервые выявленных пациентов – постоянных жителей в возрасте 36-40 лет имеет ярко выраженный максимум 43,8% (рис. 2). Среди приезжих и лиц БОМЖ максимум приходится на более широкий возрастной диапазон (31-40 лет), в котором 49,8% больных туберкулезом имеют ВИЧ-инфекцию.



Рис. 2. Доля пациентов с ВИЧ/ТБ среди впервые выявленных больных туберкулезом, 2015-2016 гг. (без выявленных посмертно), г. Москва.
Источник: регистр СМТ г. Москвы
Fig. 2. The part of TB/HIV patients among new tuberculosis cases, 2015-2016 (excluding those detected post-mortem), Moscow Source: Tuberculosis monitoring register of Moscow

При сравнении с зарубежными публикациями из стран со сходной эпидемической обстановкой [14, 16, 17] отмечены некоторые различия по воз-

растной структуре больных коинфекцией. Так, если у больных только туберкулезом доля заболевших лиц молодого возраста практически совпадает с данными из Бразилии и США (Нью-Йорк): в возрасте 20-39 лет в Бразилии и г. Москве – 47,9 и 50,6% соответственно, а в возрасте 19-44 лет в Нью-Йорке и Москве – 58,2 и 59,9% соответственно, то при коинфекции доля заболевших в возрасте 20-39 лет, в Бразилии и г. Москве была равна 57,3 и 72,5%, а в возрасте 19-44 лет в Нью-Йорке и Москве – 60,3 и 88,8% соответственно.

Социальные, демографические и поведенческие факторы. Данные о ВИЧ-инфекции среди различных социально-профессиональных групп постоянного населения, приезжих и лиц БОМЖ приведены в табл. 2. Безработные больные туберкулезом постоянные жители города имели ВИЧ-инфекцию в 30,5% случаев, что существенно превышает долю таких пациентов среди работающих – 10,3% ($p < 0,01$). Среди непостоянного населения они составляют 9,5 и 7,7% соответственно ($p > 0,05$). Предсказуемо высока доля больных коинфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом, употребляющих инъекционные наркотики (83,1%), что обуславливает высокую вероятность наличия ВИЧ-инфекции у данной группы постоянного на-

Таблица 2. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией у пациентов из различных социально-экономических и демографических групп населения, 2015-2016 гг., г. Москва

Table 2. Tuberculosis with concurrent HIV infection in the patients belonging to different social, economic and demographic groups of population, 2015-2016, Moscow

Социальные, демографические и поведенческие факторы	Больные туберкулезом				Доля больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ (%)		Отношение шансов наличия туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией при наличии фактора (95%-ный ДИ)	p
	ТБ/ВИЧ-		ТБ/ВИЧ+					
	абс.	%	абс.	%	наличие фактора	отсутствие фактора		
Постоянное население								
Всего, в том числе	2 739	100,0	603	100,0	18,0			–
Мужчины (против женщины)	1 588	58,0	413	68,5	20,6	14,2	1,6 (1,3-1,9)	< 0,0001
Возраст 31-40 лет	559	20,4	382	63,3	40,6	9,2	6,7 (5,2-8,2)	< 0,0001
Безработные	1 062	38,8	465	77,1	30,5	7,6	5,3 (4,3-6,5)	< 0,0001
Работающие	858	31,3	98	16,3	10,3	21,2	0,42 (0,34-0,54)	< 0,0001
Инвалиды	113	4,1	22	3,6	16,3	18,1	0,62 (0,41-0,94)	< 0,05
Потребители ПАВ	14	0,5	69	11,4	83,1	16,4	25,2 (14,1-45,0)	< 0,0001
Были в заключении	27	1,0	24	4,0	47,1	17,6	4,3 (2,5-7,5)	< 0,0001
Злоупотребление алкоголем	64	2,3	40	6,6	38,5	17,4	2,3 (2,0-4,5)	< 0,0001
Приезжие и лица БОМЖ								
Всего, в том числе	2 969	100,0	277	100,0	8,5			–
Мужчины (против женщины)	2 000	67,4	197	71,1	9,0	7,6	–	> 0,05
Возраст 31-40 лет	855	28,8	138	49,8	13,9	6,2	2,5 (1,9-3,1)	< 0,0001
Безработные	2 180	73,4	229	82,7	9,5	5,7	1,7 (1,3-2,4)	< 0,0001
Работающие	519	17,5	43	15,5	7,7	8,7	0,6 (0,4-0,8)	> 0,05
Из них лица БОМЖ								
Всего, в том числе	302	100,0	79	100,0	20,7			–
Мужчины (против женщины)	242	80,1	54	68,4	18,2	29,4	0,53 (0,31-0,93)	< 0,05
Возраст 31-40 лет	88	29,1	40	50,6	31,3	15,4	2,5 (1,5-4,1)	< 0,01
Безработные	268	88,7	75	94,9	21,9	10,5	–	> 0,05

селения: отношение шансов (ОШ) = 25,2 (95%-ный ДИ 14,1-45,0). Также значительна доля больных коинфекцией среди пациентов, ранее находившихся в местах лишения свободы: 47,1% (95%-ный ДИ 32,9-61,5%), ОШ = 4,3 (95%-ный ДИ 2,5-7,5).

Структура клинических диагнозов у взрослых впервые выявленных больных туберкулезом в значительной мере зависела от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции, причем принадлежность к той или иной группе населения города в целом не влияла на полученные соотношения.

Рассмотрены три группы диагнозов: туберкулез легких (ТЛ) – больные с туберкулезным поражением исключительно легочной паренхимы; туберкулез органов дыхания внелегочной локализации (ТОД ВЛ) – больные с локализацией изменений во внутригрудных лимфатических узлах, трахее, крупных бронхах и плевре; внелегочный туберкулез (ВЛТ) – больные туберкулезом внеторакальной локализации.

Согласно существующим в РФ и в мире руководствам и нормативным документам, статистический учет и отчетность по клиническим диагнозам при туберкулезе осуществляют по ведущей форме и локализации процесса. В РФ учет проводится на основании извещения 089/у-туб («Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом туберкулеза или рецидивом туберкулеза»). Поэтому публикуемые отчеты не отражают сведения о множественных локализациях туберкулеза, которые часто встречаются у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Однако эта информация может оказаться очень важной для оптимизации маршрутизации и организации лечения больного с использованием специальных, в том числе хирургических методов.

Анализ данных, полученных на основе извещений № 089-у/туб, без учета возможности множественных локализаций туберкулеза показал следующее. Среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции доля пациентов с локализацией заболевания только в пределах легочной паренхимы (ТЛ) составила 94,0%, а среди пациентов ТБ/ВИЧ+ – 74,8% ($p < 0,05$). У больных коинфекцией ожидаемо больше, чем у пациентов ТБ/ВИЧ-, установлен диагноз ТОД ВЛ (20,6% против 3,9%) и ВЛТ (4,6% против 2,1%). При общей доле ТБ/ВИЧ+ среди больных из постоянного населения, равной 18,0%, доля коинфекции при туберкулезе легких составила 15,7%, а при ТОД ВЛ и ВЛТ – 41,1 и 25,8% соответственно.

У больных ТОД в сочетании с ВИЧ-инфекцией, как постоянных жителей (598 пациентов), так и приезжих и лиц БОМЖ (275 пациентов), чаще всего регистрировался диссеминированный туберкулез легких: 42,1 и 47,7% соответственно (рис. 3). У каждого пятого из всех больных коинфекцией диагностировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 20,5% (95%-ный ДИ 17,8-23,4%).

При этом у больных без ВИЧ-инфекции его регистрировали в 2,1% случаев (95%-ный ДИ 1,7-2,5%), $p < 0,01$. Среди 828 больных с коинфекцией значительно чаще регистрировали милиарный туберкулез: 2,3%, или 19 случаев, среди 828 больных, в то время как у пациентов без ВИЧ-инфекции данная форма туберкулеза легких встречалась в 0,3% или 14 случаев среди 5 227 больных ($p < 0,01$).

У больных без ВИЧ-инфекции преобладал инфильтративный туберкулез легких – 54,0% (95%-ный ДИ 52,6-55,3%) как у постоянных жителей города, так и у приезжих и лиц БОМЖ (55,1 и 53,0% соответственно). У пациентов без ВИЧ-инфекции диссеминированный туберкулез встречался почти в 3 раза реже, чем у больных коинфекцией: 15,4% (95%-ный ДИ 14,0-16,9%) и 42,1% (95%-ный ДИ 38,0-46,3%) для постоянных жителей и 16,0% (95%-ный ДИ 14,6-17,4%) и 47,7% (95%-ный ДИ 41,5-54,0%) для приезжих и лиц БОМЖ соответственно. Достоверных различий между постоянными жителями, приезжими и лицами БОМЖ не выявлено.

Полученные результаты демонстрируют, что у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, доля случаев деструкции легочной ткани достоверно меньше, чем у больных без ВИЧ-инфекции: 25,9% (95%-ный ДИ 22,6-29,5%) и 37,8% (95%-ный ДИ 36,4-39,1%) соответственно, $p < 0,01$. Шансы наличия деструктивного туберкулеза легких у больных с коинфекцией в 1,7 (95%-ный ДИ 1,4-2,1) раза меньше, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.

У больных коинфекцией существенно чаще встречается туберкулез кишечника – 9,1%, чем у больных без ВИЧ-инфекции – 1% ($p < 0,01$), а доля ЦНС и мозговых оболочек у этих больных равна 15,2% против 6,9% ($p > 0,05$).

При расчете доли внелегочных локализаций туберкулеза установлено, что, по данным извещений № 089-у/туб, ее вклад невелик даже при наличии ВИЧ-инфекции (не более 2,5%). Однако при учете *множественных локализаций* заболевания у больных коинфекцией, по данным регистра СМТ, структура диагнозов существенно меняется. У 593 взрослых впервые выявленных больных коинфекцией из постоянного населения две и более локализации заболевания имели место в 41,3% (95%-ный ДИ 37,4-45,3%) случаев.

Если учитывать все множественные локализации, то доля туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) среди всех впервые выявленных больных коинфекцией возрастает до одной трети (32,9%), хотя, по данным извещений № 089-у-туб, туберкулез ВГЛУ был зарегистрирован только у одной пятой (19,9%) всех взрослых больных сочетанной инфекцией. Реальная доля больных туберкулезом костей и суставов была в 2 раза больше регистрируемой по извещениям № 089-у-туб – 3,2 и 1,5% соответственно. Доля туберкулеза мочепо-

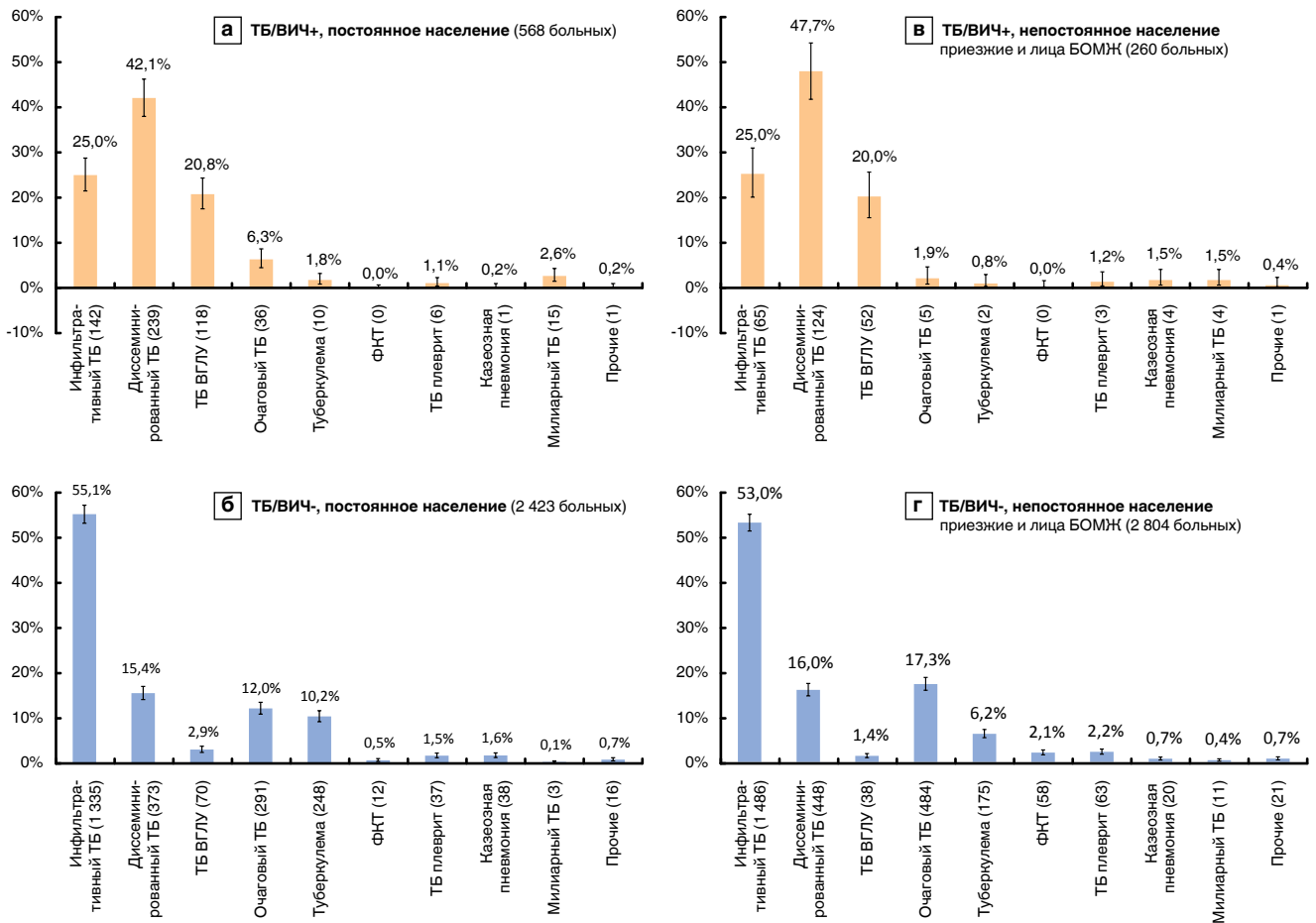


Рис. 3. Формы ТОД среди впервые выявленных взрослых больных (без выявленных посмертно), по данным регистрации на основе извещений № 089/у-туб, 2015–2016 гг., г. Москва. В скобках в обозначениях форм и локализаций указано число пациентов; линии разброса обозначают 95% ДИ. Источник: регистр СМТ г. Москвы

Fig. 3. TOD forms of adult new cases (excluding those detected post-mortem), as per notification data based on Forms no. 089/u-tub, 2015-2016, Moscow. The number of patients is given in brackets after the forms and localizations. The scatter lines mark 95% CI. Source: Tuberculosis monitoring register of Moscow

вых органов была в 5 раз больше – 5,0 и 0,8% соответственно, доля абдоминальных локализаций туберкулеза – 17,1 и 0,3%, туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек – 4,6 и 0,8%, периферических лимфатических узлов – 10,4 и 0,7% соответственно.

Таким образом, по данным регистра СМТ, реальное число внеторакальных локализаций туберкулеза значительно больше, чем по данным, получаемым на основе извещения № 089/у-туб. Это подчеркивает необходимость усовершенствования порядка регистрации, учета и наблюдения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Бактериовыделение и наличие множественной устойчивости микобактерий к лекарственным препаратам. Сравнение доли бактериовыделителей среди больных коинфекцией и туберкулезом без ВИЧ-инфекции проведено с предварительной стратификацией по выделенным локализациям заболевания: ТЛ, ТОД ВЛ и ВЛТ. Достоверная связь между наличием ТБ/ВИЧ+ и бактериовыделением в целом при всех локализациях у пациентов из постоянного населения отсутствовала (50,8% при ТБ/ВИЧ+ и

49,2% – при ТБ/ВИЧ-), в то время как среди приезжих и лиц БОМЖ бактериовыделение выявлено в 40,9 и 27,6% случаев соответственно ($p < 0,01$), что не соответствует представлению о редкости бактериовыделения при сочетанной инфекции.

При ТЛ частота бактериовыделения практически одинакова у больных с ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- (54,5 и 51,7%, $p > 0,05$). У постоянных жителей, больных туберкулезом внелёгочных локализаций (ТОД ВЛ и ВЛТ), это соотношение было иным. Шансы обнаружить бактериовыделение при ТОД ВЛ и ВЛТ у больных ТБ/ВИЧ+ среди постоянного населения достоверно выше (ОШ = 2,18, 95%-ный ДИ 1,36-3,5), чем у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Показатель распространенности лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя среди впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, теоретически должен отражать распространение лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза (МБТ) в популяции больных ВИЧ-инфекцией, еще не начавших лечение противотуберкулезными препаратами [4]. Показатель

имеет в основном эпидемиологическое значение, в отличие от показателя, характеризующего долю больных туберкулезом с ЛУ МБТ среди всех состоящих на учете больных с коинфекцией ВИЧ-и/ТБ или всех, находящихся на лечении в отдельно взятом лечебном учреждении. Корректный расчет показателя требует выполнения следующих условий:

- необходимо рассматривать **всех впервые выявленных больных коинфекцией, зарегистрированных за отчетное время на изучаемой территории**, а не больных, проходящих лечение в определенном стационаре. Рассматривая пациентов в отдельно взятом учреждении, можно получить статистическое «смещение» результата ввиду того, что госпитализируют, как правило, больных в более тяжелом состоянии, принадлежащих к различным годовым когортам [2, 3].

- диагностический материал для теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) должен быть взят **до начала лечения** впервые выявленных больных,

- расчет должен быть проведен путем деления числа диагностированных за отчетный период случаев заболевания с устойчивостью МБТ, как минимум, к изониазиду и рифампицину (МЛУ МБТ) на общее число **полученных** результатов ТЛЧ.

По данным когортного анализа, проводимого в соответствии с [7], среди 242 впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, из годовых когорт 2014-2015 гг., у которых материал на посев и ИЛЧ был взят до начала лечения, в 52 случаях обнаружено наличие МЛУ МБТ. Следовательно, распространение МЛУ МБТ среди больных ТБ/ВИЧ+ составляло 21,5% (95%-ный ДИ 16,5-27,2%). Среди больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции из когорт 2014-2015 гг. (1 741 обследованный больной) было выявлено 295 больных с МЛУ МБТ, т. е. распространение МЛУ МБТ составило 16,9% (95%-ный ДИ 15,2-18,8%) – несколько меньше, чем среди больных ТБ/ВИЧ+, разница статистически достоверна лишь при 90%-ном уровне вероятности ($p < 0,1$).

Многофакторный сравнительный анализ данных о впервые выявленных больных с коинфекцией и без ВИЧ-инфекции

Для сравнительного анализа данных о больных ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ- среди постоянных жителей использовали логистические регрессионные модели, рассматривающие в качестве зависимой переменной наличие или отсутствие у впервые выявленного больного ВИЧ-инфекции, а в качестве независимых переменных – доступные социальные, демографические и медицинские характеристики. С учетом сведений, полученных при однофакторном анализе (табл. 2), построены три бинарных модели для лиц 18 лет и старше: для больных туберкулезом всех локализаций и по отдельности для больных ТЛ, больных ТОД ВЛ и ВЛТ (табл. 3).

В целом наиболее явным признаком, характеризующим больных ТБ/ВИЧ+, является возраст от 31 до 40 лет включительно. Отношение шансов того, что больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (из постоянного населения), имеют возраст из указанного диапазона, достаточно высоко – 5,86 (95%-ный ДИ 4,75-7,23). Также, согласно общей модели (модель 1), существенными признаками, связанными с наличием ВИЧ-инфекции у больного туберкулезом, являются мужской пол, пребывание ранее в местах лишения свободы и отсутствие работы к моменту регистрации заболевания. Наличие у больного только поражения легочной паренхимы и/или распада легочной ткани являются т. н. «защитными» признаками (со значением отношения шансов меньше 1) и в случае их обнаружения повышается вероятность отсутствия у пациента ВИЧ-инфекции.

Многофакторный анализ показал значительную статистическую взаимосвязь таких факторов, как пребывание ранее в местах лишения свободы, наркомания и злоупотребление алкоголем. Достаточно жесткая связь этих факторов друг с другом обусловила включение в модель только одного из них. Для уравнивания был выбран фактор «пребывание ранее в местах лишения свободы» как наиболее доступный при сборе анамнеза, хотя наркомания влияет на зависимую переменную несколько более сильно.

У больных ТЛ (модель 2) наличие ВИЧ-инфекции в целом не связано с фактом бактериовыделения, в то же время пациенты с ТБ/ВИЧ+ чаще, чем пациенты с ТБ/ВИЧ-, были в возрасте 31-40 лет (ОШ = 5,4, 95%-ный ДИ 4,3-6,7), не имели работы (ОШ = 3,7, (95%-ный ДИ 2,9-4,7) и были ранее в местах лишения свободы (ОШ = 2,2, 95%-ный ДИ 1,4-3,5). У больных ТОД ВЛ или ВЛТ (модель 3) с коинфекцией шанс наличия бактериовыделения выше в 3,2 раза (95%-ный ДИ 2,0-5,2), чем у больных только туберкулезом. Среди пациентов с коинфекцией достоверно чаще встречается возраст 31-40 лет ОШ = 8,2 (95%-ный ДИ 5,0-13,5), мужской пол ОШ = 2,1 (95%-ный ДИ 1,3-3,4) и безработность ОШ = 4,8 (95%-ный ДИ 3,0-7,6).

Полученные регрессионные модели позволяют заключать, что у пациента мужского пола в возрасте 31-40 лет с локализацией заболевания вне легочной паренхимы (ТОД ВЛ или ВЛТ), не работающего и ранее находившегося в местах лишения свободы, с вероятностью 93,9% туберкулез сочетается с ВИЧ-инфекцией. У больного ТЛ в возрасте 31-40 лет, бывшего ранее в местах лишения свободы, не работающего и не имеющего распада легочной ткани, вероятность наличия ВИЧ-инфекции – 68,3%.

Заключение

Результаты исследования подтверждают значимое влияние сочетанной ВИЧ-инфекции на

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа, проведенного с помощью логистического регрессионного моделирования, взрослые больные старше 17 лет, постоянное население

Table 3. Results of multivariate analysis by logistic regression modeling, adult cases above 17 years old, resident population

Независимые переменные (факторы)	Название переменной	Отношение шансов (95% ДИ)	Коэффициент регрессии
Модель 1. Все больные			
Возраст 31-40 лет	A1	5,86 (4,75, 7,23)	1,77
Пол (муж)	A2	1,27 (1,02, 1,57)	0,24
Ранее находился в местах лишения свободы	A3	1,99 (1,26, 3,15)	0,69
Не работающий	A4	3,99 (3,2, 4,97)	1,38
Наличие распада	A5	0,46 (0,36, 0,59)	-0,78
Туберкулез легких	A6	0,15 (0,12, 0,2)	-1,89
Свободный член уравнения регрессии			-1,35
Уравнение модели*: $Log_e (P/(1-P)) = -1,35 + 1,77 \times A1 + 0,24 \times A2 + 0,69 \times A3 + 1,38 \times A4 - 0,78 \times A5 - 1,89 \times A6$			
Модель 2. Больные туберкулезом легких (ТЛ)			
Возраст 31-40 лет	A1	5,36 (4,26, 6,74)	1,68
Был в заключении	A2	2,18 (1,37, 3,48)	0,78
Не работающий	A3	3,7 (2,89, 4,74)	1,31
Наличие распада	A4	0,46 (0,36, 0,6)	-0,77
Свободный член уравнения регрессии			-3,00
Уравнение модели*: $Log_e (P/(1-P)) = -3,00 + 1,68 \times A1 + 0,78 \times A2 + 1,31 \times A3 - 0,77 \times A4$			
Модель 3. Больные ТОД ВЛ и ВЛТ			
Наличие бактериовыделения	A1	3,19 (1,96, 5,19)	1,16
Возраст 31-40 лет	A2	8,18 (4,95, 13,52)	2,10
Пол (муж)	A3	2,1 (1,31, 3,36)	0,74
Не работающий	A4	4,81 (3,04, 7,6)	1,57
Свободный член уравнения регрессии			-2,34
Уравнение модели*: $Log_e (P/(1-P)) = -2,34 + 1,16 \times A1 + 2,1 \times A2 + 0,74 \times A3 + 1,57 \times A4$			

Примечание: *P – вероятность того, что данный набор факторов связан с наличием ВИЧ-инфекции у впервые выявленного больного туберкулезом

показатели заболеваемости туберкулезом и на состав впервые выявленных больных туберкулезом. Еще раз оценены характеристики, наиболее присущие больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Это достоверно чаще молодые люди 31-40 лет, мужского пола, не имеющие работы. У больных туберкулезом легких с коинфекцией наиболее часто (около 44%) встречается диссеминированный туберкулез (при 15-16% без ВИЧ-инфекции), достаточно редки случаи распада легочной ткани (25,9% против 37,8%). Среди больных ТОД ВЛ и ВЛТ с коинфекцией основной локализацией является ВГЛУ, которая составляет почти третью часть всех впервые выявленных больных. Абдоминальные локализации диагностируются почти у 17% пациентов, а туберкулез периферических лимфоузлов – около 10% (доли даны с учетом случаев множественных локализаций).

Исследование дает основание полагать, что, несмотря на снижение в течение восьми лет уровня заболеваемости туберкулезом в Москве, именно коинфекция поддерживает максимум числа впер-

вые выявленных больных в молодом возрасте (31-40 лет).

Доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных ТЛ практически не зависит от наличия коинфекции. В то же время у больных ТОД ВЛ и ВЛТ «вклад» ВИЧ-инфекции в число бактериовыделителей существенен: 52 из 85 больных ТВГЛУ с МБТ+ из постоянного населения (61,2%) и половина из 10 больных урогенитальным туберкулезом с МБТ+ имели сочетанную с ВИЧ-инфекцию.

Полученные данные продемонстрировали, что доля МЛУ МБТ среди ТБ/ВИЧ+ лишь с достоверностью 90% превышает значение показателя для ТБ/ВИЧ- – 21,5 и 16,9% соответственно.

Больные с коинфекцией чаще, чем без ВИЧ-инфекции, выявлялись среди социально уязвимых слоев населения, потребляющих наркотики и не имеющих работы. То есть ВИЧ-инфекция оказывает свое влияние на показатели, отражающие социально-демографическую структуру заболевших туберкулезом.

Также необходимо отметить, что, в отличие от туберкулеза, доля «завозной» ВИЧ-инфекции в

Москве заметно меньше. Начиная с 2016 г. доля приезжих и лиц БОМЖ среди впервые выявленных больных туберкулезом превысила 50%, в то время как среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, доля мигрирующего населения и лиц БОМЖ составила менее одной трети (31,5%).

Сравнительный анализ данных о впервые в жизни заболевших туберкулезом, имеющих или не имеющих ВИЧ-инфекцию, крайне важен для организации целевых противотуберкулезных мероприятий, профилактики распространения туберкулезной инфекции и для повышения эффективности системы контроля за туберкулезом в городе.

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. Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Рыбка Л. Н. Мониторинг туберкулеза в городе Москве и перспективы его развития // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 1. – С. 4-13.
2. Богородская Е. М., Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Котова Е. А., Рыбка Л. Н. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – С. 3-17.
3. ВИЧ/СПИД в России и в мире: сравнительный анализ статистических данных и рекомендации, М. 26.06.2015, http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2015/07/12.00_Profilaktika-VICH-infektsii-v-R_F_Mazus-A.I.pdf
4. Зимина В. Н., Батыров Ф. А., Кравченко А. В. и др. Спектр первичной лекарственной устойчивости микобактерий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 31-35.
5. Пантелеев А. М., Супрун Т. Ю., Малашенков Е. А. и др. Особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных по материалам Городской туберкулезной больницы № 2 // Инфекционные болезни – 2006. Альманах, посвященный 125-летию юбилею ГИБ № 30 им. С. П. Боткина. – СПб., 2007. – С. 150-154.
6. Приказ Минздрава России № 547 от 13.11.2003 г. «Об утверждении учетной формы п 263/у-ТБ "Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией"»
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 50 от 13.02.2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
8. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / под ред. Е. М. Богородской, В. И. Литвинова и Е. М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 244 с.
9. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.5.2826 -10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11.01.2011 г. № 1 (ред. от 21.07.2016 г.) (дата обращения 4 мая 2017) Адрес: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_112384/
10. Синицын М. В., Аюшеева Л. Б., Колпакова Л. В. Совершенствование химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 4. – С. 45-49.
11. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире. – М., 2015. – 312 с.
12. ЮНЭЙДС/Информационный бюллетень за 2015 год/ http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf.
13. Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization.
14. do Prado T. N., Miranda A. E., Mattos de Souza F., Dias E, Sousa L. K. F., Arakaki-Sanchez D., Sanchez M. N., Golub J. I., Maciel E. L., Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study // BMC Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 415.
15. Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс] URL: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/> (Дата обращения 16.04.2016 г.).

REFERENCES

1. Belilovsky E.M., Borisov S.E., Rybka L.N. Monitoring of tuberculosis in Moscow and development trends. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2017, no. 1, pp. 4-13. (In Russ.)
2. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Kotova E.A., Rybka L.N. Impact of HIV infection on the structure of tuberculosis incidence in urban circumstances. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 3, pp. 3-17. (In Russ.)
3. *VICH/SPID v Rossii i v mire: sravnitelny analiz statisticheskikh dannykh i rekomendatsii*. [HIV/AIDS in Russia and in the world: comparative analysis of statistic rates and recommendations]. Moscow, 26.06.2015, http://c-d-t.ru/wp-content/uploads/2015/07/12.00_Profilaktika-VICH-infektsii-v-R_F_Mazus-A.I.pdf
4. Zimina V.N., Batyrov F.A., Kravchenko A.V. et al. Profile of primary drug resistance in patients with respiratory tuberculosis and concurrent HIV-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 8, pp. 31-35. (In Russ.)
5. Pantelev A.M., Suprun T.Yu., Malashenkov E.A. et al. *Osobennosti tuberkuleza u VICH-infitsirovannykh po materialam Gorodskoy tuberkuleznoy bolnitsy № 2. Infektsionnye bolezni - 2006. Almanakh, posveschenny 125-letnemu yubileyu GIB no.30 im. S.P. Botkina*. [Specifics of tuberculosis in HIV-infected patients basing on the materials of Municipal Tuberculosis Hospital no. 2. Infectious diseases – 2006. Almanac devoted to the 125th anniversary of MIH no. 30 named after S.P. Botkin.] St. Petersburg, 2007, pp. 150-154.
6. Edict no. 547 by the Russian Ministry of Health as of 13.11.2003 On the Approval of Form n 263/u-TB Personal Notification Card of Tuberculosis Patient with Concurrent HIV Infection (In Russ.)
7. Edict no. 50 by RF MoH as of 13.02.2004. On Introduction of Registration and Reporting Documents for Tuberculosis Monitoring (In Russ.)
8. *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, 2015 g.* [Tuberculosis control in Moscow. Analytical review of tuberculosis statistical rates, 2015]. Ed. E.M. Bogorodskaya, V.I. Litvinov, E.M. Belilovsky. Moscow, MNPTsBT Publ., 2016, 244 p.
9. Sanitary epidemiological rules SP 3.1.5.2826 -10 on HIV prevention approved by Edict no. 1 by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation as of 11.01.2011 (Edition as of 21.07.2016) (In Russ.). (Accessed as of May 4, 2017) Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_112384/
10. Sinitsyn M.V., Ayusheeva L.B., Kolpakova L.V. Improvement of tuberculosis preventive chemotherapy in HIV patients. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 4, pp. 45-49. (In Russ.)
11. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2011, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
12. UNAIDS. Information Bulletin for 2015. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_ru.pdf.
13. Global tuberculosis report 2016. Geneva, World Health Organization.
14. do Prado T.N., Miranda A.E., Mattos de Souza F., Dias E, Sousa L.K. F., Arakaki-Sanchez D., Sanchez M.N., Golub J.I., Maciel E.L., Factors associated with tuberculosis by HIV status in the Brazilian national surveillance system: a cross sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 2014, vol. 14, pp. 415.
15. Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс] URL: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/> (Дата обращения 16.04.2016 г.).

16. Fenner L., Gagneux S., Janssens J.-P., Fehr J., Cavassini M. et al. (2012) Tuberculosis in HIV-Negative and HIV-Infected Patients in a Low-Incidence Country: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. PLoS ONE 7(3): e34186. doi:10.1371/journal.pone.0034186
17. King L., Ahuja Sh., TB and HIV Coinfection: Current Trends, Diagnosis, and Treatment Update / The prn Notebook, vol.11, num.2, October 2006, www.prn.org
16. Fenner L., Gagneux S., Janssens J.P., Fehr J., Cavassini M. et al. (2012) Tuberculosis in HIV-Negative and HIV-Infected Patients in a Low-Incidence Country: Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. PLoS ONE 7(3): e34186. doi:10.1371/journal.pone.0034186
17. King L., Ahuja Sh., TB and HIV Coinfection: Current Trends, Diagnosis, and Treatment Update / The prn Notebook, vol.11, num.2, October 2006, www.prn.org

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, директор.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук,
заместитель главного
врача по медицинской части.
E-mail: belilo5@mail.ru

Белиловский Евгений Михайлович

кандидат биологических наук,
заведующий отделом эпидемиологического мониторинга.
E-mail: belilo5@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научно-клинической работе.
Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Котова Евгения Александровна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением
медицинской статистики.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbt2012@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
10, Stromynka St.,
Moscow, 107014

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Director.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Doctor for
Medical Activities (Management of Patients with TB/HIV
co-infection).
E-mail: belilo5@mail.ru

Evgeny M. Belilovsky

Candidate of Biological Sciences,
Head of Epidemiological Monitoring Department.
E-mail: belilo5@mail.ru

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Clinical and Research Activities
Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Evgenia A. Kotova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Department.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: mnpcbt2012@yandex.ru

Поступила 15.05.2017

Submitted as of 15.05.2017

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³



АО «ГЕНЕРИУМ»,
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – №1. – С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).

3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



АО «ГЕНЕРИУМ», 123112, г. Москва,
ул. Тестовская, д. 10;
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

www.diaskintest.ru

1. Спелтская Л.В., Сенюхина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. 2015. - № 1. - С. 99-103.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Спелтская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенюхина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», РОССИЯ) В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ

Д. В. ВАХРУШЕВА, Н. И. ЕРЕМЕЕВА, Т. В. УМПЕЛЕВА, К. В. БЕЛОУСОВА

Уральский НИИ фтизиопульмонологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

Проанализированы результаты включения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) в алгоритм исследования клинического материала для диагностики туберкулеза и определения лекарственной устойчивости возбудителя в Уральском НИИ фтизиопульмонологии. Использование данной тест-системы целесообразно при наличии не менее 102 клеток микобактерий туберкулеза (МБТ) в 1 мл диагностического материала и высоком уровне множественной лекарственной устойчивости возбудителей в регионе и позволяет за один тест в течение 2-4 дней выявить мутации, ассоциированные с устойчивостью МБТ к основным препаратам 1-го и 2-го рядов, а также провести внутривидовое типирование возбудителя, что необходимо в целях эпидемиологического мониторинга и установления случаев нозокомиальной суперинфекции.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, алгоритм этиологической диагностики, «ТБ-ТЕСТ», лекарственная устойчивость

Для цитирования: Вахрушева Д. В., Еремеева Н. И., Умпелева Т. В., Белоусова К. В. Опыт применения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) в диагностическом алгоритме // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 29-35. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-29-35

EXPERIENCE OF USING TB-TEST TECHNOLOGY (BIOCHIP-IMB, RUSSIA) WITHIN THE DIAGNOSTIC PROCEDURE

D. V. VAKHRUSHEVA, N. I. EREMEEVA, T. V. UMPELEVA, K. V. BELOUSOVA

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russia

The article analyzes the results of using TB-Test technology (Biochip-IMB, Russia) within the diagnostic procedure for testing clinical specimens with the purpose of tuberculosis diagnostics and drug susceptibility testing in Ural Research Institute of Phthisiopulmonology. The use of this test system is feasible if there are at least 102 cells of tuberculous mycobacteria in 1 ml of the specimen, and there is a high level of multiple drug resistance in the region; and within 2-4 days one test allows detecting mutations associated with resistance to main first and second line TB drugs and performing intraspecific typing of mycobacteria, which is needed for epidemiological monitoring and detection of cases with nosocomial superinfection.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, etiological diagnostic procedure, TB-TEST, drug resistance

For citations: Vakhrusheva D. V., Eremeeva N. I., Umpeleva T. V., Belousova K. V. Experience of using TB-Test technology (Biochip-IMB, Russia) within the diagnostic procedure. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 29-35. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-29-35

С 2014 г. в клиническую практику Уральского НИИ фтизиопульмонологии (УНИИФ) внедрены алгоритмы исследования диагностического материала, разработанные совместными усилиями клинических и лабораторных специалистов института [3, 6]. Опыт применения показал, что алгоритмы – это правила, которые требуют непрерывного анализа и совершенствования, так как появляются новые перспективные технологии и уточняются клинические потребности и возможности использования и интерпретации результатов лабораторных исследований.

Лаборатория микробиологии и ПЦР-диагностики УНИИФ, являясь центром передового опыта в сети супранациональных лабораторий по диагностике туберкулеза Всемирной организации здравоохранения, располагает всеми диагностическими технологиями, рекомендованными в настоящее время российскими нормативными документами, регламентирующими этиологическую диагностику туберкулеза. В первоначально разработанный

диагностический алгоритм включены все методы, разрешенные к применению в отечественной клинической практике к 2014 г. С 2015 г. на территории России зарегистрирован новый набор на основе биологических микрочипов «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия), который имеет ряд преимуществ: данный тест позволяет за одно исследование получить большую информацию. В отличие от диагностических наборов предыдущего поколения (ТБ-Биочип-1, ТБ-Биочип-2), схема проведения «ТБ-ТЕСТ» включает одну мультиплексную ПЦР (вместо двух этапов ПЦР и 2 этапов электрофореза) с последующей гибридизацией ампликонов на биологическом микрочипе. «ТБ-ТЕСТ» содержит праймеры для существенно большего числа мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), по сравнению со всеми другими молекулярно-генетическими технологиями (119 мутаций в «ТБ-ТЕСТ», 46 – в Hain-test, 16 – в Амплитуб-МЛУ-РВ). При этом в одном тесте «ТБ-ТЕСТ» содержатся прай-

меры для выявления мутаций устойчивости как к первому, так и ко второму ряду противотуберкулезных препаратов, а также праймеры, позволяющие провести дифференциацию по принадлежности МБТ к различным генетическим линиям (Beijing, Beijing BO/W148, Haarlem, LAM и Ural) [1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 15, 18, 19]. Таким образом, данная тест-система позволяет получить за один тест такой объем информации, который требует нескольких постановок в других тест-системах. Кроме того, «ТБ-ТЕСТ» является полностью отечественной разработкой, следовательно, потребители в меньшей степени зависят от зарубежных поставщиков и колебаний курса валют.

Цель исследования: проанализировать результаты включения в диагностический алгоритм туберкулеза легких технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия).

Материалы и методы

Проанализированы результаты, полученные в лаборатории УНИИФ после включения технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) (10 месяцев 2016/2017 г.) в диагностический алгоритм исследования клинического материала, а именно: какие пациенты обследованы, какой диагностический

материал, какова бактериальная нагрузка образцов, каковы сроки получения результатов, совпадение данных, полученных молекулярно-генетическими методами (МГМ), с результатами культурального исследования.

Помимо включения технологии «ТБ-ТЕСТ», в диагностическом алгоритме еще произвели замену исходного теста определения степени бактериальной нагрузки образца с микроскопии на «Амплитуб-РВ». Это объясняется прежде всего более высокой, по сравнению с микроскопией, диагностической чувствительностью и разрешающей способностью ПЦР-РВ: если для получения положительного результата микроскопии в 1 мл образца должно содержаться не менее 5 тыс. микробных клеток, то «Амплитуб-РВ» позволяет выявить ДНК *Mycobacterium tuberculosis* уже при наличии в 1 мл образца от 10 клеток микобактерий, причем одновременно с проведением групповой идентификации возбудителя, что невозможно при микроскопии. Усовершенствованный алгоритм исследования диагностического материала представлен на рис. 1.

Результаты

Основным условием, определяющим эффективность диагностического алгоритма исследования

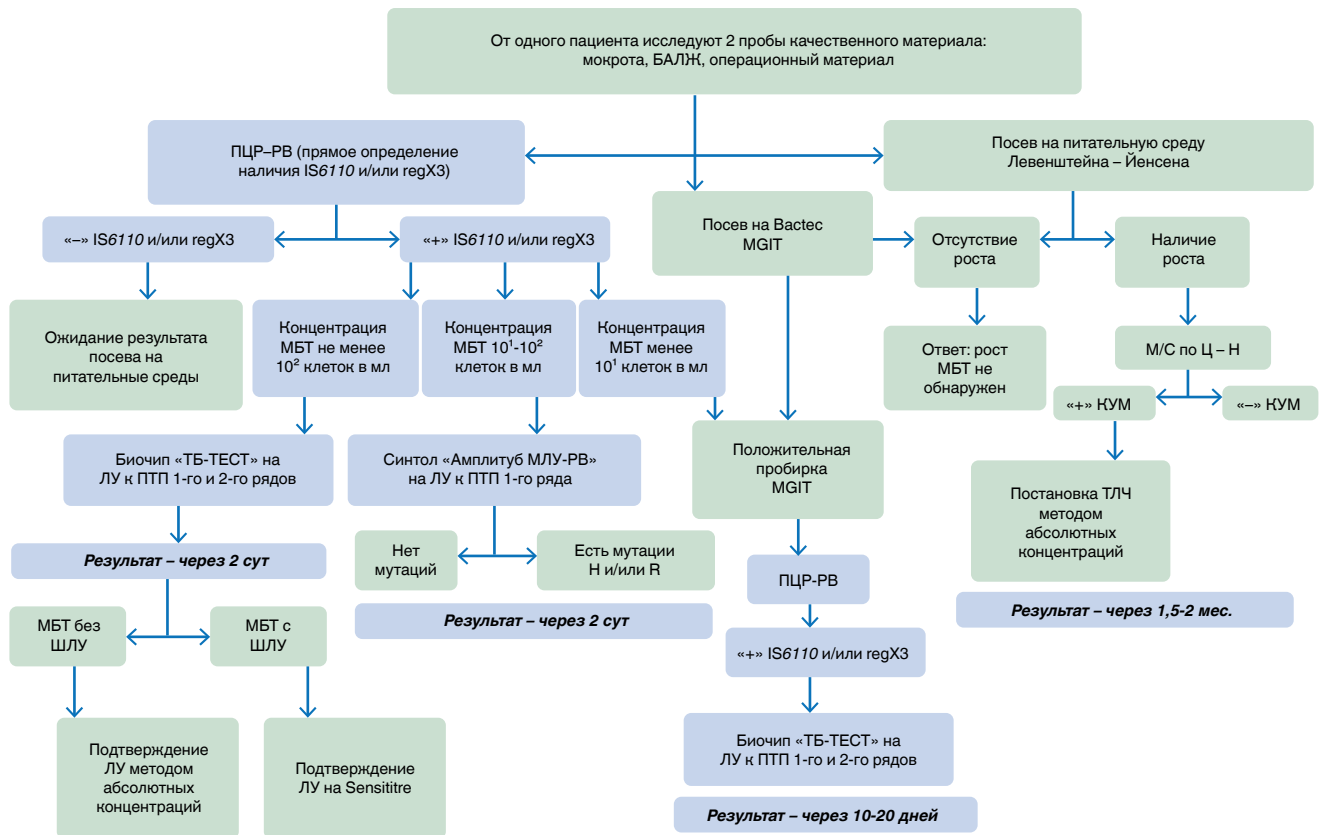


Рис. 1. Алгоритм исследования диагностического материала с целью диагностики туберкулеза и определения лекарственной устойчивости возбудителя, принятый в УНИИФ

Fig. 1. The procedure for specimens' testing with the purpose of tuberculosis diagnostics and drug susceptibility testing, accepted in the Ural Research Institute of Phthisiopulmonology

клинического материала, является его соответствие клиническим потребностям, т. е. особенностям обследуемых пациентов, и организации лечебного процесса. Особенность пациентов клиники УНИИФ заключается в том, что в подавляющем большинстве у них имеются сложности постановки диагноза или это ранее неэффективно леченные больные с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя и т. д. Для постановки диагноза пациентов госпитализируют в дифференциально-диагностическое отделение. Для них характерны отсутствие или скудное выделение мокроты, отсутствие или небольшое количество МБТ в диагностическом материале. Из этого отделения за 10 мес. исследован диагностический материал 655 пациентов, в 78,9% это была мокрота (рис. 2). Положительные результаты метода ПЦР-РВ составили 20,2%, при этом только в 2,3% случаев бактериальная нагрузка образцов была достаточной для прямого выявления в диагностическом материале мутаций, обуславливающих ЛУ МБТ, МГМ (10 образцов «Амплитуб-МЛУ-РВ» и 5 образцов – «ТБ-ТЕСТ»).

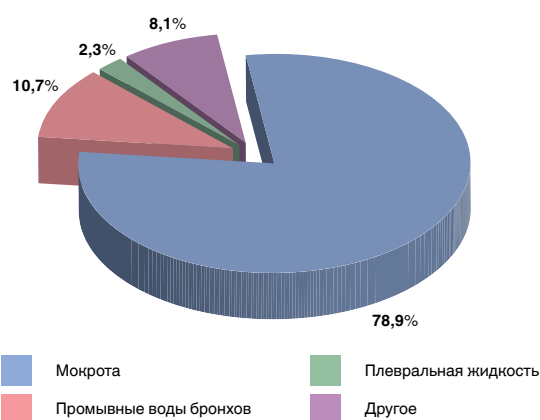


Рис. 2. Виды диагностического материала, поступившего в лабораторию из отделения дифференциальной диагностики, %

Fig. 2. Type of diagnostic specimens, sent to the laboratory from the differential diagnostics department, %

Таким образом, для пациентов этого отделения основным методом, используемым для диагностики туберкулеза, должен быть метод ПЦР-РВ для определения уровня бактериальной нагрузки образца с одновременным посевом осадка диагностического материала на жидкую и плотную питательные среды для получения культуры МБТ. Использование жидкой питательной среды в данном случае необходимо в связи с тем, что в большинстве исследуемых образцов уровень бактериальной нагрузки не позволит провести прямое выявление мутаций устойчивости МГМ, и для таких пациентов сокращение времени получения результата является критичным для постановки диагноза. В случае получения культуры ее целесообразно исследовать

методом биочипов («ТБ-ТЕСТ») на наличие мутаций устойчивости к препаратам 1-го и 2-го рядов. Результаты определения ЛУ культуры необходимо подтвердить культуральным методом [11, 12, 13], и в данном случае может быть использован метод абсолютных концентраций как наименее затратный.

Для пациентов дифференциально-диагностического отделения исключительно актуальной является проблема информативности диагностического материала – для них необходимо более широкое применение эндоскопических методов, когда диагностический материал забирается непосредственно из очага поражения, и в лабораторию поступают не мокрота и «промывные воды бронхов», а бронхоальвеолярный лаваж, получаемый с использованием стерильных экстракторов.

Основным диагностическим материалом из терапевтических отделений, куда поступают пациенты с установленным диагнозом туберкулеза, также являлась мокрота (в 79,8% случаев), но доля ПЦР-положительных и высоконагруженных образцов (т. е. содержащих более 102 клеток в 1 мл) была выше (54 и 17% соответственно), что позволило для этих пациентов в течение 1-2 дней с использованием технологии «ТБ-ТЕСТ» определить ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов. При обследовании пациентов этих отделений перед лабораторией стояли разные задачи: для ряда пациентов с установленным диагнозом туберкулеза необходимо было определить ЛУ возбудителя для назначения режима химиотерапии, и материал от этих пациентов исследовался по алгоритму диагностики, представленному на рис. 1. Но в большинстве случаев исследование материала проводилось для контроля эффективности проводимой химиотерапии, и в этом случае алгоритм исследования был другим (рис. 3) и не включал проведение МГМ. При клинической потребности (отсутствие положительной клиничко-рентгенологической динамики, сохранение/появление бактериовыделения по окончании интенсивной фазы химиотерапии) материал может быть повторно исследован по диагностическому алгоритму для уточнения ЛУ и генетической принадлежности возбудителя, в том числе для исключения факта нозокомиальной суперинфекции. В этом случае необходимо сравнить сведения о принадлежности возбудителя к тому или иному генетическому кластеру, полученные при первой (до начала химиотерапии) и повторной постановке «ТБ-ТЕСТ».

Наибольший процент образцов, бактериальная нагрузка которых позволила применить технологию «ТБ-ТЕСТ» для исследования непосредственно диагностического материала, получен из хирургических отделений, откуда поступал резекционный материал от пациентов, прооперированных по поводу туберкулеза легких и туберкулеза внелегочной локализации (91,2 и 68,9% ПЦР-положительных образцов соответственно). Это позволило предоставить клиницистам своевременные данные о ЛУ



* *Примечание:* существует возможность исследования ЛЧ ускоренными методами через 2 месяца от начала лечения (при продлении интенсивной фазы химиотерапии, при отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики)

Рис. 3. Алгоритм исследования диагностического материала с целью контроля результативности химиотерапии

Fig. 3. Procedure for specimens' testing with the purpose for treatment efficiency monitoring

возбудителя для назначения послеоперационного режима химиотерапии, что особенно важно для пациентов, у которых эти данные не удалось получить на дооперационном этапе.

В соответствии с требованиями [11-13] для всех образцов, у которых была получена культура микобактерий, провели тест на лекарственную чувствительность культуральным методом абсолютных концентраций. При сравнении результатов молекулярно-генетического («ТБ-ТЕСТ») и культурального (метода абсолютных концентраций) определения ЛУ МБТ получены следующие результаты (табл. 1).

Наилучшее совпадение отмечалось для изониазида и рифампицина. В трех образцах выявлены мутации I335V и S315G, обуславливающие устойчивость к изониазиду, которые не определяются набором «Амплитуб-МЛУ-РВ». У семи образцов выявлены мутации (A90G, D500N, N538T, R485C, S486F), обуславливающие устойчивость к фторхинолонам, определение которых не заложено в новую версию тест-системы GenoType MTBDRsl v 2.0.

Полученные результаты по устойчивости/чувствительности МБТ к этамбутолу, так же как и данные, приведенные в [14, 17], показывают, что мутации выявлялись как у устойчивых, так и у чувствительных (по данным метода абсолютных концентраций) к этамбутолу изолятов (табл. 2). Эти

Таблица 1. Результаты определения ЛУ МБТ методами абсолютных концентраций и «ТБ-ТЕСТ» (R – рифампицин, H – изониазид, Fq – фторхинолоны, Km – канамицин, Cap – капреомицин, E – этамбутол; y – устойчивость, ч – чувствительность)

Table 1. Results of DST by absolute concentrations and TB-TEST (R – rifampicin, H – isoniazid, Fq – fluoroquinolones, Km – kanamycin, Cap – capreomicin, E – ethambutol; y – resistant, ч – susceptible)

Результаты «ТБ-ТЕСТ»												
	Ry	Rч	Hy	Hч	Fqy	Fqч	Kmy	Kmч	Capу	Capч	Ey	Eч
Ry	42	1										
Rч	1	3										
Hy			44	0								
Hч			1	2								
Fqy					28	3						
Fqч					7	9						
Kmy							22	1				
Kmч							5	19				
Capу									8	6		
Capч									3	30		
Ey											20	3
Eч											17	7

Примечание: красным шрифтом отмечено несовпадение результатов

Таблица 2. Типы мутаций, выявленных в ДНК *Mycobacterium tuberculosis* с разной чувствительностью к этамбутолу, определенной методом абсолютных концентраций

Table 2. Types of mutations detected in *Mycobacterium tuberculosis* DNA with different susceptibility to ethambutol, tested by absolute concentrations

Тип мутации в гене <i>embB</i>	Количество образцов, для которых получен результат «ТБ-ТЕСТ»	Количество образцов, для которых получена культура	Метод абсолютных концентраций, количество устойчивых/чувствительных изолятов
D354A	7	3	0/3
G406A	4	1	0/1
G406D	5	0	–
M306I1	6	2	0/2
M306I2	1	0	–
M306I2 mix	1	1	1/0
M306V	66	18	12/6
N296H	1	0	–
Q497K	9	1	1/0
Q497R	28	11	6/5
wt	74	10	3/7

данные соответствуют заявленной разработчиками теста диагностической чувствительности по этамбутолу, составляющей 60%.

Подробный анализ возможных причин расхождений результатов культурального метода и «ТБ-ТЕСТ» приведен в работе Е. Ю. Носовой и

др. [8]. Авторы отмечают, что результаты метода микроразведений, например теста Sensititre MycoTB Plate, для определения уровня устойчивости лучше коррелируют с выявленными мутациями в *embB* по сравнению с традиционными культуральными методами, а вопрос об истинной фенотипической устойчивости к этамбутолу (значении критической концентрации) до сих пор открыт, поэтому идентификация мутации в гене *embB* не может являться основанием для исключения данного препарата из схемы лечения [16].

Распределение изолятов по степени ЛУ было следующим: 75,5% имели МЛУ, а 15,3% – ШЛУ; по принадлежности к генетическим кластерам: Beijing – 40,1%; Beijing B0 – 45%; Haarlem – 0,5%; LAM – 3,9%; Ural – 4,5%; генотип не определен – 6%.

Заключение

При составлении алгоритмов исследования диагностического материала и плана закупок диагностических тест-систем для лабораторных исследований необходимо прежде всего исходить из особенностей контингента и задач обследования пациентов. Для отделений, пациенты которых обследуются для постановки диагноза и/или назначения режима химиотерапии, в качестве начального теста целесообразно использование технологии ПЦР-РВ для установления уровня бактериальной нагрузки образца. Параллельно из этой же порции диагностического материала производится посев на одну плотную и одну жидкую среду Bactec MGIT. При наличии в 1 мл исследуемого образца по данным ПЦР-РВ более 10^2 клеток МБТ, при высоком

уровне МЛУ МБТ в регионе целесообразно прямое исследование образца с применением технологии «ТБ-ТЕСТ» («БИОЧИП-ИМБ», Россия) для выявления мутаций ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов и определения его принадлежности к тому или иному генетическому кластеру, результаты по ЛУ затем должны быть подтверждены методом абсолютных концентраций. Для большинства препаратов данные обоих методов совпадают, исключение составляет этамбутол, идентификация мутации в гене *embB* не может являться основанием для исключения данного препарата из схемы лечения. При использовании такого алгоритма стоимость реактивов и расходных материалов при определении ЛУ возбудителя к препаратам 1-го и 2-го рядов составит около 5 тыс. руб., срок получения данных – 2-3 сут с момента доставки материала в лабораторию, срок культурального подтверждения спектра ЛУ – 30-40 дней с момента поступления материала в лабораторию.

Для пациентов, у которых наблюдается скудное бактериовыделение, «ТБ-ТЕСТ» применяют после получения культуры на жидкой питательной среде, в этом случае 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 с момента поступления материала в лабораторию.

Приведенные в работе данные могут служить ориентиром при построении алгоритмов исследования и расчете потребности в расходных материалах в лабораториях противотуберкулезных учреждений.

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. Беспятых Ю. А., Зименков Д. В., Кулагина Е. В. и др. Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* при помощи экспериментального набора «ТБ-ТЕСТ» // Пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 77-81.
2. Бобровская К. В., Камаев Е. Ю., Кравченко М. А., Вахрушева Д. В. Определение лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к рифампицину и изониазиду методом абсолютных концентраций и анализ мутаций на биологических микрочипах // Омский научный вестник. – № 1 (84). – 2009. – С. 9-13.
3. Вахрушева Д. В., Голубев Д. Н. Схема бактериологического обследования пациентов, поступающих в приемно-диагностическое отделение УНИИФ. Патент на промышленный образец № 82725 от 16.08.2012 г.
4. Зименков Д. В., Кулагина Е. В., Антонова О. В. и др. Анализ генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза с использованием олигонуклеотидного микрочипа // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48, № 2. – С. 1-14.
5. Исакова Ж. Т., Совхозова Н. А., Гончарова З. К., Алдашев А. А. Сравнительный анализ определения лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* бактериологическим методом абсолютных концентраций и методом биологических микрочипов // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 57-59.
6. Кравченко М. А., Еремеева Н. И., Камаев Е. Ю. и др. Схема «Набор страниц алгоритма этиологической диагностики туберкулеза и контроля химиотерапии». Патент на промышленный образец № 89414 от 16.07.2014 г.

REFERENCES

1. Bespyatykh Yu.A., Zimenkov D.V., Kulagina E.V. et al. Drug susceptibility testing and genotyping of clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* using the experimental toolkit of TB-TEST. *Pulmonologiya*, 2013, no. 4, pp. 77-81. (In Russ.)
2. Bobrovskaya K.V., Kamaev E.Yu., Kravchenko M.A., Vakhrusheva D.V. Testing drug susceptibility of *M. tuberculosis* to rifampicin and isoniazid by absolute concentrations and analysis of mutations using biological microchips. *Omskiy Nauchny Vestnik*, no. 1 (84), 2009, pp. 9-13. (In Russ.)
3. Vakhrusheva D.V., Golubev D.N. *Skhema bakteriologicheskogo obsledovaniya patsientov, postupayuschikh v priemno-diagnosticheskoe otdelenie UNIIF*. [Bacteriological testing scheme of the patients admitted to the admission diagnostic department of Ural Research Institute of Phthisiopulmonology]. RF Patent no. 82725 as of 16.08.2012.
4. Analysis of genetic determinants of multiple and extensive drug resistance of tuberculous mycobacteria using oligonucleotide microchip. *Molekulyarnaya Biologiya*, 2014, vol. 48, no. 2, pp. 1-14. (In Russ.)
5. Isakova Zh.T., Sovkhovova N.A., Goncharova Z.K., Aldashev A.A. Comparative analysis of DST by absolute concentrations and biological microchips. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 3, pp. 57-59. (In Russ.)
6. Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Kamaev E.Yu. et al. *Skhema «Nabor stranits algoritma etiologicheskoy diagnostiki tuberkuleza i kontrolya khimioterapii»*. [Scheme on the set of pages for the procedure of etiological diagnostics of tuberculosis and treatment monitoring]. RF Patent no. 89414 as of 16.07.2014.

7. Носова Е. Ю., Краснова М. А., Галкина К. Ю. Сравнительная оценка эффективности молекулярных тест-систем "ТБ-биочип", "Xpert MTB/Rif" и "Genotype MTBDRplus" для быстрого определения мутаций, ответственных за лекарственную устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* complex (в респираторном материале пациентов московского региона) // Молекулярная биология. - 2013. - Т. 47, № 2. - С. 267.
8. Носова Е. Ю., Хахалина А. А., Исакова А. И. и др. Одновременное определение генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости и генотипирование *M. tuberculosis* с помощью гибридационного анализа на биочипах // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2016. - № 2. - С. 24-33.
9. Павлова М. В., Сапожникова Н. В., Журавлев В. Ю. и др. Ускоренная диагностика множественной лекарственной устойчивости МБТ на основе тест-системы «ТБ-биочип» // Туб. и болезни легких. - 2011. - Т. 88, № 5. - С. 93.
10. Умпелева Т. В., Кравченко М. А., Еремеева Н. И., Вязовая А. А., Нарвская О. В. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Уральского региона России // Инфекция и иммунитет. - 2013. - Т. 3, № 1. - С. 21-28.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. - М.-Тверь: Триада, 2014. - 56 с.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М.-Тверь: Триада, 2014. - 72 с.
13. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. - М., 2015. - 35 с.
14. BakuBa Z., Napiorkowska A., Bielecki J. et al. Mutations in the embB gene and their association with ethambutol resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Poland // BioMed. Res. Intern. - 2013. - Vol. 167954. - P. 5.
15. Bespyatykh J. A., Zimenkov D. V., Shitikov E. A. et al. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates using hydrogel oligonucleotide microarrays // Infection Genetics and Evolution. - 2014. - Vol. 26. - P. 41-46.
16. Nosova E. Y., Zimenkov D. V., Khakhalina A. A. et al. A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the Bactec MGIT 960, and microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow, Russia // PLOS ONE|DOI:10.1371/journal.pone.0167093.
17. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2006. Vol. 50, № 5. - P. 1900-1902.
18. Zimenkov D. V., Antonova O. V., Kuz'min A. V. et al. Detection of second-line drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using oligonucleotide microarrays // BMC Infectious diseases. - 2013. - № 13. - P. 240.
19. Zimenkov D. V., Kulagina E. V., Antonova O. V. et al. Evaluation of a low-density hydrogel microarray technique for *Mycobacterial* species identification // J. Clinical Microbiology. - 2015. - Vol. 53, № 4. - P. 1103-1114.
7. Nosova E.Yu., Krasnova M.A., Galkina K.Yu. Comparative efficiency of molecular test systems of TB-Biochip, Xpert MTB/Rif and Genotype MTBDRplus for rapid detection of mutations accounting for drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* complex (in specimens collected from the respiratory tract of the patients residing in Moscow Region). *Molekulyarnaya Biologiya*, 2013, vol. 47, no. 2, pp. 267. (In Russ.)
8. Nosova E.Yu., Khakhalina A.A., Isakova A.I. et al. Simultaneous testing of genetic determinants of extensive drug resistance and genotyping of *M. tuberculosis* with hybrid biochip analysis. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 2, pp. 24-33. (In Russ.)
9. Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V., Zhuravlev V.Yu. et al. Express diagnostics of multiple drug resistance of *mycobacterium tuberculosis* based on the TB-Biochip test system. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 5, pp. 93. (In Russ.)
10. Umpeleva T.V., Kravchenko M.A., Eremeeva N.I., Vyazovaya A.A., Narvskaya O.V. Molecular genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* strains, circulating in Ural Region of Russia. *Infektsiya and Immunitet*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 21-28. (In Russ.)
11. *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.
12. Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance. Moscow, Tver, Triada Publ., 2014. 72 p.
13. *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.
14. BakuBa Z., Napiorkowska A., Bielecki J. et al. Mutations in the embB gene and their association with ethambutol resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from Poland. *Biomed. Res. Intern.*, 2013, vol. 167954, pp. 5.
15. Bespyatykh J.A., Zimenkov D.V., Shitikov E.A. et al. Spoligotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates using hydrogel oligonucleotide microarrays. *Infection, Genetics and Evolution*, 2014, vol. 26, pp. 41-46.
16. Nosova E.Y., Zimenkov D.V., Khakhalina A.A. et al. A comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the Bactec MGIT 960, and microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow, Russia. *PLOS ONE*|DOI:10.1371/journal.pone.0167093.
17. Plinke C., Rusch-Gerdes S., Niemann S. Significance of mutations in embB Codon 306 for prediction of ethambutol resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 5, pp. 1900-1902.
18. Zimenkov D.V., Antonova O.V., Kuz'min A.V. et al. Detection of second-line drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using oligonucleotide microarrays. *BMC Infectious Diseases*, 2013, no. 13, pp. 240.
19. Zimenkov D.V., Kulagina E.V., Antonova O.V. et al. Evaluation of a low-density hydrogel microarray technique for *Mycobacterial* species identification. *J. Clinical Microbiology*, 2015, vol. 53, no. 4, pp. 1103-1114.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уральский НИИ фтизиопульмонологии Национального
медицинского исследовательского центра
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ,
620039, г. Екатеринбург, 22-го Партсъезда, д. 50.
Тел.: 8 (343) 333-44-66.

Вахрушева Диана Владимировна

кандидат биологических наук, ученый секретарь,
руководитель референс-лаборатории по этиологической
диагностике туберкулеза и микобактериозов.
Тел.: 8 (343) 333-44-59.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Diana V. Vakhrusheva

Candidate of Biological Sciences, Academic Secretary,
Head of Reference Laboratory for Etiological Diagnostics
of Tuberculosis and Mycobacteriosis.
Phone: +7 (343) 333-44-59.
E-mail: vakhrusheva@urniif.ru

Еремеева Наталья Ивановна

кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией микробиологии
и ПЦР-диагностики.
E-mail: eremeevani@yandex.ru

Умпелева Татьяна Валерьевна

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

Белоусова Ксения Валерьевна

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

Natalya I. Eremeeva

Candidate of Biological Sciences,
Head of Microbiology
and PCR Diagnostics Laboratory.
E-mail: eremeevani@yandex.ru

Tatiana V. Umpeleva

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

Ksenia V. Belousova

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

Поступила 19.04.2017

Submitted as of 19.04.2017



НИАРМЕДИК

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

ФАРМАЦЕВТИКА

- Исследования и разработка
- Производство
- Продвижение
- Продажи

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ НАБОРЫ И ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

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

МЕДИЦИНСКИЙ СЕРВИС

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

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

БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М. Е. ДЬЯКОВА¹, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА¹, Т. Л. ПЕРОВА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ², П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{1,3}

¹ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Бактерицидная активность лейкоцитов изучена у 63 больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ) и 28 – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ). Для больных с обеими клиническими формами туберкулеза характерна разнонаправленная кислородзависимая бактерицидная активность фагоцитирующих клеток: снижение показателей нитрозилирующего стресса, в большей степени характерное для больных ФКТ, и рост показателей оксидативного стресса, больше выраженного при ФКТ. Выявлена сопряженность функционирования иммунокомпетентных клеток, участвующих в бактерицидной функции: при ФКТ – между показателями оксидативного стресса, при ИТЛ – нитрозилирующего; отмечен синергический эффект респираторного взрыва. Если при хронической форме туберкулеза легких за бактерицидную функцию одинаково «отвечают» оба типа клеток, то при впервые выявленном нелеченном ИТЛ доминирующая роль отводится нейтрофилам как клеткам первой линии защиты. Полученные результаты дают основание полагать, что при впервые выявленном нелеченном туберкулезе легких важная роль в подавлении микобактерий туберкулеза отводится нитрозилирующему стрессу, а при хронической форме туберкулеза – оксидативному.

Ключевые слова: туберкулез, бактерицидная активность, нитрозилирующий и оксидативный стресс

Для цитирования: Дьякова М. Е., Эсмедляева Д. С., Перова Т. Л., Петрищев Н. Н., Яблонский П. К. Бактерицидная активность лейкоцитов у больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 37-44. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-37-44

BACTERICIDAL ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

M. E. DYAKOVA¹, D. S. ESMEDLYAEVA¹, T. L. PEROVA¹, N. N. PETRISCHHEV², P. K. YABLONSKY^{1,3}

¹Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Bactericidal activity of leukocytes was investigated in 63 patients with new infiltrate pulmonary tuberculosis and 28 patients with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis. The diverse oxygen-dependent bactericidal activity of phagocytes is typical of the patients suffering from both clinical forms of tuberculosis: reduction of nitrosative stress rates, which is more frequent in those suffering from fibrous cavernous tuberculosis, and increase of oxidative stress rates, which is more intensive in case of fibrous cavernous tuberculosis. The associated functions were detected among immune-competent cells, involved in the bactericidal function: in case of fibrous cavernous tuberculosis – between oxidative stress rates, and in case of infiltrate pulmonary tuberculosis – between nitrosative stress rates; the synergistic effect of respiratory burst was observed. In case of chronic pulmonary tuberculosis, both types of cells were equally responsible for bactericidal functions, while neutrophils were dominating in new infiltrate pulmonary tuberculosis, without prior treatment, being the cells of the first line of defense. The obtained results allowed concluding that in case of new pulmonary tuberculosis without prior treatment, nitrosative stress played the important role in the killing of tuberculous mycobacteria, while in case of chronic tuberculosis – it was oxidative stress.

Key words: tuberculosis, bactericidal activity, nitrosative and oxidative stress

For citations: Dyakova M.E., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Petrishev N.N., Yablonsky P.K. Bactericidal activity of leukocytes in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 37-44. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-37-44

Реакция фагоцитирующих клеток на агрессию *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) признается наиболее ранним звеном патогенеза воспалительного процесса, предшествующим включению других механизмов, ответственных в конечном итоге за клинический его исход. С этой точки зрения представляется перспективным изучение функциональных свойств фагоцитирующих клеток, вовлеченных в формирование иммунного ответа и воспалительной реакции при туберкулезе. Именно в этом плане для оценки клеточного звена воспалительного процесса используются биохимические индикаторы функциональной активности клеток [1, 2, 23]. Реализацию бактерицидной функции связывают с респираторным (оксидантным) взрывом, характеризующимся

образованием большого количества активных форм кислорода. Среди активно исследуемых в последние годы молекул-эффекторов неспецифической резистентности, участвующих в уничтожении микробов, вирусов, злокачественных клеток, особое внимание уделяется оксиду азота (NO). Фагоцитирующие клетки продуцируют NO путем окисления L-аргинина с помощью фермента – индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Как межклеточный и внутриклеточный мессенджер, оксид азота участвует в регуляции разнообразных метаболических реакций, обеспечивающих жизнеспособность и функциональную активность клеток и всего организма в целом [8, 11].

Важное место при изучении функциональной активности иммунокомпетентных клеток отводит-

ся выявлению особенностей межклеточного взаимодействия, которое может быть скоординировано или дезинтегрировано на различных этапах воспалительного процесса. Многокомпонентность составляющих патологического процесса при туберкулезе легких, предопределяющая различную ассоциированность, объясняет необходимость системного подхода при его изучении.

Данные литературы о важности нитрозилирующего стресса для бактерицидной функции лейкоцитов, как и сведения о содержании в клетках оксида азота при туберкулезе легких, противоречивы [4, 8, 12, 24], что и послужило основанием для проведения этого исследования.

Цель: изучить бактерицидную активность лейкоцитов у больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Обследован 91 больной туберкулезом легких: 63 – впервые выявленным инфильтративным (ИТЛ) [27 мужчин и 36 женщин в возрасте 16-65 лет (М-29,5)] и 28 – фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТ) [21 мужчина и 7 женщин в возрасте 22,0-64,0 года (М-41,0)]. Обследование пациентов проводили до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. В референсную (контрольную) группу (РГ) включены 20 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Больные значительно не различались по наличию (+) или отсутствию (-) Mtb (Mtb- у 22,2 и 39,3%; Mtb+ у 77,8 и 60,7%), а также по массивности бактериовыделения (МБВ; низкая – МБВ-1- у 32,7 и 23,5%, высокая – МБВ-2 у 67,3 и 76,5% больных ИТЛ и ФКТ соответственно), но у больных ФКТ в 6,8 раза реже (7,7% против 52,1%, $p = 0,005$) регистрировались Mtb, чувствительные к противотуберкулезным препаратам.

Оксидативный стресс оценивали по тесту восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тесту): спонтанному (НСТс.), индуцированному зимозаном (НСТи.) и их соотношению (Инд.ст.), используемому для оценки функционального резерва клеток.

Нитрозилирующий стресс оценивали по генерации стабильных метаболитов NO, являющегося коротко живущей молекулой. Концентрацию общего ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) и эндогенного (NO_2^-) нитрита, нитрата (NO_3^-) в мононуклеарах (мн) и нейтрофилах (н) определяли с помощью набора Total NO/Nitrite/Nitrate (R&D Systems, Канада), уровень индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) – набора Human iNOS Immunoassay (USCN, КНР).

Мононуклеары (мн) и нейтрофилы (н) выделяли из периферической крови в градиенте плотности (1,077) верографин – фикола [9].

Кислороднезависимую бактерицидную активность нейтрофилов изучали по активности эластазы (Эл) с использованием метода L. Visser и E. R. Blout.

В сыворотке крови исследовали уровень неоптерина (Нп) с применением иммуноферментного набора "MP Biomedicals Germany GmbH" (ФРГ); активность аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2) определяли не только в сыворотке крови, но и лизатах моноцитов и нейтрофилов методом G. Giusti (1974).

Для оценки остроты процесса в сыворотке крови анализировали уровень реактантов острой фазы (РОФ): церулоплазмин (ЦП) определяли методом Равина, гаптоглобин (ГП), α_1 -кислый гликопротеин (АГП) – с использованием наборов фирмы Termo Fisher Scientific (США), α_1 -протеазный ингибитор (α_1 -ПИ), α_2 -макроглобулин (α_2 -МГ) – синтетического субстрата N- α -бензоил-L аргининпаранитроанилида.

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Emerald (Abbott Laboratories, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлены в виде среднего и ошибки среднего ($\bar{X} \pm m$), порядковые в виде минимум-максимум. Оценку достоверности различия метрических показателей проводили с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни, проверку значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена – на основе статистики Стьюдента.

Результаты исследования

У больных ФКТ и ИТЛ по сравнению с РГ выявлены однонаправленные изменения уровней РОФ: рост активности α_1 -ПИ ($2,11 \pm 0,12$ и $2,10 \pm 0,05$ мкм/мл против $1,60 \pm 0,13$ мкмоль/мл, $p < 0,05$) и снижение уровня α_2 -МГ ($2,28 \pm 0,07$ и $2,18 \pm 0,05$ нмоль/мин против $2,55 \pm 0,13$ нмоль/мин, $p < 0,05$ соответственно). При обеих клинических формах туберкулеза уровни АГП ($1,21 \pm 0,11$ и $1,21 \pm 0,08$ г/л против $0,94 \pm 0,07$ г/л) и ЦП ($0,33 \pm 0,02$ и $0,31 \pm 0,01$ г/л против $0,34 \pm 0,01$ г/л при ФКТ и ИТЛ соответственно) значительно не отличались от референсных значений. Уровень ГП у больных ИТЛ был в пределах референсного диапазона ($1,32 \pm 0,08$ г/л против $1,02 \pm 0,06$ г/л), а у больных ФКТ был выше, чем у больных ИТЛ ($2,08 \pm 0,18$ г/л, $p = 0,0001$), что может свидетельствовать о тяжести специфического процесса у больных этой категории.

У больных обеих групп Нп определялся в пределах референсного диапазона из-за большой вариабельности индивидуальных значений ($9,40 \pm 1,31$ и $7,68 \pm 0,57$ нмоль/л против $5,60 \pm 0,42$ нмоль/л у больных ФКТ и ИТЛ соответственно). При этом уровень Нп выше пороговой величины ($\bar{X} + \sigma$) выявлялся у 54,0 и 59,0% больных ИТЛ и ФКТ соответственно. Также был проанализирован другой

маркер клеточного иммунитета – АДА, один из ключевых ферментов пуринового метаболизма, с состоянием которого связывают и функциональную активность фагоцитов [3]. У больных обеих групп выявлен рост экспрессии АДА-2 ($15,70 \pm 1,33$ и $16,3 \pm 0,83$ ед/л против $10,97 \pm 0,24$ ед/л, $p = 0,000...$), снижение активности АДА в мононуклеарах ($1,67 \pm 0,22$ и $2,02 \pm 0,13$ ед/ 10^6 клеток против $2,95 \pm 0,29$ ед/ 10^6 клеток, $p < 0,0001$) за счет уменьшения активности АДА-1 ($0,97 \pm 0,15$ ед/ 10^6 клеток и $1,42 \pm 0,13$ ед/ 10^6 клеток против $2,18 \pm 0,25$ ед/ 10^6 клеток, $p < 0,0001$; при ФКТ и ИТЛ соответственно). Степень снижения активности внутриклеточной АДА-1 зависела от клинической формы туберкулеза – при ФКТ она была выше ($p = 0,049$), чем при ИТЛ. При этом в обеих группах активность этого изофермента ниже $X + \sigma$ встречалась с одинаковой частотой (40,0 и 59,0% при ИТЛ и ФКТ соответственно, $p = 0,09$).

В нейтрофилах у больных ФКТ активность АДА и ее изоферментов определялась в пределах референсного диапазона. У больных ИТЛ было отмечено разнонаправленное изменение активности изоферментного спектра – снижение АДА-1 и рост АДА-2 при сохранении в пределах референсного диапазона общей активности АДА нейтрофилов.

Уровень показателя спонтанного оксидативного стресса мононуклеаров при ФКТ регистрировался в пределах референсного диапазона (рис. 1), а при ИТЛ был ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,028$). Напротив, уровень индуцированного НСТ-теста при ИТЛ не отличался от референсных значений, а у больных ФКТ был выше ($p = 0,028$), чем у больных ИТЛ. При обеих клинических формах туберкулеза был отмечен рост индекса стимуляции ($2,72 \pm 0,22$ и $2,27 \pm 0,11$ против $1,86 \pm 0,14$ при ФКТ и ИТЛ соответственно), причем значения его выше $X + \sigma$ при ФКТ встречались чаще ($p = 0,01$), чем при ИТЛ.

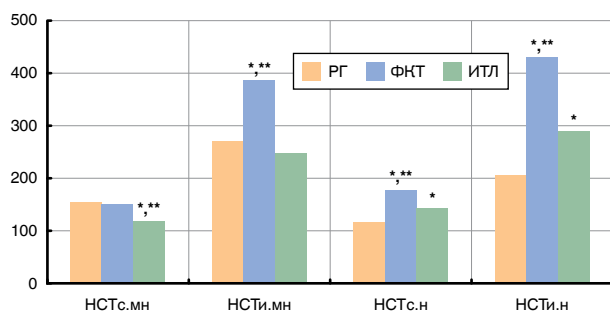


Рис. 1. Показатели оксидативного стресса лейкоцитов у больных анализируемых групп

Fig. 1. Rates of oxidative stress of leukocytes in the patients from two groups

У больных с обеими клиническими формами туберкулеза был отмечен рост базального и стимулированного уровней оксидативного стресса нейтрофилов по сравнению с референсными значениями. При ФКТ эти показатели НСТ-теста были выше,

чем при ИТЛ ($p < 0,03$). У больных ИТЛ отмечалось сохранение функционального резерва нейтрофилов ($2,17 \pm 0,095$ против $1,79 \pm 0,06$), а у больных ФКТ ($2,57 \pm 0,20$) – его рост ($p = 0,046$).

Показатели нитрозилирующего стресса мононуклеаров были снижены независимо от формы туберкулеза (рис. 2.). У больных ИТЛ, в отличие от больных ФКТ, выявлялись значения метаболитов NO выше $X + \sigma$: уровни нитрата у 16,0% ($p = 0,025$) и тенденция к росту нитрита суммарного и эндогенного у 5,0% ($p = 0,2$). Генерация нейтрофилами нитрита суммарного и эндогенного, как и нитрата, была снижена у больных с обеими клиническими формами туберкулеза. При ИТЛ реже ($p = 0,03$), чем у больных ФКТ регистрировалась продукция нитрата нейтрофилами ниже $X - \sigma$. У больных ИТЛ была выявлена тенденция к росту суммарного нитрита – у 8,0% больных этот показатель был выше $X + \sigma$ ($p = 0,1$), при ФКТ 0%.

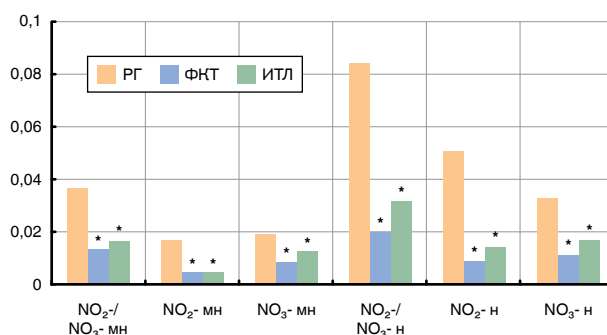


Рис. 2. Показатели нитрозилирующего стресса лейкоцитов у больных анализируемых групп

Fig. 2. Rates of nitrosative stress of leukocytes in the patients from two groups

Активность Эл – показатель дегрануляционной и кислороднезависимой активности нейтрофилов, у больных ФКТ значимо не отличалась от референсных значений ($178,80 \pm 10,82$ против $157,60 \pm 5,34$ мЕ), тогда как у больных ИТЛ была выше, чем в группе сравнения ($204,05 \pm 5,17$ мЕ, $p = 0,01$).

У больных ФКТ и ИТЛ экспрессия iNOS в мононуклеарах ($4,5 \pm 0,74$ и $3,95 \pm 0,43$ нг/ 10^6 клеток против $3,92 \pm 1,4$ нг/ 10^6 клеток) и в нейтрофилах ($3,50 \pm 0,57$ и $2,55 \pm 0,37$ нг/ 10^6 клеток против $1,3 \pm 0,05$ нг/ 10^6 клеток соответственно) не отличалась ни между клиническими формами туберкулеза, ни от референсных значений.

У больных ФКТ процент палочкоядерных нейтрофилов был выше, чем при ИТЛ, $p = 0,0009$ ($5,55 \pm 0,69$ против $2,90 \pm 0,38$ при ФКТ и ИТЛ соответственно).

В целом, для больных с обеими клиническими формами туберкулеза характерна активация мононуклеарных фагоцитов, судя по уровню Нп и активности АДА-2 (между этими показателями выявлены положительные корреляции – $r = 0,45$; $p = 0,04$ и

$r = 0,40$; $p = 0,003$ при ФКТ и ИТЛ соответственно), а также по функциональному резерву их микробицидной активности, более высокому при ФКТ. Напротив, генерация NO этими клетками была снижена, сильнее при ФКТ. Кислородзависимая оксидативная бактерицидная активность нейтрофилов была выше при ФКТ, а кислороднезависимая – при ИТЛ. Показатели нитрозилирующего стресса нейтрофилов были снижены в обеих группах, сильнее при ФКТ. Выявленные закономерности характерны и для больных с массивным бактериовыделением и ЛУ туберкулезом легких.

Соотношение характеристик кислородзависимой бактерицидной функции лейкоцитов было связано с клинической формой туберкулеза. При ФКТ выявлены взаимосвязи между спонтанными и стимулированными показателями НСТ-теста как в нейтрофилах, так и в мононуклеарах, что свидетельствовало об однонаправленности изменений показателей оксидативной бактерицидной функции лейкоцитов и позволяло говорить о сопряженности их функционирования. Напротив, у больных ИТЛ часть связей отсутствовала (рис. 3). В обеих группах обнаружены связи между индексами стимуляции мононуклеаров и нейтрофилов ($r = 0,54$; $0,63$; $p < 0,004$). При ИТЛ уровень функционального резерва клеток зависел от массивности бактериовыделения ($r = -0,31$; $p = 0,013$).

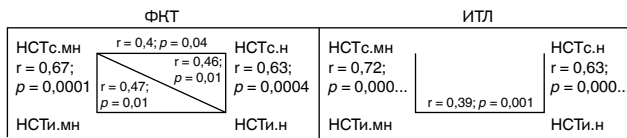


Рис. 3. Соотношение характеристик НСТ-теста лейкоцитов у больных анализируемых групп

Fig. 3. Correlation of parameters of NBT test in leukocytes in the patients from two groups

При ИТЛ выявлены корреляции между показателями нитрозилирующего стресса мононуклеаров и нейтрофилов: между $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ мн и $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ н ($r = 0,51$; $p = 0,00002$), между NO_2^- мн и NO_2^- н ($r = 0,50$; $p = 0,00003$), между NO_3^- мн и NO_3^- н ($r = 0,57$; $p = 0,000001$). Полученные корреляции между показателями оксидативного стресса при ФКТ и нитрозилирующего при ИТЛ, вероятно, позволяют говорить о кооперации мононуклеарных фагоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов, которая обеспечивает функционирование единого фагоцитарного клеточного домена, играющего ключевую роль в элиминации Mtb. При ИТЛ отмеченное скоординированное межклеточное взаимодействие не зависело от характеристик Mtb. Напротив, при ФКТ у больных с массивным бактериовыделением ЛУ штаммов Mtb наблюдалось дезинтегрирование межклеточного взаимодействия, касающееся в большей степени нейтрофилов.

При ИТЛ отмечена взаимосвязь между показателями оксидативной и нитрозилирующей бактерицидной активности мононуклеаров (NO_2^- мн и НСТи.мн; $r = 0,27$; $p = 0,03$). При ФКТ эти взаимосвязи появлялись у больных с массивным бактериовыделением (НСТс.мн и $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ мн; НСТи.мн и $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ мн, NO_2^- мн; $r > 0,5$; $p < 0,04$). Выявленные взаимодействия между показателями оксидативного и нитрозилирующего стресса являются важным ключом к возникновению синергического эффекта респираторного взрыва и синтезу NO [11].

У больных ИТЛ также отмечена согласованность кислороднезависимой (Эл) и кислородзависимой (NO_2^- н) бактерицидной активности нейтрофилов ($r = 0,28$; $p = 0,025$).

При ИТЛ были зарегистрированы взаимосвязи между продукцией NO и индуцибельной NO-синтазой в обоих видах клеток (iNOSн и $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ н; $r = 0,50$; $p = 0,018$; iNOSмн и NO_3^- мн; $r = 0,63$; $p = 0,0016$), а при ФКТ – только в мононуклеарах (iNOSмн и NO_3^- мн; $r = 0,45$; $p = 0,017$).

При обеих клинических формах туберкулеза выявлены корреляции между уровнем α_1 -ПИ и генерацией NO (табл.). С одной стороны, α_1 -ПИ инактивируется окислительным (нитрозилирующим) метаболизмом, что ослабляет противомикробные процессы, с другой – после нитрозилирования α_1 -ПИ не только сохраняет свои свойства, но и приобретает новые, в частности, антибактериальные [20]. Интересно отметить, что при ФКТ выявлена корреляция между активностью протеазного ингибитора и генерацией суммарного нитрита мононуклеарами, а при ИТЛ – продукцией метаболитов NO нейтрофилами, что согласуется с исследованиями Mir M. M. [18], показавшими в условиях эксперимента, что оксид азота защищает α_1 -ПИ от оксидативной инактивации активированными полиморфно-ядерными нейтрофилами. При ИТЛ была выявлена негативная корреляция между генерацией нитрата мононуклеарами и другим ингибитором протеиназ – α_2 -МГ, который, как и α_1 -ПИ, имеет высокое сродство к поверхностным рецепторам клеточных мембран, активация которых увеличивает уровень cAMP, выполняющего ключевую роль в регуляции множества клеточных функций [14].

В обеих группах были отмечены связи между уровнем АГП и характеристиками бактерицидной активности мононуклеаров: показателями оксидативного стресса при ФКТ и нитрозилирующего – при ИТЛ. Выявленные связи иллюстрируют с одной стороны, возможность АГП индуцировать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты в зависимости от фазы заболевания. Противовоспалительные цитокины могут подавлять продукцию TNF- α и, следовательно, синтез NO [19], хотя Куо Н.-Р. et al. [16] предполагают, что NO регулирует продукцию TNF- α и при определенных условиях оксид азота может подавлять

Таблица. Результаты корреляционного анализа между анализируемыми показателями у больных ФКТ и ИТЛ
Table. Results of correlation analysis between analyzed parameters in those suffering from fibrous cavernous tuberculosis and infiltrate pulmonary tuberculosis

Показатели		ФКТ	ИТЛ
α_1 -ПИ	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \text{ мн}$	$r = 0,42; p = 0,04$	–
	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,46; p = 0,0006$
	$\text{NO}_2^- \text{ н}$	–	$r = 0,28; p = 0,04$
	$\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,4; p = 0,003$
α_2 -МГ	$\text{NO}_3^- \text{ мн}$	–	$r = -0,34; p = 0,01$
	$\text{NO}_2^- \text{ мн}$	–	$r = -0,27; p = 0,04$
АГП	НСТс.мн	$r = 0,57; p = 0,007$	–
	НСТи.мн	$r = 0,46; p = 0,035$	–
ЦП	$\text{NO}_2^- \text{ н}$	–	$r = -0,3; p = 0,03$
Нп	НСТи.н	–	$r = -0,34; p = 0,01$
	ИНДст.н	–	$r = -0,33; p = 0,016$
	НСТс.мн	$r = 0,51; p = 0,02$	–
АДАН	НСТс.н	$r = -0,77; p = 0,000003$	–
	НСТи.н	$r = -0,68; p = 0,00008$	–
	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,44; p = 0,0003$
	$\text{NO}_2^- \text{ н}$	–	$r = 0,51; p = 0,02$
	$\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,37; p = 0,003$
АДА-1н	НСТс.н	$r = -0,74; p = 0,00001$	–
	НСТи.н	$r = -0,69; p = 0,00007$	–
	$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,36; p = 0,0003$
	$\text{NO}_2^- \text{ н}$	–	$r = 0,41; p = 0,004$
	$\text{NO}_3^- \text{ н}$	–	$r = 0,28; p = 0,026$
АДАмн	НСТи.мн	$r = -0,40; p = 0,04$	–
	$\text{NO}_2^- \text{ мн}$	–	$r = 0,26; p = 0,037$
АДА-1мн	$\text{NO}_2^- \text{ мн}$	–	$r = 0,32; p = 0,0095$

продукцию цитокинов. С другой стороны, АГП способен регулировать оксидативный метаболизм в зависимости от его уровня [13]. Выявленная при ИТЛ обратная корреляционная зависимость между уровнем ЦП и генерацией нитрита нейтрофилами отражает свойственное церулоплазмину, связывающему медь, прямое антибактериальное действие, модулирующее действие на фагоцитарную активность мононуклеаров и нейтрофилов [5].

Отмеченные корреляции в обеих группах между Нп и показателями НСТ-теста иллюстрируют участие Нп в бактерицидной функции фагоцитирующих клеток. Неоптерин сопряжен с «оксидативным взрывом» моноцитов/макрофагов и дозозависимо нейтрофилов [7]. У больных ФКТ отмечена отрицательная взаимосвязь между уровнем Нп и экспрессии iNOSн ($r = -0,50; p = 0,025$). У больных ИТЛ с массивным бактериовыделением и ЛУ Mtb выявлена положительная корреляция между уровнями Нп и экспрессии iNOSмн ($r > 0,6; p < 0,05$). Данные литературы по этому вопросу противоречивы. С одной стороны, дефицит тетрагидробиоптерина, ключевого кофактора для iNOS, может привести к снижению способности иммунокомпетентных кле-

ток генерировать оксид азота [7], с другой – уровень iNOS не зависит от тетрагидробиоптерина [10].

Проведенный корреляционный анализ между показателями внутриклеточной АДА и бактерицидной активностью фагоцитирующих клеток выявил участие АДА в оксидативном стрессе при ФКТ и нитрозилирующем – при ИТЛ. Пуриновый катаболизм является источником активных форм кислорода в макрофагах и нейтрофилах. АДА катализирует первую реакцию метаболического пути на ксантиноксидазу, образующую супероксид в реакциях окисления ксантина и гипоксантина. Также ксантиноксидаза может способствовать продукции NO и обеспечивает возможность восстановления NO_3^- в NO_2^- [6, 17]. Ферменты пуринового метаболизма регулируют уровень аденозина, играющего важную роль в регуляции метаболизма фагоцитирующих лейкоцитов. Ранее показано, что для больных ФКТ, в отличие от больных ИТЛ, характерен дисбаланс между поступлением аденозина и его дезаминированием [3]. АДА способна усиливать генерацию O_2^- нейтрофилами, снижая ингибирующее действие системы аденозин/сАМР и активируя рецептор A_1 [15]. В то же время аденозин, действуя на A_2 -рецепторы (через сАМР-зависимый путь), может индуцировать продукцию NO и радикалов кислорода [12]. В свою очередь, NO может сам регулировать сАМР-зависимые метаболические процессы [6].

Вышеотмеченные взаимосвязи между исследуемыми показателями подтверждают предположение Nagy G. et al. [21], что оксид азота в зависимости от концентрации может обладать противовоспалительными свойствами, возможностью модулировать функции Т-клеток, обеспечивать подавление МБТ.

Корреляционный анализ выявил ведущую роль оксида азота в патогенезе впервые выявленного нелеченного ИТЛ, а при хронической форме туберкулеза на первый план выходят показатели оксидативного стресса.

Причины снижения секреции оксида азота неоднозначны. Микробицидное действие NO может зависеть от образования высокореактивных форм – пероксинитрита (ONOO^-), образующегося в реакции NO и супероксид-аниона. В свою очередь, из пероксинитрита могут высвобождаются радикалы диоксида азота и OH-радикалы [11]. Отмеченное выше у больных ФКТ и ИТЛ синергичное взаимодействие двух биоцидных систем (оксидативной и нитрозилирующей), вероятно, может косвенно указывать как раз на формирование пероксинитрита. Интересно, что у больных исследуемых клинических форм туберкулеза с ЛУ Mtb выявлены разнонаправленные корреляции между показателями оксидативной (NO_2^-) и нитрозилирующей (НСТи) биоцидной системы мононуклеаров: положительная при ИТЛ ($r = 0,43; p = 0,04$) и негативная при ФКТ ($r = -0,58; p = 0,046$). С одной стороны, при ИТЛ, вероятно, происходит равномерное об-

разование из пероксинитрита ОН-радикалов и радикалов диоксида азота, а при ФКТ превалирует образование ОН-радикалов. Косвенным подтверждением этого могут служить выявленные при ФКТ корреляции – положительные между процентом палочкоядерных нейтрофилов и уровнем спонтанного/индуцированного НСТ-теста нейтрофилов ($r = 0,5$; $p = 0,017/0,006$ соответственно); отрицательные между процентом палочкоядерных нейтрофилов и секрецией общего нитрита нейтрофилами ($r = -0,55$; $p = 0,04$). С другой стороны, цикл окиси азота можно рассматривать как один из механизмов регуляции кислородных метаболитов. Стрелис А. К. и др. [8] полагали, что снижение продукции оксида азота может быть связано с функциональной инертностью лейкоцитов, но вышеприведенные данные о значимом росте/сохраненном функциональном резерве (по данным НСТ-теста) лейкоцитов у больных ФКТ и ИТЛ опровергают данное предположение. У больных ФКТ нельзя исключить причину снижения секреции оксида азота фагоцитирующими клетками вследствие токсического влияния на них противотуберкулезных препаратов, что косвенно подтверждает выявленная у больных этой категории обратная взаимосвязь между длительностью лечения ($M = 4,0$; 0-14 лет) и продукцией $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ нейтрофилами ($r = -0,43$; $p = 0,048$). Причиной снижения оксида азота, вероятно, может быть то, что гранулоциты и мононуклеары крови человека характеризуются низким уровнем продукции NO , в то же время в макрофагах человека, в том числе альвеолярных из воспалительных очагов, может наблюдаться достаточно высокая индукция экспрессии NO -синтазы и оксида азота в ответ на цитокины и бактериальные липополисахариды [22].

Заключение

Для больных ИТЛ и ФКТ характерны:

- разнонаправленная кислородзависимая бактерицидная активность фагоцитирующих клеток:

снижение показателей нитрозилирующего стресса, в большей степени характерное для больных ФКТ, и рост показателей оксидативного стресса, больше выраженного при ФКТ;

- сопряженность функционирования иммунокомпетентных клеток, участвующих в бактерицидной функции: при ФКТ – между показателями оксидативного стресса, при ИТЛ – нитрозилирующего;
- синергический эффект респираторного взрыва.

Следует отметить, что на координацию межклеточного взаимодействия у больных хронической формой туберкулеза «оказывает влияние» наличие *Mtb*, их массивность и лекарственная устойчивость.

У больных ИТЛ отмечены рост кислороднезависимой бактерицидной активности нейтрофилов и ее согласованность с кислородзависимой активностью.

Источником NO в фагоцитирующих клетках при ИТЛ, кроме *L*-аргинина, являются аденозиндезаминаза и пероксинитрит. При ФКТ в мононуклеарах – *L*-аргинин и пероксинитрит, а в нейтрофилах, вероятно, только пероксинитрит. Таким образом, *L*-аргинин при туберкулезе, вероятно, не является единственным источником NO .

Анализ взаимосвязей показателей бактерицидной функции фагоцитирующих клеток с РОФ, маркерами клеточного иммунитета у больных ФКТ и ИТЛ позволил выявить многокомпонентность составляющих бактерицидную активность иммунокомпетентных клеток.

Если при ФКТ легких за бактерицидную функцию одинаково «отвечают» оба типа клеток, то при впервые выявленном нелеченном ИТЛ доминирующая роль отводится нейтрофилам как клеткам первой линии защиты.

Полученные результаты дают основание полагать, что при впервые выявленном нелеченном туберкулезе легких важная роль в подавлении *Mtb* отводится нитрозилирующему стрессу, а при хронически активном туберкулезе – оксидативному.

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. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // *Врач.* – 2012. – № 2. – С. 24-28.
2. Дьякова М. Е., Титаренко О. Т., Эсмедьяева Д. С., Елькин А. В., Табанаква И. А., Алексеева Н. П. Функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2008. – № 2. – С. 15-19.
3. Дьякова М. Е. Особенности пуринового метаболизма у больных туберкулезом легких // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 36-42.
4. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Серебряная Б. А. Качественная оценка метаболических сдвигов, сопутствующих остро прогрессирующему течению туберкулеза легких // *Пробл. туб.* – 2006. – № 8. – С. 53-57.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Kaminskaya G.O., Komissarova O.G. Changes in hemostasis system – components of system inflammatory response syndrome in pulmonary tuberculosis. *Vrach*, 2012, no. 2, pp. 24-28. (In Russ.)
2. Dyakova M.E., Titarenko O.T., Esmedlyaeva D.S., Elkin A.V., Tabanakova I.A., Alekseeva N.P. Functional activity of phagocytes in fibrous cavernous tuberculosis. *Voprosy Biologicheskoy, Meditsinskoy i Farmatsevticheskoy Khimii*, 2008, no. 2, pp. 15-19. (In Russ.)
3. Dyakova M.E. Specific features of purine metabolism in pulmonary tuberculosis patients. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya*, 2016, vol. 61, no. 3, pp. 36-42. (In Russ.)
4. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Serebryanaya B.A. Quality evaluation of metabolic changes associated with fast progressing pulmonary tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2006, no. 8, pp. 53-57. (In Russ.)

5. Каримов И. З., Шавловский М. М., Назаров П. Г. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 42-46.
6. Реутов В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. – 1995. – Т. 35. – С. 189-228.
7. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
8. Стрелис А. К., Новицкий В. В., Уразова О. И., Земляная Н. А., Воронкова О. В., Филинук О. В., Пирогова Н. П., Серебрякова В. А., Буйнова Л. Н., Есимова И. Е. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 57-61.
9. Тотолян А. А., Балдueva И. А., Бубнова Л. Н., Закревская А. В., Зуева Е. Е., Калинина Н. М., Лисицина З. Н. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 38-45.
10. Bryan N. S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development // Front. Biosci. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 1-18. doi: 10.2741/3228.
11. Chakravorty D., Hensel M. Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens // Microbes Infect. – 2003. – Vol. 4. – P. 621-627. doi: 10.1016/S1286-4579(03)00096-0.
12. Chan E. D., Chan J., Schluger N. W. What is the role of nitric oxide in murine and human defense against tuberculosis? // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2001. – Vol. 25. – P. 606-612.
13. Hocheple T., Berger F., Baumann H., Libert C. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties // Cytokine Growth Factor Rev. – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 25-34.
14. Janciauskiene S. M., Nita J. M., Stevens T. Alpha1-antitrypsin, old dog, new tricks. α 1-antitrypsin exerts in vitro antiinflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 8573-8582. doi: 10.1074/jbc.M607976200.
15. Kälvegren H., Fridfeldt J., Bengtsson T. The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils // Eur. J. Cell Biol. – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 462-467. doi:10.1016/j.ejcb.2009.12.004.
16. Kuo H.-P., Wang C.-H., Huang K.-S., Lin H.-C., Yu C.-T., Liu C.-Y., Lu L.-C. Nitric oxide modulates interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 192-199.
17. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion // Int. J. Cardiology. – 2016. – Vol. 213. – P. 8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
18. Mir M. M., Khan A. R., Dar N. A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide // Indian J. Clin. Biochem. – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 184-192. doi:10.1007/BF02893068.
19. Miranda M. S., Wek Rodrigues K., Cordero E. M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide synthase in the developing lesions of murine leprosy // Int. J. Exp. Path. – 2006. – Vol. 87. – P. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.
20. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor // Biochim. Biophys. Acta. – 2000. – Vol. 1477. – P. 90-97.
21. Nagy G., Koncz A., Telarico T., Fernandez D., Ersek B., Buzas E., Perl A. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Arthritis Research & Therapy. – 2010. – Vol. 12. – P. 210. doi: 10.1186/ar3045.
22. Shiloh M. U., Nathan C. F. Reactive nitrogen intermediates and the pathogenesis of Salmonella and Mycobacteria // Curr. Opin. Microbiol. – 2000. – Vol. 3. – P. 35-42.
23. Titarenko O. T., Dyakova M. E., Esmedlyayeva D. S., Pavlova M. V., Yelkin A. V., Alekseeva N. P., Bondarenko B. B. Peculiarities of functional activity of circulating phagocytes in patients with different forms of drug-resistant pulmonary tuberculosis // Biochem. (Mosc.) Suppl. Series B: Biomedical Chemistry. – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 301-306.
24. Yang C.-S., Yuk J.-M., Jo E.-K. The role of nitric oxide in mycobacterial infections // Immune Netw. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 46-52. doi: 10.4110/in.2009.9.2.46.
5. Karimov I.Z., Shavlovskiy M.M., Nazarov P.G. Changes in level of C-reactive protein and other proteins of acute phase in the blood of viral hepatitis patients, *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2004, vol. 3, no. 4, pp. 42-46. (In Russ.)
6. Reutov V.P. Cycle of nitrogen oxides in the mammals. *Uspekhi Biologicheskoy Khimii*, 1995, vol. 35, pp. 189-228. (In Russ.)
7. Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin and its reduced forms: biological role and involvement into the cellular immunity. *Uspekhi Biologicheskoy Khimii*, 2005, vol. 45, pp. 355-390. (In Russ.)
8. Strelis A.K., Novitskiy V.V., Urazova O.I., Zemlyanaya N.A., Voronkova O.V., Filinyuk O.V., Pirogova N.P., Serebryakova V.A., Buynova L.N., Esimova I.E. Production of nitrogen oxide by mononuclear cells of those with drug susceptible and drug resistant pulmonary tuberculosis. *Bulleten' Sibirskoy Meditsiny*, 2006, vol. 5, no. 4, pp. 57-61. (In Russ.)
9. Totolyan A.A., Baldueva I.A., Bubnova L.N., Zakrevskaya A.V., Zueva E.E., Kalinina N.M., Lisitsina Z.N. Standardization of immune-phenotyping methods of human blood and bone marrow cells. *Klin. Laboratornaya Diagnostika*, 2001, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
10. Bryan N.S., Bian K., Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front. Biosci.*, 2009, vol. 14, no. 1, pp. 1-18. doi: 10.2741/3228.
11. Chakravorty D., Hensel M. Inducible nitric oxide synthase and control of intracellular bacterial pathogens. *Microbes Infect.*, 2003, vol. 4, pp. 621-627. doi: 10.1016/S1286-4579(03)00096-0.
12. Chan E.D., Chan J., Schluger N.W. What is the role of nitric oxide in murine and human defense against tuberculosis? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2001, vol. 25, pp. 606-612.
13. Hocheple T., Berger F., Baumann H., Libert C. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 25-34.
14. Janciauskiene S.M., Nita J.M., Stevens T. Alpha1-antitrypsin, old dog, new tricks. α 1-antitrypsin exerts in vitro antiinflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP. *J. Biol. Chem.*, 2007, vol. 282, pp. 8573-8582. doi: 10.1074/jbc.M607976200.
15. Kälvegren H., Fridfeldt J., Bengtsson T. The role of plasma adenosine deaminase in chemoattractant-stimulated oxygen radical production in neutrophils. *Eur. J. Cell Biol.*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 462-467. doi:10.1016/j.ejcb.2009.12.004.
16. Kuo H.P., Wang C.H., Huang K.S., Lin H.C., Yu C.T., Liu C.Y., Lu L.C. Nitric oxide modulates interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α synthesis by alveolar macrophages in pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 161, pp. 192-199.
17. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiology*, 2016, vol. 213, pp. 8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
18. Mir M.M., Khan A. R., Dar N.A., Salahuddin M. Polymorphonuclear leukocyte mediated oxidative inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor: modulation by nitric oxide. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2005, vol. 20, no. 1, pp. 184-192. doi:10.1007/BF02893068.
19. Miranda M.S., Wek Rodrigues K., Cordero E.M., Rojas-Espinosa O. Expression of cyclooxygenase-2, alpha 1-acid-glycoprotein and inducible nitric oxide synthase in the developing lesions of murine leprosy. *Int. J. Exp. Path.*, 2006, vol. 87, pp. 485-494. doi: 10.1111/i.1365-2613.2006.00504.
20. Miyamoto Y., Akaike T., Maeda H. S-nitrosylated human alpha(1)-protease inhibitor. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2000, vol. 1477, pp. 90-97.
21. Nagy G., Koncz A., Telarico T., Fernandez D., Ersek B., Buzas E., Perl A. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, 2010, vol. 12, pp. 210. doi: 10.1186/ar3045.
22. Shiloh M.U., Nathan C.F. Reactive nitrogen intermediates and the pathogenesis of Salmonella and Mycobacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 2000, vol. 3, pp. 35-42.
23. Titarenko O.T., Dyakova M.E., Esmedlyayeva D.S., Pavlova M.V., Yelkin A.V., Alekseeva N.P., Bondarenko B.B. Peculiarities of functional activity of circulating phagocytes in patients with different forms of drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Biochem. (Mosc.) suppl. Series B: Biomedical Chemistry*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 301-306.
24. Yang C.S., Yuk J.M., Jo E.K. The role of nitric oxide in mycobacterial infections. *Immune Netw.*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 46-52. doi: 10.4110/in.2009.9.2.46.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург,
ул. Политехническая, д. 32.
Тел.: 8 (812) 297-86-03.

Дьякова Марина Евгеньевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Эсмедляева Диляра Салиевна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.
E-mail: diljara-e@yandex.ru

Перова Татьяна Леонидовна

научный сотрудник.
tanyaphome@yandex.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор, директор.
Тел.: 8 (812) 579-25-54.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Петрищев Николай Николаевич

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель центра лазерной медицины.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.
Тел.: 8 (812) 499-70-69.
E-mail: lasmed@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Saint-Petersburg State Research Institute
of Phthisiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St., St. Petersburg, 194064.
Phone: +7 (812) 297-86-03.

Marina E. Dyakova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
E-mail: marinadyakova@yandex.ru

Dilyara S. Esmedlyayeva

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.
E-mail: diljara-e@yandex.ru

Tatiana L. Perova

Researcher.
E-mail: tanyaphome@yandex.ru

Petr K. Yablonsky

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Phone: +7 (812) 579-25-54.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Nikolay N. Petrishchev

Pavlov First Saint Petersburg
State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Laser Medicine Center.
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone: +7 (812) 499-70-69.
E-mail: lasmed@yandex.ru

Поступила 23.03.2017

Submitted as of 23.03.2017



АМИЗОЛИД

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО КЛАССА - ОКСАЗОЛИДИНОВ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200, 300, 400, 600 мг
Раствор для инфузий 2 мг/мл 100, 200, 300 мл

- ▶ Обладает высокой активностью в отношении чувствительных и резистентных штаммов *M. tuberculosis*, и синегризмом с существующими противотуберкулезными препаратами.
- ▶ Механизм действия отличается от механизмов действия противомикробных препаратов других классов, поэтому перекрестной резистентности не существует.
- ▶ Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно и происходит с частотой менее 1×10^{-9} - 1×10^{-11} .
- ▶ Дозировки 200, 300, 400 мг позволяют обеспечить наиболее точный подбор препарата пациентам и уменьшить стоимость курсовой дозы до 3-х раз.
- ▶ Применение линезолида в дополнение к стандартной туберкулезной терапии может повысить ее эффективность и сократить длительность.



8 800 100 15 50

www.pharmasyntez.com



ПРОТУБУТИН®

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЕ КОМБИНИРОВАННОЕ СРЕДСТВО

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пиразинамид 600 мг + Протионамид 25 мг + Рифабутин 75 мг + Пиридоксин 15 мг



ЛСР-008176/10 Реклама.

Показания к применению

- ▶ Туберкулёз (различные формы и локализации), в составе комплексной терапии.
- ▶ У больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза (с установленной чувствительностью к компонентам препарата).
- ▶ Хронический полирезистентный туберкулёз.
- ▶ В эмпирических режимах лечения остро прогрессирующего туберкулёза у впервые выявленных больных, с высоким риском лекарственной устойчивости в интенсивной фазе лечения.
- ▶ Туберкулёз, ассоциированный с ВИЧ инфекцией.

Способ применения и дозы

Взрослым внутрь, после еды по 3-4 таблетки в сутки однократно.

При плохой переносимости допускается прием суточной дозы в 2-3 приема.

Срок годности

4 года.

8 800 100 15 50

www.pharmasyntez.com

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И МИКОБАКТЕРИОЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. М. ПАНТЕЛЕЕВ^{1,2}, О. В. НИКУЛИНА², А. С. ХРИСТУСЕВ², М. С. ДРАЧЕВА², О. С. СОКОЛОВА², А. В. ЗОНОВА²

¹ГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

Проведен анализ различий в клинико-лабораторных проявлениях туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. Установлено, что микобактериоз развивается преимущественно у социально-сохранных лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. При микобактериозе преимущественно поражаются органы брюшной полости при скудности воспалительного процесса в органах грудной клетки, тогда как при туберкулезе имеет место преимущественно легочный процесс. Важным дифференциально-диагностическим симптомом является негативный результат исследования ПЦР мокроты на микобактерии туберкулеза при наличии кислотоустойчивых бактерий в мокроте. Полученные данные позволяют проводить клиническую дифференциальную диагностику этих заболеваний у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, микобактериоз, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Пантелеев А. М., Никулина О. В., Христусев А. С., Драчева М. С., Соколова О. С., Зонova А. В. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 47-52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS AND MYCOBACTERIOSIS IN HIV PATIENTS

A. M. PANTELEEV^{1,2}, O. V. NIKULINA², A. S. KHRISTUSEV², M. S. DRACHEVA², O. S. SOKOLOVA², A. V. ZONOVA²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

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

The article analyzes the differences in clinical and laboratory manifestations of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. It was found out that mycobacteriosis developed mostly in the socially well patients at the advanced stages of HIV infection. In case of mycobacteriosis, lesions were mostly located in the abdomen with limited inflammation in the chest, while in case of tuberculosis pulmonary lesions dominated. A negative result of sputum PCR assays for tuberculosis mycobacteria with a positive result of the test for AFB is an important sign for differential diagnostics. The obtained results allow performing differential diagnostics of these diseases in those HIV infected.

Key words: tuberculosis, mycobacteriosis, HIV-infection

For citations: Pantelev A. M., Nikulina O. V., Khristusev A. S., Dracheva M. S., Sokolova O. S., Zonova A. V. Differential diagnostics of tuberculosis and mycobacteriosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 47-52. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52

В последние годы микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями, у больных ВИЧ-инфекцией регистрируется все чаще. Это обусловлено увеличением числа пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Диагностика этого заболевания сопряжена со сложностями, обусловленными схожестью с туберкулезом. Традиционным считается представление о том, что дифференциальная диагностика микобактериоза и туберкулеза основывается только на выделении нетуберкулезных микобактерий из материалов от больного. При этом принято считать, что клинических отличий туберкулеза и микобактериоза нет. Частыми симптомами как туберкулеза, так и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией являются кашель, лихорадка, снижение массы тела и лимфаденопатия [8]. Ряд авторов указывают, как особенность микобактериоза, на более частое, чем при туберкулезе, вовлечение в патологический процесс органов брюшной полости [4, 6]. Трудности клинической дифференциальной диагностики заключаются в том, что при этих заболеваниях происходит выделение кислотоустой-

чивых бактерий, не отличимых при используемых методах окраски.

Клинико-лабораторные дифференциально-диагностические критерии микобактериоза, по данным литературы, довольно скудны. В диагностике микобактериоза существует представление о повышении уровня щелочной фосфатазы на фоне этого заболевания [4, 9]. В ряде работ по морфологии микобактериоза авторы находят преимущественно внутриклеточное расположение нетуберкулезных микобактерий, что может быть косвенным признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику с туберкулезом на основании гистологической картины [1].

Увеличение числа больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, не получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (АРВТ), неизбежно приведет к увеличению доли больных с микобактериозом. Об этом свидетельствуют данные последних лет [2, 3]. Выявление кислотоустойчивых бактерий требует перевода больного ВИЧ-инфекцией для обследования в противотуберкулезное учреждение,

а период времени на получение результатов бактериологической диагностики неизбежно приведет к суперинфицированию микобактериями туберкулеза (МБТ) и высокому риску развития туберкулеза.

Цель исследования: определить клинико-лабораторные критерии дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 146 пациентов с ВИЧ-инфекцией, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» Санкт-Петербурга. Основную группу (ОГ) составили 73 пациента с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, подтвержденным бактериологически. Большинство случаев микобактериоза вызвано *M. avium* (69 из 73 штаммов, 94,5%). Группа сравнения (ГС) из 73 пациентов образована путем случайной машинной выборки больных с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции, подтвержденным ростом МБТ. Проведен анализ социально-демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических данных больных обеих групп. Статистический анализ осуществляли с использованием классических методов параметрической и непараметрической статистики при помощи программного пакета Statistics 18.0 для Windows.

Результаты исследования

Исследуемые группы достоверно не различались по полу и возрасту пациентов. Доля мужчин в ОГ составила 67,1% (49 из 73), в ГС – 74,0% (54 из 73). Средний возраст больных обеих групп – 35 лет.

Среднее специальное и высшее образование больные ОГ имели несколько чаще, чем пациенты ГС (74,0 и 64,4% соответственно), хотя различия оказались недостоверными. Частота постоянной занятости у больных микобактериозом была несколько выше, чем у больных туберкулезом, достоверно не различаясь (31,5% в ОГ и 24,7% в ГС).

Обращает на себя внимание факт достоверно более частого заражения ВИЧ-инфекцией при парентеральном употреблении наркотиков в группе больных туберкулезом, чем в группе больных МАК-инфекцией (71,2 и 45,2% соответственно, $p < 0,01$). Причем доля активных наркопотребителей в период развития заболевания составила 51,9% (27 из 52 больных в ГС) и 12,1% (4 из 33 больных ОГ), $p < 0,05$. Таким образом, в группе больных микобактериозом доля больных, активно употреблявших наркотики, составила 5,5% (4 из 73 больных), что достоверно реже, чем в группе больных туберкулезом – 37,0% (27 из 73 больных), $p < 0,05$. Помимо этого, среди больных туберкулезом достоверно чаще встречались случаи алкоголизма (15,1% в ГС, 4,1% в ОГ, $p < 0,05$).

Анамнез пребывания в местах лишения свободы был установлен у 8 (11,0%) больных микобактериозом, что достоверно реже, чем у больных туберкулезом (38 больных – 52,1%), $p < 0,05$.

Контакт с больными туберкулезом отмечен у 10 (13,7%) больных микобактериозом, что достоверно реже, чем у больных туберкулезом (49,3%, 36 из 73 больных), $p < 0,05$.

Характер выявления заболевания у больных микобактериозом и туберкулезом достоверно не отличался. В большинстве случаев в обеих группах заболевание было диагностировано при обращении за медицинской помощью (91,8% в ОГ, 87,7% в ГС). При этом больные как микобактериозом, так и туберкулезом острое начало заболевания отмечали с одинаковой частотой (34,3% в ОГ, 36,1% в ГС).

Симптоматика заболеваний у больных микобактериозом и туберкулезом представлена в табл. 1. Интоксикационный синдром был выражен с одинаковой частотой у больных ОГ и ГС и представлен лихорадкой, слабостью, снижением массы тела и потливостью во время сна. Важно отметить, что больные туберкулезом предъявляли жалобы на кашель достоверно чаще, чем больные микобактериозом (79,4% против 57,5%, $p < 0,05$).

Таблица 1. Клинические симптомы у больных микобактериозом и туберкулезом

Table 1. Clinical manifestations in those suffering from mycobacteriosis and tuberculosis

Симптом	ОГ, микобактериоз		ГС, туберкулез		p
	абс.	%	абс.	%	
Лихорадка	72	98,6	73	100,0	> 0,05
Слабость	68	93,1	71	97,3	> 0,05
Снижение массы тела	68	93,1	70	95,9	> 0,05
Ночная потливость	70	95,9	71	97,3	> 0,05
Кашель	42	57,5	58	79,4	< 0,05
Боль в животе	65	89,0	12	16,4	< 0,05
Жидкий стул	63	86,3	10	13,7	< 0,01

Обращает на себя внимание высокая частота болевого абдоминального синдрома, встречавшегося у больных микобактериозом достоверно чаще (89,0%), чем у больных туберкулезом (16,4%), $p < 0,05$. Он был представлен умеренной болью/ощущением дискомфорта постоянного характера в эпигастрии и околопупочной области и вздутия, не связанными с приемом пищи. Помимо этого, у больных микобактериозом достоверно чаще наблюдался диарейный синдром (86,3% в ОГ, 13,7% в ГС, $p < 0,05$), характеризовавшийся жидким или кашицеобразным стулом от 3 до 10 раз в сутки без тенезмов.

Характер поражения органов грудной клетки при туберкулезе и микобактериозе имел существенные различия: при микобактериозе достоверно чаще наблюдали изолированное поражение лимфатических узлов средостения без распространения воспаления

на легочную паренхиму. Более того, в четырех случаях при микобактериозе с выделением КУМ в мокроте патологических изменений органов грудной клетки, в том числе и средостения не найдено. При туберкулезе чаще имело место преимущественное поражение легочной паренхимы в виде очагов лимфогематогенной диссеминации или инфильтратов в легочной ткани (табл. 2).

Таблица 2. Структура основных форм поражения органов грудной клетки при микобактериозе и туберкулезе

Table 2. Structure of main chest lesions in case of mycobacteriosis and tuberculosis

Форма легочного процесса	ОГ, микобактериоз		ГС, туберкулез		p
	абс.	%	абс.	%	
Поражение ВГЛУ	57	78,1	30	41,1	< 0,05
Диссеминация в легочной ткани	4	5,5	27	36,9	< 0,05
Инфильтрация в легочной ткани	8	10,9	16	21,9	> 0,05
Деструкции легочной ткани	6	8,2	27	37,0	< 0,05
Выпот в плевральной полости	4	5,5	14	19,2	< 0,05

Увеличение лимфатических узлов имело место в 65 (89%) случаях при микобактериозе и 53 (72,6%) – при туберкулезе. При микобактериозе малые, инфильтративные и опухолевые формы бронхоаденита встречались в 9,4; 50,0; 40,6% случаев соответственно. При туберкулезе структура форм поражения лимфатических узлов несколько отличалась: 3,8% – малый бронхоаденит, 67,9% – инфильтративный, 28,3% – опухолевый бронхоаденит. Как при микобактериозе, так и при туберкулезе двустороннее поражение лимфатических узлов средостения зарегистрировано с равной частотой (55,7 и 50,9% соответственно). Вовлечение в воспалительный процесс лимфатических узлов паратрахеальной группы практически не встречалось при туберкулезе (1 больной, 1,6%), тогда как при микобактериозе оно регистрировалось в 11 (21,2%) случаях ($p < 0,05$). Поражение трахеобронхиальных и бронхопульмональных лимфатических узлов встречалось при микобактериозе и туберкулезе с равной частотой.

Патологические изменения в легочной ткани чаще встречались при туберкулезе, чем при микобактериозе (87,7% против 50,7%). При микобактериозе наиболее часто визуализировались единичные очаги диссеминации преимущественно лимфогенного типа. Очаги диссеминации гематогенного распространения при микобактериозе практически не встречались (6 больных, 15,8%), тогда как при туберкулезе они встречались у 1/3 больных (21 больной, 32,8%), $p < 0,05$.

Деструкции в легочной ткани были выявлены только у 6 больных микобактериозом (8,2%), тогда

как у больных туберкулезом они встречались достоверно чаще (27 больных, 37,0%), $p < 0,05$.

Выпот в плевральной полости чаще встречался при туберкулезе, чем при микобактериозе (14 больных – 19,2%, 4 больных – 5,5% соответственно).

Генерализованные формы заболевания встречались в исследуемых группах с равной частотой (46 больных – 63,0% в ОГ, 42 больных – 57,5% в ГС). Структура внелегочных локализаций имела некоторые отличия. Так, поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов у больных микобактериозом регистрировали достоверно чаще, чем у больных туберкулезом (74% против 27%, $p < 0,05$), тогда как туберкулезное поражение периферических лимфатических узлов отмечалось достоверно чаще, чем при микобактериозе (14% против 3%, $p < 0,05$). Специфическое поражение кишечника наблюдали достоверно чаще при микобактериозе, чем при туберкулезе (13 и 5% соответственно, $p < 0,05$). Поражение почек встречалось при туберкулезе чаще, чем при микобактериозе (14% против 3%). Случаи туберкулеза ЦНС регистрировались чаще, чем случаи микобактериоза (10% против 3%). Обращает на себя внимание высокая частота (6%) специфического поражения красного костного мозга при микобактериозе, тогда как при туберкулезе данная локализация зарегистрирована только у 1% больных (рис.).

Необходимо отметить, что при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у больных микобактериозом в 73% случаев наблюдалось увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, образующих конгломераты. Средний размер конгломерата лимфатических узлов составлял 45 мм.

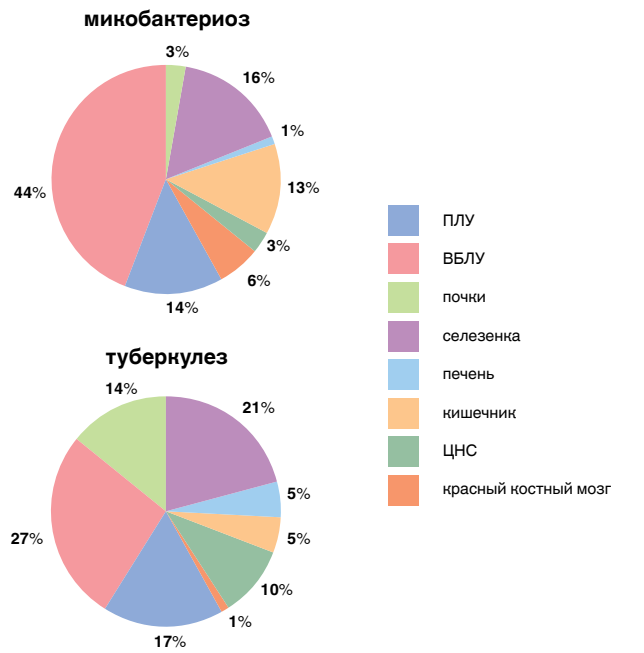


Рис. Структура внелегочных локализаций при микобактериозе и туберкулезе

Fig. Structure of extrapulmonary lesions in case of mycobacteriosis and tuberculosis

При туберкулезе увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов наблюдали в 8% случаев, причем средний размер увеличения лимфатических узлов составил 18 мм.

При анализе лабораторной картины при туберкулезе и микобактериозе установлены следующие различия. Так, средний уровень CD4-лимфоцитов при микобактериозе был достоверно ниже, чем при туберкулезе ($54,7 \pm 7,9$ и $144,9 \pm 19,8$ кл/мкл соответственно, $p < 0,05$). Вирусная нагрузка ВИЧ в крови при микобактериозе составила 6,07 lg, при туберкулезе 5,9 lg, достоверно не отличаясь. Необходимо отметить, что ни один пациент с микобактериозом в период выявления заболевания не получал АРВТ, тогда как среди больных туберкулезом в 15 случаях развитие заболевания произошло на фоне приема АРВТ.

У больных микобактериозом анемия регистрировалась несколько чаще (59 больных – 84,3%), чем при туберкулезе (52 больных – 71,2%), различия не достоверны. Анемия при микобактериозе носила более тяжелый характер: средний уровень гемоглобина был достоверно ниже, чем при туберкулезе ($67,3 \pm 4,5$ и $96,6 \pm 3,4$ г/л соответственно, $p < 0,05$).

При микобактериозе возбудитель выделен из различных патологических материалов от больных: мокрота (55,3%), моча (4,3%), кал (9,3%), кровь (25,0%), ликвор (0,6%), красный костный мозг (2,5%), свищи лимфатических узлов (3,7%). Структура выделения микобактерий при туберкулезе несколько отличалась: мокрота 76,3%, моча 7,1%, плевральная жидкость 2,9%, свищи лимфатических узлов 3,7%, ликвор 3,4%, кал 5,8%, кровь 0,3%, пунктат красного костного мозга 0,5%. Необходимо отметить, что в 55% случаев при туберкулезе наличие бактериовыделения установлено при ПЦР-диагностике.

Обращает на себя внимание высокая частота сочетания микобактериоза и манифестной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции). Данный факт отмечен в ряде опубликованных клинических наблюдений [3, 7]. В нашем исследовании частота манифестной ЦМВ-инфекции у больных с микобактериозом составила 49,3% (36 из 73 больных), тогда как при туберкулезе манифестация ЦМВ была выявлена в 5,5% (4 из 73 больных) случаев, $p < 0,05$.

Заключение

Выявленные различия в клинической картине туберкулеза и микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяют проводить дифференциальную диагностику на добактериологическом этапе обследования пациентов. Микобактериоз чаще регистрируется у социально-сохранных лиц с выраженной иммуносупрессией, заразившихся ВИЧ половым путем, при отсутствии данных о контакте с боль-

ными туберкулезом и пенитенциарном анамнезе. Данная характеристика существенно отличает эту группу от больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом, среди которых преобладают социально-дезадаптированные лица, активно употребляющие наркотики, имеющие анамнестические данные о контакте с больными туберкулезом и пребывании в местах лишения свободы. Данная особенность различий в социальной характеристике может быть объяснена тем, что микобактериоз реализуется как позднее вторичное заболевание при достоверно более низком уровне CD4-лимфоцитов. Социально-сохранные лица, заразившиеся ВИЧ половым путем, более тщательно наблюдают за состоянием собственного здоровья, имеют меньше факторов риска контакта с больными туберкулезом и, как результат, достигают более выраженной иммуносупрессии, когда реализуются «поздние» оппортунистические заболевания. По этой же причине частым сопутствующим заболеванием является манифестная ЦМВ-инфекция.

Симптомы интоксикации и характер начала заболевания при туберкулезе и микобактериозе не различаются. Однако, суммируя полученные в ходе исследования данные, можно сказать, что микобактериоз более тропен к органам брюшной полости, тогда как при туберкулезе на фоне ВИЧ-инфекции сохраняется преимущественное поражение органов грудной клетки. Клиническая симптоматика микобактериоза и туберкулеза различается с учетом наиболее частой локализации поражения при этих заболеваниях: при микобактериозе, имеющем преимущественно абдоминальное вовлечение, возникают болевой абдоминальный и диарейный синдромы, тогда как при туберкулезе в большей степени проявляется респираторная симптоматика.

Рентгенологическая картина при туберкулезе характеризуется большим, чем при микобактериозе, вовлечением в воспалительный процесс легочной паренхимы и плевральных оболочек. При микобактериозе характер изменений в органах грудной клетки ограничивается только вовлечением внутригрудных лимфатических узлов, имеющих характеристики ограниченного бронхоаденита. Помимо этого, для микобактериоза не характерны выпот в плевральной полости и деструкции легочной ткани.

Важным дифференциально-диагностическим симптомом при микобактериозе является выделение в мокроте кислотоустойчивых бактерий при отрицательном результате ПЦР на ДНК МБТ. Помимо этого, у больных микобактериозом анемия развивается чаще и носит более тяжелый характер.

Выявленные отличия в клинико-лабораторных проявлениях микобактериоза и туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяют проводить дифференциальную диагностику по клиническим данным.

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. Зюзя Ю. Р., Пархоменко Ю. Г., Зимина В. Н., Альварес Фигероа М. В. Морфологическая верификация ВИЧ-ассоциированного микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями *Myc. Avium complex* // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2015. – Т. 3, № 15. – С. 11–21.
2. Михайловский А. М., Чуркин С. А., Пашкова Н. А., Лепеха Л. Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области) // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 57–61.
3. Пантелеев А. М., Драчева М. С., Никулина О. В., Соколова О. С., Зоннова А. В. Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 40–45.
4. Benson C. A. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18, Suppl. 3. – P. 218–822.
5. Edmonson B. C., Morris W. R., Osborn F. D. Bartonella quintana coinfection with *Mycobacterium avium* complex and CMV in an AIDS patient: case presentation // Clin. Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 38, № 3. – P. 461–463.
6. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S. M., Horsburgh R., Huit G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C. F., Wallace R. J., Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. 2007. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – № 175. – P. 367–416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.
7. Hedjazi A., Hosseini M., Hoseinzadeh A. Lymph node co-infection of *Mycobacterium avium* complex and cytomegalovirus in an acquired immunodeficiency syndrome patient // Infect. Dis. Rep. – 2013. – Vol. 22, № 5(1):e2. doi: 10.4081/idr.2013.e2. eCollection 2013.
8. Ratanasuwana W., Techasathit W., Chuenarom V. et al. Infection due to nontuberculous *Mycobacterium* other than MAC in AIDS patients at Siriraj Hospital during 1998–2000: saprophyte vs pathogen // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 85. – P. 886–893.
9. Suwanagool S., Kolladarungkri T., Leelarasamee A. et al. Prolonged fever due to *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in advanced HIV infection: a public health concern // J. Med. Assoc. Thai. – 1998. – Vol. 81, № 11. – P. 893–905.

REFERENCES

1. Zyuzya Yu.R., Parkhomenko Yu.G., Zimina V.N., Alvares Figeroa M.V. Morphological verification of HIV-associated mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria of *Myc. Avium complex*. *Klinicheskaya i Eksperimentalnaya Morfologiya*, 2015, vol. 3, no. 15, pp. 11–21. (In Russ.)
2. Mikhajlovskiy A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepkha L.N. Frequency of detection and specific morphology of non-tuberculous mycobacteriosis in those at the advanced stages of HIV infection (as per the data from Orenburg Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 12, pp. 57–61. (In Russ.)
3. Pantelev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S., Zonova A.V. Specific clinical and laboratory features of mycobacteriosis in HIV patients. *Journal Infektologii*, 2016, vol. 8, no. 3, pp. 40–45. (In Russ.)
4. Benson C.A. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, vol. 18, suppl. 3, pp. 218–822.
5. Edmonson B.C., Morris W.R., Osborn F.D. Bartonella quintana coinfection with *Mycobacterium avium* complex and CMV in an AIDS patient: case presentation. *Clin. Infectious Diseases*, 2004, vol. 38, no. 3, pp. 461–463.
6. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S.M., Horsburgh R., Huit G., Iademarco M.F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C.F., Wallace R.J., Winthrop K. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee, American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America. 2007. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, no. 175, pp. 367–416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST.
7. Hedjazi A., Hosseini M., Hoseinzadeh A. Lymph node co-infection of *Mycobacterium avium* complex and cytomegalovirus in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Infect. Dis. Rep.*, 2013, vol. 22, no. 5(1):e2. doi: 10.4081/idr.2013.e2. eCollection 2013.
8. Ratanasuwana W., Techasathit W., Chuenarom V. et al. Infection due to nontuberculous *Mycobacterium* other than MAC in AIDS patients at Siriraj Hospital during 1998–2000: saprophyte vs pathogen. *J. Med. Assoc. Thai.*, 2002, vol. 85, pp. 886–893.
9. Suwanagool S., Kolladarungkri T., Leelarasamee A. et al. Prolonged fever due to *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease in advanced HIV infection: a public health concern. *J. Med. Assoc. Thai.*, 1998, vol. 81, no. 11, pp. 893–905.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»,
194214, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 93.
Тел.: 8 (812) 576-38-21.

Пантелеев Александр Михайлович

доктор медицинских наук,
заведующий отделением туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
E-mail: alpantelev@gmail.com

Никулина Ольга Викторовна

врач-инфекционист отделения туберкулеза
и ВИЧ-инфекции.
E-mail: olgniku@mail.ru

Христусев Александр Сергеевич

врач-инфекционист отделения туберкулеза
и ВИЧ-инфекции.
E-mail: xa88@mail.ru

Драчева Мария Сергеевна

врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
E-mail: drachevamc@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Municipal Tuberculosis Hospital no.2,
93, Toraza Ave., St. Petersburg, 194214
Phone: +7 (812) 576-38-21.

Aleksandr M. Pantelev

Doctor of Medical Sciences,
Head of TB/HIV Co-infection Department.
E-mail: alpantelev@gmail.com

Olga V. Nikulina

Infectious Diseases Doctor of TB/HIV Co-infection
Department.
E-mail: olgniku@mail.ru

Aleksandr S. Khristusev

Infectious Diseases Doctor of TB/HIV Co-infection
Department.
E-mail: xa88@mail.ru

Maria S. Dracheva

Phthisiologist of TB/HIV Co-infection Department.
E-mail: drachevamc@mail.ru

Соколова Ольга Сергеевна

врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

E-mail: helgaaster@mail.ru

Зонова Анастасия Владимировна

врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

E-mail: nasty2208@gmail.com

Olga S. Sokolova

Phthisiologist of TB/HIV Co-infection Department.

E-mail: helgaaster@mail.ru

Anastasia V. Zonova

Phthisiologist of TB/HIV Co-infection Department.

E-mail: nasty2208@gmail.com

Поступила 16.06.2017

Submitted as of 16.06.2017

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам[®]
Фтизопирам[®] В₆**



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

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I и III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁵

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

РЕКЛАМА

Список литературы

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зубов А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов/ Главврач – 2005. – № 9. – С. 26–33.
3. Зубов А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизотам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий/Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44–52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джуря П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141–148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО/ПОД РЕДАКЦИЕЙ М.И. ПЕРЕЛЬМАНА. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

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



**Изокомб[®], Фтизоэтам[®] В6 и Фтизопирам[®] В6
содержат в своем составе **Витамин В6**
для профилактики и лечения периферической
полиневропатии у пациентов, принимающих
антибиотики**

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

Витамин В6 – устраняет гиповитаминозное состояние, развивающееся на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний

Дозы витамина В6 в комбинированных противотуберкулезных препаратах* АО «АКРИХИН» соответствуют рекомендациям ВОЗ и Американского торакального общества^{1, 2}

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Комбинированные противотуберкулезные препараты АО «АКРИХИН» Изокомб[®], Фтизопирам[®] В6, Фтизоэтам[®] В6

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

2. Payam Nahid, Susan E. Dorman et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 10, 2016

3. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Лекарственные поражения периферической нервной системы при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014. №3. С 58-65.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН БЕЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А. В. НЕСТЕРЕНКО¹, В. Н. ЗИМИНА², Е. Н. БЕЛОБОРОДОВА³, И. С. БРЕХОВА³

¹КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

³ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Россия

Цель исследования: изучить течение беременности, родов, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских документов у 109 беременных больных туберкулезом, наблюдавшихся в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» с 2010 по 2014 г.

Результаты. Доля недоношенных детей, рожденных матерями, больными туберкулезом, оказалась практически сопоставимой с общей национальной когортой детей, рожденных живыми (6,8% в анализируемой группе против 5,7% в национальной когорте за 2014 г.). Доля детей с врожденными аномалиями, рожденных от матерей, больных туберкулезом, оказалась ниже в 2 раза, чем в общей национальной когорте детей, рожденных живыми (1,4% против 3,0% в 2010 г. и 2,9% в 2014 г.).

Эффективность основного курса лечения у беременных, больных туберкулезом без множественной лекарственной устойчивости возбудителя, в котором $3,8 \pm 0,3$ мес. противотуберкулезной терапии пришлось на период беременности, практически не отличалась от эффективности лечения туберкулеза в общей когорте больных в Красноярском крае (66,2% в анализируемой группе против 60,3-72,7% в период 2010-2014 гг. в краевой когорте). У беременных, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, эффективность курса лечения оказалась ниже, чем в региональной когорте (30,4% в анализируемой группе против 41,1-60,2% в период 2010-2014 гг. в краевой когорте).

Ключевые слова: туберкулез, противотуберкулезная терапия, беременность, новорожденные, перинатальные исходы, послеродовый период

Для цитирования: Нестеренко А. В., Зими́на В. Н., Белобородова Е. Н., Брехова И. С. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 55-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60

SPECIFIC COURSE OF PREGNANCY, PERINATAL OUTCOMES AND TREATMENT RESULTS IN HIV NEGATIVE FEMALE PATIENTS

A. V. NESTERENKO¹, V. N. ZIMINA², E. N. BELOBORODOVA³, I. S. BREKHOVA³

¹Krasnoyarsk Regional Clinical TB Dispensary no. 1, Krasnoyarsk, Russia

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

³V. F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

The objective of the study is to investigate the specific course of pregnancy, perinatal outcomes and treatment results in HIV negative female patients.

Subjects and Methods. Medical files of 109 pregnant tuberculosis patients were analyzed who were followed up in Krasnoyarsk Regional TB Dispensary no. 1 from 2010 to 2014.

Results. The part of children prematurely born by mothers ill with tuberculosis was practically compatible with the overall national cohort of live-born children (6.8% in the analyzed group versus 5.7% in the national cohort for 2014). The part of children with congenital abnormalities born by mothers suffering from tuberculosis turned out to be twice lower versus the overall national cohort of live-born children (1.4% versus 3.0% in 2010 and 2.9% in 2014).

The efficiency of the main treatment course in pregnant women without multiple drug resistant tuberculosis, of which 3.8 ± 0.3 months of tuberculosis treatment coincided with pregnancy was practically the same as treatment efficiency for the overall cohort of patients in Krasnoyarsky Kray (66.2% in the analyzed cohort versus 60.3-72.7% in the regional cohort for 2010-2014). In the pregnant with multiple drug resistant forms of tuberculosis, treatment efficiency was lower versus the regional cohort (30.4% in the analyzed cohort versus 41.1-60.2% in the regional cohort for 2010-2014).

Key words: tuberculosis, anti-tuberculosis therapy, pregnancy, newborns, perinatal outcomes, postnatal period

For citations: Nesterenko A. V., Zimina V. N., Beloborodova E. N., Brekhova I. S. Specific course of pregnancy, perinatal outcomes and treatment results in HIV negative female patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 55-60. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-55-60

Ведение беременных, больных активным туберкулезом легких, представляет серьезную научно-практическую проблему. В соответствии с действующей нормативной базой РФ консилиумом врачей должны определяться медицинские показани

ния для прерывания беременности всем женщинам, больным активным туберкулезом [5]. Однако при принятии такого серьезного решения нельзя не учитывать желание женщины сохранить беременность, особенно при отсутствии угрозы для ее жизни. Не

обходимо отметить, что в существующей национальной практике из инфекционных заболеваний лишь туберкулез и коревая краснуха являются показанием для прерывания беременности. Однако если частота аномалий развития плода у матерей, перенесших коревую краснуху в период беременности, общеизвестна, то, согласно зарубежным публикациям, не выявлено выраженного негативного влияния туберкулеза на течение беременности и перинатальные исходы [8]. В ряде работ представлен даже опыт успешного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий (МБТ) в период беременности [10, 11]. Безусловно, решение о прерывании беременности у больной активным туберкулезом по медицинским показаниям требует серьезного научного обоснования.

Цель исследования: изучить течение беременности, родов, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции, наблюдавшихся в КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1» (ККПТД № 1) с 2010 по 2014 г.

Тип исследования: ретроспективное, наблюдательное.

Материалы и методы

В Красноярском крае приказом Министерства здравоохранения Красноярского края № 2-орг от 09.01.2014 г. утвержден региональный порядок противотуберкулезной помощи, в соответствии с которым беременные женщины при подозрении на наличие туберкулеза или с туберкулезом в анамнезе направляются на консультацию в ККПТД № 1. При активном туберкулезном процессе беременная женщина госпитализируется в ККПТД № 1 в первую неделю установления беременности (вне зависимости от срока беременности).

В сроки беременности свыше 22 недель при наличии акушерской патологии и в случаях угрозы преждевременных родов от 22 до 37 недель беременности включительно беременная женщина, больная активным туберкулезом, госпитализируется в отделение патологии беременных КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (в боксированную палату).

Новорожденных, родившихся от матерей, больных туберкулезом с наличием бактериовыделения, изолируют на срок не менее 2 мес. после вакцинации БЦЖ или БЦЖ-М [6].

За анализируемый период (2010-2012) под наблюдением в ККПТД № 1 находилось 133 беременных с туберкулезом, из них 24 (18%) – с ВИЧ-инфекцией. Известно, что развитие туберкулеза и терапия коинфекционного процесса (ВИЧ-и/ТБ) имеют свои особенности, поэтому течение туберкулеза у ВИЧ-позитивных беременных проанализировано отдельно [3]. В настоящее исследование

включено 109 беременных с ВИЧ-негативным статусом.

Данные наблюдения за каждой женщиной вносили в специально разработанную базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2007. Наблюдение за женщинами и родившимися детьми продолжалось до 01.02.2016 г. включительно. Длительность наблюдения за пациентками после завершения курса лечения туберкулеза составляла минимум 12 мес.

Противотуберкулезную терапию проводили согласно действующему на тот период приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) и критериям Food and Drug Administration (FDA, США) по использованию препаратов у беременных. Мониторинг за лечением осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

Эффективность основного курса лечения туберкулеза у женщин, часть которого пришлось на период беременности, сравнивали с данными когортного анализа эффективности лечения туберкулеза по региону. За анализируемый период (2010-2014 гг.) эффективность лечения туберкулеза в Красноярском крае составляла у пациентов без МЛУ МБТ от 60,3 до 72,7% (2010 г. – 68,6%; 2011 г. – 66,6%; 2012 г. – 68,2%; 2013 г. – 60,3%; 2014 г. – 72,7%); у пациентов с МЛУ МБТ – от 41,1% до 60,2% (2010 г. – 45,7%, 2011 г. – 41,1%; 2012 г. – 44,8%; 2013 г. – 50,0%; 2014 г. – 60,2%).

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v. 19. Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовали критерий Шапиро – Уилка. При уровне значимости (p) меньше 0,05 гипотезу о нормальности распределения отвергали. Все количественные данные, полученные в результате исследования, не подчинялись закону нормального распределения, в связи с чем они представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [P25; P75], где P25 – 25 перцентиль, P75 – 75 перцентиль). Категориальные (номинальные) данные указаны в виде доли и ошибки (% $\pm$ ошибка %).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток на период беременности составил $26,8 \pm 0,46$ года. Проживали в неблагоустроенном жилье в городах 55/109 ($50,5 \pm 4,8\%$) женщин. Среднее образование имели $84,4 \pm 3,5\%$ (92/109) пациенток, не работали $76,1 \pm 4,1\%$ (83/109). В официальном браке состояло только 32/109 женщины ($29,4 \pm 4,4\%$). Никотиновая зависимость была у $67,9 \pm 4,5\%$ (74/109)

беременных, алкогольная – у $32,1 \pm 4,5\%$ (35/109), наркотическая – у $2,8 \pm 1,6\%$ (3/109). Бытовой контакт с больным туберкулезом отмечали 46 женщин ($42,2 \pm 4,7\%$).

Первая беременность была у 21 пациентки ($19,3 \pm 3,8\%$). Медиана количества беременностей по счету в группе была 3 [2; 4], а медиана родов – 1 [0; 2]. Желанной считали беременность только 50 женщин ($45,9 \pm 4,8\%$), но, учитывая ограничения, связанные с ретроспективностью исследования, выяснить, насколько взвешенным и зрым было желание женщин пролонгировать беременность, не удалось. Более половины беременных ($n = 68/62,4 \pm 7,8\%$) имели отягощенный акушерский анамнез.

Туберкулез во время беременности был диагностирован у 30 ($27,5 \pm 4,4\%$) пациенток, у остальных беременность наступила во время лечения. Курс химиотерапии по поводу впервые выявленного туберкулеза, получали 56 женщин ($51,4 \pm 4,8\%$), остальные были повторно леченные. Состояние 21 пациентки ($19,3 \pm 3,8\%$) на момент госпитализации было расценено как средней тяжести, у остальных – удовлетворительное. У большинства женщин ($n = 55/50,5 \pm 4,8\%$) диагностирован инфильтративный туберкулез, в $57,8 \pm 4,7\%$ ($n = 63$) случаев с бактериовыделением и в $53,2 \pm 4,8\%$ ($n = 58$) – с распадом легочной ткани. У одной беременной, помимо туберкулеза легких, регистрировали костно-суставной туберкулез – спондилит. Лекарственная устойчивость получена у 45 ($41,3 \pm 4,7\%$) пациенток. Из них МЛУ МБТ выявлена у 23 ($51,1\%$) женщин. Из-за прогнозируемого риска развития акушерских и фтизиатрических осложнений беременные и родильницы находились под постоянным медицинским наблюдением. Всем беременным определялся план ведения консилиумом врачей, состояние мониторировалось. При таком подходе беременные с первых дней получали адекватную химиотерапию туберкулеза. При наблюдении за родильницами в случае появления отрицательной клинической и рентгенологической динамики или выявления амплификации ЛУ МБТ им своевременно проводили коррекцию терапии. В раннем послеродовом периоде адекватную контролируемую терапию получали пациентки в 100% случаев, при отказе от лечения родильницу принудительно госпитализировали в стационар.

Большинство пациенток ($66/109$; $60,6 \pm 4,7\%$) начали противотуберкулезную терапию в I триместре беременности; $24/109$ ($22,0 \pm 4,0\%$) – во II; $20/109$ ($18,3 \pm 3,7\%$) – в III. В стартовой терапии туберкулеза препараты 1-го ряда получали 60 ($55,0 \pm 4,8\%$) беременных; комбинацию препаратов 1-го и 2-го рядов – 24 ($22,0 \pm 4,0\%$); 2-го ряда по поводу МЛУ МБТ – 25 ($22,9 \pm 4,0\%$) женщин (из лечения исключались аминогликозиды и гликопептид). В дальнейшем проводили коррекцию схем химиотерапии с учетом результатов лекарственной

устойчивости МБТ. В большинстве случаев переносимость химиотерапии была удовлетворительная, у 9 ($8,2\%$) пациенток ее пришлось прервать из-за развития токсического гепатита (нежелательное явление оценено как 2-3-й степени тяжести).

Искусственное прерывание беременности проведено у $36/109$ ($33,0 \pm 4,5\%$) пациенток: у 25 ($69,4 \pm 7,7\%$) – медицинский аборт по желанию женщин, у 11 ($30,6 \pm 7,7\%$) – малое кесарево сечение в сроки 17-21 неделя по медицинским показаниям из-за быстрого прогрессирования туберкулеза (10 пациенток), из-за гибели плода (1 пациентка).

Беременность закончилась родами у $73/109$ ($67,0 \pm 4,5\%$) женщин. Оперативное родоразрешение проведено $43/73$ ($61,4 \pm 5,8\%$) женщинам. Основным показанием для проведения операции кесарева сечения было наличие деструкции в легочной ткани ($28/43$, $65,2\%$). У 15 пациенток установлены акушерские показания для оперативного родоразрешения: в $13/43$ ($30,2\%$) случаях – хроническая гипоксия плода, в $2/43$ ($4,6\%$) – срок беременности более 41 недели при отсутствии родовой деятельности.

Срочные роды (38-39 недель) произошли у $62/73$ ($84,9 \pm 4,2\%$) женщин, у 9 ($12,3 \pm 3,8\%$) – преждевременные, в срок от 28 до 36 недель, у 2 беременность длилась более 40 недель. Показаниями для досрочного родоразрешения с акушерской точки зрения во всех 9 случаях послужили такие осложнения, как плацентарная недостаточность в сочетании с хронической гипоксией плода и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), тяжелыми гемодинамическими нарушениями и маловодием. У этих пациенток, кроме акушерских, были и экстрагениальные показания для досрочного родоразрешения (прогрессирование инфекционного процесса).

Акушерские осложнения в послеродовом периоде наблюдались у $30/73$ ($41,0\%$) пациенток, которые проявлялись субинволюцией матки у $26/30$ ($86,7\%$), послеродовым эндометритом ($3/30$, $10,0\%$) и послеродовым кровотечением ($1/30$, $3,3\%$).

При лучевом обследовании в раннем послеродовом периоде (в течение 42 дней после родов) прогрессирование туберкулеза отмечено у $16/73$ ($21,9\%$) женщин, из них у $4/16$ ($25,0\%$) появились бактериовыделение и деструкция легочной ткани.

Все дети родились живыми ($n = 73$), медиана оценки по шкале Апгар на 5-й мин 8 [8; 8] баллов. Признаки недоношенности и ЗВУР были у $5/73$ ($1,4\%$) детей, у одного ребенка диагностирован порок митрального клапана сердца (врожденная аномалия). Медиана массы тела новорожденных 3 100 г (диапазон 2 840-3 260 г). Учитывая, что анализируемые пациентки представляют генеральную когорту всех беременных женщин, больных туберкулезом, с ВИЧ-негативным статусом в Красноярском крае за пять лет, проведено сравнение с национальной когортой детей, рожденных живыми, за период с 2010 по 2014 г. по двум базовым характеристикам.

Доля недоношенных детей от числа родившихся живыми в РФ, по данным Росстата за пять лет, составляла от 5,1 до 5,8%, с врожденными аномалиями – от 2,9 до 3,0%.

Все дети были разобщены с матерью, больной туберкулезом. Вакцинация БЦЖ в роддоме проведена 56/73 ($76,7 \pm 4,9\%$) новорожденным, 3 ребенка выбыли из-под наблюдения после выписки из роддома, остальные 14/73 ($19,1\%$) вакцинированы в поликлинике по месту жительства.

Период наблюдения за 65 детьми после родов составил от 13 до 36 мес., 8 выбыли из наблюдения. Активный туберкулез диагностирован у 3/65 ($4,6\%$) детей, латентная туберкулезная инфекция – у 12/65 ($18,4\%$). Матери детей, заболевших туберкулезом, получали химиотерапию во время беременности, из них 2/3 ($66,6\%$) начали лечение во II триместре беременности, одна – в III. Все 65 детей развиваются в соответствии с возрастом, в психическом развитии не отстают.

Длительность основного курса лечения туберкулеза у родивших женщин составила $14,4 \pm 0,6$ мес. (по медиане 12,0 [8,25; 22,2]), из них $3,8 \pm 0,3$ мес. (по медиане 3 [1,0; 7,0]) пришлось на период беременности.

Результаты основного курса лечения туберкулеза, четверть которого пришлось на беременность, у 109 женщин были следующими:

- курс лечения эффективный у 64 ($58,7 \pm 4,7\%$): среди пациенток без МЛУ МБТ – у 57/86 ($66,2\%$); с МЛУ МБТ – у 7/23 ($30,4\%$);
- курс лечения неэффективный у 33 ($30,3 \pm 4,4\%$): среди пациенток без МЛУ МБТ – у 22/86 ($25,5\%$); с МЛУ МБТ – у 11/23 ($47,8\%$);
- отрыв от лечения – у 6/109 ($5,5 \pm 2,2\%$);
- умерли от туберкулеза 6/109 ($5,5 \pm 2,2\%$).

После излечения (в период наблюдения от 12 до 24 мес.) рецидив туберкулеза развился у 2/64 ($3,1\%$) женщин.

Проведенный анализ показал, что при мультидисциплинарном (акушерском и фтизиатрическом) ведении беременной, больной туберкулезом, при должной приверженности к лечению со стороны пациентки благоприятный исход беременности для матери и плода, а также эффективный результат лечения туберкулеза высоковероятны.

Полученные данные согласуются с большинством зарубежных исследований по проблеме [9, 12], указывающих на безопасность для плода противотуберкулезной терапии, однако противоречат ряду отечественных [1, 2].

Приведенные данные являются поводом пересмотреть национальную нормативную базу, регламентирующую прерывание беременности всем женщинам с активным туберкулезом. Анализ наблюдения за генеральной совокупностью беременных, больных туберкулезом, в Красноярском крае не выявил каких-либо медицинских (ни акушерских и фтизиатрических) показаний для прерывания беременности.

В современных международных рекомендациях даже не обсуждается вопрос о показаниях к прерыванию беременности женщинам с туберкулезом. Напротив, имеются разделы по рекомендациям химиотерапии во время беременности [4, 7]. Безусловно, лечение туберкулеза является не самым благоприятным временем для планирования беременности, однако если беременность наступила, окончательное решение о ее сохранении должна принимать женщина.

Выводы

1. Доля недоношенных детей, рожденных матерями, больными туберкулезом, незначительно отличалась от показателя в общей национальной когорте детей, рожденных живыми ($6,8\%$ в анализируемой группе против $5,1-5,8\%$ в национальной когорте).
2. Доля детей с врожденными аномалиями, рожденных от матерей, больных туберкулезом, оказалась ниже в 2 раза, чем в общей национальной когорте детей, рожденных живыми ($1,4\%$ против $2,9-3,0\%$).
3. Эффективность основного курса лечения туберкулеза, часть которого пришлось на беременность, у пациенток без МЛУ МБТ не существенно отличалась от эффективности лечения туберкулеза в общей когорте больных в Красноярском крае за этот период ($66,2\%$ против $60,3-72,7\%$ в краевой когорте). У пациенток с МЛУ МБТ эффективность лечения оказалась ниже, чем в региональной когорте ($30,4\%$ против $41,1-60,2\%$ в краевой когорте).

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. Мордык А. В., Кравченко Е. Н., Валеева Г. А., Пузырева Л. В. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности // Кубанский науч. мед. вестник. – 2014. – № 2. – С. 87-91.
2. Мордык А. В., Кравченко Е. Н., Валеева Г. А., Пузырева Л. В. Сравнительный анализ особенностей течения беременности у здоровых и больных туберкулезом легких женщин // Сибирский мед. журнал. – 2014. – № 2. – С. 26-31.

REFERENCES

1. Mordyk A.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. Specific course of tuberculosis during pregnancy. *Kubanskiy Nauch. Med. Vestn.*, 2014, no. 2, pp. 87-91. (In Russ.)
2. Mordyk A.V., Kravchenko E.N., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. Comparative analysis of the specific course of pregnancy in healthy women and those ill with pulmonary tuberculosis. *Sibirsky Med. Journal*, 2014, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)

3. Нестеренко А. В., Зимина В. Н., Козырина Н. В., Брехова И. С. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у коинфицированных (ВИЧ/ТБ) женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2016. – № 2. – С. 33-38.
4. Официальные данные американского Торакального общества (ATS)/центры по контролю и профилактике заболеваний (ЦКЗ)/инфекционные болезни общества Америки (idsa) руководств по клинической практике: лечение Лекарственно-чувствительного туберкулеза – Официальный сайт CDC, доступно по ссылке: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. Ссылка активна на 27.02.2017 г.
5. Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня показаний для медицинского прерывания беременности». Консультант Плюс: справочная правовая система. Режим доступа: Available at: <http://www.consultant.ru>. Ссылка активна на 26.01.2017 г.
6. Приказ МЗ Красноярского края № 2-орг от 09 января 2014 г. «Об утверждении порядка оказания противотуберкулезной помощи населению Красноярского края». – Официальный сайт МЗ Красноярского края - 09.01.2014 г., доступно по ссылке: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. Ссылка активна на 27.02.2017 г.
7. Рекомендации ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза (обновление 2016) – Официальный сайт ВОЗ, доступно по ссылке: <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. Ссылка активна на 27.02.2017 г.
8. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.-W. C. et al. For the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2014. – № 44 (1). – P. 23-63.
9. Lessnau K. D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature // Chest. – 2003. – № 123. – P. 953-956.
10. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 48 (10). – P. 1413-1419.
11. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases // Clin. Infect. Dis. – 2003. – № 36. – P. 996-1003.
12. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – № 15. – P. 547-550.
3. Nesterenko A.V., Zimina V.N., Kozyrina N.V., Brekhova I.S. Specific course of pregnancy, perinatal outcomes and tuberculosis treatment outcomes during postpartum period in the women with TB/HIV infection. *VICH-Infektsiya i Immunosuprssiya*, 2016, no. 2, pp. 33-38. (In Russ.)
4. Official American Thoracic Society (ATS). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Available: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/guidelinehighlights.htm>. The link was active as of 27.02.2017.
5. Edict no. 736 by RF MoH as of 03.12.2007 On the Approval of the Medical Indications List for Induced Abortion. (In Russ.) Consultant Plus: computer-assisted legal research system Available at Available at: <http://www.consultant.ru>. The link was active as of 26.01.2017.
6. Edict no. 2-org as of January 09, 2014 by the Krasnoyarsk Ministry of Health On Approval of the Procedure of Tuberculosis Care Provision to Population of Krasnoyarsky Kray. Website of the Krasnoyarsk Ministry of Health, Accessed as of 09.01.2014. Available: http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar. The link was active as of 27.02.2017.
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. <http://www.who.int/entity/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/index.html>. The link was active as of 27.02.2017.
8. Lange C., Abubakar I., Alffenaar J.-W. C. et al. For the TBNET. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44 (1), pp. 23-63.
9. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. *Chest*, 2003, no. 123, pp. 953-956.
10. Palacios E., Dallman R., Muñoz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 15, no. 48(10), pp. 1413-1419.
11. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, no. 36, pp. 996-1003.
12. Tabarsi P., Moradi A., Baghaei P. et al. Standardised second-line treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2011, no. 15, pp. 547-550.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нестеренко Анна Викторовна

КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1»,
заместитель главного врача по медицинской части.
660078, г. Красноярск, ул. 60 лет Октября, д. 26.
Тел./факс: 8 (3912) 61-76-65.
E-mail: nesterenko.a@list.ru

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Зимина Вера Николаевна

доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных
болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
медицинского института.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Белобородова Елена Николаевна

ассистент кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
медицинского института.
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.
E-mail: lenor.schmidt@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Anna V. Nesterenko

Krasnoyarsk Clinical TB Dispensary no. 1,
Deputy Head Doctor for Medical Activities.
26, 60 let Oktyabrya St.,
Krasnoyarsk, 660078.
Phone/Fax: +7 (3912) 61-76-65.
E-mail: nesterenko.a@list.ru

People's Friendship University of Russia,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198

Vera N. Zimina

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the
Infectious Diseases Department with Training Courses on
Epidemiology and Phthisiatry of the Medical Institute.
E-mail: vera-zim@yandex.ru

Elena N. Beloborodova

Assistant of the Infectious Diseases Department with Training
Courses on Epidemiology and Phthisiology of the Medical
Institute.
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.
E-mail: lenor.schmidt@gmail.com

Брехова Ирина Сергеевна

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
перинатологии, акушерства и гинекологии.
660039, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А/1.
E-mail: ibrehova@mail.ru

Irina S. Brekhova

V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Perinatology,
Obstetrics and Gynecology.
2A/1, Akademka Kirenskogo St.,
Krasnoyarsk, 660039.
E-mail: ibrehova@mail.ru

Поступила 17.03.2017

Submitted as of 17.03.2017

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



**Эдвансд Групп
Группа компаний «Эдвансд»:
ООО «Эдвансд Трейдинг»
ООО «Эдвансд Фармасьютикалс»**

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ» (Москва) является официальным поставщиком в России противотуберкулезных препаратов производства Маклеодз Фармасьютикалз Лтд (Индия), а также других известных мировых производителей. Эти противотуберкулезные лекарственные средства имеют высокое качество, соответствующее признанным международным стандартам (WHO GMP, US FDA, GLC, GDF, MSF). Они занимают доминирующее положение в списке преквалификации ВОЗ и рекомендуются авторитетными международными организациями (Комитет Зеленого Света) и отечественными специалистами. Приоритетом компании является поставка высококачественных лекарственных препаратов.

**123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.2, этаж 3
Тел: +7 495 915 84 26
e-mail: info@atcl.ru
www.atcl.ru**



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

ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО РЯДА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А. А. ТОКТОГОНОВА

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

В процессе химиотерапии изучены частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у 324 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. У большинства больных (319 – 98,4%) наблюдались различные побочные реакции на прием препаратов второго ряда.

Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали отрицательного влияния на эффективность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препарата и более, $p = 0,000$, $r = +0,9$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$, $r = +0,3$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью ими противотуберкулезных препаратов, $p > 0,05$, $r = +0,3$.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость возбудителя туберкулеза, переносимость препаратов второго ряда, побочные реакции на противотуберкулезные препараты второго ряда

Для цитирования: Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-63-67

FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF ADVERSE REACTIONS TO SECOND LINE ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN THOSE ILL WITH MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

A. A. TOKTOGONOVA

National Phthisiology Center, Bishkek, Kyrgyzstan

During the chemotherapy, frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in 324 patients ill with multiple drug resistant tuberculosis were investigated. The majority of patients (319 - 98.4%) had various adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs.

Adverse reactions caused by one or two drugs provided no negative impact on treatment efficiency. As the number of poorly tolerated drugs increased, the level of favorable treatment outcomes went down, whereby the significant confident correlation was observed between adverse outcomes and poor tolerance of 3 and more anti-tuberculosis drugs $p = 0.000$, $r = +0.9$. There was doubtful correlation observed between poor tolerance anti-tuberculosis drugs and cases deaths ($p > 0.05$, $r = +0.3$). The doubtful correlation was also observed between cases of lost from treatment and poor tolerance of anti-tuberculosis drugs, $p > 0.05$, $r = +0.3$.

Key words: multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria, intolerance of second line anti-tuberculosis drugs, adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs

For citations: Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 63-67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-63-67

Все лекарственные препараты назначают больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ) на длительный период, поэтому они могут приводить к возникновению побочных эффектов [3]. Преодоление и купирование побочных реакций на противотуберкулезные препараты – чрезвычайно важный компонент лечения больных с МЛУ МБТ [4]. Диапазон побочных реакций на противотуберкулезные препараты колеблется от незначительных (изменение цвета кожи или жидкостей тела, головная боль) до нежелательных реакций, создающих угрозу для жизни (гепатит, почечная недостаточность) [6-8].

В Кыргызской Республике лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ проводится в соответствии

с национальной туберкулезной программой в течение 11 лет. За это время в стране зарегистрировано 5 744 больных с МЛУ МБТ. Из них лечение препаратами второго ряда (ПВР) получали 5 229 пациентов. Показатель эффективности лечения пациентов с МЛУ МБТ составляет лишь 47,0-62,7%, во многих случаях лечение прерывается, нередко летальные исходы. Доля оторвавшихся от лечения больных в разных когортах составляла от 16 до 32%. В настоящее время для снижения уровня показателя «прерванное лечение» национальной туберкулезной программой активно проводятся мероприятия по улучшению приверженности больных к лечению: оказание социальной помощи, проведение информационно-образовательных программ, активное

выявление побочных реакций на ПВР с их ранним купированием и т. д. [1, 2, 5].

Цель: углубленное изучение побочных реакций на ПВР и поиск эффективных путей их профилактики.

Материалы и методы

Изучены частота и характер побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ МБТ на ПВР, получавших лечение в 2005-2012 гг. (табл. 1), лечение проводили по схеме 8 мес. CmOfPtCsPasZ / 16 мес. OfPtCsPasZ.

Таблица 1. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда

Table 1. Frequency of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs

Препараты	Число больных	Из них с побочными реакциями		Устранимые побочные реакции		Неустранимые побочные реакции	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Cm*	324	80	24,7	51	63,8	29	36,2
Of*	324	89	27,5	81	91,0	8	9,0
Pt*	324	221	68,2	198	89,6	23	10,4
Cs*	324	165	50,9	133	80,6	32	19,4
PAS*	324	154	47,5	124	80,5	30	19,5
Z*	324	156	48,1	136	87,2	20	12,8

Примечание: * – аббревиатуры препаратов, применяемые при лечении больных МЛУ-ТБ:

Cm – капреомицин, Of – офлоксацин, Pt – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – парааминосалициловая кислота, Z – пиразинамид

Среди пациентов мужчин было 222 (68,5%), а женщин – 102 (31,5%). Их средний возраст колебался $35,7 \pm 11,2$ и $29,8 \pm 10,1$ года соответственно. Сопутствующие заболевания встречались у 105 (32,4%): из них наиболее часто алкогольная и наркотическая зависимость – у 41 (12,7%) больного, положительный ВИЧ статус – у 31 (9,6%) больного, гепатиты – у 25 (7,7%), сахарный диабет – у 12 (3,7%). Пребывание в учреждениях пенитенциарной системы имело место у 135 (41,7%) человек. Новые случаи туберкулеза диагностированы у 64 (19,7%) пациентов, ранее лечились препаратами 1-го ряда – 205 (63,3%) больных, и ранее лечились ПВР по поводу МЛУ-ТБ – 55 (17%) больных. У пациентов в основном была легочная локализация поражения – 322 (99,4%), сочетание легочной и внелегочной локализации отмечалось в 2 (0,6%) случаях. На рентгенограммах органов грудной клетки односторонние деструктивные изменения были у 194 (59,9%), двусторонние – у 114 (35,2%). Различным оперативным вмешательствам подвергались 22 (6,8%) пациента. До начала лечения почти все больные (306 – 94,4%) были бактериовыделителя-

ми. У 30 из 64 (46,9%) пациентов с новыми случаями туберкулеза и у 129 из 205 (62,9%) пациентов с повторным лечением установлен контакт с больным МЛУ-ТБ. Длительность лечения у больных МЛУ-ТБ составляла 19 (МКИ 14-21) мес.

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерного анализа по программе SPSS-16.0.

Результаты исследования

В процессе химиотерапии 324 больных у подавляющего большинства (319 – 98,4%) наблюдались различные побочные реакции на прием противотуберкулезных ПВР.

У 81 (25,3%) больного была плохая переносимость как минимум одного препарата, у 82 (25,7%) – установлены побочные реакции к двум препаратам, у 66 (20,7%) – к трем, у 51 (16,0%) – к четырем, у 33 (10,3%) – к пяти, у 6 больных (2,0%) – к шести препаратам.

Наиболее часто побочные реакции отмечались при приеме протионамида (68,2%) и циклосерина (50,9%), с одинаковой частотой – парааминосалициловой кислоты и пиразинамида (47,5 и 48,1% соответственно), реже – капреомицина и офлоксацина (24,7 и 27,5% соответственно) (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев побочные реакции на ПТП были устранимы и не требовали отмены «виновного» препарата, за исключением капреомицина. Неустранимые побочные реакции на этот препарат составили 36,2%.

Характер побочных реакций на ПТП был весьма разнообразным (табл. 2). Проявления побочных реакций учитывали в соответствии с «Руководством по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза ВОЗ (2007, 2008)». При назначении препарата обычно отмечалось несколько проявлений побочных реакций.

Аллергические реакции отмечались у 63 (19,7%) больных. В основном они проявлялись кожными высыпаниями, в ряде случаев сопровождались гипертермией, тошнотой и рвотой, болями в желудке и диареей. Кожные проявления чаще имели распространенный характер.

Согласно полученным данным, все противотуберкулезные препараты в режиме лечения вызывали аллергические реакции, однако частота и выраженность этих реакций различались. Наиболее чаще аллергические реакции наблюдались при приеме капреомицина (27 больных – 42,9%), реже – пиразинамида (9 – 14,3%). С одинаковой частотой аллергические реакции возникали при использовании парааминосалициловой кислоты, протионамида и офлоксацина (по 7 случаев каждый – 11,1%) и еще реже – циклосерина (6 – 9,5%).

Токсические побочные реакции на противотуберкулезные препараты констатированы у 261 (81,8%) больного. Следует отметить, что при лечении туберкулеза определение эффективности лечебного

Таблица 2. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда
Table 2. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs

Побочные реакции на противотуберкулезные препараты	Препарат	Количество	
		абс.	%
Тошнота/рвота	Pt, Pas, Z	248	77,4
Артралгия	Z, Cm, Cs	103	32,3
Гепатит	Z, Pt, Pas	90	28,2
Головные боли	Cs, Cm	82	25,7
Аллергические реакции	все ПВР	63	19,7
Диарея	Pas	58	18,2
Боли в животе	Pas	42	13,1
Нарушение сна	Cs, Cm	33	10,3
Психоз	Cs	32	10,0
Электролитные нарушения	Cm	28	8,7
Гастрит	Pas	22	6,9
Периферическая нейропатия	Cs, Cm	16	4,9
Судороги и судорожные припадки	Cs, Cm	14	4,4
Депрессия	Cs	12	3,8
Нарушение слуха	Cm	10	3,1
Почечная недостаточность	Cm	7	2,2
Вспышки в глазах	Pt	4	1,2
Гипотиреоз	Pas, Pt	2	0,6

действия, а также токсичности каждого из противотуберкулезных препаратов в отдельности сопряжено с определенными трудностями, поскольку лечение почти всегда проводится комбинацией препаратов. У одного и того же больного определялись одновременно несколько реакций токсического характера.

Необходимо отметить, что большинство больных (77,4%) с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты страдали от тошноты и рвоты (рис. 1). Далее по частоте встречаемости нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты были артралгии (32,3%), гепатиты (28,2%) и головные боли (25,7%). Одинаково часто отмечались аллергические реакции и диарея (19,7 и 18,2% соответственно). Психические расстройства, как психозы и депрессии, встречались в 13,6% случаев. Боли в животе наблюдались в 13,8% случаев и в 10,3% – нарушения сна. Встречались и другие не менее важные и серьезные проявления побочного действия противотуберкулезных препаратов, такие как электролитные нарушения (8,7%), периферическая нейропатия (4,9%), судороги и судорожные припадки (4,4%) Редкими побочными реакциями на противотуберкулезные препараты были необычная реакция со стороны органов зрения – вспышки в глазах (1,2%) и явления гипотиреоза (0,6%) на 5-м мес. лечения.

Таким образом, у преобладающего большинства больных при лечении ПВР наблюдаются побочные реакции в виде диспепсических расстройств – тош-

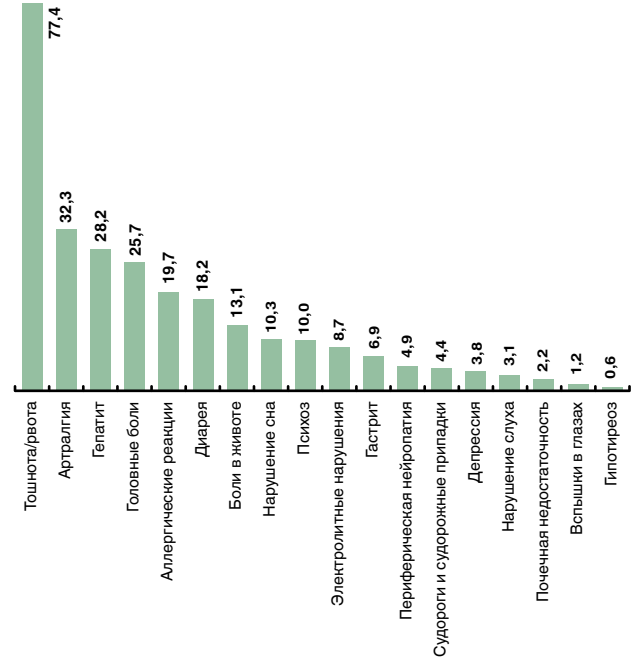


Рис. 1. Характер проявлений побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных, %
Fig. 1. Specific manifestations of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients, %

Рис. 1. Характер проявлений побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных, %
Fig. 1. Specific manifestations of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients, %

ноты и рвоты, а у каждого 3-го и 4-го пациента имели место артралгии, гепатиты и головные боли.

Результаты анализа побочных реакций на противотуберкулезные препараты по времени их проявления представлены на рис. 2. Как видно из рис. 2, большинство (74,1%) побочных реакций на противотуберкулезные препараты отмечаются у больных на 1-м мес. лечения. Нежелательные явления противотуберкулезных препаратов на 2-м мес. химиотерапии выявлены в 43,2% случаев, на 3-м мес. – в 38,9%. Далее частота побочных реакций имела тенденцию

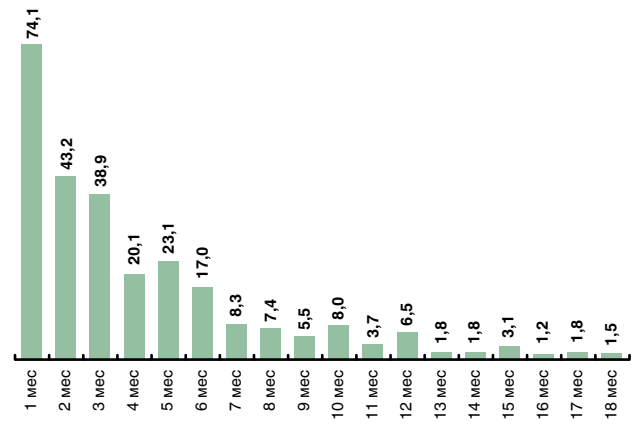


Рис. 2. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных в зависимости от сроков химиотерапии, %
Fig. 2. Frequency of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients depending on the duration of chemotherapy, %

Рис. 2. Частота побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных в зависимости от сроков химиотерапии, %
Fig. 2. Frequency of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in the patients depending on the duration of chemotherapy, %

к значительному убыванию, и на 6-м мес. они встречались в 17,0% случаев. К концу 12-месячного лечения побочные действия препаратов отмечались в 6,5% случаев, на втором году терапии – лишь в 1,5%. Коррелятивной связи между частотой побочных реакций на противотуберкулезные ПВР и длительностью химиотерапии не выявлено, $p = 0,685$.

На 1-м мес. лечения наиболее часто из побочных реакций на противотуберкулезные ПВР наблюдались тошнота и рвота, аллергические реакции, периферическая нейропатия, почечная недостаточность, боли в животе, головные боли и психоз. На 2-м мес. терапии отмечались увеличение случаев гастритов, электролитных нарушений, нарушения слуха, гепатитов и судорожных состояний. Далее на 3-м мес. химиотерапии – учащение случаев нарушений слуха, периферической нейропатии, депрессий, а также судорожных состояний. На втором году терапии изредка у больных наблюдались такие побочные действия противотуберкулезных препаратов, как тошнота и рвота, боли в животе и диарея, аллергические реакции, гепатиты, судорожные состояния, депрессия, психоз и артралгии.

Высокая достоверная причинно-следственная связь выявлена между развитием побочных реакций и длительностью приема капреомицина, офлоксацина, протионамида и циклосерина. Также выявлена тенденция, свидетельствующая о возможной связи длительности приема пиразинамида и парааминосалициловой кислоты ($p = 0,07$ и $p = 0,565$ соответственно) и развитием побочных реакций.

При анализе исходов химиотерапии в зависимости от числа противотуберкулезных препаратов, вызвавших побочные реакции у больных, выявлена закономерность снижения эффективности лечения по мере нарастания числа нежелательных эффектов. Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали существенного отрицательного влияния на результаты лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между «неблагоприятными исходами» и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,000$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью ПТП, $p > 0,05$.

Результаты лечения у больных с побочными реакциями на противотуберкулезные ПВР таковы: эффективное лечение отмечено в 59,9% случаев, прерывание лечения – 15,8% случаев, неблагоприятные исходы заболевания – 17,3% случаев, летальный исход – 7,2%.

Таким образом, результаты исследования показывают, что побочные реакции вызывали все противотуберкулезные препараты, включенные в стандартизованную схему (8 мес. CmOfPtCsPasZ / 16 мес. OfPtCsPasZ) лечения больных МЛУ-ТБ. Наиболее часто побочные реакции вызывали протионамид (68,2%) и циклосерин (50,9%), реже – капреомицин (24,7%) и офлоксацин (27,5%). На парааминосалициловую кислоту (47,5%) и пиразинамид (48,1%) побочные реакции отмечались почти с одинаковой частотой. В большинстве случаев побочные реакции на противотуберкулезные препараты были устранены и не требовали отмены «виновного» препарата, за исключением капреомицина (36,2%). В процессе лечения у больных наблюдались побочные действия нескольких противотуберкулезных препаратов. Так, наиболее часто побочные реакции отмечались при использовании 1, 2 или 3 препаратов (73,5%). Что касается характера побочного действия противотуберкулезных препаратов, то у больных в основном отмечались токсические реакции (81,8%). Среди клинических проявлений побочного действия противотуберкулезных препаратов у большинства больных (77,4%) были тошнота и рвота. В основном побочные действия препаратов проявлялись на 1-м мес. химиотерапии (74,1%). После отмены противотуберкулезных препаратов, вводимых парентерально, частота побочных реакций имела тенденцию к снижению (до 6,5%) и после 12-месяцев химиотерапии они наблюдались крайне редко (1,5%). В этой связи необходимо приложить максимальные усилия для своевременного выявления и купирования побочных действий противотуберкулезных препаратов на 1-м году лечения (особенно в инъекционной фазе терапии и в первые месяцы). Результаты химиотерапии МЛУ-ТБ имели прямую высокодостоверную связь с числом противотуберкулезных препаратов, вызвавших побочные реакции у пациентов, снижая долю благоприятных исходов заболевания. При этом выявлена высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь между «неблагоприятными исходами» и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,005$.

Закключение

Побочные реакции, вызванные одним или двумя противотуберкулезными препаратами, не оказали отрицательного эффекта на успешность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 противотуберкулезных препаратов и более, $p = 0,000$, $r = +0,9$. Между плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов и случаями летальных исходов у больных выявлена

слабая коррелятивная недостоверная связь ($p > 0,05$, $r = +> 0,3$). Недостоверная корреляционная связь также установлена между случаями отрывов от лечения и плохой переносимостью противотуберкулезных препаратов, $p > 0,05$, $r = +> 0,3$.

Полноценный мониторинг лечения и устранение побочных эффектов ПВР являются неперенными компонентами программ борьбы с туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алишеров А. Ш. Состояние противотуберкулезной службы Кыргызской Республики на современном этапе // ЦАМЖ. – Т. XVII. Приложение 1. – 2011. – С. 53.
2. Алишеров А. Ш., Токтогонова А. А. Эсентаева Э. Информация по множественному лекарственно-устойчивому туберкулезу (МЛУТБ) в Кыргызской Республике // Медицинские кадры XXI в. – 2011. – № 1. – С. 60-64.
3. Астахова А. В. Лепакхин В. К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 200 с.
4. Рич Л. М., Квонжуне Ж. С., Gilman R. H. et al. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью: Партнеры во имя здоровья. – 2-е издание. – 2013. – 302 с.
5. Токтогонова А. А. Распространенность МЛУ-ТБ случаев в Кыргызской Республике // Фтизиопульмонология. – 2013. – № 1 (22). – С. 29-32.
6. Buziashvili M. G., Mirtskhulava V., Kipiani M. et al. Adverse reactions associated with injectable second-line anti-tuberculosis drugs among patients with M/XDR-TB in Tbilisi // Int. J. Tuberc Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 12. – P. 486. http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf
7. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis / WHO, Geneva. – 2014. – 403 pp.
8. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, № 11. – P. 1382-1384. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581210

REFERENCES

1. Alisherov A.Sh. State of TB services in the Kyrgyzstan Republic. *TsAMJ*, vol. XVII, Appendix 1, 2011, pp. 53. (In Russ.)
2. Alisherov A.SH., Toktogonova A.A., Esentaeva E. Data on multiple drug resistant tuberculosis in the Kyrgyzstan Republic. *Meditsinskie Kadry XXI v.*, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
3. Astakhova A.V., Lepakhin V.K. *Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol bezopasnosti lekarstv: Rukovodstvo po farmakonadзору*. [Adverse reactions and drug safety monitoring. Pharmacovigilance guidelines]. Moscow, Kogoto-Tsentr Publ., 2004, 200 p.
4. Rich L.M., Kvonzhune J.S., Gilman R.H. et al. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivostyu*. [Guidelines on treatment of multiple drug resistant tuberculosis]. Partners in Health, 2003, 2nd ed., 2013, 302 p.
5. Toktogonova A.A. Prevalence of MDR TB in the Kyrgyzstan Republic. *Phthisiopulmonology*, 2013, no. 1 (22), pp. 29-32. (In Russ.)
6. Buziashvili M.G., Mirtskhulava V., Kipiani M. et al. Adverse reactions associated with injectable second-line anti-tuberculosis drugs among patients with M/XDR-TB in Tbilisi. *Int. J. Tuberc Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 12, pp. 486. http://capetown.worldlunghealth.org/Abstract_Book_2015-Web.pdf
7. Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. WHO, Geneva. 2014, 403 p.
8. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Results from the DOTS-Plus initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004, vol. 8, no. 11, pp. 1382-1384. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581210

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Токтогонова Атыркуль Акматбековна

Национальный центр фтизиатрии МЗ КР,
ведущий научный сотрудник терапевтического отдела.
E-mail: atyrkul7@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Atyrkul A. Toktogonova

National Phthisiology Center,
Leading Researcher of Therapy Department.
E-mail: atyrkul7@gmail.com

Поступила 08.11.2016

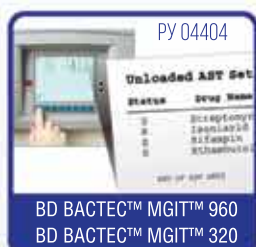
Submitted as of 08.11.2016

BD BASTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



Экспресс-идентификация положительных пробирок



Определение ЛЧ к препаратам первого и второго ряда



Результаты исследования
Эпидемиологический мониторинг



5



Выявление микобактерий



3

Обработка диагностического материала



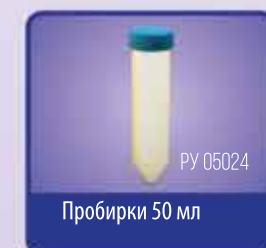
2

Окраска для микроскопии



1

Сбор диагностического материала



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

Реклама

АО «Р-Фарм»
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1
тел.: +7 (495) 956-79-37
факс: +7 (495) 956-79-38
www.r-pharm.com

АО «Р-Фарм»
Департамент «Лабораторной диагностики
и медицинской техники»
тел.: +7 (831) 257-76-21
факс: +7 (831) 257-76-20



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Н. А. БАРМИНА¹, Л. А. БАРЫШНИКОВА², В. В. РЕЙХАРДТ¹, М. С. ЖДАКАЕВ¹, Д. А. КУДЛАЙ³

¹ТБУЗ Пермского края «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр» г. Пермь, Россия

²ТБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова» г. Самара, Россия

³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва, Россия

Основной целью работы врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения и лечения детей и подростков с локальными формами туберкулеза является полноценное клиническое излечение с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями. Оценка динамики процесса на фоне проводимого лечения представляется важной, так как определяет не только длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансерного наблюдения, но и является прогностическим критерием для стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Проведена оценка новых критериев активности и клинического излечения туберкулеза у детей и подростков. Показано, что проба Манту не может являться критерием активности туберкулезного процесса. Напротив, результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани, а значит, проба с АТР является критерием активности микробной популяции микобактерий туберкулеза в организме человека.

Ключевые слова: туберкулез, дети, эффективность лечения, аллерген туберкулезный рекомбинантный, иммунодиагностика, диаскинтест

Для цитирования: Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Рейхардт В. В., Ждакаев М. С., Кудлай Д. А. Критерии эффективности лечения туберкулеза у детей в современных условиях // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 69-74. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74

CRITERIA OF TUBERCULOSIS TREATMENT EFFICIENCY IN CHILDREN UNDER CURRENT CONDITIONS

N. A. BARMINA¹, L. A. BARYSHNIKOVA², V. V. REYKHARDT¹, M. S. ZHDAKAEV¹, D. A. KUDLAY³

¹Clinical Phthisiopulmonology Medical Center, Perm, Russia

²N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia

³Professional Development Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The main objective of a phthisiologist following up and treating children and adolescents with local forms of tuberculosis is to achieve complete clinical cure with minimal remaining post-tuberculosis changes. Evaluation of treatment progress is important since it defines not only the duration of chemotherapy and follow-up but it also serves a prognostic criterion of stable clinical cure and prevention of relapse in the future. New criteria for evaluation of tuberculosis activity and clinical cure in children and adolescents were assessed. It was proved that Mantoux test could not be the criterion of the disease activity. While results of the test with tuberculous recombinant allergen (TRA) performed at the moment of clinical cure did not depend on the volume and severity of changes and allowed assessing the activity of the disease with any intensity of specific changes in chest lymph nodes and lung tissue, and TRA test served as a criterion of activity of mycobacterial population in the host.

Key words: tuberculosis, children, treatment efficacy, tuberculous recombinant allergen, immune diagnostics, diaskintest

For citations: Barmina N. A., Baryshnikova L. A., Reykhardt V. V., Zhdakayev M. S., Kudlay D. A. Criteria of tuberculosis treatment efficiency in children under current conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 69-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-69-74

Одной из основных проблем фтизиатрии детского возраста до настоящего времени остается преимущественная диагностика туберкулеза по комплексу клинико-рентгенологических данных. По данным литературы, наиболее специфический признак заболевания – бактериовыделение – наблюдается у детей всего в 5-7% случаев, очаг поражения локализуется во внутригрудных лимфатических узлах [1, 7]. В связи с этим постоянный поиск новых методов диагностики и анализ их эффективности сохраняют актуальность. Оценка динамики туберкулеза на фоне противотуберкулезного лечения также представляется важной, так как определяет не только длительность необходимого курса противотуберкулезной химиотерапии и диспансер-

ного наблюдения, но и является прогностическим критерием стойкого клинического излечения и отсутствия рецидива заболевания в дальнейшем. Доказано, что у большинства больных, перенесших туберкулез, сохраняется состояние сенсibilизации, т. е. имеет место стойкое изменение иммунологической реактивности организма, проявляющееся в специфической гиперчувствительности замедленного типа [1, 8]. Полноценное клиническое излечение туберкулеза у детей с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями и восстановлением нарушенных функций является основной целью работы врача-фтизиатра в процессе диспансерного наблюдения пациентов с локальными формами туберкулеза [1, 5, 8]. Лече-

ние ребенка, больного туберкулезом, представляет собой сложный длительный комплексный процесс, основными принципами которого являются своевременность и качественность этиотропной терапии, преемственность между всеми этапами лечения и диспансерного наблюдения, соблюдение всего комплекса необходимых лечебных мероприятий [1, 9]. Перечень диагностических методов, позволяющих оценить эффективность лечения туберкулеза у детей, также невелик. Основными критериями эффективности проведенных мероприятий являются клинико-рентгенологические данные и результаты иммунологических проб в динамике [2, 4, 5].

Низкая специфичность пробы Манту (ПМ) в условиях массовой вакцинации детей снижает ее эффективность. Открытие антигенов, специфичных для *M. tuberculosis*, привело к разработке тестов *in vitro*, основанных на продукции гамма-интерферона (ИНФ- γ) в ответ на стимуляцию этими антигенами (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Тесты показали почти 100%-ную специфичность, но более низкую чувствительность – около 80% [9, 13, 14, 15].

Результаты применения тестов IGRA в детской популяции являются неоднозначными из-за того, что подтверждение или исключение локальной формы туберкулеза у детей является трудной задачей [11]. По данным В. Kampmann et al. [12], показатели чувствительности при активном туберкулезе у детей составляли от 58 до 80%. В небольших наблюдениях показана динамика проб в процессе химиотерапии – их реверсия [10].

В России использование кожного теста со специфичными для *M. tuberculosis* белками (аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – препарат диаскинтест) показало высокую чувствительность у детей, больных туберкулезом, – более 96% [3]. Изменение реакции на кожную пробу с АТР в процессе лечения и последующего наблюдения также отмечено [6].

Таким образом, изучение результатов имеющихся на сегодня иммунологических тестов в сравнении для поиска новых критериев эффективности лечебных мероприятий при туберкулезе у детей является актуальным.

Цель исследования: определение новых критериев наличия активности туберкулеза и его клинического излечения у детей и подростков.

Материалы и методы

Ретроспективно изучены амбулаторные карты больных туберкулезом (ф. № 081/у) 99 детей – жителей Пермского края. Возраст пациентов составил от 0 до 14 лет. Дети наблюдались врачом-фтизиатром в I группе диспансерного учета (ГДУ) по поводу впервые выявленного активного туберкулеза в 2012–2015 гг. Все были госпитализированы для проведения дополнительных методов обследо-

вания и лечения в детские специализированные стационарные отделения. Комплекс диагностических мероприятий включал общеклиническое обследование (сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови с исследованием показателей функции печени, белкового и углеводного обмена), методы лучевой диагностики (обзорная рентгенография, компьютерная томография органов грудной клетки), микробиологические исследования (анализы мокроты и промывных вод бронхов на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом бактериоскопии и посева), иммунодиагностику (ПМ и проба с АТР). После установления диагноза всем детям проведен основной курс противотуберкулезной химиотерапии в соответствии с установленными требованиями. У всех пациентов достигнуто клиническое излечение туберкулеза и продолжено наблюдение врачом-фтизиатром в ПИБ ГДУ. В зависимости от объема остаточных посттуберкулезных изменений, зарегистрированных при переводе детей в ПИБ ГДУ, пациенты распределены в 3 группы исследования. Группа 1 – 57/99 (57,6%) детей, у которых в процессе лечения достигнуто полное рассасывание специфических изменений или сформировался незначительный фиброз. Группа 2 – 27/99 (27,3%) детей с умеренно выраженными остаточными изменениями. Группа 3 – 15/99 (15,2%) детей с большими остаточными изменениями. Единичные (до 3) мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах 2 сегментов) расценивали как умеренно выраженные остаточные изменения. Все другие остаточные изменения считали большими. Среди 99 детей девочек было 37 (37,3%), мальчиков – 62 (62,7%). Неорганизованных дошкольников – 41 (41,4%) человек, организованных дошкольников – 33 (33,3%), школьников – 25 (25,3%).

У 66/99 (66,7%) детей установлено наличие контакта с больным туберкулезом взрослым. В том числе у 57/99 (57,5%) детей контакт был семейный и у 9 (9,1%) – бытовой. У 7 (7,1%) детей семейный контакт представлял собой одновременно несколько источников заражения (двойной, тройной). Проживали в очагах туберкулеза, сформированных больными с ВИЧ-позитивным статусом, 4 (4,0%) ребенка. В 6 (6,1%) случаях в очаге имела место смерть больного туберкулезом взрослого. Вакцинированы против туберкулеза 88/99 (88,8%) заболевших детей, ревакцинированы в 7 лет 4 (4%) ребенка. Туберкулез выявлен активно у 84 (84,8%) детей, при этом 33 (33,3%) – обследованы по контакту, остальные 15 (15,1%) – выявлены при обращении за медицинской помощью. При постановке на диспансерный учет средний размер пробы с АТР составил $13,23 \pm 3,48$ мм, ПМ – $14,05 \pm 2,59$ мм.

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft

Office Excel 2007. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При выявлении заболевания в группе 1 у 19 (33,3%) детей установлен первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в фазе инфильтрации, у одного (1,7%) – в фазе уплотнения. У 20 (35,1%) – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе инфильтрации, у 10 (17,5%) – в фазе уплотнения, очаговый туберкулез выявлен у одного (1,7%) ребенка, туберкулезный плеврит – у 6 (10,5%) детей. Осложнения заболевания в виде бронхолегочного поражения и отсевов имели место у 6 (14,6%) детей. У 4 (9,8%) пациентов туберкулез сопровождался бактериовыделением с наличием у одного ребенка множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя, во втором – устойчивости МБТ к этионамиду. Результат ПМ у 2/57 (3,5%) детей был сомнительным, у остальных 55/57 (96,5%) – положительным, в том числе у 14 (24,5%) детей – гиперергическим. Средний размер ПМ в группе составил $14,45 \pm 2,93$ мм. Результат пробы с АТР у одного (1,7%) ребенка 12 лет с туберкулезным плевритом был отрицательным, при этом ПМ была сомнительной в виде гиперемии 9 мм. Еще у одного (1,7%) ребенка проба с АТР была сомнительной, у остальных 55 (96,6%) – положительной, в том числе у 24 (42,1%) детей – гиперергической. Средний размер папулы пробы с АТР в группе составил $12,24 \pm 3,19$ мм (табл.).

В группе 2 ПТК в фазе инфильтрации выявлен у 5/27 (18,5%) детей, в фазе уплотнения – у 2 (7,4%),

ТВГЛУ в фазе инфильтрации – у 15 (55,6%), в фазе уплотнения – у одного (3,7%) ребенка, инфильтративный туберкулез – у 2 (7,4%) детей, туберкулезный плеврит – у 2 (7,4%) детей. У 8/27 (47,0%) детей наблюдалось осложненное течение заболевания. Бактериовыделение зарегистрировано у 3/27 (11,1%) детей, в том числе у 2 – с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Один ребенок с осложненным течением туберкулеза был не привит БЦЖ по причине ВИЧ-инфекции у матери.

Результат ПМ у всех детей положительный (100%), в том числе в 14/27 случаях – гиперергическая реакция (51,8%), средний размер в группе составил $14,63 \pm 2,60$ мм. Проба с АТР также у всех детей была положительной (100%), в том числе у 11 (43,4%) – гиперергической, средний размер папулы пробы с АТР в группе составил $13,69 \pm 4,17$ мм.

В группе 3 ПТК в фазе инфильтрации установлен у 5 (33,3%) пациентов, ТВГЛУ в фазе инфильтрации – у 5 (33,3%) детей, инфильтративный туберкулез – у 5 (33,3%) детей. Осложненное течение заболевания имело место у 3 (20%) пациентов. При постановке на диспансерный учет у пациентов группы 3 случаев туберкулеза в фазе уплотнения не наблюдалось. Результат ПМ был положительным у всех детей (100%), у 5 (33,3%) – гиперергическим. Средний размер ПМ составил $13,08 \pm 2,26$ мм. Результат пробы с АТР также у всех (100%) был положительным, в том числе в 7 (46,7%) случаях – гиперергическим. Средний размер пробы с АТР составил $14,89 \pm 2,89$ мм.

Лечение в условиях стационара продолжалась в среднем $176,72 \pm 89,03$ дня. Для продолжения лече-

Таблица. Характеристика кожных проб у детей, больных туберкулезом, в процессе диспансерного наблюдения

Table. Parameters of skin tests in children ill with tuberculosis during dispensary follow-up

Период	Иммунологические пробы	Группы больных (n = 99)		
		группа 1 (n = 57)	группа 2 (n = 27)	группа 3 (n = 15)
При взятии на ДУ	Проба Манту: средний размер, мм	$14,45 \pm 2,93$	$14,63 \pm 2,60$	$13,08 \pm 2,26$
	Результат, абс./%			
	- отрицательная	-	-	-
	- сомнительная	2 (3,5)	-	-
	- положительная	55 (96,5)	27 (100)	15 (100)
	- гиперергическая	14 (24,5)	14 (51,8)	5 (33,3)
При переводе в IIIБ ГДУ	Проба с АТР: средний размер, мм	$12,24 \pm 3,19$	$13,69 \pm 4,17$	$14,89 \pm 2,89$
	Результат, абс./%			
	- отрицательная	1 (1,7)	-	-
	- сомнительная	1 (1,7)	-	-
	- положительная	55 (96,6)	27 (100)	15 (100)
	- гиперергическая	24 (42,1)	12 (43,4)	7 (46,7)
При переводе в IIIБ ГДУ	Проба Манту: средний размер, мм	$10,92 \pm 2,92$ ($p = 0,0001$)	$11,38 \pm 2,28$ ($p = 0,0001$)	$12,52 \pm 2,81$ ($p = 0,068$)
	Результат, абс./%			
	- отрицательная	1 (1,7)	-	-
	- сомнительная	4 (7)	2 (7,4)	-
	- положительная	52 (91,3)	25 (92,6)	15 (100)
	- гиперергическая	7 (12,2)	6 (22,2)	3 (20)
При переводе в IIIБ ГДУ	Проба с АТР: средний размер, мм	$9,47 \pm 2,99$ ($p = 0,002$)	$9,54 \pm 3,27$ ($p = 0,001$)	$9,78 \pm 2,48$ ($p = 0,029$)
	Результат, абс./%			
	- отрицательная	1 (1,7)	2 (7,4)	1 (6,7)
	- сомнительная	9 (15,7)	1 (3,7)	1 (6,7)
	- положительная	47 (82,4)	25 (92,5)	13 (86,6)
	- гиперергическая	5 (8,7)	3 (12)	2 (13,3)

ния 60/99 (60,6%) детей были направлены в детские противотуберкулезные санатории, где находились $146,16 \pm 65,46$ дня. В остальных случаях (39 детей) лечение было продолжено в амбулаторных условиях. Это были дети либо младшего возраста, либо их родители отказались от направления в санатории. В среднем основной курс противотуберкулезной химиотерапии составил $391,18 \pm 105,44$ дня. В дальнейшем в процессе диспансерного наблюдения и проведения динамического обследования в установленном порядке при условии стабилизации клинико-рентгенологической картины и отсутствии бактериовыделения дети переводились в ПИБ ГДУ с клиническим излечением заболевания. К моменту клинического излечения средний размер ПМ составил $12,52 \pm 2,81$ мм, пробы с АТР – $9,34 \pm 3,31$ мм.

В каждой группе изучены результаты ПМ и пробы с АТР, выраженность остаточных посттуберкулезных изменений при переводе пациентов в ПИБ ГДУ.

В группе 1 у одного ребенка положительный результат пробы с АТР изменился на отрицательный. У 5 детей пробы остались гиперергическими, но во всех случаях размер папулы не превышал 15 мм (при постановке на учет размеры гиперергических реакций превышали 20 мм). У 9 (15,7%) детей проба с АТР стала сомнительной. ПМ стала отрицательной у одного ребенка, у 4 (7,0%) – сомнительной и осталась гиперергической у 7 (12,2%) детей. Отмечено достоверное уменьшение среднего размера как пробы с АТР (до $9,47 \pm 2,99$ мм), так и ПМ (до $10,92 \pm 2,92$ мм). На момент перевода в ПИБ ГДУ рентгенологически у 6 (10,5%) детей зарегистрировано полное рассасывание специфических изменений, в остальных случаях сформировались незначительные остаточные изменения. При ТВГЛУ и ПТК наблюдались единичные мелкие кальцинаты во ВГЛУ и легких и ограниченный пневмофиброз. Излечение туберкулезного плеврита сопровождалось наличием незначительных костно-диафрагмальных наложений.

В группе 2 у 2 (7,4%) наблюдалась конверсия положительных результатов проб с АТР в отрицательные, у одного ребенка (3,7%) гиперергического – в сомнительный. Гиперергическими пробы сохранялись у 3 (12,0%) детей. Результат ПМ стал сомнительным у 2 (7,4%) детей, сохранился гиперергическим в 6 (22,2%) случаях. Так же как и в группе 1, отмечено достоверное уменьшение среднего размера ПМ ($11,38 \pm 2,28$ мм) и пробы с АТР ($9,54 \pm 3,27$). Рентгенологически при достижении клинического излечения определялись крупные единичные кальцинаты во ВГЛУ и легких, пневмофиброз, прикорневой фиброз и умеренно выраженные плевральные наложения.

В группе 3 на момент клинического излечения гиперергический результат пробы с АТР у одно-

го ребенка сменился на отрицательный и в одном случае – сомнительный. У 2 (13,3%) детей результат пробы с АТР сохранился гиперергическим. Отрицательных и сомнительных результатов ПМ в группе 3 не наблюдалось. Гиперергическими ПМ оставались у 3 (20,0%) детей. Если средний размер пробы с АТР в группе 3 существенно уменьшился, составив $9,78 \pm 2,48$ мм, то результат ПМ не изменился ($12,52 \pm 2,81$ мм). Рентгенологически сформировались большие остаточные изменения в виде многочисленных и/или массивных кальцинатов во ВГЛУ и легких, множественных интенсивных очагов и прикорневого фиброза, выраженных плевральных наложений.

Таким образом, во всех группах на момент клинического излечения результаты обеих проб в подавляющем большинстве сохранялись положительными. При этом частота гиперергических результатов ПМ и средний размер папулы существенно уменьшились только в группах 1 и 2. В группе 3, куда включены дети с большими остаточными изменениями, частота гиперергических реакций и средний размер папулы достоверно уменьшились только по данным пробы с АТР и сохранились на прежнем уровне при ПМ.

Приходим к заключению, что наличие в организме ребенка больших остаточных посттуберкулезных изменений способствует сохранению чувствительности к туберкулину на исходном уровне. Напротив, результаты пробы с АТР на момент клинического излечения туберкулеза не зависят от объема и степени выраженности остаточных изменений и позволяют оценивать активность заболевания при любой выраженности специфических изменений во ВГЛУ и легочной ткани. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить тем, что проба с АТР является критерием активности микробной популяции МБТ в организме человека.

Выводы

1. У детей с туберкулезом органов дыхания средние показатели пробы с АТР достоверно уменьшаются к моменту клинического излечения (по сравнению с таковыми при выявлении) независимо от выраженности остаточных изменений.
2. Средние показатели достоверно уменьшаются к моменту клинического излечения (по сравнению с таковыми при выявлении) только при незначительных и умеренно выраженных остаточных изменениях. При выраженных остаточных изменениях достоверных различий нет.
3. Проба с АТР может быть дополнительным критерием активности заболевания и эффективности проводимых лечебных мероприятий при переводе детей в ПИБ ГДУ независимо от степени выраженности остаточных посттуберкулезных изменений.

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. Туберкулез у детей и подростков: Уч. пособие. – М., 2007. – 269 с.
2. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. – 2015. – № 4. – С. 30-35.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – Т. 4. – С. 4-6.
4. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации. М., 2016. – <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=358#/text 9>
5. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Литвинова И. А., Панина Т. А. Характеристика туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков с формированием больших остаточных изменений // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 151.
6. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (Диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
7. Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации. – М., 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=359#/text>
8. Хоменко А. Г. Туберкулез // Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицина, 1996. – 493 с.
9. Arend S., Thijssen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 6. – P. 618-627.
10. Chiappini E., Fossi F., Bonsignori F. et al. Utility of interferon-γ release assay results to monitor anti-tubercular treatment in adults and children // Clin. Ther. – 2012. – Vol. 34. – P. 1041-1048.
11. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.
12. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon- release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1371-1379.
13. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
14. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
15. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177-184.

REFERENCES

1. Aksenova V.A. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Uchebnoye posobiye*. [Tuberculosis in children and adolescents. Manual]. Moscow, 2007, 269 p.
2. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
3. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, vol. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
4. *Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Latent tuberculous infection (LTI) in children. Clinical recommendations]. Moscow, 2016, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=358#/text 9>
5. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Litvinova I.A., Panina T.A. Characteristics of pulmonary tuberculosis in children of the elder age and adolescents with formation of significant residual changes *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 151. (In Russ.)
6. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
7. *Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii*. [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations]. Moscow, 2016, <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=359#/text>
8. Khomenko A.G. *Tuberkulyoz. Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam*. [Tuberculosis. Guidelines on internal diseases]. Moscow, Meditsina Publ., 1996, 493 p.
9. Arend S., Thijssen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 6, pp. 618-627.
10. Chiappini E., Fossi F., Bonsignori F. et al. Utility of interferon-γ release assay results to monitor anti-tubercular treatment in adults and children. *Clin. Ther.*, 2012, vol. 34, pp. 1041-1048.
11. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 616-620.
12. Kampmann B., Whittaker E., Williams A. et al. Interferon- release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 1371-1379.
13. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to Mycobacterium tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
14. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
15. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, no. 3, pp. 177-184.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ ПК «КФМЦ»,
614990, г. Пермь, шоссе Космонавтов, д. 160.

Бармина Наталья Александровна

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел./факс: 8 (342) 233-01-82.
E-mail: barminana333@mail.ru

Ждакаев Михаил Сергеевич

кандидат медицинских наук, главный врач.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Барышникова Лада Анатольевна

ГБУЗ «СОКПТД»,
доктор медицинских наук,
заместитель главного врача по лечебной работе.
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.
Тел.: 8 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovalada@gmail.com

Рейхардт Валерий Владимирович

главный внештатный специалист-фтизиатр
Министерства здравоохранения Пермского края.
Тел./факс: 8 (342) 233-01-82.
E-mail: permftizio@yandex.ru,

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации»
ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики
и маркетинга в здравоохранении.
123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 15, корп. 1.
Тел.: 8 (499) 196-07-47.
E-mail: d62@lenta.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Clinical Phthisiopulmonology Medical Center,
160, Kosmonavtov Highway, Perm, 614990

Natalya A. Barmina

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor in Reporting and Statistics.
Phone/Fax: +7 (342) 233-01-82.
E-mail: barminana333@mail.ru

Mikhail S. Zhdakaev

Candidate of Medical Sciences, Head Doctor.
E-mail: permtubdisp@yandex.ru

Lada A. Baryshnikova

Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor in Therapy.
154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068
Phone: +7 (846) 975-29-25.
E-mail: barishnikovalada@gmail.com

Valery V. Reykhardt

Chief TB Expert o
f the Perm Regional Ministry of Health.
Phone/Fax: +7 (342) 233-01-82.
E-mail: permftizio@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay

Professional Development Institute by the Russian Federal
Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Healthcare Economy and Marketing Department.
15, Build.1, Gamaleya St., Moscow, 123098
Phone: +7 (499) 196-07-47.
E-mail: d62@lenta.ru

Поступила 13.07.2017

Submitted as of 13.07.2017



Общество с ограниченной ответственностью
"Медикал лизинг-консалтинг"



(495) 232 01 40

многоканальный



компания предлагает широкий спектр
противотуберкулезных препаратов
высокой степени очистки

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

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



medcon.ru



ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НАСТОРОЖЕННОСТИ (INDEX SUSPICION) В ОТНОШЕНИИ МОЧЕПОЛОВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У СПЕЦИАЛИСТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

С. Ю. ШЕВЧЕНКО^{1,2}, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ^{1,2}, Е. В. БРИЖАТЮК¹, В. Т. ХОМЯКОВ¹, Д. П. ХОЛТОБИН¹

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Мочеполовой туберкулез (МПТ) характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномичных симптомов. В связи с широким применением в общей практике антимикробных препаратов (фторхинолоны, амикацин, рифампицин) возможность верификации диагноза патоморфологически и бактериологически резко снижена. Настороженность врача (index suspicion) и определенный минимум знаний в отношении МПТ выходят в ранней диагностике на первый план.

Материал и методы. С целью определения уровня знаний врачами разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) особенностей клинической картины и ранней диагностики МПТ, уровня их настороженности в отношении этого заболевания проведено тестирование 265 специалистов. Для определения предпочтений специалистов в выборе эмпирической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы проанализированы результаты анкетирования врачей урологов, гинекологов и фтизиатров лечебных учреждений Новосибирской области и г. Новосибирска (1-я группа – 103 человека), а также интернов, ординаторов ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России (2-я группа – 298 человек).

Результаты. Существенной разницы между уровнем знаний особенностей МПТ у специалистов не выявлено: урологи, гинекологи и терапевты дали правильные ответы в 59,2-63,7% случаев; закономерно лучшую подготовку по этому вопросу продемонстрировали фтизиатры, которые верно ответили в 77,2% случаев. Выбор антимикробных препаратов в качестве эмпирической терапии острого и хронического цистита в трети случаев не был оптимальным в точки зрения резистентности возбудителя и ингибирующего действия на *M. tuberculosis*.

Вывод. Результаты исследования показали, что уровень знаний по МПТ у специалистов общей лечебной сети (урологи, гинекологи, терапевты) недостаточен. Высокая доля группы антибактериальных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием, которые были указаны как препараты для эмпирической терапии мочевого инфекции, отражает серьезную проблему недооценки значимости мочеполового туберкулеза среди специалистов.

Ключевые слова: туберкулез, внелегочный туберкулез, уровень настороженности, (index suspicion), инфекция мочевыводящих путей, эмпирическая терапия, ранняя диагностика

Для цитирования: Шевченко С. Ю., Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Хомяков В. Т., Холтобин Д. П. Определение уровня настороженности (index suspicion) в отношении мочеполового туберкулеза у специалистов различного профиля // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 76-81. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-76-81

DEFINING THE INDEX OF SUSPICION OF UROGENITAL TUBERCULOSIS IN DOCTORS SPECIALIZING IN VARIOUS FIELDS

S. YU. SHEVCHENKO^{1,2}, E. V. KULCHAVENYA^{1,2}, E. V. BRIZHATYUK¹, V. T. KHOMYAKOV¹, D. P. KHOLTOBIN¹

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Polymorphism of clinical manifestations and absence of pathognomic symptoms are typical of urogenital tuberculosis. Since anti-microbial agents are widely used (fluoroquinolones, amikacin, rifampicin), it is more difficult to verify the diagnosis by pathomorphologic and bacteriological methods. The index of suspicion and certain required minimum level of knowledge on urogenital tuberculosis are crucial for its early diagnostics.

Materials and methods. In order to assess the level of knowledge in doctors specializing in different fields (urologists, gynecologists, general practitioners, phthisiologists) about specific symptoms and early diagnostics of urogenital tuberculosis and to evaluate the level of their awareness of this disease, 265 specialists had a test in the form of a questionnaire. To define preferences of specialists when choosing specific therapy of infectious inflammatory disorders of the urogenital system, the answers to the questionnaire given by 2 groups of doctors were analyzed, Group 1 (103 persons) included urologists, gynecologists and phthisiologists from medical units of Novosibirsk Region and city of Novosibirsk, Group 2 (298 persons) included interns and residents of Novosibirsk State Medical University by the Russian Ministry of Health.

Results. There was no significant difference between the level of knowledge about urogenital tuberculosis among the specialists: urologists, gynecologists, and general practitioners gave the right answers in 59.2-63.7% of cases; phthisiologists had a better level of knowledge and 77.2% of their answers was right. In every third case, the choice of anti-microbial agents for empiric therapy of acute and chronic cystitis was not the best option regarding the drug resistance and inhibiting action against *M. tuberculosis*.

Conclusion: The results of the questionnaire survey showed the low level of knowledge about urogenital tuberculosis among the specialists of general medical services (urologists, gynecologists, general practitioners). The high number of antibacterial agents with tuberculostatic action which were mentioned as drugs for the empiric treatment of urogenital disorders reflects the fact that importance of urogenital tuberculosis is underestimated by the specialists.

Key words: tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, index of suspicion, infections of urogenital tract, empiric treatment, early diagnostics

For citations: Shevchenko S.Yu., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T., Kholtochin D.P. Defining the index of suspicion of urogenital tuberculosis in doctors specializing in various fields. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 76-81. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-76-81

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в целом тщательно анализируется в регионах и экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), однако эпидемиологические показатели по внелегочному (ВЛТ) и, в частности, мочеполовому туберкулезу (МПТ) остаются алогично парадоксальными, что объясняется как сложностью диагностики и нехваткой специалистов, так и различием основных понятий и классификаций [4]. Неоптимальная эмпирическая терапия, проводимая больным циститом и/или пиелонефритом, делает невозможным патоморфологическую верификацию МПТ, а также резко снижает эффективность бактериологических методов выделения возбудителя туберкулеза [1, 4].

Верификация диагноза сложна, поскольку при МПТ, как правило, бактериовыделение скудно, непостоянно, патоморфологическая картина изменчива [4, 6, 13, 14]. Информативность полимеразной цепной реакции при внелегочных локализациях туберкулеза недостаточна. Асимптомная бактериурия также может препятствовать идентификации *M. tuberculosis* (МБТ) [1, 6, 11].

Отсутствие скрининга и надежных методов ранней диагностики МПТ приводит к позднему выявлению и увеличивает частоту запущенных и осложненных случаев [4, 8, 12, 14]. Описаны осложнения в виде: множественных периуретральных абсцессов с фистулами, множественных туберкулезных абсцессов в пересаженной почке, головном мозге, забрюшинном пространстве и семенных пузырьках [8, 14, 15], уретроскrotальной фистулы [9]. Во Франции с 1963 по 1973 г. диагностировано 52 случая МПТ, причем у 4 человек заболевание выявили в столь запущенной форме, что они умерли вскоре после диагностики. Подверглись органонуносящим операциям 24 пациента [9]. В результате поздней диагностики среди впервые выявленных больных МПТ частота нуждающихся в операции достигает 30-80%, при этом наиболее частым оперативным вмешательством является нефрэктомия (50-80%) [2].

У больных МПТ в 75% случаев имеются рентгенологические признаки перенесенного ранее туберкулеза, у 88% – обнаружена положительная реакция на пробу Манту, у 63% – патологические изменения на урограммах, у 16-44% – визуализируются обызвествления в области проекции почек [7]. В некоторых странах старый классический симптом МПТ – стерильная пиурия – еще работает [14], в других, за счет высокой распространенности сопутствующего пиелонефрита, уже нет [3].

Провели стандартное гистологическое исследование аутопсийного материала 262 умерших от генерализованного туберкулеза, у 66% – присутствовало поражение органов мочеполовой системы, в 40% – милиарное тотальное обсеменение паренхимы одной почки, в 12% – папиллит, кавернозный нефротуберкулез обнаружен у 1% [2].

МПТ характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием патогномоничных симптомов. В связи с широким применением в общей практике антимикробных препаратов (фторхинолоны, амикацин, рифампицин) возможность верификации диагноза патоморфологически и бактериологически резко снижена. Одна из наиболее частых масок МПТ – инфекция мочевой системы (ИМС). Соответственно, выбор стартовой антимикробной терапии при ИМС крайне важен и характеризует уровень знаний врача, а также настороженность (*index suspicion*) в отношении МПТ. *Index suspicion* – показатель, отражающий уровень знаний врача по туберкулезу и его настороженность в отношении этого заболевания. Термин широко используется в международной литературе [7, 8, 11]. Настороженность врача (*index suspicion*) и определенный минимум знаний в отношении МПТ выходят в ранней диагностике на первый план.

Цель: определение уровня знаний врачей разных специальностей (урологи, гинекологи, терапевты, фтизиатры) особенностей клинических проявлений МПТ и его ранней диагностики.

Материал и методы

Уровень настороженности врачей в отношении МПТ установлен при выполнении проспективного популяционного исследования в 2014-2016 гг. В анкетировании приняли участие 265 человек. Среди них 251 врач опрошен очно. Это специалисты, проходившие тематическое усовершенствование на кафедре туберкулеза факультета постдипломного образования НГМУ; 14 врачей прошли заочное тестирование на сайте uoweb.ru по специально разработанной программе.

Респонденты разделены на 5 групп: 1-я группа – врачи, участвовавшие в электронном голосовании (14 человек); 2-я группа – урологи (73 человека); 3-я группа – гинекологи (54 человека); 4-я группа – терапевты (42 человека); 5-я группа – фтизиатры (68 человек).

Выполнено также проспективное популяционное исследование по определению предпочтений врачей-специалистов в выборе эмпирической терапии ИМС. В анкетировании приняли участие урологи, гинекологи и фтизиатры лечебных учреждений Новосибирской области и г. Новосибирска, а также интерны, ординаторы ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России (всего 401 специалист).

Специалистам предлагали выбрать из перечня антимикробных препаратов, на его взгляд, оптимальные для эмпирической терапии инфекций мочевой системы (острый цистит, хронический цистит, пиелонефрит).

Респонденты разделены на 2 группы: А группа – 298 специалистов, имеющих недавно полученную и относительно небольшой опыт работы в практическом здравоохранении (интерны, ординаторы

ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России); Б группа – 103 практикующих врачей, работающих с урогенитальными инфекциями (урологи, гинекологи) и туберкулезом (фтизиатры).

Результаты исследования

Ни один специалист не дал правильные ответы на все вопросы анкеты. Только половина всех участников (50,6%) указали, что туберкулез является ведущей причиной смерти от инфекционных болезней. Следует отметить, что ВОЗ только с 2015 г. стала указывать ВИЧ-инфекцию как основную причину смерти от инфекционных заболеваний среди взрослых [10], что, неверно, ибо синдром приобретенного иммунодефицита только создает предпосылки для развития других инфекционных заболеваний, а сам по себе смертельным не является. Поскольку исследование начали ранее, когда ВОЗ постулировала именно туберкулез как основное смертельное заболевание, то анкета не менялась, чтобы получить унифицированные данные. Особенности сбора мочи для лучшей идентификации возбудителя знали суммарно 27,1% (68) участников. При этом максимальное количество верных ответов дали врачи-фтизиатры, проходившие тестирование на сайте, – 35,7 и 33,8% соответственно, минимально – гинекологи (16,7%).

Представление о латентном микробизме имели 15 (20,5%) урологов и 11 (20,4%) гинекологов, 36,8% фтизиатров затруднились с определением этого явления. Только 166 (66,1%) врачей из 251 верно указали, что изолированного туберкулеза мочевого пузыря не существует.

Сложными оказались вопросы по клиническому проявлению и лабораторным признакам МПТ. Практически все группы анкетированных затруднились с определением исходов туберкулеза почек (43,8% правильных ответов) и критериев его излечения (50,6% правильных ответов).

Существенной разницы в уровне знаний между первыми четырьмя группами не выявлено: врачи, участвующие в электронном анкетировании, урологи, гинекологи и терапевты дали правильные ответы в 59,2-63,7% случаев. Закономерно лучшую подготовку по этому вопросу продемонстрировали фтизиатры, которые верно ответили в 77,2% случаев ($\chi^2 > 58,0, p < 0,0001$) (рис. 1).

Во второй части исследования – определение эмпирической терапии ИМС, самой распространенной группой антимикробных препаратов, которые указывали в группе А в качестве эмпирического лечения, стали нитрофураны ($n = 47$; 29,7%), затем фторхинолоны ($n = 42$; 26,6%), далее фосфомицин ($n = 27$; 17,1%) и цефалоспорины ($n = 20$; 12,7%). Растительные уросептики были указаны в 5,7% случаев (рис. 2). В группе Б распределение препаратов было иное: первое место заняли растительные уросептики ($n = 116$; 22,5%), фторхинолоны ($n = 116$;

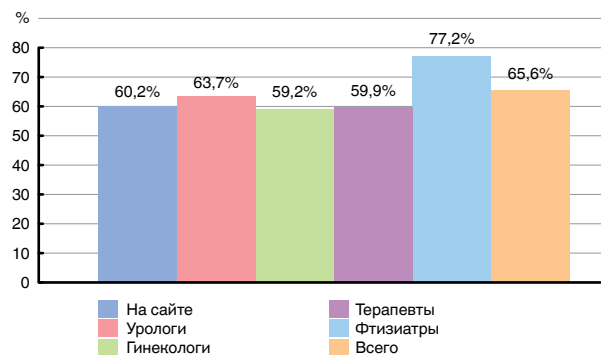


Рис. 1. Число правильных ответов на вопросы теста

Fig. 1. The number of right answers to the test

22,4%), затем фосфомицин (17,6%) и нитрофураны (15,7%) соответственно (рис. 3).

Таким образом, в группах А и Б фторхинолоны занимали лидирующие позиции.

Второй вопрос предлагал определить оптимальные антимикробные препараты для эмпирической терапии больных хроническим циститом.

Специалисты группы Б (врачи) указали антибиотики цефалоспоринового ряда ($n = 19$; 21,6%), фосфомицин ($n = 19$; 21,6%), нитрофураны ($n = 14$;

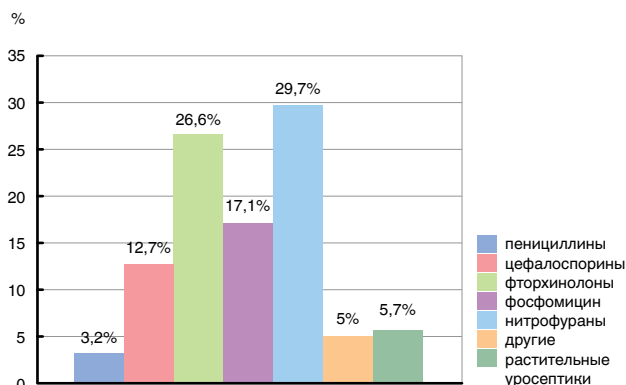


Рис. 2. Эмпирическая терапия острого цистита ($n = 158$), группа А

Fig. 2. Empiric therapy of acute cystitis ($n = 158$), Group A

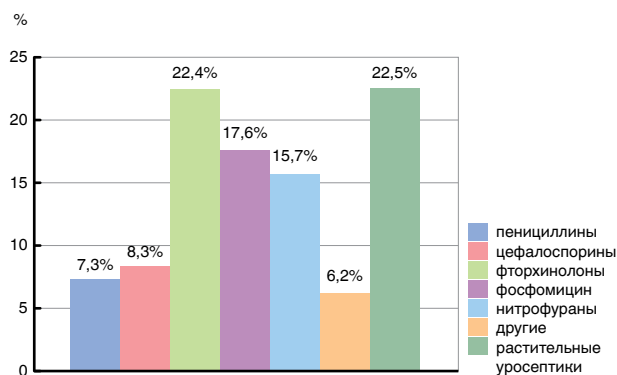


Рис. 3. Эмпирическая терапия острого цистита ($n = 517$), группа Б

Fig. 3. Empiric therapy of acute cystitis ($n = 517$), Group B

15,9%), однако фторхинолоны по-прежнему были популярны – до 13,6% назначений (12) (рис. 4).

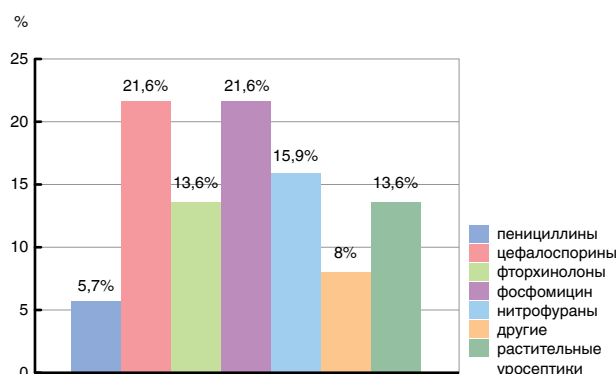


Рис. 4. Эмпирическая терапия хронического цистита ($n = 88$), группа Б

Fig. 4. Empiric therapy of chronic cystitis ($n = 88$), Group B

У молодых специалистов группы А фторхинолоны вновь стали самыми назначаемыми препаратами ($n = 88$; 20,7%). Второе место заняли препараты нитрофуранового ряда ($n = 55$; 12,9%), затем цефалоспорины ($n = 49$; 11,5%). Каждый третий молодой специалист ($n = 146$; 34,4%) предпочел в качестве эмпирического лечения больных хроническим циститом фитотерапию. Результаты демонстрирует рис. 5.

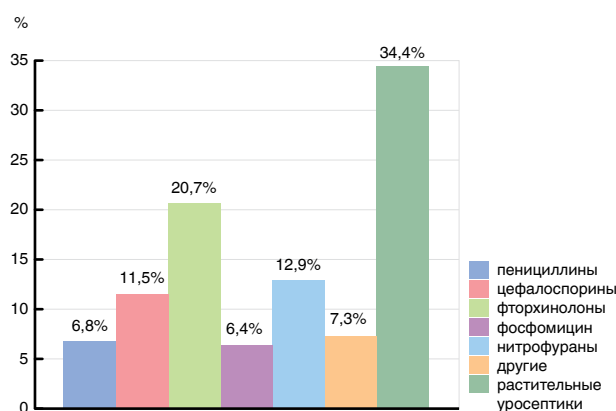


Рис. 5. Эмпирическая терапия хронического цистита ($n = 425$), группа А

Fig. 5. Empiric therapy of chronic cystitis ($n = 425$), Group A

Самыми часто назначаемыми антимикробными препаратами при эмпирической терапии больных пиелонефритом среди врачей (группа Б) стали цефалоспорины ($n = 62$; 59,6%), затем с одинаковой частотой были названы антибиотики пенициллинового ряда и фторхинолоны ($n = 16$; 15,4%) (рис. 6).

У ординаторов и интернов (группа А) распределение перечисленных препаратов было аналогично группе Б: цефалоспорины – 26,9%; фторхинолоны – 21,5%; пенициллины – 19,2%), а также широкое назначение препаратов растительного происхождения (рис. 7).

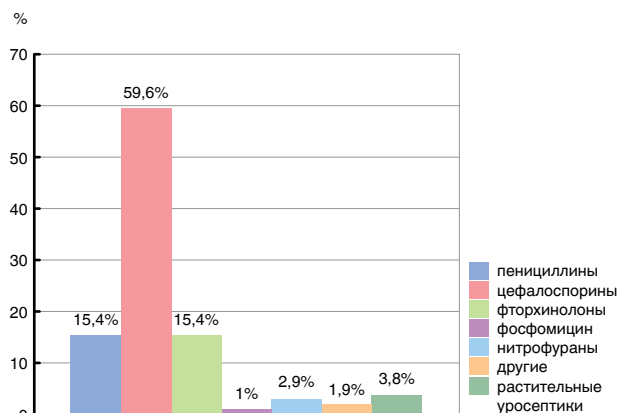


Рис. 6. Эмпирическая терапия пиелонефрита ($n = 104$), группа Б

Fig. 6. Empiric therapy of pyelonephritis ($n = 104$), Group B

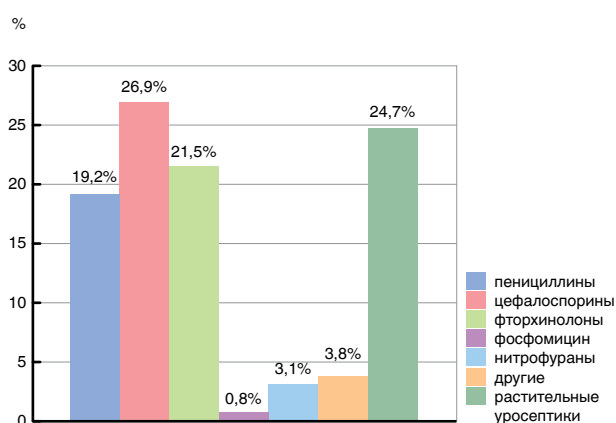


Рис. 7. Эмпирическая терапия пиелонефрита ($n = 130$), группа А

Fig. 7. Empiric therapy of pyelonephritis ($n = 130$), Group A

В 2007 г. XI съезд урологов России рекомендовал любое воспаление органов мочеполовой системы рассматривать как потенциально туберкулезное, избегать при назначении эмпирической терапии по поводу инфекций уrogenитального тракта антибиотиков, ингибирующих рост *M. tuberculosis* и маскирующих течение МПТ.

Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» [5] также недвусмысленно указывают, что при эмпирической терапии больных острым неосложненным бактериальным циститом терапией выбора является: фосфомицин трометамол, или фуразидина калиевая соль с магния карбонатом основным, или нитрофурантоин. В качестве альтернативной терапии допустимо применять в виде таблетированных форм: офлоксацин, или ципрофлоксацин, или левофлоксацин, или цефтибутен, или цефиксим.

Альтернативными препаратами являются те препараты, которые назначают при невозможности использовать препараты выбора. Рекоменду-

ется использовать для лечения острого неосложненного цистита препараты, применяемые только для лечения этого заболевания. Фторхинолоны не рекомендуются как препараты первого выбора [5].

Анализ анкет показал, что врачи, в том числе урологи, этой рекомендацией в половине случаев пренебрегают.

В рамках данного исследования специалистам группы Б, а именно 57 врачам-урологам, задано дополнительно два вопроса. На вопрос «считаете ли вы оправданной рекомендацию избегать при эмпирическом лечении ИМС препаратов, ингибирующих рост МБТ (фторхинолоны, амикацин)?» треть этих квалифицированных специалистов, к сожалению, ответили отрицательно.

На второй вопрос, подразумевающий объяснение причин отсутствия настороженности в отношении МПТ, «если вы считаете неоправданной рекомендацию избегать при эмпирическом лечении ИМС, препаратов, ингибирующих рост МБТ (фторхинолоны, амикацин), то по какой причине?» зарегистрировано 15 ответов, из них 6 (40%) респондентов

указали, что проблема МПТ преувеличена, а 9 (60%) специалистов были готовы пренебречь проблемой МПТ для достижения более быстрого эффекта в лечении ИМС.

Заключение

Уровень знаний по МПТ у специалистов общей лечебной сети (урологи, гинекологи, терапевты) недостаточен. Высокая частота антибактериальных препаратов, обладающих туберкулостатическим действием, указанная врачами как возможный вариант эмпирической терапии инфекции мочевой системы, отражает серьезную проблему среди специалистов по недооценке значимости МПТ.

Низкий уровень настороженности (index suspicion) в отношении МПТ и неоптимальная эмпирическая терапия инфекций мочевой системы приводят к позднему распознаванию МПТ и наступлению инвалидизирующих осложнений.

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. Алюховик О. И., Кульчавеня Е. В., Чередниченко А. Г. Некоторые факторы естественной устойчивости человека к туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 5. – С. 22-24.
2. Быхалов Л. С. Характер патоморфологических изменений в почках умерших лиц при коинфекции – ВИЧ-инфекция/туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 26-27.
3. Зубань О. Н., Левашев Ю. Н., Скорняков С. Н. Непхроуретерэктомия в лечении больных с туберкулезом почек // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 2. – С. 29-35.
4. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А., Мордык А. В. Альманах внелёгочного туберкулеза – Новосибирск: Сибпринт, 2015. – 247 с.: илл. ISBN 978-5-94301-579-3.
5. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». – М., 2015.
6. Bacci M. R., Namura J. J., Lera A. T. Complicated urinary infection and extrapulmonary tuberculosis // BMJ case reports. – 2012. – Vol. 2012. – P. bcr2012007553.
7. Chen H., Liu Y., Wu D. Diffuse calcification of the urinary system and miliary tuberculosis due to delayed diagnosis of genitourinary tuberculosis: A Case report // Iran. J. Public Health. – 2015. – Vol. 44. – № 2. – P. 276-278.
8. de Oliveira J. L., G. B.vda Silva Junior, Daher E. D. F. Tuberculosis-associated chronic kidney disease // Am. J. Tropical Med. Hygiene. – 2011. – Vol. 84, № 6. – P. 843-844.
9. Fillion A., Koutlidis N., Froissart A., Fantin B. Investigation and management of genito-urinary tuberculosis // La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne. – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 808-814.
10. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
11. Hwang H. P., Lee H. B., Kang K. P., Kim W., Park S. K., Lee S. Transition of overlooked sterile pyuria // Nephrology. – 2013. – Vol. 18, №. 11. – P. 744-745.
12. Minecan N., Andrei A., Segal A., Herovanu L. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed urogenital tuberculosis // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 1980. – Vol. 84, № 2. – P. 241-244.

REFERENCES

1. Alkhovik O.I., Kulchavenya E.V., Cherednichenko A.G. Certain factors of natural human resistance to tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 5, pp. 22-24. (In Russ.)
2. Bykhalov L.S. The character of pathologic and morphological changes in the kidneys of those died of HIV/TB co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 26-27. (In Russ.)
3. Zuban O.N., Levashev Yu.N., Skornjakov S.N. Nephroureterectomy in the treatment of renal tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
4. Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. *Almanakh vnelegochnogo tuberkuleza*. [Almanac of extrapulmonary tuberculosis]. Novosibirsk, Sibprint Publ., 2015, 247 p. ISBN 978-5-94301-579-3.
5. *Federalnyye klinicheskie rekomendatsii «Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyaschikh putey i muzhskikh polovykh organov»*. [Federal clinical guidelines on anti-microbial treatment and prevention of infections of kidneys, urinary tracts and male genital organs]. Moscow, 2015.
6. Bacci M.R., Namura J.J., Lera A.T. Complicated urinary infection and extrapulmonary tuberculosis. *BMJ Case Reports*, 2012, vol. 2012, pp. bcr2012007553.
7. Chen H., Liu Y., Wu D. Diffuse calcification of the urinary system and miliary tuberculosis due to delayed diagnosis of genitourinary tuberculosis: A Case report. *Iran. J. Public Health*, 2015, vol. 44, no. 2, pp. 276-278.
8. de Oliveira J.L., G. B.vda Silva Junior, Daher E.D.F. Tuberculosis-associated chronic kidney disease. *Am. J. Tropical Med. Hygiene*, 2011, vol. 84, no. 6, pp. 843-844.
9. Fillion A., Koutlidis N., Froissart A., Fantin B. Investigation and management of genito-urinary tuberculosis. *La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2014, vol. 35, no. 12, pp. 808-814.
10. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
11. Hwang H.P., Lee H.B., Kang K.P., Kim W., Park S.K., Lee S. Transition of overlooked sterile pyuria. *Nephrology*, 2013, vol. 18, no. 11, pp. 744-745.
12. Minecan N., Andrei A., Segal A., Herovanu L. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed urogenital tuberculosis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 1980, vol. 84, no. 2, pp. 241-244.

13. Norbis L. et al. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // Expert review of anti-infective therapy. – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 633-647.
14. Patil S., Desai A. S., Biradar A. N., Kundargi V. S. Extensive nephroureteric calcification presenting with renal failure: A rare case report // Urology annals. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 375-377. – doi: 10.4103/0974-7796.157958.
15. Sutariya H. C., Panchal T. N., Pandya V. K., Patel K. N. Disseminated tuberculosis involving allograft in a renal transplant recipient // J. Global Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 55-56. – doi: 10.4103/0974-777X.176151.
13. Norbis L. et al. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014, vol. 12, no. 5, pp. 633-647.
14. Patil S., Desai A.S., Biradar A.N., Kundargi V.S. Extensive nephroureteric calcification presenting with renal failure: A rare case report. *Urology Annals*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 375-377. doi: 10.4103/0974-7796.157958.
15. Sutariya H.C., Panchal T.N., Pandya V.K., Patel K.N. Disseminated tuberculosis involving allograft in a renal transplant recipient. *J. Global Infectious Diseases*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 55-56. doi: 10.4103/0974-777X.176151.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-89, 8 (383) 203-86-75.

Шевченко Сергей Юрьевич

младший научный сотрудник.
E-mail: Shevchenko_S@list.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник.
E-mail: urotub@yandex.ru

Холтобин Денис Петрович

кандидат медицинских наук,
врач-уролог урогенитальной клиники.
E-mail: urotub@yandex.ru

Хомяков Виктор Тимофеевич

кандидат медицинских наук,
заведующий урогенитальной клиникой.
E-mail: urotub@yandex.ru

Брижатюк Елена Владимировна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник,
врач-уролог урогенитальной клиники.
E-mail: urotub@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040.
Phone/Fax: +7 (383) 203-79-89; +7 (383) 203-86-75.

Sergey Yu. Shevchenko

Junior Researcher.
E-mail : Shevchenko_S@list.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Chief Researcher,
E-mail : urotub@yandex.ru

Denis P. Kholto bin

Candidate of Medical Sciences,
Urologist of Urological Clinic.
E-mail : urotub@yandex.ru

Viktor T. Khomyakov

Candidate of Medical Sciences,
Head of Urological Clinic.
E-mail : urotub@yandex.ru

Elena V. Brizhatyuk

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Urologist of Urological Clinic.
E-mail : urotub@yandex.ru

Поступила 24.04.2017

Submitted as of 24.04.2017

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Н. Л. КАРПИНА¹, О. М. ГОРДЕЕВА¹, Т. С. НАБОКОВА¹, И. Ю. ШАБАЛИНА¹, А. Р. БАГДАСАРЯН²

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» МЗ РФ, Москва, Россия

Заболеваемость туберкулезом среди лиц, ожидающих трансплантацию почки или живущих с трансплантированной почкой, превышает таковую в общей популяции в десятки раз, что связано с формированием медикаментозного иммунодефицита. Пока не существует единого подхода к лечению туберкулеза у таких пациентов, так как следует учитывать многие факторы: лекарственную устойчивость возбудителя, взаимодействие противотуберкулезных и иммуносупрессивных препаратов, развитие нежелательных побочных реакций и токсическое воздействие на почку. Приводится клинический случай диагностики и успешного лечения туберкулеза легких, внутригрудных лимфатических узлов и бронхов у пациента с хронической болезнью почек в терминальной стадии после трансплантации почки.

Ключевые слова: туберкулез легких, туберкулез бронхов трансплантация почки, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Карпина Н. Л., Гордеева О. М., Набокова Т. С., Шабалина И. Ю., Багдасарян А. Р. Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания у больного после трансплантации почки // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 82-87. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-82-87

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS IN THE PATIENT AFTER KIDNEY TRANSPORTATION

N. L. KARPINA¹, O. M. GORDEEVA¹, T. S. NABOKOVA¹, I. YU. SHABALINA¹, A. R. BAGDASARYAN²

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Academician V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Tuberculosis incidence among those, expecting kidney transplantation or after kidney transplantation is 10 times higher than the one in the general population, which is related to the development of drug-induced immune deficiency. So far there is no universal approach to treatment of such patients since numerous factors are to be taken into account: drug resistance of mycobacteria, the interaction of anti-tuberculosis drugs and immunosuppressive agents, development of adverse reactions and toxic effect on the kidney. The article presents a clinical case of diagnostics and successful treatment of pulmonary tuberculosis, tuberculosis of chest lymph nodes and bronchi in the patient with chronic renal failure in the terminal stage after the kidney transportation.

Key words: pulmonary tuberculosis, bronchial tuberculosis, kidney transplantation, chronic renal disorder

For citations: Karpina N.L., Gordeeva O.M., Nabokova T.S., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan A.R. Diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis in the patient after kidney transportation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 82-87. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-82-87

Среди лиц с высоким риском заболевания туберкулезом особую группу составляют больные с терминальной стадией хронической болезни почек (ТСХБП), как находящиеся на заместительной терапии, так и перенесшие трансплантацию почки. Ежегодно в России выполняется 950-1 050 операций по пересадке почки. Заболеваемость туберкулезом у больных ТСХБП превышает таковую в основной популяции в десятки раз [1]. Риск развития туберкулеза у больных после трансплантации почки связан, в частности, с проведением длительной иммуносупрессивной терапии [1], хотя самая высокая частота заболевания приходится на первый год после трансплантации почки, что, очевидно, связано с максимальной иммуносупрессивной нагрузкой [6]. Существующие методы диагностики туберкулеза у больных с ТСХБП малоинформативны [2]. Не существует на данный момент и единого подхода к лечению таких пациентов с учетом лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, лекарственных взаимодействий при сочетании иммуносупрессивной и противотуберкулезной терапии и

нежелательных побочных реакций на препараты. Мы располагаем опытом успешного ведения нескольких таких пациентов, приводим клиническое наблюдение одного из них.

Клиническое наблюдение

Пациент М. (1986 г. р.), наблюдавшийся в ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» после пересадки почки, был направлен нефрологом в ФГБНУ «ЦНИИТ» по поводу новообразования средостения и увеличения лимфатических узлов средостения для обследования на наличие туберкулеза.

Анамнестические данные. Пациент – житель Архангельской области. С детства часто болел простудными заболеваниями. В возрасте 19 лет (2005 г.) после перенесенной ОРВИ у пациента впервые выявлены протеинурия 3 г/л, повышение уровня креатинина плазмы до 200 ммоль/л, а также повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Установлен диагноз острого гломерулонефрита, про-

ведена антикоагулянтная, дезагрегантная, гипотензивная терапия. При повторном обследовании выявлена микрогематурия, сохранялись нефротические цифры протеинурии, почечная недостаточность, вторичная подагра, плохо корригируемая гипертония. К терапии был добавлен метилпреднизолон в дозе 24 мг/сут с постепенной отменой в течение 18 мес. В стационаре по месту жительства установлен диагноз хронического гломерулонефрита. Гистологическую верификацию диагноза не проводили.

Ухудшение состояния пациента наблюдалось с февраля 2012 г., когда усилилась артериальная гипертония до 180/100 мм рт. ст., зафиксировано повышение уровня креатинина в плазме до 550 мкмоль/л, мочевины до 23 мкмоль/л. С 11.04.2011 г. в связи с прогрессированием хронической почечной недостаточности было начато лечение программным гемодиализом 3 раза в неделю по 4 ч.

В ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» 18.09.2012 г. выполнена трансплантация почки от родственного донора (матери). Функция трансплантата немедленная, кризов отторжения не было. В качестве индукции интраоперационно: на 0-е и 4-е сут введен симулект 20 мг, солюмедрол 750 мг в/в. Проводили трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (циклоsporин – 350 мг Neoral, микофеноловая кислота в дозе 720 мг 2 раза в день, метилпреднизолон – 16 мг/сут). Для профилактики цитомегаловирусной инфекции получал валганцикловир в дозе 900 мг/сут. Послеоперационный период протекал без осложнений. В течение 3 лет функция трансплантата оставалась стабильной.

Ухудшение состояния с 03.10.2015 г., когда пациент отметил повышение температуры тела до 38–39°C, першение в горле, заложенность носа. Несмотря на антибактериальную терапию аугментин в течение 14 дней достичь положительного эффекта не удалось. В дальнейшем присоединился кашель с мокротой слизисто-гнойного характера. 20.10.2015 г. пациент госпитализирован в клиническую больницу г. Архангельска, где до 24.11.2015 г. с диагнозом обострения хронической ЦМВ-инфекции проводилась противовирусная терапия. При обследовании выявлены новообразование мягких тканей средостения, спленомегалия. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 22.10.2015 г. обнаружены новообразование средостения 5 см в диаметре с бугристыми краями, увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). От предложенной в онкологическом диспансере по месту жительства диагностической операции пациент отказался и поехал на консультацию в ФНЦ им. акад. В. И. Шумакова. Там от диагностической операции решено воздержаться ввиду выраженности интоксикационного синдрома. По данным КТ ОГК от 9.12.2015 г. по сравнению с 22.10.2015 г. выявлена отрицательная динамика в виде значительного увеличения ВГЛУ, массивной

инфильтрации в верхней доле левого легкого, множественных очагов в правом легком, очагов отсева в левом легком (рис. 1а, б).

При обращении в консультативно-поликлиническое отделение (КПО) ФГБНУ «ЦНИИТ» 11.12.2015 г. пациент предъявлял жалобы на выраженную слабость, потливость, утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39°C, кашель с гнойно-слизистой мокротой.

Туберкулезом ранее не болел, достоверный контакт с больным туберкулезом не установлен. Ежегодное флюорографическое обследование органов грудной клетки патологии не выявляло. Перед трансплантацией почки иммунодиагностику туберкулеза и КТ ОГК не проводили.

На момент осмотра обращали на себя внимание заторможенность больного, крайняя слабость, вплоть до эпизодов потери сознания. Состояние пациента тяжелое, кожные покровы бледные, чистые. Синдром Кушинга выражен умеренно. Дизурических и диспепсических явлений нет. Отмечалась пастозность нижних конечностей в области стоп и голеней. При аускультации дыхание везикулярное, в верхних отделах слева множественные влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент 2-го тона над а. pulmonale, ритм правильный. ЧСС 100 уд./мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Трансплантат не уплотнен, безболезненный при пальпации.

В представленных лабораторных данных: общий анализ крови – анемия, снижение общего белка плазмы крови. КТ ОГК – увеличение ВГЛУ, дополнительное образование верхнего средостения, инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого, множественные очаги в правом легком, единичные очаги в нижней доле левого легкого. Установлен диагноз: образование средостения неуточненной этиологии; лимфаденопатия средостения; инфильтративные изменения левого легкого неуточненной этиологии; ТХБП; состояние после трансплантации родственной почки от 18.09.2012 г.

Пациенту проведено исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ). При люминесцентной микроскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии, методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ. При молекулярно-генетическом исследовании (тест-система «Синтол») определены устойчивость МБТ к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, чувствительность к фторхинолонам, аминогликозидам.

Учитывая результаты обследования в КПО, диагноз был изменен: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения; туберкулез ВГЛУ; МБТ (+); МЛУ МБТ (R H E); интоксикационный синдром; ДН 0; ТХБП; состояние после трансплантации родственной почки от 18.09.2012 г.

16.12.2015 г. пациент был госпитализирован в ФГБНУ «ЦНИИТ».

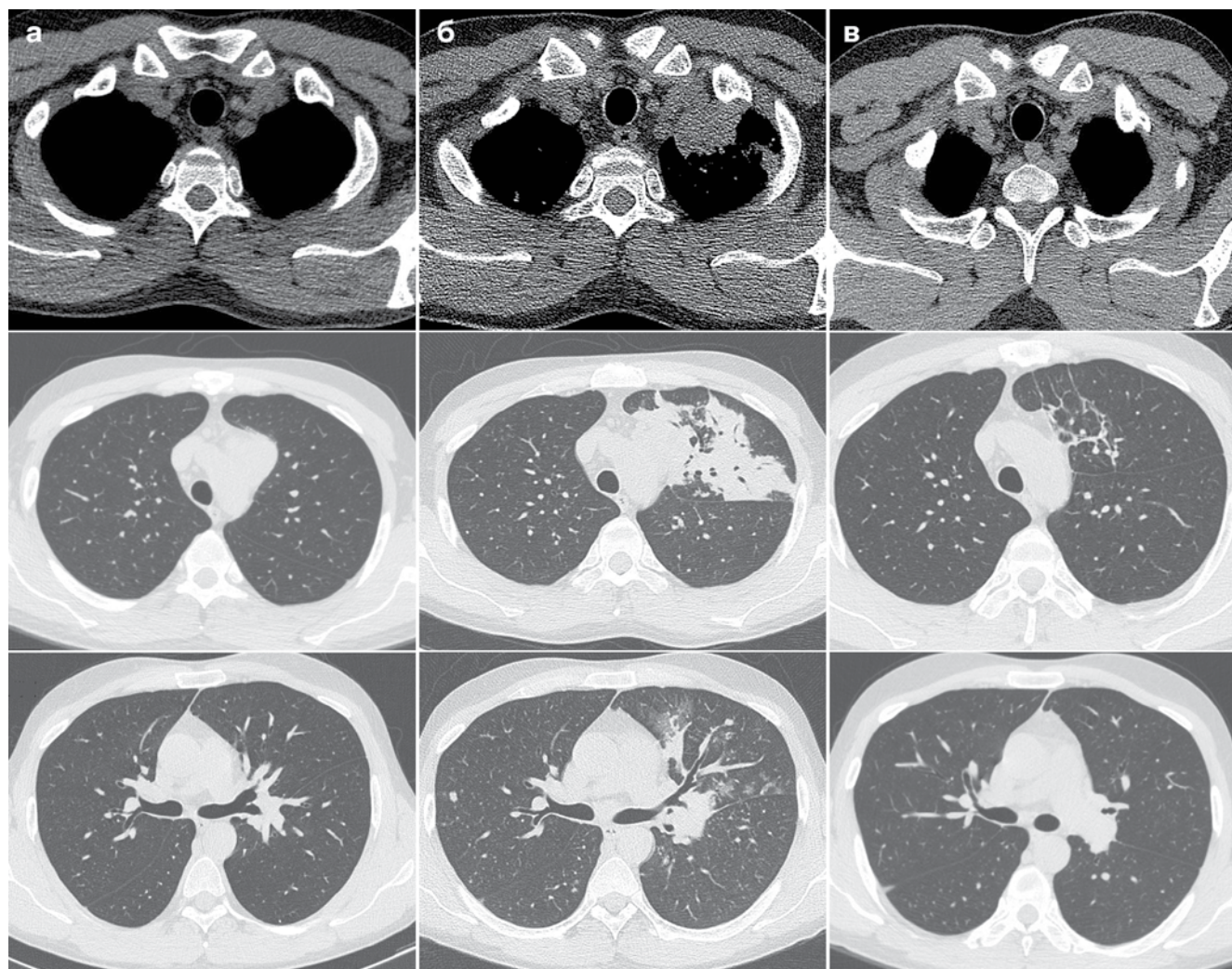


Рис. 1. КТ ОГК в средостенном и легочном режимах; отрицательная динамика процесса с 22.10.2015 г. (а) по 9.12.2015 г. (б) и положительная динамика к 27.03.2016 г. (в) (описание в тексте)

Fig. 1. Chest CT in mediastinal and pulmonary mode; progression of the disease from 22.10.2015 (a) to 9.12.2015 (б) and positive changes by 27.03.2016 (described in the text).

При поступлении в общий анализе крови определялась анемия (гемоглобин – 110 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ до 33 мм/ч, при биохимическом исследовании крови повышение уровня общего билирубина до 26 мкмоль/л и трансаминаз (АЛТ – 185 Е/л, АСТ – 262 Е/л), гипопротеинемия – до 52 г/л, гипоальбуминемия (альбумин – 30 г/л). При исследовании функции почки отмечено снижение клубочковой фильтрации до 21 мл/мин/1,73 м², повышение уровня мочевины плазмы крови до 28,1 ммоль/л, повышение уровня креатинина до 331 мкмоль/л. В общем анализе мочи обнаружена эритроцитурия (5 эритроцитов/мл).

21.12.2015 г. получен рост МБТ в первичном образце мокроты (система Bactec MGIT 960). 29.12.2015 г. определены лекарственная устойчивость этого штамма МБТ к изониазиду, этамбутолу, пипразинамиду, этионамиду, амикацину, чувствительность к рифампицину, капреомицину, левофлоксацину.

По данным форсированной спирометрии от 18.12.2015 г. – умеренное снижение вентиляци-

онной способности легких по рестриктивному типу, жизненная емкость легких умеренно снижена (FVC – 63,8%, FEV1 – 69,8%). Электрокардиограмма от 18.12.2015 г. – синусовая тахикардия с ЧСС 114 уд./мин. Нормальное положение ЭОС. Функциональная перегрузка правого предсердия. Изменение миокарда боковой стенки левого желудочка. Насыщение крови кислородом в норме, значительный метаболический ацидоз (рН – 7,3; PCO₂ – 27,5 мм рт. ст.; HCO₂ – 13,5 ммоль/л; Веб – 11,4 ммоль/л).

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 18.12.2015 г. – гепатомегалия (16,0 × 8,0 см), спленомегалия (17,7 × 7,7 см), диффузных изменений печени и поджелудочной железы нет, единственная трансплантированная почка в левой паховой области без признаков патологии.

При фибробронхоскопии от 21.12.2015 г. обнаружен туберкулез бронха в виде бронхонодулярных свищей (прорыв в бронх казеифицированного лимфатического узла 11 L группы ВГЛУ). Этот узел,

расположенный за шпорой верхнедолевого бронха слева, более крупным полюсом вышел в верхнедолевой бронх слева (рис. 2а), а меньшим полюсом – в нижнедолевой бронх слева на уровне устья В-6 слева (рис. 2б). При цитологическом исследовании материала браш-биопсии из пораженных участков бронхов обнаружены кислотоустойчивые микобактерии и картина выраженного туберкулезного воспаления.

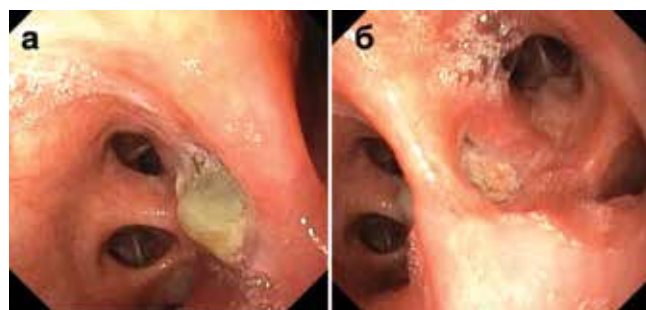


Рис. 2. а – эндоскопическая картина бронхонодулярного свища на шпоре левого верхнедолевого бронха, выходящего в просвет верхнедолевого бронха (21.01. 2016 г. Эндоскоп BF Olympus H 190); б – выходящего в просвет нижнедолевого бронха слева

Fig. 2 a – endoscopy of bronchial nodular fistula in the spur of the upper left bronchus, going through the lumen of the upper lobe bronchus (21.01. 2016, Endoscope of BF Olympus H 190); **б** – endoscopy of bronchial nodular fistula in the spur of the upper left bronchus, going through the lumen of the lower lobe bronchus

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и обсеменения; МБТ (+); ЛУ (Н, Е, Z, Et, Am); туберкулез ВГЛУ в фазе инфильтрации с формированием бронхонодулярных свищей слева; хроническая болезнь почек в терминальной стадии; состояние после трансплантации почки в 2012 г.; интоксикационный синдром; ДНО; гепатолиенальный синдром; анемия легкой степени; симптоматическая артериальная гипертензия.

Иммунохроматографический тест определения прокальцитонина показал высокую вероятность септического статуса пациента.

Начата терапия под строгим контролем диуреза. Для нормализации функции печени назначены гепамерц 10 мг, разведенный в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида, гептрал 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день. Для нормализации белкового статуса проводилось введение раствора альбумина 20% 100 мл, а также введение раствора 0,9% 250 мл, трентал 5 мл внутривенно капельно. В конце трансфузий внутривенно вводили фуросемид 20 мг ежедневно. Для дезинтоксикации и нормализации обменных процессов внутривенно вводили реамбирин 400 мл. На фоне проведения данной терапии отмечался положительный диурез, количество выделенной мочи на 1 000-1 200 мл превышало количество введенной жидкости.

Противотуберкулезная терапия назначена с учетом лекарственной чувствительности МБТ и наличия единственной почки в суточной дозе: линезолид 0,6 г, моксифлоксацин 0,4 г внутривенно, ПАСК 8,0 г, тироидно 0,5 г. Также были назначены гастропротекторные препараты (омепразол 20 мг 3 раза в день), витамины В₁, В₆ внутримышечно, глутаминовая кислота, глицин по 1 таблетке 3 раза в день. Пациент продолжал иммуносупрессивную терапию как профилактику отторжения трансплантированной почки (метилпреднизолон 8 мг/сут, циклоспорин 200 мг/сут), противовирусную терапию по поводу цитомегаловирусной инфекции (валганцикловир 450 мг/сут).

После 1 мес. лечения было отмечено значительное улучшение общего состояния больного, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, кожные покровы приобрели физиологическую окраску, устранены эпизоды нарушения сознания, отеки нижних конечностей, тахикардия. По данным лабораторных исследований отмечены повышение уровня гемоглобина (130 г/л) и общего белка (до 62,6 г/л), нормализация уровня альбумина (43 г/л), снижение СОЭ (до 6 мм/ч), общего билирубина (до 9,1 мкмоль/л), АСТ (до 12,3 Ед/л), АЛТ (13,0 Ед/л). При исследовании функции единственной почки отмечены улучшение клубочковой фильтрации (31,1 мл/мин/1,73 м²), снижение уровня мочевины плазмы крови до 10,0 ммоль/л, повышение уровня креатинина до 150 мкмоль/л. В общем анализе мочи эритроцитурия не определялась.

При исследовании мокроты от 19.01.2016 г. методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ. К этому времени были получены дополнительные сведения о лекарственной чувствительности возбудителя (система Вастес), подтвердившие правильность назначения схемы химиотерапии. Рифампицин, к которому по результатам культурального исследования была сохранена чувствительность, пациенту не назначали в связи с выраженным снижением клубочковой фильтрации и возможностью лекарственного взаимодействия с циклофосфаном.

По данным контрольного рентгенологического обследования установлены рассасывание части очаговых изменений в правом легком, уменьшение инфильтрации в верхней доле левого легкого.

Также выявлена нормализация: вентиляционной способности легких (FVC – 90,9%, FEV₁ – 90,2%), кислотно-щелочного баланса крови, снижение ЧСС до 95 уд./мин.

При контрольной бронхоскопии положительной динамики не установлено, и тогда по решению врачебной комиссии и при информированном согласии пациента 21.01.2016 г. начат комплекс эндоскопического лечения: эндобронхиальное облучение слизистой левого главного и верхнедолевого бронхов низкоинтенсивным лазером с длиной волны 248 нм, общей экспозицией 2 мин за сеанс по методике, раз-

работанной в ФГБНУ «ЦНИИТ» [3, 5], перибронхиальное введение раствора капреомицина 0,5 г через стенку не поврежденного процессом бронха в зоны, граничащие с устьями бронходулярных свищей. Лечебные фибробронхоскопии выполнялись 1 раз в 7-10 дней. В остальные дни раствор капреомицина в дозе 0,5 г вводился лимфотропно по методике, разработанной в ЦНИИТ [4].

Продолжены диуретическая (в сниженных дозах), гастропротекторная, гепатопротекторная и витаминотерапия, прием трентала, панангина, внутривенное введение раствора альбумина 20% под контролем биохимического анализа крови и пробы Реберга.

Эндобронхиальное лечение туберкулеза бронхов завершено через 3 мес. после начала, так как удалось достичь заживления бронходулярных свищей с формированием втянутого пигментированного рубца и втянутого рубца без пигментации (рис. 3а, б) и избежать формирования рубцового стеноза бронхов.

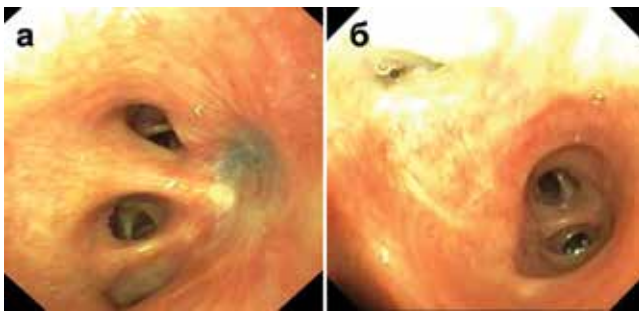


Рис. 3. а – формирование втянутого пигментированного рубца на месте бронходулярного свища на шпоре левого в/долевого бронха, выходящего в просвет в-долевого бронха (20.04.2016 г. Эндоскоп BF Olympus H 190); б – втянутый рубец на месте бронходулярного свища на шпоре левого в/долевого бронха, выходящего в просвет нижнедолевого бронха (20.04.2016 г. Эндоскоп BF Olympus H 190)

Fig. 3. а – formation of inverted pigmented cicatrix in the place of bronchial nodular fistula in the spur of the upper left bronchus, going through the lumen of the upper lobe bronchus (20.04.16, Endoscope of BF Olympus H 190);

б – inverted cicatrix in the place of bronchial nodular fistula in the spur of the upper left bronchus, going through the lumen of the lower lobe bronchus (20.04.16, Endoscope of BF Olympus H 190);

Через 4,5 мес. после начала лечения респираторных жалоб пациент не предъявлял, масса тела увеличилась на 10 кг, температура тела стабильно нормализовалась, признаков интоксикационного и нефротического синдромов не было, стабильно нормализовались вентиляционная и гемодинамическая системы, размеры печени и селезенки – в пределах нормы, улучшились функции печени и единствен-

ной трансплантированной почки. При проведении противотуберкулезной терапии отмечались явления непереносимости в виде лекарственного дерматита по типу остеофолликулита, по поводу чего проводилась местная противовоспалительная и системная антибактериальная терапия (зинерит).

При динамическом рентгенологическом исследовании 27.03.2016 г. отмечена положительная динамика в виде дальнейшего рассасывания очаговых и инфильтративных изменений верхней доли левого легкого с ее фиброзным сморщиванием, структура корня левого легкого соответствует норме (рис. 1в).

Результат анализа мокроты на МБТ от 21 марта 2016 г. отрицателен (всеми методами, включая молекулярно-генетические).

Учитывая стабильную клинико-рентгенолабораторную динамику 26.07.2016 г. пациент (с диагнозом: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе частичного рассасывания; туберкулез ВГЛУ с бронходулярным свищем ВГЛУ 11L группы слева в фазе рубцевания; МБТ(-); ЛУ МБТ (Н, Е, Z, Et, Am); хроническая болезнь почек в терминальной стадии; состояние после трансплантации почки в 2012 г.; симптоматическая артериальная гипертензия) переведен на амбулаторный этап лечения: моксифлоксацин, теризидон, пазер, линезолид в комплексе с гепатопротекторной, витаминотерапией и иммуносупрессивной терапией (неорал 125 мг/сут, метипред 6 мг/сут).

При контрольном обследовании через 8 мес. после выписки из стационара отмечалась незначительная положительная рентгенологическая динамика. По данным фибробронхоскопии – стабильное состояние втянутого пигментированного рубца и эпителизация на месте непигментированного рубца с выравниванием его поверхности.

Заключение

Представленный клинический пример показывает, что диагностика и лечение туберкулеза с лекарственной полирезистентностью возбудителя у пациента с ТСХБП, перенесшего трансплантацию почки, является сложной, но решаемой задачей. Диагностика осложнялась наличием туберкулеза ВГЛУ, по рентгеновской картине похожего на онкологический процесс. Успешного результата лечения туберкулеза легких и бронхов удалось достичь благодаря комплексному подходу. Применение ускоренных методов выявления МБТ и определение спектра лекарственной устойчивости позволили в кратчайшие сроки поставить диагноз и развернуть адекватную противотуберкулезную терапию. Использование высокотехнологичных эндоскопических методов и лимфотропного введения препарата привело к полному восстановлению структурных и функциональных характеристик бронхов.

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. Агафонова С. Г. Туберкулез у больных хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки: (профилактика, диагностика, лечение): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 150 с.
2. Карпина Н. Л., Евгущенко Г. В., Эргешов А. Э. Особенности клинико-лабораторной симптоматики туберкулеза органов дыхания у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 71-72.
3. Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Сидорова Н. Ф., Евгущенко Г. В., Никитин А. В. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 20-24
4. Фирсова В. А., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф. Патент на изобретение «Способ лечения туберкулеза легких» № 2104046, 1998 г.
5. Черниковская Н. Е., Гейниц А. В., Ловачева О. В., Поваляев А. В. Лазеры в эндоскопии. Монография. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 142 с.
6. Singh N., Paterson D. L. Mycobacterium tuberculosis Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. – Pittsburgh, 1998 г.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, врач-фтизиатр, заведующая
консультативно-поликлиническим отделением.

Тел.: 8 (499) 785-90-26.

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Гордеева Ольга Михайловна

младший научный сотрудник клинко-диагностического
отдела, врач-фтизиатр консультативно-поликлинического
отделения.

Тел.: 8 (499) 785-90-26.

E-mail: hobbetxe@mail.ru

Набокова Татьяна Семеновна

врач анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением
анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с
экспресс-лабораторией.

Тел.: 8 (499) 785-91-28.

E-mail: tatiananabokova@yandex.ru

Шабалина Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист
высшей категории, старший научный сотрудник
клинко-диагностического отдела.

Тел.: 8 (499) 785-91-76.

E-mail: bronholog@yandex.ru

Багдасарян Анна Рафаэловна

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и
искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, врач-нефролог
консультативно-диагностического отделения.

123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Тел.: 8 (499) 190-21-04.

E-mail: abagdasarian@mail.ru

REFERENCES

1. Agafonova S.G. *Tuberkulez u bol'nykh khronicheskoy pochednoy nedostatochnost'yu do i posle transplantatsii pochki (profilaktika, diagnostika, lechenie)*. Diss. kand. med. nauk. [Tuberculosis in patients with chronic kidney disease before and after kidney transplantation. Cand. Diss.]. Moscow, 2004. 150 p.
2. Karpina N.L., Evguschenko G.V., Ergeshov A.E. Specifics of clinical and laboratory manifestations of respiratory tuberculosis in patients with terminal chronic renal failure before and after renal transplantation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 71-72. (In Russ.)
3. Lovacheva O.V., Shumskaya I.Yu., Sidorova N.F., Evguschenko G.V., Nikitin A.V. Use of endobronchial laser ultraviolet radiation in the comprehensive treatment of bronchial tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2006, no. 12, pp. 20-24. (In Russ.)
4. Firsova V.A., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F. Sposob lecheniya tuberkuleza legkikh. [Method of pulmonary tuberculosis]. RF Patent 2104046, 1998.
5. Chernikhovskaya N.E., Geynits A.V., Lovacheva O.V., Povalyaev A.V. *Lazery v endoskopii*. [Laser in endoscopy]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2011, 142 p.
6. Singh N., Paterson D.L. Mycobacterium tuberculosis Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. Pittsburgh, 1998.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences, Phthisiologist,
Head of Consultive Polyclinic Department.

Phone: +7 (499) 785-90-26.

E-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Olga M. Gordeeva

Junior Researcher of Clinical Diagnostic Department,
Phthisiologist of Consultive Polyclinic Department.

Phone: +7 (499) 785-90-26.

E-mail: hobbetxe@mail.ru

Tatiana S. Nabokova

Anesthesiologist and Emergency Physician,
Head of Anesthesiology and Intensive

Care Department with Express

Diagnostic Laboratory.

Phone: +7 (499) 785-91-28.

E-mail: tatiananabokova@yandex.ru

Irina Yu. Shabalina

Candidate of Medical Sciences,
Endoscopist of the Higher Category,

Senior Researcher of Clinical Diagnostic Department.

Phone: +7 (499) 785-91-76.

E-mail: bronholog@yandex.ru

Anna R. Bagdasaryan

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center
of Transplantology and Artificial Organs,

Candidate of Medical Sciences,

Nephrologist of Consultive Diagnostic Department.

1, Shukinskaya St., Moscow, 123182

Phone: +7 (499) 190-21-04.

E-mail: abagdasarian@mail.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, № 10, 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 верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова
E-mail: Perunova@fiot.ru

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.10, 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

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА
ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.**

**ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE
REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.**

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

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

 **Sirturo™**



Generium

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



Фармстандарт

ЛП-002281

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