

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 95

11
2017

ВНИМАНИЕ!

Подпишись на журнал

«ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулёза» (1923-1931 гг.)
- «Борьба с туберкулёзом» (1932-1935 гг.)
- «Проблемы туберкулёза» (1936-2003 гг.)
- «Проблемы туберкулёза и болезней лёгких» (2003 г. – 06.2009 г.)

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

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

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

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 95
11
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

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

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

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

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

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

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

ФАРМЕР Пол
профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

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

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр 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., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации	5
Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколова И. А., Решетников М. Н., Титюхина М. В., Батулин О. В. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	19
Аляпкина Ю. С., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Алексеев Я. И., Черноусова Л. Н., Владимирский М. А. Изучение спектра и частоты встречаемости мутаций гена <i>embB</i> микобактерий туберкулезного комплекса, ассоциируемых с устойчивостью к этамбутолу, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени	27
Багиров М. А., Красникова Е. В., Эргешова А. Э., Ловачева О. В., Карпина Н. Л., Пенаги Р. А. Пластика переднего средостения во время пневмонэктомии как профилактика и лечение медиастинальных грыж у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких	36
Аликеева Э. А. Контроль ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Казахстан	43
Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю. Туберкулемы легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом	51
Стогова Н. А. Оценка адаптационных реакций и неспецифической реактивности организма у больных туберкулезным экссудативным плевритом	57
Буракова М. В., Васильева И. А., Ваниев Э. В., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя	63
Шугаева С. Н., Петрова А. Г. Клинические проявления иммунопатологии как фактор риска туберкулеза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ	69

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 95

11
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., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation	5
Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Sokolina I. A., Reshetnikov M. N., Tityukhina M. V., Baturin O. V. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients.	19
Alyapkina Yu. S., Larionova E. E., Smirnova T. G., Alekseev Ya. I., Chernousova L. N., Vladimirskiy M. A. Investigation of ranges and frequency of mutations in the <i>embB</i> gene in <i>Mycobacterium tuberculosis</i> associated with resistance to ethambutol using real-time polymerase chain reaction	27
Bagirov M. A., Krasnikova E. V., Ergeshova A. E., Lovacheva O. V., Karpina N. L., Penagi R. A. Anterior mediastinal plastics during pneumonectomy as prevention and treatment of mediastinal hernia in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients.	36
Alikeeva E. A. Role of HIV-associated tuberculosis in the Kazakhstan Republic	43
Komissarova O. G., Abdullaev R. Yu. Pulmonary tuberculomas in diabetes patients	51
Stogova N. A. Evaluation of the adaptive response and non-specific reactivity of the host in tuberculosis exudative pleurisy patients	57
Burakova M. V., Vasilyeva I. A., Vaniev E. V., Bagdasaryan T. R., Samoylova A. G. Efficiency of pulmonary tuberculosis chemotherapy in new cases depending on the time of drug resistance detection	63
Shugaeva S. N., Petrova A. G. Clinical manifestations of immunopathology as a risk factor of tuberculosis in children in case of the single infection and concurrent HIV infection	69

ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В СТРАНАХ МИРА И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ², С. Е. БОРИСОВ², С. А. СТЕРЛИКОВ³

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

²ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

³ФГБУ «ЦНИИОИЗ», Москва, Россия

В статье представлены сведения о распространении туберкулеза с МЛУ/РУ/ШЛУ в странах мира и регионах ВОЗ в сравнении с Российской Федерацией, приводимые в глобальных отчетах ВОЗ по туберкулезу, и даются интерпретация и систематизация данных, представленных в публикациях ВОЗ.

Рассматриваются вопросы формирования оценки ВОЗ показателей распространения туберкулеза с МЛУ/РУ/ШЛУ, роль выборочных исследований и постоянно действующих систем надзора в получении как качественных данных о регистрации случаев туберкулеза с МЛУ/РУ/ШЛУ, так и адекватных оценок соответствующих показателей.

В статье приводятся основные сведения по оценке и регистрации случаев туберкулеза с МЛУ/РУ/ШЛУ в странах мира, регионах ВОЗ и в мире в целом.

Предоставлены сведения об охвате лечением и эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/РУ/ШЛУ.

Ключевые слова: распространенность МЛУ/РУ/ШЛУ туберкулеза, глобальные отчеты ВОЗ, эффективность лечения МЛУ/РУ/ШЛУ туберкулеза, оценка ВОЗ эпидемиологических показателей

Для цитирования: Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17

MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE COUNTRIES OF THE OUTER WORLD AND IN THE RUSSIAN FEDERATION

I. A. VASILYEVA¹, E. M. BELILOVSKY², S. E. BORISOV², S. A. STERLIKOV³

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

²Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

³Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

The article presents information on the prevalence of tuberculosis with MDR/RR/XDR in different countries and the WHO regions in comparison with the Russian Federation, given in the WHO Global Reports on Tuberculosis, and the interpretation and systematization of data presented in the WHO publications.

The issues of the WHO estimations of MDR/RR/XDR TB prevalence and incidence rates, the role of drug resistance sample survey and continuous MDR TB surveillance system in obtaining both qualitative data on registered cases of MDR/RR/XDR TB and adequate estimations of relevant indicators are considered.

The article provides basic information on the evaluation and registration of cases of MDR/RR/XDR TB in the countries of the world, the WHO regions and in the world at large.

The data given in the article include information on the coverage and effectiveness of treatment of patients with MDR/RR/XDR TB.

Key words: tuberculosis, burden of tuberculosis, MDR tuberculosis, XDR tuberculosis, WHO Global Report, WHO estimation of epidemiological indicators

For citations: Vasilyeva I. A., Belilovsky E. M., Borisov S. E., Sterlikov S. A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 5-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17

Формирование оценки и данных о регистрации туберкулеза с МЛУ МБТ в рамках глобальных отчетов ВОЗ

Мониторинг и оценка распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя в странах мира – значительно более трудная задача, чем мониторинг и оценка других показателей по туберкулезу. Это связано с тем, что большинство

стран мира не могут ни финансово, ни технически обеспечить необходимый охват пациентов исследованиями лекарственной чувствительности (ИЛЧ) возбудителя гарантированного качества, поэтому для расчета показателей распространения в мире туберкулеза с ЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) использует, помимо данных эффективно действующих национальных систем надзора (их число весьма

невелико), результаты выборочных исследований и математические оценки распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ [9, 11, 13].

В 1994 г. по инициативе ВОЗ и МСБТЛЗ¹ (The UNION) начат Глобальный проект по надзору за распространением туберкулеза с ЛУ (The WHO/UNION Global Project on ant-tuberculosis drug resistance surveillance, далее Глобальный проект). Его цель – оценка распространения туберкулеза с ЛУ МБТ (так называемого «глобального бремени ЛУ ТБ») с использованием единой методологии. Это позволило адекватно сравнить ситуацию по распространению ЛУ МБТ в различных странах и регионах. Результаты проекта позволили оценить эффективность мероприятий по контролю распространения туберкулеза с МЛУ и изучить иные аспекты проблемы. С 1994 по 2012 г. отчеты в рамках Глобального проекта публиковали примерно раз в три года (1997, 2000, 2004 и 2008 г.) [3, 19]. В то время лишь в ограниченном числе стран имела эффективная постоянно действующая система надзора за МЛУ-ТБ (т. н. "MDR TB surveillance system") и необходимую информацию получали при выборочных исследованиях.

Начиная с 2012 г. данные о распространении МЛУ-ТБ в странах мира стали публиковать уже непосредственно в глобальных отчетах ВОЗ по туберкулезу [10].

С момента начала Глобального проекта в 1994 г. систематически собирали сведения о ЛУ в 155 странах (из 194 стран – членов ВОЗ), в которых проживает 95% населения мира и возникает 95% расчетного числа случаев туберкулеза. В 83 из них (включая и Российскую Федерацию) существует постоянно действующая система надзора, а в остальных 72 странах данные получены в результате проведения эпидемиологических исследований, в рамках которых исследован изолятор МБТ.

В глобальном отчете ВОЗ 2016 г. [11] отмечено, что из 40 стран, входящих в списки стран с наибольшим бременем туберкулеза и стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ МБТ, в 37 были проведены репрезентативные эпидемиологические исследования распространения туберкулеза с МЛУ МБТ по протоколам, соответствующим рекомендациям ВОЗ. В пяти из них (Бразилии, ЦАР, КНДР, Папуа – Новой Гвинее и Российской Федерации) исследования проведены на субнациональном уровне (в России – в Томской области).

Данные о туберкулезе с ЛУ включали в глобальные отчеты, если они удовлетворяли как минимум следующим требованиям:

- отчетные данные представляют собой информацию о случаях туберкулеза, зарегистрированных в данной стране или ее географических регионах, где проводилось исследование;

- информация позволяет четко выделить отдельно сведения о ЛУ МБТ, полученные среди новых случаев туберкулеза и у ранее леченных больных туберкулезом;

- лабораторные методы, которые используют для проведения ИЛЧ МБТ, выбраны из рекомендованных ВОЗ, а задействованные в сборе данных лаборатории охвачены системой внешнего и внутреннего контроля качества, действующей в сотрудничестве с супранациональными референс-лабораториями.

Ввиду отсутствия системы диспансерного слежения за больными туберкулезом при расчете распространения МЛУ-ТБ среди ранее лечившихся пациентов (взятых на повторное лечение) в подавляющем большинстве стран мира не представляется возможным использовать сведения о «числе больных туберкулезом с МЛУ МБТ, состоящих на учете» или «взятых на учет». При расчете показателей рассматривают результаты исследования материала, взятого на момент регистрации пациента для очередного курса химиотерапии, при котором впервые у него обнаружена МЛУ МБТ. Такие случаи обозначают в отчетах ВОЗ как "incident MDR TB cases" («инцидентный» или «возникший случай туберкулеза с МЛУ») или "notified MDR TB cases" (зарегистрированный случай туберкулеза с МЛУ).

Поэтому в глобальных отчетах ВОЗ на основе регистрируемых данных не рассчитывают показатель распространенности ЛУ МБТ среди популяции больных туберкулезом и населения в целом, а используют его оценку.

Если в предыдущих глобальных отчетах рассматривали показатели бремени туберкулеза с МЛУ МБТ, то в 2016 г. впервые приведены оценки бремени туберкулеза с устойчивостью к рифампицину (РУ МБТ), вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам (ПТП). Это связано с выпуском в мае 2016 г. очередного издания руководства ВОЗ по лечению ЛУ туберкулеза, в котором рекомендуется для всех пациентов с РУ МБТ использовать режимы лечения туберкулеза с МЛУ МБТ. Такая рекомендация обусловлена широким использованием в последние годы молекулярно-генетического метода GeneXpert МТВ/RII для диагностики туберкулеза, который позволяет определять устойчивость только к рифампицину, что с достаточно высокой вероятностью рассматривается как маркер МЛУ МБТ.

Согласно оценкам ВОЗ, доля МЛУ МБТ среди больных туберкулезом с РУ МБТ составляет в целом 83% [11, стр. 49].

Для оценки распространения ЛУ ТБ ВОЗ рассматривает следующие индикаторы:

- оценка абсолютного суммарного числа больных туберкулезом с МЛУ/РУ среди всех лиц, у которых,

¹ Международный союз борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями.

по оценке ВОЗ, заболевание возникло в текущем году, т. е. среди т. н. «инцидентных» случаев, включающих новые случаи заболевания туберкулезом с МЛУ/РУ и рецидивы туберкулеза с МЛУ/РУ;

- оценка абсолютного числа больных туберкулезом с РУ среди зарегистрированных (notified) больных туберкулезом легких; эта оценка показывает, сколько должно быть больных туберкулезом с РУ среди тех, кто был зарегистрирован как больной туберкулезом легких, включая случаи без бактериовыделения²;

- оценка долей больных туберкулезом с МЛУ среди больных туберкулезом с РУ отдельно для новых случаев и случаев повторного лечения, что позволяет обеспечить преемственность ранее рассчитанных оценок, которые получали только для туберкулеза с МЛУ;

- оценка долей больных с туберкулезом РУ среди новых случаев заболевания и случаев повторного курса лечения.

Кроме того, база данных ВОЗ [18] содержит информацию об источниках сведений (специальное выборочное исследование, постоянно действующая система эпидемиологического надзора или математическая модель). Согласно приведенным данным, примерно для одной трети стран данные о ЛУ МБТ получены в результате моделирования, для половины – на основе данных постоянно действующего эпиднадзора, а остальные – на основе специальных исследований.

При расчете показателей распространения туберкулеза с МЛУ, основанных на сведениях о регистрации больных туберкулезом с МЛУ/РУ, в странах мира в Глобальном проекте используют две группы данных.

Первая группа включает все лабораторно подтвержденные случаи заболевания туберкулезом с РУ, МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), а также сведения о том, сколько пациентов в каждой из этих групп охвачено лечением. Эта информация позволяет оценить общее бремя проблемы с точки зрения потенциальных затрат и необходимых мероприятий, рассчитывать долю пациентов, охваченных лечением, и определять, насколько число зарегистрированных больных туберкулезом с МЛУ/РУ/ШЛУ отличается от математической оценки.

В то же время эти данные не позволяют рассчитать долю различных групп пациентов (новых случаев и случаев повторного лечения), имеющих туберкулез с МЛУ/РУ/ШЛУ МБТ, так как отсутствует связанная информация об охвате ИЛЧ МБТ

у больных этих групп, которая должна использоваться как знаменатель при вычислении показателей.

Вторая группа данных включает результаты надзора за распространением ТБ с ЛУ – как сведения о числе пациентов с доступными результатами ИЛЧ МБТ, так и информацию о том, для скольких из них был получен результат, отражающий наличие МЛУ/ШЛУ МБТ. Также дополнительно определяют число случаев с РУ МБТ, выявленных посредством использования GeneXpert MTB/RIF. Все эти данные собирают отдельно для трех групп пациентов с различной историей лечения – новых случаев, случаев повторного лечения и случаев с неизвестной историей лечения.

Эта группа данных позволяет корректно рассчитать распространение (долю) больных туберкулезом с МЛУ/РУ/ШЛУ среди больных туберкулезом с различной историей лечения.

На основе регистрируемых значений в глобальном отчете приводятся следующие показатели:

- число и доля случаев туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, зарегистрированных до начала лечения среди больных, никогда ранее не лечившихся или лечившихся менее 1 мес.³ (у которых материал для исследования был взят до начала лечения);

- доля случаев туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, зарегистрированных до начала повторного курса лечения среди больных, лечившихся ранее более 1 мес. (рецидивы, больные, вновь взятые на лечение после неудачи или прерывания лечения, и другие случаи повторного лечения);

- суммарный показатель, вычисляемый как доля случаев туберкулеза с МЛУ МБТ, зарегистрированных до начала курса лечения среди как новых случаев, так и больных, взятых на повторное лечение.

Дополнительно собирают сведения о числе случаев туберкулеза легких, подтвержденного посредством только GeneXpert MTB/RIF, и у скольких из них была выявлена РУ МБТ.

Во всех случаях в знаменателе указывают число соответствующих пациентов, для которых получен результат ИЛЧ МБТ.

В глобальном отчете приводятся данные об исходах лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Также для последнего глобального отчета запрашивали сведения о числе больных, охваченных лечением бедаквилином и деламаидом, кратковременным курсом лечения, рекомендованным ВОЗ, и числе пациентов, у которых во время лечения зафиксированы нежелательные явления на эти препараты.

² Эта оценка была введена с 2009 г. Она включает число больных туберкулезом с МЛУ МБТ (а в настоящее время – МЛУ/РУ МБТ) не среди всех предполагаемых больных туберкулезом (оценки), а среди уже зарегистрированных случаев туберкулеза (among notified TB cases), включающих сумму зарегистрированных новых случаев и случаев повторного лечения.

³ Кроме новых случаев туберкулеза или впервые выявленных больных, в это число также входят те, кто уже был зарегистрирован ранее в другой отчетный период как больной туберкулезом, но никогда не начинал лечение или лечился менее 1 мес. до взятия диагностического материала с целью выполнения ИЛЧ.

Оценка ВОЗ распространения туберкулеза с МЛУ и смертности от туберкулеза с МЛУ в странах мира

Согласно оценке ВОЗ, в 2015 г. в мире среди новых случаев туберкулеза 3,9% (95%-ный ДИ 2,7-5,1%) имели туберкулез с МЛУ/РУ, а среди больных, взятых на повторные курсы лечения, – 21,0% (95%-ный ДИ 15-28%) пациентов.

В список стран, согласно оценке ВОЗ, имеющих наибольшую долю туберкулеза с МЛУ среди новых случаев туберкулеза (более 20%), входят Беларусь (37%, оценка 2015 г.), Кыргызстан (32%, 2011 г.), Республика Молдова (32%, 2015 г.), Казахстан (25%, 2015 г.), Украина (25%, 2014 г.), Узбекистан (24%, 2011 г.) и Российская Федерация (22%, 2013 г.). Наибольшую долю туберкулеза с МЛУ/РУ (более 50%) среди ранее леченных больных в странах, где регистрируют в течение года более 50 новых случаев туберкулеза с МЛУ, имеют Таджикистан (77%, оценка 2014 г.), Беларусь (69%, 2015 г.), Республика Молдова (69%, 2015 г.), Узбекистан (63%, 2011 г.), Украина (58%, 2014 г.),

Кыргызстан (56%, 2013 г.), Эстония (54%, 2015 г.) и Российская Федерация (53%, 2013 г.) (рис. 1).

Согласно оценке ВОЗ, для всех стран мира общее число «инцидентных» случаев туберкулеза с МЛУ/РУ (новых случаев и рецидивов туберкулеза с МЛУ/РУ), возникших в течение 2015 г., составляло 580 000 (520 000–640 000). Среди этих случаев больных туберкулезом с МЛУ было 480 000 (или 83%) от числа больных туберкулезом с МЛУ/РУ⁴ [11, стр. 49]. За 2015 г., по оценке ВОЗ, около 250 000 (160 000–340 000) больных туберкулезом с МЛУ/РУ умерли от туберкулеза, т. е. риск умереть для заболевшего туберкулезом с МЛУ/РУ в странах мира в среднем составляет не менее 40%.

Согласно оценке 2015 г., среди уже зарегистрированных в данном году случаев туберкулеза легких определено наличие 340 000 (320 000 – 350 000) случаев туберкулеза с МЛУ/РУ.

Оценки числа случаев туберкулеза с МЛУ/РУ в регионах ВОЗ и некоторых странах мира приведены в табл. 1 и на рис. 1, 2 и 3. Помимо регионов ВОЗ, в таблице представлены сведения о 30 странах с

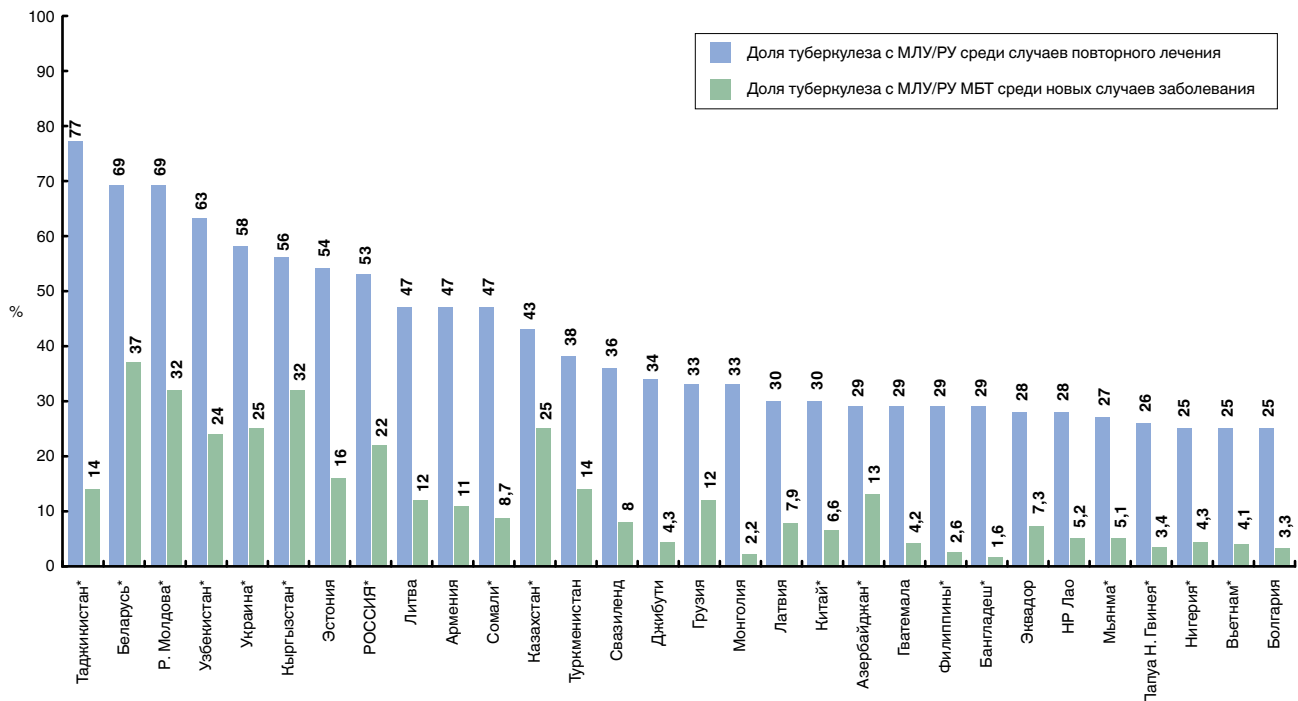


Рис. 1. Доля туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ среди новых и повторных случаев в 30 странах с наибольшими значениями доли туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ среди повторных случаев.

В график включены страны с числом новых случаев туберкулеза с МЛУ/РУ более 50. Знаком * отмечены страны, входящие в список ВОЗ как государства с наибольшим бременем туберкулеза МЛУ/РУ. Оценка ВОЗ 2015 г. на основе данных надзора и исследований 2011-2015 гг. Источники: [7, 10]

Fig. 1. The rate of MDR/RR MBT tuberculosis among new and retreatment cases in 30 countries with the highest values of MDR/RR MBT among the retreatment cases.

The diagram includes the countries with the number of new MDR/RR TB cases over 50. The asterisk* marks the countries included in the WHO list as the countries with the highest burden of MDR/RR tuberculosis. The WHO estimation of 2015 based on the data of surveillance and surveys of 2011-2015. Sources: [7, 10]

⁴ Эта оценка приводится для сравнения с данными, опубликованными ВОЗ ранее, где приводились сведения только о туберкулезе с МЛУ МБТ.

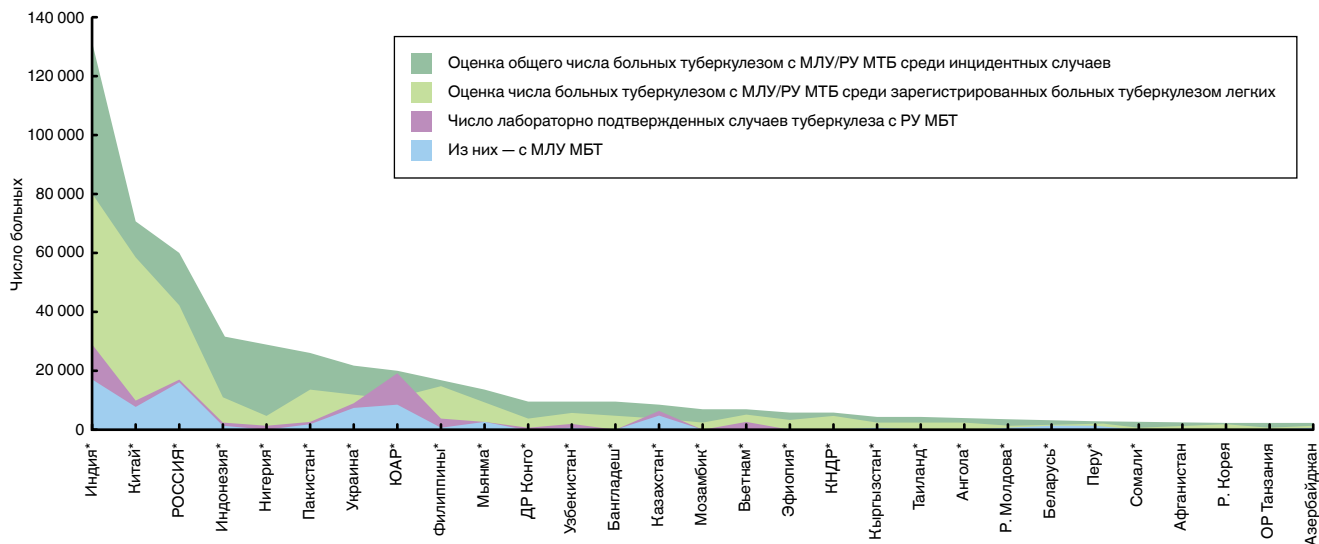


Рис. 2. Число больных туберкулезом с МЛУ/РУ. Оценка ВОЗ и регистрация. Страны, в которых общее число больных туберкулезом с МЛУ/РУ, согласно оценке ВОЗ, превышает 2 500 человек. Знаком * обозначены страны, входящие в список ВОЗ государств с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ. Источники: [7, 10]
Сокращения и термины: инцидентные случаи – вновь возникшие случаи туберкулеза с МЛУ/РУ, как новые случаи, так и рецидивы туберкулеза с МЛУ/РУ, ТБ – туберкулез, ТЛ – туберкулез легких

Fig. 2. The number of MDR/RR tuberculosis patients. The WHO estimation and registration. Countries in which the total number of MDR/RR. TB patients exceeds 2,500 people, according to the WHO estimation. The asterisk* marks the countries included in the WHO list as the countries with the highest burden of MDR/RR tuberculosis. Sources: [7, 10]

Abbreviations and terms: incident cases are the newly occurred cases of tuberculosis with MDR/RR, both new cases and relapses of tuberculosis with MDR/RR, TB – tuberculosis, PT pulmonary tuberculosis.

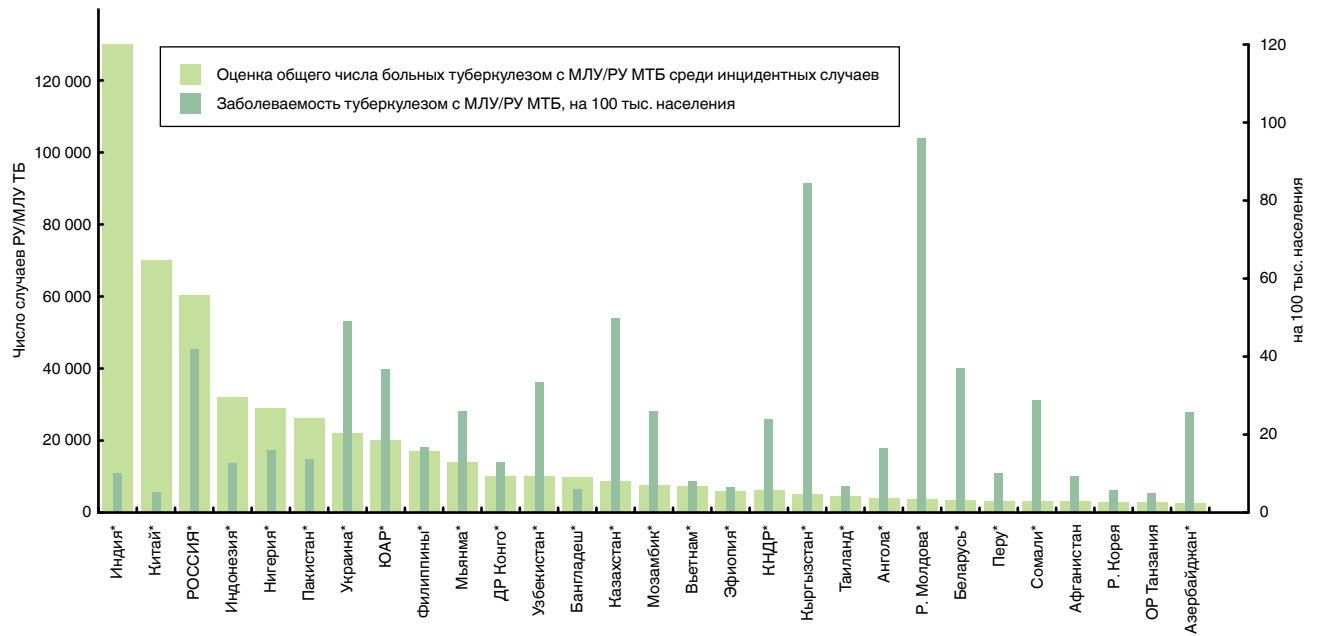


Рис. 3. Оценка ВОЗ числа больных туберкулезом с МЛУ/РУ среди инцидентных случаев туберкулеза и их число, в пересчете на 100 тыс. населения.

Страны, в которых общее число больных туберкулезом с МЛУ/РУ, согласно оценке ВОЗ, превышает 2 500 человек. Знаком * обозначены страны, входящие в список ВОЗ государств с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ. Источники: [7, 10]

Fig. 3. The WHO estimation of the number of patients with MDR/RR tuberculosis among the incident cases and their number as calculated per 100 thousand people.

Countries in which the total number of MDR/RR TB cases exceeds 2,500 people according to the WHO estimation. The asterisk* marks the countries included in the WHO list as the countries with the highest burden of MDR/RR tuberculosis. Sources: [7, 10]

наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ [1]. Эти страны определены ВОЗ как приоритетные с точки зрения необходимости улучшения диагностики и ведения случаев туберкулеза с МЛУ/РУ.

Двадцать из них включены в данный список как страны, где, согласно оценке, имеет место наибольшее число заболевших туберкулезом с МЛУ/РУ, которые в сумме составляют 84% от всех случаев заболевания туберкулезом с МЛУ в мире. Десять стран включены в данный список из числа тех, где имеются наибольшие значения заболеваемости туберкулезом с МЛУ/РУ из расчета на 100 тыс. населения, и которые не вошли в указанные выше 20 стран, причем оценочное число рассматриваемых случаев в каждой из них превышает 1 000 в год.

Больше всего случаев туберкулеза с МЛУ/РУ приходится на Индию и Китай (рис. 2), где, по оценке ВОЗ, находятся почти 35% всех больных туберкулезом с МЛУ/РУ в мире (200 тыс.). Третьей страной, имеющей значительное число больных туберкулезом с МЛУ/РУ, около 10% от общего их числа в мире, является Российская Федерация. В сумме в этих трех странах живет почти половина всех больных туберкулезом с МЛУ/РУ (45% больных туберкулезом с МЛУ/РУ от числа оценки ВОЗ всех заболевших туберкулезом). Этот факт отражает как высокий уровень распространения туберкулеза с МЛУ в этих странах, так и большую численность населения в них.

Эпидемическая опасность туберкулеза с МЛУ для населения той или иной страны лучше отражается в интенсивных показателях, определяемых как число случаев туберкулеза с МЛУ, рассчитанное на 100 тыс. населения. Этот показатель, который можно рассматривать как «локальное» бремя туберкулеза с МЛУ, стали публиковать начиная с глобального отчета 2016 г. (рис. 3).

Этот показатель, отражающий заболеваемость туберкулезом с МЛУ/РУ, имел в 2015 г. самые высокие значения в таких странах, как Республика Молдова (95,8 на 100 тыс. населения), Кыргызстан (84,2), Свазиленд (69,2), Лесото (51,5), Казахстан (49,9), Украина (49,1), Намибия (44,7), Российская Федерация (41,8) и Беларусь (36,9).

Регистрация случаев туберкулеза с МЛУ в странах мира

В большинстве стран мира значительную часть больных туберкулезом с МЛУ/РУ не регистрируют. В 2015 г. только 30% из 3,4 млн зарегистрированных в мире больных туберкулезом с бактериовыделением имели результат ИЛЧ МБТ на рифампицин (24% для новых случаев и 53% для случаев повторного лечения).

В то же время одной из целей глобального плана «Остановить туберкулез» на 2011-2015 гг. [16] являлось обеспечение охвата исследованиями 20% новых случаев туберкулеза с бактериовыделением,

входящих в группу риска по туберкулезу с МЛУ и всех (100%) случаев повторного лечения.

Всего в мире в 2015 г. выявлено и зарегистрировано 132 120 случаев туберкулеза с МЛУ/РУ, что составляет около 40% числа больных (340 000), которые должны были быть выявлены по оценке ВОЗ, если бы ИЛЧ МБТ было бы проведено у всех больных туберкулезом легких, зарегистрированных в 2015 г., и около 23% от оценки числа всех инцидентных случаев туберкулеза с МЛУ/РУ в этом году (580 000).

Половина этих больных была зарегистрирована в Индии (28 876 больных), ЮАР (19 613) и России (17 132). Вместе с Китаем (9 662) и Украиной (9 397) число больных туберкулезом с МЛУ/РУ в этих странах составляет две трети от общего числа таких больных в мире. Примерно по одной трети больных были зарегистрированы в Европейском регионе ВОЗ (32,3%) и Юго-Восточной Азии (27,2%), а одна пятая – в Африке (20,4%) (рис. 4).

В Российской Федерации регистрируют 29% от предполагаемого числа случаев туберкулеза легких с МЛУ (включая пациентов как с положительными, так и с отрицательными результатами посева мокроты).

Необходимо отметить, что некорректно сравнивать оценку ВОЗ числа больных туберкулезом с МЛУ и число больных туберкулезом с МЛУ, состоящих на учете в Российской Федерации, хотя они и близки по значениям. Согласно оценке ВОЗ, в течение 2015 г. должны были появиться (взяты на лечение) 60 тыс. больных туберкулезом с МЛУ/РУ (разброс оценки 49-71 тыс.) или 42 тыс. больных туберкулезом с МЛУ/РУ среди уже зарегистрированных случаев туберкулеза легких. Это число пациентов, подлежащих регистрации на первичное или повторное лечение туберкулеза, включает случаи туберкулеза МЛУ/РУ и среди больных с бактериовыделением, и среди тех, кто не является бактериовыделителем.

В то же время примерно 41 тыс. больных туберкулезом с МЛУ/РУ состояла на учете в России на окончание 2015 г. (с учетом сведений из ФСИН и данных о туберкулезе с МЛУ/РУ, полученных на основе информации по туберкулезу с МЛУ и пересчитанных для определения числа больных туберкулезом с МЛУ/РУ с использованием оценочных коэффициентов ВОЗ). Однако эти данные включают, с одной стороны, только бактериовыделителей, а с другой – больных туберкулезом с МЛУ, вне зависимости от того, как давно они были взяты на учет (в текущем году или в предыдущие годы), и когда они были зарегистрированы на лечение – в отчетном году, ранее или вообще не получали соответствующее лечение.

До 2009 г. Российская Федерация предоставляла в ВОЗ информацию только о впервые выявленных больных и рецидивах туберкулеза, взятых в когорту отчетного года, и у которых до начала лечения установлен туберкулез с МЛУ (по форме № 7-ТБ). Данные о других случаях повторного лечения туберкулеза с МЛУ (взятых на лечение после неудачи курса, после прерывания и прибывших) в глобальный отчет не предоставлялись, так как эти сведения в отчетных формах Российской Федерации отсутствовали.

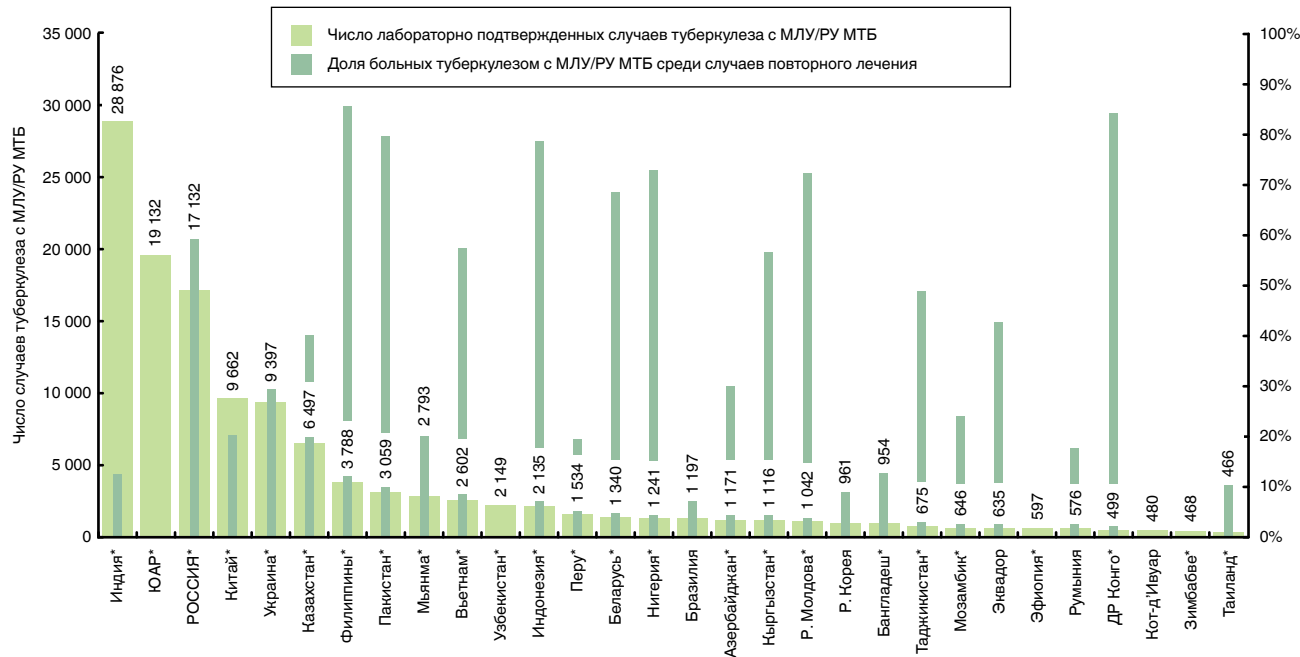


Рис. 4. Число лабораторно подтвержденных случаев туберкулеза с МЛУ/РУ в 30 странах с наибольшим значением показателя и доля подтвержденных случаев туберкулеза с МЛУ/РУ среди больных туберкулезом, взятых на повторное лечение и обследованных на лекарственную чувствительность МБТ в рамках системы надзора или специального исследования, проведенного в этих странах. Знаком * обозначены страны, входящие в список ВОЗ государств с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ. Источник: [7, 10]

Fig. 4. The number of laboratory-confirmed MDR/RR TB cases in 30 countries with the highest index value and the rate of confirmed MDR/RR TB cases among the patients with tuberculosis taken for retreatment and repeated examination for MBT drug sensitivity under the surveillance system of special survey held in these countries.

The asterisk* marks the countries included in the WHO list as the countries with the highest burden of MDR/RR tuberculosis. Sources: [7, 10]

Начиная с 2009 г. в связи с повышением качества данных о диспансерном движении больных туберкулезом с МЛУ в отчетной форме № 33 РФ начала предоставлять дополнительные сведения о других случаях повторного лечения больных, у которых в течение года был обнаружен туберкулез с МЛУ (из I и II ГДН и прибывших⁵). Таким образом, в глобальный отчет 2015 г. РФ предоставила данные о 17 132 зарегистрированных в течение года случаях туберкулеза с МЛУ [11]⁶.

Регистрация туберкулеза с устойчивостью МБТ к противотуберкулезным препаратам второго ряда

Расширение спектра ЛУ МБТ крайне негативно сказывается на результативности лечения [8]. В последнее время все больше говорится о возникновении нового опасного варианта туберкулеза с МЛУ – туберкулеза с ШЛУ (или XDR TB) [2].

В 2015 г. обследованиями на ЛУ МБТ к фторхинолонам и инъекционным ПТП второго ряда было охвачено уже 36% больных туберкулезом с МЛУ (в 2013 г. их было только 23%). Наибольший охват отмечен в странах Восточно-Средиземноморского и Европейского регионов ВОЗ – 60 и 52,3% соответственно. В Африканском и Юго-Восточном регионах охват составил примерно 30%, а в Западно-Тихоокеанском – только 9%.

Глобальный отчет включает информацию о 7 579 случаях туберкулеза с ШЛУ, полученную в 2015 г. на основе данных постоянно действующих систем надзора и выборочных исследований из 74 стран мира. В целом к 2015 г. данные о случаях туберкулеза с ШЛУ поступили из 117 стран – членов ВОЗ. При этом 88 стран и 5 территорий предоставили сведения, полученные на основе постоянно действующих систем надзора или выборочных

⁵ Туберкулез с МЛУ МБТ среди прибывших включается Российской Федерацией в отчет ВОЗ как туберкулез с МЛУ МБТ у больных с неустановленной информацией о проведенном ранее лечении, т. е. у которых неизвестно, принимали ли они или нет противотуберкулезные препараты более 1 мес. до обнаружения туберкулеза с МЛУ МБТ.

⁶ Данные были рассчитаны на основе двух отчетных форм: № 7-ТБ и № 33. Использование для формирования отчета в ВОЗ как отчетной формы когортного анализа (форма № 7-ТБ), так и отчета, основанного на данных диспансерного слежения (форма № 33), приводило к тому, что число случаев с МЛУ МБТ, взятых на лечение, могло быть больше числа выявленных случаев с МЛУ МБТ. Начиная с 2016 г. Российская Федерация начала предоставлять данные обо всех случаях с МЛУ МБТ, как новых, так и взятых на повторное лечение, в формате, ориентированном на случаи лечения.

Таблица 1. Оценка ВОЗ и регистрация случаев туберкулеза с МЛУ/РУ, 2015 г.
Table 1. The WHO estimation and notification of MDR/RR tuberculosis, 2015*

Регионы/ страны	Оценка ВОЗ					Регистрация случаев						Данные системы над- зора или специальных исследований	
	МЛУ/РУ МБТ среди новых случаев ТБ	МЛУ МБТ среди ранее лечен- ных случаев ТБ	Оценка ВОЗ числа инцидент- ных случаев МЛУ/РУ МБТ среди всех случаев туберкуле- за легких	на 100 тыс. нас.	Оценка ВОЗ числа МЛУ МБТ среди зарегистрированных случаев туберкулеза легких	Источники данных для оценки (новые случаи/случаи повторного лечения)**	Зарегистрировано случаев ТБ с МЛУ/РУ	Зарегистрировано случаев ТБ с МЛУ	Зарегистрировано случаев ТБ с ШЛУ	Больные ТБ с МЛУ/РУ - взятые на лечение как ТБ МЛУ		Доля ТБ с МЛУ среди новых случаев ТБ легких с известными результатами ИЛУ МБТ***	Доля ТБ МЛУ среди случаев повторного лечения ТБ легких с известными результатами ИЛУ МБТ***
	%	%	число, тыс.	число, тыс.	число, тыс.		число	% от оценки	число	число	%	%	%
Все страны мира	3,9 (2,7-5,1)	21 (15-28)	580 (520-640)	7,9	340 (320-350)	-	132 120	23	89 300	7 579	124 990	95	21,8
Европа	16 (11-20)	48 (42-53)	120 (110-140)	14	75	-	16 137	35	37 600	2 691	46 922	110	44,6
Америка	2,9 (1,6-4,2)	12 (7,3-17,0)	11 (10-12)	1,1	7,7	-	21 885	40	2 900	122	3 112	69	15,6
Африка	3,0 (1,2-4,9)	15 (7,5-22,0)	110 (88-120)	11	42	-	26 929	26	12 800	1 100	18 118	67	35,9
Страны с высоким бременем МЛУ МБТ													
Среди всех 30 стран с высоким бременем ТБ с МЛУ	4,3 (2,7-5,8)	22 (14-31)	520 (470-580)	12	308	-	120 585	23	82 258	7 177	108 758	90	22,4
Индия	2,5 (2,1-3,1)	16 (14-18)	130 (88-180)	9,9	79 (72-87)	ВИ	28 876	22	17 269	3 048	26 966	93	12,1
Китай	6,6 (5,3-7,9)	30 (25-34)	70 (55-84)	5,1	57 (48-67)	ВИ	9 662	14	8 072	357	5 691	59	20,0
Российская Федерация	22 (14-25)	53 (40-59)	60 (49-71)	41,8	42 (35-48)	ВИ (обл.)	17 132	29	17 132	-	22 489	131	59,1
Индонезия	2,8 (2,2-3,5)	16 (10-20)	32 (19-45)	12,4	10 (8-12)	ВИ	2 135	7	837	28	1 519	71	78,5
Нигерия	4,3 (3,2-5,4)	25 (19-31)	29 (15-43)	15,9	4,7 (3,7-5,7)	ВИ	1 241	4	656	1	656	53	72,7
Пакистан	4,2 (3,2-5,3)	16 (15-17)	26 (16-36)	13,8	14 (11-16)	ВИ/СН	3 059	12	2 298	99	2 546	83	79,5
Украина	25 (21-28)	58 (53-64)	22 (17-27)	49,1	12 (11-13)	ВИ	9 397	43	7 856	1 178	8 370	89	29,2
ЮАР	3,5 (2,8-4,2)	7,1 (5,3-8,9)	20 (13-27)	36,7	10 (8,2-12)	ВИ	19 613	98	8 981	1 024	12 323	63	-
Филиппины	2,6 (1,8-3,3)	29 (21-38)	17 (14-20)	16,9	15 (12-18)	ВИ	3 788	22	591	2	4 030	106	85,5
Мьянма	5,1 (3,2-7,0)	27 (15-39)	14 (8,9-18,0)	26,0	9 (6,4-12,0)	ВИ	2 793	20	2 793	11	2 207	79	19,6
ДР Конго	3,2 (1,4-5,0)	14 (6,9-21)	10 (4,6-15,0)	12,9	4 (2,3-5,7)	М	499	5	31	4	413	83	84,2
Узбекистан	24 (18-30)	63 (54-71)	10 (7,6-12,0)	33,5	5,8 (4,9-6,6)	ВИ	2 149	21	856	147	2 149	100	0,0
Бангладеш	1,6 (0,59-2,60)	29 (24-34)	9,7 (5,4-14,0)	6,0	5,1 (3,5-6,8)	ВИ	954	10	954	0	880	92	13,0
Казахстан	25 (24-26)	43 (42-45)	8,8 (7,1-10,0)	49,9	4 (3,9-4,1)	СН	6 497	74	5 250	392	6 482	100	40,0
Мозамбик	3,7 (2,4-5,0)	20 (1,9-37,0)	7,3 (4,1-10,0)	26,1	2,8 (1,7-3,9)	ВИ	646	9	646	29	646	100	24,0

Вьетнам	4,1 (2,6-5,5)	25 (24-26)	7,3 (5,2-9,5)	7,8	5,2 (4,1-6,3)	ВИ/СН	2 602	36	563	28	2 131	82	11,6	57,3
Эфиопия	2,7 (1,5-4,0)	14 (5,6-23,0)	6,2 (3,5-8,9)	6,2	3,3 (2,1-4,6)	ВИ	597	10	134	2	597	100	8,9	-
КНДР	2,2 (0,51-3,90)	16 (8,4-24,0)	6 (3,4-8,6)	23,9	4,6 (2,6-6,5)	ВИ	209	3	125	0	125	60	-	5,2
Кыргызстан	32 (28-36)	56 (53-59)	5 (4,1-5,9)	84,2	2,4 (2,2-2,6)	ВИ/СН	1 116	22	942	54	1 154	103	25,0	56,3
Таиланд	2,2 (1,5-2,9)	24 (18-30)	4,5 (2,9-6,2)	6,6	2,5 (2-3)	ВИ	466	10	363	5	466	100	3,0	10,1
Ангола	2,8 (0,1-6,7)	21 (2,2-39,0)	4,1 (0,36-7,80)	16,4	2,7 (0,43-5,0)	М	227	6	227	0	227	100	-	-
Р. Молдова	32 (29-34)	69 (66-72)	3,9 (2,9-4,8)	95,8	1,7 (1,6-1,8)	СН	1 042	27	903	55	945	91	31,1	71,9
Беларусь	37 (35-39)	69 (66-72)	3,5 (2,8-4,2)	36,9	1,8 (1,7-1,8)	СН	1 340	38	1 281	460	1 908	142	35,8	68,4
Перу	5,9 (5,6-6,3)	21 (19-22)	3,2 (2,7-3,8)	10,2	2 (1,9-2,1)	СН	1 534	48	1 366	74	1 534	100	5,1	19,1
Сомали	8,7 (5,9-11,0)	47 (29-65)	3,1 (1,8-4,4)	28,7	1,2 (0,92-1,50)	ВИ	75	2	68	0	68	91	-	-
Азербайджан	13 (10-16)	29 (23-35)	2,5 (2-3)	25,6	1,4 (1,1-1,6)	ВИ	1 171	47	911	109	827	71	15,9	29,7
Нения	1,3 (0,68-1,90)	9,4 (8,7-10,0)	2 (1,3-2,8)	4,3	1,4 (0,98-1,70)	ВИ/СН	368	18	321	1	368	100	44,5	43,5
Папуа & Н.Гвинея	3,4 (1,7-5,0)	26 (15-36)	1,9 (1,2-2,5)	24,9	1,1 (0,8-1,5)	ВИ	254	13	147	11	-	-	-	63,9
Таджикистан	14 (12-15)	77 (73-80)	1,9 (1,5-2,2)	22,4	1,3 (1,2-1,3)	СН	675	36	590	54	628	93	24,2	48,7
Зимбабве	3,2 (1,4-5,0)	14 (6,9-21,0)	1,8 (1,0-2,5)	11,5	1,1 (0,69-1,60)	М	468	26	95	4	433	93	15,4	-
Другие страны мира														
США	1,5 (1,2-1,8)	5,5 (3,2-8,8)	0,18 (0,14-0,23)	0,06	0,13 (0,11-0,16)	СН	109	61	89	1	-	0	1,2	4,8
Великобритания	1,4 (0,98-2,00)	3,4 (1,1-7,9)	0,11 (0,072-0,150)	0,17	0,06 (0,04-0,08)	СН	57	52	49	10	56	98	1,2	3,4
Германия	2,2 (0,82-4,80)	23 (16-30)	0,23 (0,11-0,34)	0,29	0,2 (0,09-0,24)	СН	-	-	-	-	-	-	2,2	20,8
Япония	1 (0,69-1,50)	11 (8,2-14,0)	0,27 (0,18-0,36)	0,21	0,23 (0,17-0,29)	СН	78	29	48	-	-	-	0,5	3,4
Израиль	8,8 (4,8-15,0)	33 (4,3-78,0)	0,03 (0,02-0,05)	0,40	0,02 (0,01-0,03)	СН	15	47	11	1	14	93	6,8	16,7
Чехия	1,7 (0,56-4,00)	13 (1,7-40,0)	0,02 (0,004-0,030)	0,14	0,01 (0,003-0,02)	СН	10	67	10	1	10	100	2,2	11,5

Примечание: * – данные по регионам и группам стран приводятся либо на основе [11], либо на основе информации из базы данных ВОЗ [18]. В разделе «Оценка ВОЗ» приведена т. н. «наилучшая оценка» (best estimate), а в скобках – интервалы ее неопределенности (uncertainly interval);
** – ВИ – выборочное исследование (survey), СН – система постоянно действующего надзора (surveillance), М – математическая модель;
*** – ИЛДЧ как минимум на рифампицин с использованием фенотипических методов или рекомендованных ВОЗ методов быстрой молекулярной диагностики (например, Xpert MTB/RIF) как до, так и после начала лечения [18]

исследований (число случаев туберкулеза с ШЛУ среди известного числа обследованных больных туберкулезом с МЛУ).

На основе этой информации рассчитана и опубликована среднемировая доля случаев туберкулеза с ШЛУ среди больных туберкулезом с МЛУ, которая составила 9,5% (95%-ный ДИ 7,0-12,1%), что примерно равно значению оценки этого показателя в 2012-2014 гг.: 9,6; 9,0; 9,7% соответственно.

Двадцать одна страна сообщила о 10 случаях туберкулеза с ШЛУ и более, из которых наибольшая доля туберкулеза с ШЛУ среди больных туберкулезом с МЛУ была зарегистрирована в Белоруссии (35,5%), Латвии (25,8%), Литве (24,4%), Румынии (21,9%), Кыргызстане (18,7%), Азербайджане (18,7%), на Украине (18,1%), в Грузии (17,9%), Мьянме (17,8%), Германии (14,9%) и ЮАР (14,0%).

Среди 40 стран из списка государств с высоким бременем туберкулеза и/или туберкулеза с МЛУ 21 страна имела сведения об устойчивости МБТ к ПТП второго ряда, полученные на основе выборочных исследований или систем надзора, и только шесть из них имели в 2015 г. действующую постоянную национальную систему надзора (мониторинга) устойчивости МБТ к ПТП второго ряда у больных туберкулезом с МЛУ.

Доля больных туберкулезом с МЛУ в сочетании с устойчивостью как минимум к одному из фторхинолонов (офлоксацину, левофлоксацину или моксифлоксацину) составила 21,0% (8,8-33,3%). В целом 51% (30-70%) пациентов с туберкулезом МЛУ имели МБТ, устойчивые либо к фторхинолонам, либо к инъекционным препаратам второго ряда, либо к обоим этим группам ПТП.

Российская Федерация до настоящего времени не включила туберкулез с ШЛУ в учетные и отчетные формы национальной статистической системы по туберкулезу, поэтому репрезентативные сведения о распространении туберкулеза с ШЛУ имеются лишь для ряда субъектов России, где были проведены выборочные исследования или функционируют региональные системы мониторинга.

Результаты лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ

Всего в мире в 2015 г. из 132 120 выявленных и зарегистрированных случаев туберкулеза с МЛУ/РУ на лечение были взяты 124 990 (94,6%). Это число ежегодно растет (2009 г. – 30,5 тыс., 2013 г. – 96,6 тыс.).

По данным когорты 2013 г., успешно завершили курс лечения 52% больных туберкулезом с МЛУ и 28% – туберкулезом с ШЛУ.

По данным когорты 2013 г., полученным из 130 стран, успешное завершение лечения было отмечено у 52% пациентов с устойчивостью как минимум к рифампицину, в то время как у 16% пациентов был отмечен исход «потерян для наблюдения»

или «нет информации об исходе курса лечения», а у 17% – «умер».

Успешный исход лечения у 75% больных туберкулезом с МЛУ (значение, обозначенное в качестве цели глобальным планом) достигнут в 41 из 127 стран, предоставивших отчеты, однако подавляющее большинство этих стран имели маленькие когорты – от 1 до 100 больных (93 страны мира имели когорты менее 20 пациентов). Только 5 стран из достигших данного результата имели когорту более 150 больных: Кот-д'Ивуар (311 пациентов, успешное лечение у 85% больных), КНДР (170; 84%), Кения (266; 82%), Мьянма (667; 83%) и Нигерия (337; 77%). Страны, включившие в когорту значительное число больных (более 1 500-2 000 пациентов), в большинстве своем показывали эффективность примерно 50-55% (за исключением Казахстана – 6 527 пациентов, из которых 73% были успешно излечены): Беларусь (2 136; 54%), Китай (2 184; 56%), Индия (21 093; 46%), Филиппины (1 968; 49%), РФ (18 213; 48%), ЮАР (10 614; 48%), Украина (7 633; 39%) и Узбекистан (2 647; 53%).

Результаты лечения для регионов ВОЗ приведены в табл. 2.

По крайней мере 23 страны Африки и Азии внедрили короткий курс лечения больных туберкулезом с МЛУ и туберкулезом с РУ, рекомендованный ВОЗ. При использовании в этих странах стандартизированного режима длительностью 9-12 мес. для больных туберкулезом легких, не имеющих устойчивость МБТ к ПТП второго ряда, достигнут уровень успешного лечения от 87 до 90%. Однако данный режим применим только в странах, не имеющих сколь-либо длительной истории использования ПТП второго ряда [6, 17].

Результаты лечения больных туберкулезом с ШЛУ предоставили 58 стран и территорий. Во всем мире 7 234 пациента с туберкулезом с ШЛУ были взяты на лечение, большинство из которых начали лечиться в Индии (2 130 пациентов), на Украине (1 206), в Российской Федерации (1 205) и ЮАР (719).

В 2015 г. 47 стран предоставили отчет об исходах лечения больных туберкулезом с ШЛУ, зарегистрированных в когорте 2013 г.: успешно завершили курс лечения 28% из 4 086 зарегистрированных для лечения больных туберкулезом с ШЛУ (около половины из них были зарегистрированы для лечения в Российской Федерации), 27% пациентов с туберкулезом с ШЛУ умерло, 23% было потеряно для наблюдения или отсутствовали результаты лечения, а у 21% пациентов лечение было неудачным.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и особенно туберкулезом с ШЛУ ожидается от внедрения новых ПТП и основанных на них режимов этиотропной терапии [5]. В первую очередь следует упомянуть такие препараты, как бедаквилин [14] и деламаид [15], а также линезолид, антибактериальный препарат широкого спек-

Таблица 2. Эффективность лечения больных ТБ с МЛУ и ТБ с ШЛУ, когорты 2013 г. [11, 18]*

Table 2. Effectiveness of treatment of MDR TB patients and XDR TB patients, cohorts of 2013 [11, 18]*

Регионы ВОЗ	ТБ с МЛУ					ТБ с ШЛУ				
	Когорта	Успешное лечение	Неудача	Смерть	Потерины для наблюдения	Размер когорты	Успешное лечение	Неудача	Смерть	Потерины для наблюдения
Все страны	92 352	52%	9%	17%	22%	4 086	28%	21%	27%	23%
Африка	14 553	54%	3%	21%	23%	630	24%	16%	43%	17%
Америка	2 935	55%	6%	8%	31%	91	53%	9%	26%	12%
Восточное Средиземноморье	1 950	68%	3%	16%	13%	67	30%	15%	39%	16%
Европа	42 486	52%	13%	16%	20%	2 761	27%	26%	23%	24%
Юго-Восточная Азия	23 725	49%	7%	21%	24%	405	33%	6%	45%	16%
Западно-Тихоокеанский	6 512	57%	5%	10%	29%	282	37%	5%	16%	42%

Примечание: * – данные предоставлены на основе регистра ВОЗ [18] и могут незначительно отличаться от приведенных в тексте глобального отчета ВОЗ за 2016 г. [11]

тра, обладающий также и антимикобактериальной активностью [7].

К концу 2015 г. по крайней мере 70 стран уже использовали для лечения бедаквилин. Этот препарат начали достаточно широко применять в ряде субъектов Российской Федерации, например в г. Москве [4]. В целом в мире, согласно сведениям, поступившим в ВОЗ, бедаквилин применяли при лечении около 3 000 пациентов. Из них 1 724 пациента проходили лечение в ЮАР, а 874 пациента – в РФ (74% из всех 1 200 пациентов, лечившихся данным ПТП в Европе).

В 39 странах при лечении больных туберкулезом с МЛУ применяли доломане [12], который в настоящее время находится в Российской Федерации на стадии подготовки к регистрации.

Заключение

Максимальное выявление и охват эффективным лечением больных туберкулезом, вызванным МБТ, устойчивыми к основным ПТП, – одно из основных направлений борьбы с туберкулезом в настоящее время и в ближайшей перспективе.

Глобальные отчеты о бремени туберкулеза с МЛУ (с 2016 г. – туберкулез с РУ/МЛУ) включают как сведения о регистрации больных туберкулезом с МЛУ/РУ, так и данные математических оценок, которые позволяют проводить адекватное сравнение стран между собой и оценивать изменение показателей за различные годы. Это связано с тем, что обеспечение качественной и полной регистрации

случаев заболевания туберкулезом с МЛУ является серьезной проблемой во многих странах мира.

Оценка ВОЗ подтверждает, что проблема туберкулеза с МЛУ/РУ все еще остается актуальной. Предполагается, что ежегодно в мире 580 тыс. больных заболевает туберкулезом с МЛУ/РУ. Характерной чертой туберкулеза с МЛУ/РУ является высокая смертность: согласно оценке ВОЗ, риск больного туберкулезом с МЛУ/РУ умереть от туберкулеза составляет не менее 40%.

Среди больных туберкулезом с МЛУ выявлено около 9-10% пациентов с ШЛУ МБТ, что особо неблагоприятно сказывается на исходах лечения.

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ, что обусловлено как относительно высокой заболеваемостью туберкулезом, так и высокой долей туберкулеза с МЛУ/РУ среди больных. В Российской Федерации, как и в большинстве стран постсоветского пространства, отмечается высокая доля туберкулеза с МЛУ/РУ как среди новых случаев туберкулеза, так и среди случаев повторного лечения.

Доля успешного лечения больных туберкулезом с МЛУ/РУ, зарегистрированных в 2015 г., составляет 52%, что существенно ниже целевого показателя глобального плана «Остановить туберкулез» (75%). Доля успешного лечения больных туберкулезом с ШЛУ составила 28%.

Использование новых препаратов и режимов лечения позволяет ожидать существенного повышения эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16.
2. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы. – М., 2008. – 208 с.
3. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world. Report № 3. WHO. Geneva, 2004. – P. 300.
4. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49: 1700387.
5. Caminero J. A., Piubello A., Scardigli A. et al. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 1: 1700648 [https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017].
6. Chee Cynthia B. E., KhinMar Kyi-Win, Sng Li-H., The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 2. – 1700753. doi: 10.1183/13993003.00753-2017.
7. Dietze R., Hadad D. J., McGee B. et al. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178, № 11. – P. 1180-1185. doi: 10.1164/rccm.200806-892OC.
8. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156-168. doi: 10.1183/09031936.00134712.
9. Global tuberculosis control: WHO report 2011, WHO/HTM/TB/2011.16, 246 p.
10. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB 2013.11.
11. Global tuberculosis report, 2016, WHO, WHO/HTM/TB/2016.13, 214 p.
12. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. et al. Six-Month Response to Delamanid Treatment in MDR TB Patients // Emerg. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1746-1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
13. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO=HTM/TB/2010.3.
14. Pym A. S., Diacon A. H., Tang S.-J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
15. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1393–1400. DOI: 10.1183/09031936.00125812/
16. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010
17. van der Werf M. J., Hollo V., Ködmön C. et al. Eligibility for shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the European Union // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, № 3: 1601992 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.01992-2016].
18. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Дата обращения: 01.10.2017 г.).
19. World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report Number 4. The WHO/IUALTD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance // WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: WHO. 2008.
1. Vassilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global Reports of the World Health Organization on tuberculosis: formation and interpretation. TB and lung diseases – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-16.
2. Cultural methods of diagnostics of tuberculosis. Training aid, basic course of training for specialists of bacteriological laboratories of tuberculosis control institutions – М., 2008. – 208 p.
3. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world. Report № 3. WHO. Geneva, 2004. – P. 300.
4. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49: 1700387.
5. Caminero J. A., Piubello A., Scardigli A. et al. Proposal for a standardized treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 1: 1700648 [https://doi.org/10.1183/13993003.00648-2017].
6. Chee Cynthia B. E., KhinMar Kyi-Win, Sng Li-H., The shorter multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen in Singapore: are patients from South-East Asia eligible? // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 2. – 1700753. doi: 10.1183/13993003.00753-2017.
7. Dietze R., Hadad D. J., McGee B. et al. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178, № 11. – P. 1180-1185. doi: 10.1164/rccm.200806-892OC.
8. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 156-168. doi: 10.1183/09031936.00134712.
9. Global tuberculosis control: WHO report 2011, WHO/HTM/TB/2011.16, 246 p.
10. Global Tuberculosis Report 2013, WHO/HTM/TB 2013.11.
11. Global tuberculosis report, 2016, WHO, WHO/HTM/TB/2016.13, 214 p.
12. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. et al. Six-Month Response to Delamanid Treatment in MDR TB Patients // Emerg. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1746-1748. doi: 10.3201/eid2310.170468.
13. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO=HTM/TB/2010.3.
14. Pym A. S., Diacon A. H., Tang S.-J. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2016. – Vol. 47, № 2. – P. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
15. Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L. et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 1393–1400. DOI: 10.1183/09031936.00125812/
16. The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO, 2010
17. van der Werf M. J., Hollo V., Ködmön C. et al. Eligibility for shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the European Union // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49, № 3: 1601992 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.01992-2016].
18. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/> (Date of application: 01.10.2017).
19. World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world: Report Number 4. The WHO/IUALTD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance // WHO/HTM/TB/2008.394. Geneva: WHO. 2008.

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.

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

Белиловский Евгений Михайлович

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

Борисов Сергей Евгеньевич

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

Стерликов Сергей Александрович

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

FOR CORRESPONDENCE:

Irina A. Vasilyeva

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

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

Evgeny M. Belilovsky

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

Sergey E. Borisov

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

Sergey A. Sterlikov

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

Поступила 16.10.2017

Submitted as of 16.10.2017

кагоцел®
противовирусное средство

Работает
даже при запоздалом лечении!



Кагоцел® – выбор специалистов!¹

- **Кагоцел®** эффективен при приеме вплоть до четвертого дня от начала появления первых симптомов ОРВИ и гриппа.
- По результатам наблюдательного международного исследования «Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике FLU-EE» с участием 18 946 пациентов из 262 медицинских центров России, Армении, Молдовы, Грузии противовирусный препарат **Кагоцел®** показал высокую эффективность вне зависимости от времени назначения терапии и тяжести течения ОРВИ и гриппа при высоком профиле безопасности².
- **Кагоцел®** быстро улучшает самочувствие и сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания.
- **Кагоцел®** входит в СТАНДАРТЫ МИНЗДРАВА РФ по оказанию специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести³.
- Профилактический 4-недельный курс приема **Кагоцела** способствует снижению частоты возникновения ОРВИ и гриппа в 3 раза, а также достоверно снижает число осложнений в 5 раз⁴.
- **Кагоцел®** имеет высокий профиль безопасности.

Современный противовирусный препарат для взрослых и детей с 3 лет

¹ По результатам голосования российских врачей в рамках премии Russian Pharma Awards 2016 Кагоцел® – самый назначаемый препарат при профилактике и лечении ОРВИ и гриппа; по результатам голосования специалистов аптечной индустрии в рамках премии «Зеленый крест 2015» Кагоцел® – лучший безрецептурный препарат. ² Фазылов В.Х. с соавт. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 11. – С. 68–75. ³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г.: № 724н, № 842н. ⁴ Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 66–69.

Подробную информацию вы можете получить на сайте: www.kagocel.ru

ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС»: 125252, Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12. Тел./факс: +7 (495) 741-49-89.
Рег. уд. Р N002027/01 от 19.11.2007.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.



ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М. В. СИНИЦЫН, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ, И. А. СОКОЛИНА, М. Н. РЕШЕТНИКОВ, М. В. ТИТЮХИНА, О. В. БАТУРИН

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Россия

Цель исследования: изучение распространенности внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Москве и определение возможностей рентгеновской компьютерной томографии (КТ) в выявлении внелегочных локализаций туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы данные 6 588 впервые выявленных в Москве в 2014-2015 гг. больных туберкулезом, а также проведен анализ КТ-исследований за 2014-2016 гг. 118 пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (ВИЧ-и/ТБ).

Результаты. С 2012 по 2016 г. снижение абсолютного числа больных внелегочным туберкулезом в Москве составило 67,5% (140 человек). Доля внелегочных форм среди впервые выявленных больных туберкулезом в РФ и в Москве также имеет тенденцию к снижению и составляет около 3% против 4-5% в 2011-2012 гг. Среди ВИЧ-негативных больных туберкулезом доля локализаций туберкулеза в пределах легочной паренхимы составила 94,0%, а среди ВИЧ-позитивных – 74,8% ($p < 0,05$). Среди последних ожидаемо больше было больных с внелегочным туберкулезом (4,6% против 2,1%). По данным регистра больных ВИЧ-и/ТБ, из 593 впервые выявленных больных было две и более локализации туберкулеза у 41,3% (95%-ный ДИ 37,4-45,3%). При оценке результатов КТ, выполненной по расширенному протоколу у 118 пациентов с ВИЧ-и/ТБ со средним уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов $134,0 \pm 19,8$ кл/мкл, были выявлены дополнительные локализации туберкулеза у всех.

Заключение. По официальным статистическим данным, идет значительное сокращение числа больных внелегочными формами туберкулеза. Сведения из полицейских регистров показали, что внелегочные локализации туберкулеза встречаются у пациентов с ВИЧ-и/ТБ в несколько раз чаще за счет генерализованных процессов.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, компьютерная томография

Для цитирования: Синицын М. В., Белиловский Е. М., Соколина И. А., Решетников М. Н., Титюхина М. В., Батурин О. В. Внелегочные локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 19-25. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN HIV PATIENTS

M. V. SINITSYN, E. M. BELILOVSKY, I. A. SOKOLINA, M. N. RESHETNIKOV, M. V. TITYUKHINA, O. V. BATURIN

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

The objective of the study: to investigate the prevalence of extrapulmonary tuberculosis in HIV patients in Moscow and to study the potential of computed tomography to detect extrapulmonary tuberculosis in the HIV infected.

Subjects and Methods. Data of 6,588 new TB patients, detected in Moscow in 2014-2015 were analyzed, as well as CTs of 118 of TB/HIV patients, which were performed in 2014-2016.

Results. In Moscow, the absolute number of extrapulmonary tuberculosis patients went down by 67.5% from 2012 to 2016 (140 persons). In Russia and in Moscow, the number of new extrapulmonary tuberculosis patients tends to decrease and currently makes approximately 3% versus 4-5% in 2011-2012. Among HIV negative TB patients the part of those with lesions within pulmonary parenchyma made 94%, and among the HIV positive it made 74.8% ($p < 0,05$). As expected HIV infected patients prevailed among those suffering from extrapulmonary tuberculosis (4.6% versus 2.1%). According to the data of TB/HIV register, out of 593 new TB patients, 41.3% had two and more sites of tuberculosis lesions (95% CI 37.4-45.3%). When estimating results of advanced CT protocol in 118 patients with TB/HIV co-infection and the average $CD4^+$ count of 134.0 ± 19.8 cells/mcl, additional sites with tuberculous lesions were detected in all of them.

Conclusion. According to the official statistics, the number of extrapulmonary tuberculosis patients is going down. According to data from personal registers, extrapulmonary tuberculosis is several times more prevalent in HIV/TB patients due to generalized forms.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, HIV infection, computed tomography

For citations: Sinitsyn M. V., Belilovsky E. M., Sokolina I. A., Reshetnikov M. N., Tityukhina M. V., Baturin O. V. Extrapulmonary tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 19-25. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-19-25

Современные тенденции течения эпидемического процесса при туберкулезе в Российской Федерации (РФ) характеризуются снижением основных эпидемиологических показателей [5,9]. Вместе с тем ситуация по сочетанной патологии ВИЧ-инфекция/туберкулез (ВИЧ-и/ТБ) далека от стабилизации практически во всех субъектах РФ. Неуклонный рост числа лиц с ВИЧ-положительным статусом обуславливает увеличение числа больных с ВИЧ-и/ТБ [4, 7, 14]. Как известно, течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза часто связано с внеторакальными проявлениями и генерализацией про-

цесса [1, 3, 6, 11]. При этом среди ВИЧ-негативных лиц число случаев внелегочного туберкулеза в РФ продолжает снижаться [4, 7]. Проведение диагностики туберкулеза у ВИЧ-позитивных лиц, особенно при нарастании иммуносупрессии, сопряжено с рядом медицинских и организационных проблем и требует проведения достаточно широкого диагностического поиска. Стертая клиническая картина, иногда полностью бессимптомное течение, отсутствие патогномичных признаков заболевания характерно для внелегочного туберкулеза и диктует необходимость изменения существующего

стандартного подхода к лучевому обследованию больных ВИЧ-инфекцией [8, 12]. Несвоевременное выявление внегочных локализаций туберкулеза приводит к снижению эффективности лечения и повышению вероятности смертельного исхода у больных ВИЧ-и/ТБ [13, 15]. В 2012 г. внегочным туберкулезом в РФ заболел 3 091 человек, в 2016 г. – только 2 403, т. е. меньше на 22,3%. Показатель заболеваемости внегочным туберкулезом с 2012 г. снизился на 38,5% – с 2,6 до 1,6 на 100 тыс. населения. В Москве показатель заболеваемости внегочным туберкулезом с 2012 г. снизился на 55,6% – с 1,8 до 0,8 на 100 тыс. в 2016 г. Заболеваемость внегочным туберкулезом в Москве в 2 раза ниже, чем в целом по России. Среди постоянного населения столицы за 2016 г. заболело внегочным туберкулезом 47 человек, из них костно-суставным туберкулезом – 16, мочеполовым – 16, туберкулезом ЦНС и мозговых оболочек – 7, периферических лимфоузлов – 6, и прочие локализации отмечены у 2 пациентов. С 2012 по 2016 г. снижение абсолютного числа больных внегочным туберкулезом в Москве, постоянных и непостоянных жителей, составило 67,5% (140 человек), с 209 до 69. Доля больных с внегочными формами среди всех с впервые выявленным туберкулезом в РФ и в Москве также имеет тенденцию к снижению и составляет около 3% против 4-5% в 2011-2012 гг. Таким образом, по официальным статистическим данным, идет значительное сокращение числа больных внегочными формами туберкулеза [2, 7]. При этом в условиях дальнейшего повсеместного распространения ВИЧ-инфекции необходимо учитывать особенности ее влияния на структуру заболеваемости туберкулезом. Так как для ВИЧ-ассоциированного туберкулеза характерна генерализация процесса с множественным поражением органов и систем, возникает сомнение, что действующая система регистрации туберкулеза отражает реальную картину снижения показателей по внегочным формам туберкулеза.

Определение влияния ВИЧ-инфекции на распространение внегочных форм туберкулеза, диагностика внегочных локализаций являются актуальными проблемами.

Цель исследования: изучение распространенности туберкулеза внегочной локализации у больных ВИЧ-инфекцией в РФ и г. Москве; определение возможностей рентгеновской компьютерной томографии (КТ) в выявлении внегочных локализаций туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Изучены источники статистической информации по эпидемической ситуации с туберкулезом в РФ и Москве с 2012 по 2016 г. Проанализированы данные впервые выявленных в Москве больных туберкулезом, взятых на диспансерный учет в 2014-2015 гг.: с положительным ВИЧ-статусом

(ВИЧ-и/ТБ) – 880 лиц, с отрицательным ВИЧ-статусом (ТБ) – 5 708 больных, всего 6 588 больных. Сведения получены из московских регистров системы мониторинга и регистра для больных ВИЧ-и/ТБ. Также проведен ретроспективный анализ КТ-исследований, выполненных в отделении лучевой диагностики МНПЦ борьбы с туберкулезом за 2014-2016 гг. Пациентов с ВИЧ-и/ТБ с множественными локализациями туберкулеза было 118 человек, мужчин – 61, женщин – 57, средний возраст – $38,3 \pm 6,4$ года. Средний уровень $CD4^+$ -лимфоцитов – $134,0 \pm 19,8$ кл/мкл. Всем выполнили КТ с контрастным усилением по стандартной методике с последующей обработкой изображения. Использовали 64-срезовый компьютерный томограф. Согласно протоколу исследования диапазон сканирования включал три области: головной мозг, грудную клетку и брюшную полость. Внутривенное болюсное введение неионного контрастного вещества осуществляли через гибкий периферический внутривенный катетер или центральный венозный катетер. Для статистической обработки использовали методы медицинской статистики с помощью программы Epi-Info 7.1.4.0 [10].

Результаты исследования

Подавляющее большинство (96,6%) впервые выявленных больных ВИЧ-и/ТБ в Москве имели поздние стадии ВИЧ-инфекции – 4Б и 4В. У 51,4% пациентов уровень $CD4^+$ -лимфоцитов на момент выявления туберкулеза не превышал 200 кл/мкл, а у 74,7% – 350 кл/мкл. Среди 5 708 впервые выявленных в 2015-2016 гг. больных туберкулезом доля больных ВИЧ-и/ТБ составляла 15,4%, причем среди постоянных жителей – 18,0%, а среди мигрирующего населения и лиц БОМЖ – 8,5%. Доля мужчин составила 69,3% среди всех заболевших ВИЧ-и/ТБ и 54,5% среди ВИЧ-негативных больных туберкулезом ($p < 0,01$). Структура диагнозов у впервые выявленных больных туберкулезом в значительной мере зависела от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции. В исследовании были рассмотрены три группы диагнозов: «туберкулез легких» (ТЛ) – поражение исключительно легочной паренхимы, «туберкулез органов дыхания внегочной локализации» (ТОД ВЛ) – поражение внутригрудных лимфатических узлов, трахеи, крупных бронхов и плевры, «внегочный туберкулез» (ВЛТ) – туберкулез внеторакальной локализации. Анализ данных, полученных на основе извещений № 089-у/туб, без учета возможных множественных локализаций туберкулеза показал следующее. Среди больных туберкулезом доля пациентов с ТЛ составила 94,0%, что значительно превышало долю таких больных среди пациентов с ВИЧ-и/ТБ – 74,8% ($p < 0,05$). Среди больных ВИЧ-и/ТБ ожидаемо больше было больных ТОД ВЛ (20,6% против 3,9% при ТБ/ВИЧ-) и ВЛТ (4,6% против 2,1% при туберкулезе).

Доля больных с ВИЧ-и/ТБ существенно различается при разной локализации туберкулеза. Так, доля ВИЧ-и/ТБ среди больных туберкулезом (постоянное население) в 2015-2016 гг. равна 18,0%, а среди больных ТЛ – 15,7%, ТОД ВЛ и ВЛТ – 41,1 и 25,8% соответственно. Доля внелегочных локализаций по отношению ко всем больным туберкулезом (по данным извещений № 089/у-туб) невелика даже для случаев ВИЧ-и/ТБ и не превышает 2,5%. При учете же всех множественных локализаций туберкулеза у больного ВИЧ-и/ТБ структура диагнозов существенно меняется (рис. 1).

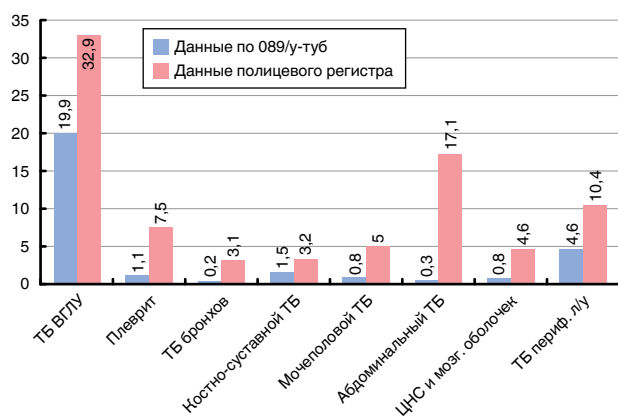


Рис. 1. Частота локализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Москве, 2015-2016 гг. (приведены данные при регистрации туберкулеза по статистической форме № 089/у-туб и из полицейского регистра больных ВИЧ-и/ТБ)

Fig. 1. Frequency of extrapulmonary tuberculosis in HIV patients in Moscow, 2015-2016 (the article presents the data on tuberculosis notification as per Statistic Form № 089/y tub. and the personalized register of TB/HIV patients)

По данным из регистра больных ВИЧ-и/ТБ, у 593 взрослых впервые выявленных больных из постоянного населения, зарегистрированных в 2015-2016 гг., имелись две локализации туберкулеза и более у 41,3% (95%-ный ДИ 37,4-45,3%) больных. При этом доля пациентов с туберкулезом ВГЛУ составила 32,9%, т. е. эту локализацию имел каждый третий больной, а, по данным извещений № 089/у-туб, туберкулез ВГЛУ был зарегистрирован только у 19,9%, т. е. у каждого пятого. Также реально чаще встречались другие внелегочные локализации (рис. 1). Таким образом, при регистрации больных ВИЧ-и/ТБ в регистре установлено, что внелегочное поражение встречается в несколько раз чаще, чем при стандартном способе предоставления информации (извещение 089/у-туб). Полученные результаты демонстрируют реальную распространенность внелегочного туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в Москве, а также преимущество туберкулеза с помощью полицейских регистров. Занижение распространения внелегочного туберкулеза может негативно влиять на расчеты применения дополнительных методов обследования для их диагностики.

Диагностика внелегочных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с помощью лучевых методов. Анализ результатов КТ с контрастным усилением показал, что у всех больных были выявлены дополнительные группы увеличенных лимфатических узлов. Наибольшая информативность получена в диагностике бифуркационных, бронхопульмональных, аортопульмональных, перипортальных, перипанкреатических, мезентериальных, забрюшинных лимфоузлов (ЛУ). Во всех случаях туберкулезного поражения ЛУ имели периферический тип контрастного усиления, по капсуле ЛУ. У 28 пациентов выявили признаки свищевой формы туберкулезного лимфаденита: из них бронходулярные свищи – у 22, бронхолимфопищеводные – у 6 пациентов. Мочеполовой туберкулез обнаружили у 54 пациентов: туберкулез паренхимы почек – у 34, поликавернозный туберкулез почек – у 6, туберкулезный папиллит – у 7, туберкулез предстательной железы – у 4, туберкулезный эпидидимит – у 6, туберкулез мочевого пузыря – у 4. КТ-признаки туберкулезного поражения кишечника выявили у 38 человек, селезенки – у 72, печени – у 4, поджелудочной железы – у 2. Очаговые изменения головного мозга были обнаружены у 28 пациентов. Необходимо отметить, что возможности КТ в оценке структур головного мозга и мозговых оболочек весьма ограничены, однако для больных туберкулезом выполнение МРТ-томографии вне стен учреждения часто затруднительно при соблюдении мер инфекционного контроля. Этиологическую принадлежность изменений, выявленных при КТ, трактовать затруднительно даже с учетом клинической картины. В первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику между токсоплазмозом, опухолевым и специфическим туберкулезным поражением. Признаки туберкулезного поражения костей обнаружены у 17 пациентов, из них в позвонках в 11 случаях. Зачастую у больных даже с генерализованным поражением лимфатической системы отсутствует симптоматика и полученные данные КТ являются неожиданными для клиницистов. Диагностическое значение КТ-исследования при исследовании мочеполовой системы настолько велико, что позволяет выявлять формы туберкулеза, ранее не имевшие визуального подтверждения, например туберкулез паренхимы почки. Выявленные при КТ изменения в органах брюшной полости являются иногда определяющими в формировании показаний к экстренному хирургическому вмешательству. Наиболее часто выполняются операции по поводу перфорации туберкулезных язв кишечника, кишечной непроходимости, вызванной стенозирующими туберкулезными язвами, при абсцедировании внутрибрюшных лимфоузлов и перитоните. Высокая частота диагностических «находок» при КТ у больных ВИЧ-и/ТБ позволяет рекомендовать его для выявления поражений внелегочной локализации. При этом в алгоритм обследования в обяза-

тельном порядке необходимо включить КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и головного мозга. Такое внедрение позволит существенно улучшить прижизненную диагностику генерализованных форм туберкулеза в сопоставлении с клинико-лабораторными и морфологическими данными. Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие характерные формы внелегочного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Клиническое наблюдение 1. Пациент Б. (51 год), ВИЧ-инфекция с 1995 г., $CD4^+$ 600 кл/мкл. Поступил из инфекционной больницы с высокой лихорадкой, подозрением на туберкулез. При обследовании патологических изменений, характерных для специфического процесса в органах дыхания, не выявлено, однако на КТ визуализированы признаки поражения мочеполовой системы и костной ткани черепа (рис. 2 а-в).

После получения КУМ в моче был установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, прогрессирование на фоне антиретровирусной терапии; деструкция костей черепа; туберкулез мочеполовой системы: поликаверзный туберкулез правой почки, туберкулезный уретерит справа, туберкулезный эпидидимит слева, МБТ+ в моче. Был оперирован: нефрэктомия справа, эпидимэктомия слева. Послеоперационный период без осложнений. Проведен курс противотуберкулезной терапии с хорошим эффектом. Данное наблюдение демонстрирует возможности КТ в диагностике патологии костей, туберкулеза почек и мочевыводительных путей, а также вероятность развития внелегочных форм туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией даже при высоком иммунном статусе. Обследование по расширенному протоколу позволило не только установить локализацию процесса, но и

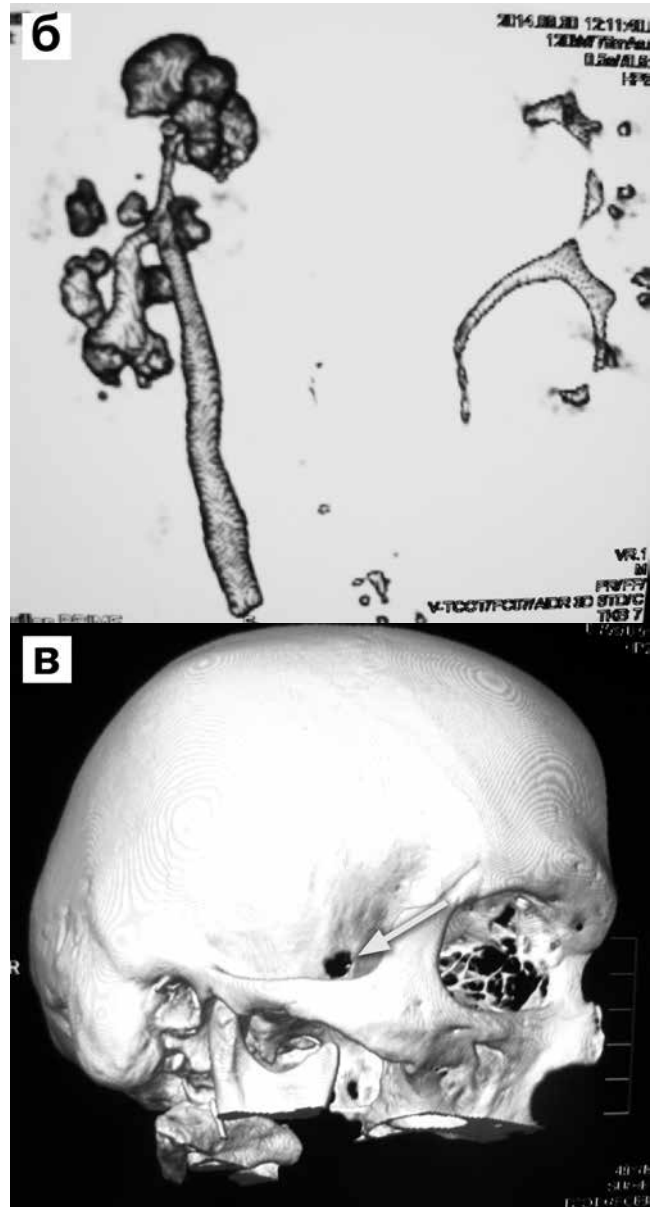


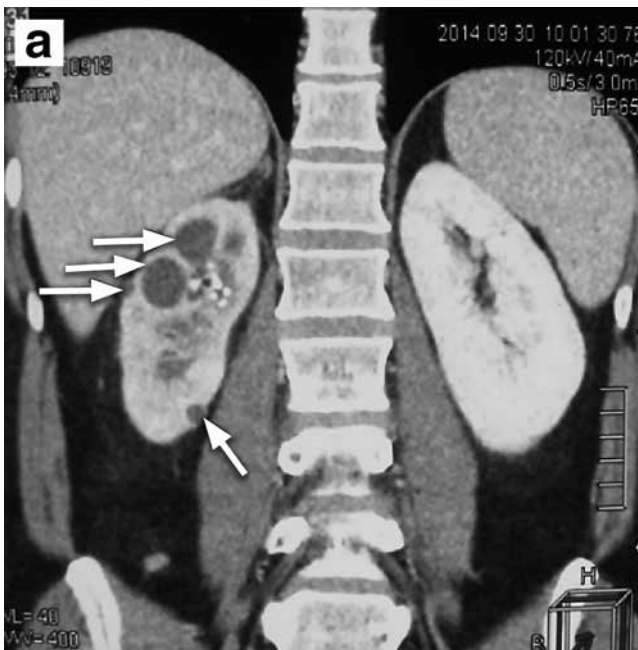
Рис. 2. КТ-исследование больного Б. (51 год).

Туберкулез мочевыделительной системы (а – кавернозный туберкулез правой почки, б – туберкулез мочеточника, в – очаг деструкции костной ткани в височной кости слева)

Fig. 2. CT of Patient B. (51 years old). Urogenital tuberculosis (a – cavernous tuberculosis of the right kidney, б – ureter tuberculosis, в – destruction of bone tissue in the right temporal bone)

определить тактику необходимого хирургического лечения.

Клиническое наблюдение 2. Больной Б. (36 лет), ВИЧ-инфекция с 2001 г, $CD4^+$ 102 кл/мкл. Поступил из противотуберкулезного стационара с диагнозом: ВИЧ-ассоциированный туберкулез, нарастание неврологической симптоматики. При КТ-обследовании, кроме диссеминации в легочной ткани, выявлены обширные деструктивные изменения в позвоночнике с формированием паравerteбральных абсцессов (рис. 3 а-в).



Установлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В, прогрессирование вне антиретровирусной терапии; генерализованный туберкулез; диссеминированный туберкулез легких. МБТ+, МЛУ; туберкулезный спондилит Th6-7-8-9-10-11-12, L4-5-S1; компрессионный спинальный синдром; нижний парапарез. Для санации абсцессов и стабилизации позвоночника была выполнена операция: корпорэктомия Th8-9-10, Th11-12, вентральная декомпрессия спинного мозга, удаление паравертебральных и эпидуральных абсцессов; переднебоковой спондилодез Th7-12 костным аутооттрансплантатом; задняя инструментальная фиксация Th4-L3 крючко-

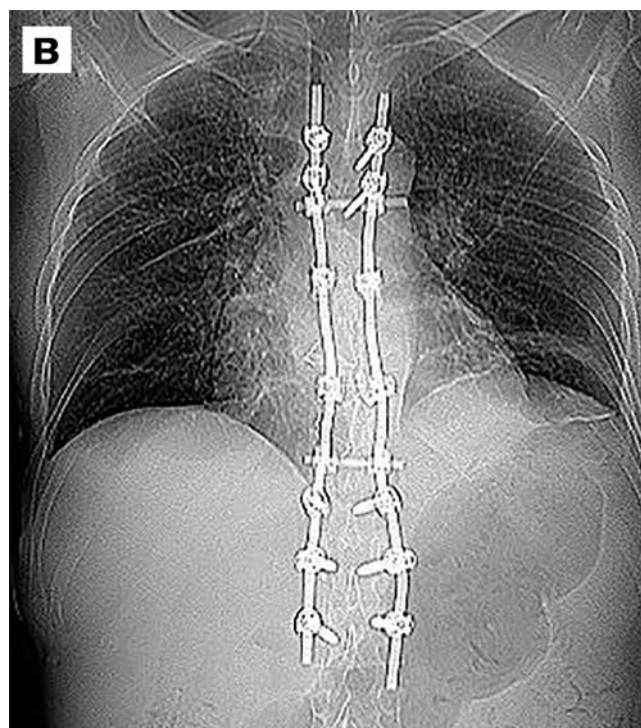
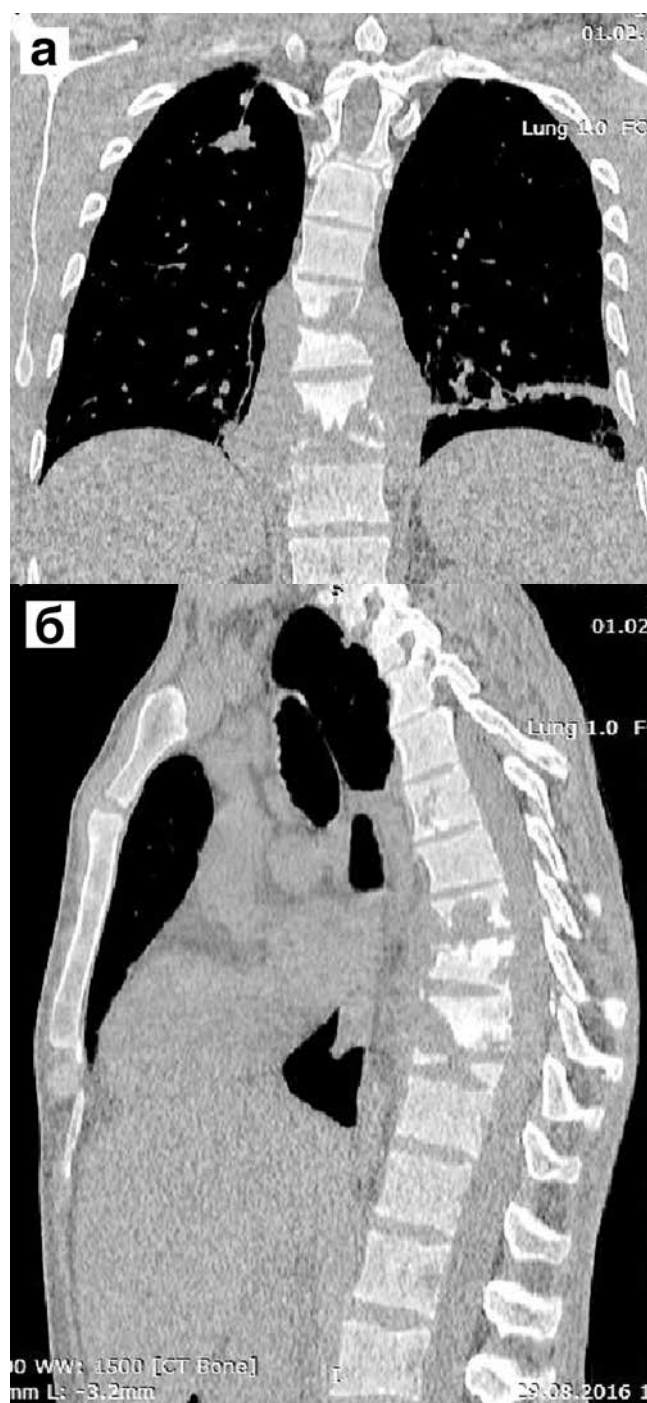


Рис. 3. Рентгенологическое обследование больного Б. (36 лет). Туберкулез позвоночника с формированием паравертебральных абсцессов (а, б). Состояние после операции, установлена металлоконструкция (в)

Fig. 3. X-ray examination of Patient B. (36 years old). Spinal tuberculosis with formation of paravertebral abscesses (a, б). The state after surgery, the metal structure was installed (в)

во-винтовой системой. Послеоперационный период без осложнений. Данное клиническое наблюдение демонстрирует вариант распространенного поражения костной ткани у больного ВИЧ-инфекцией с развитием осложнений на фоне выраженной иммуносупрессии в отсутствие антиретровирусной терапии. Использование КТ позволило определить объем поражения, выбрать оптимальную лечебную тактику, что привело к восстановлению опорной функции позвоночника при таком массивном поражении.

Закключение

Доля больных с внелегочными формами среди всех впервые выявленных больных туберкулезом в РФ и в Москве имеет тенденцию к снижению. Среди больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией выявлено значительно большее распространение внелегочных форм заболевания – 4,6%, против 2,1% у больных с ВИЧ-негативным статусом. По информации полицевого регистра больных ВИЧ-и/ТБ, у 41,3% (95%-ный ДИ 37,4-45,3%) из 593 впервые выявленных больных с коинфекцией в Москве имели место две и более локализации заболевания. Проведение обследования у 118 пациентов с ВИЧ-и/ТБ со средним уровнем CD4⁺-лимфоцитов $134,0 \pm 19,8$ кл/мкл по расширенному протоколу КТ

привело к выявлению дополнительных локализаций туберкулеза во всех случаях.

Как показало проведенное исследование, реальное число внелегочных локализаций туберкулеза значительно больше, чем по данным статистики.

Это подчеркивает несовершенство существующей модели регистрации, учета и наблюдения больных ВИЧ-и/ТБ и требует внедрения новой системы с использованием персонифицированных регистров.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Алексеева Л. П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 43 с.
2. 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 г. Москве // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 10. – С. 17-26.
3. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. Бартлетт Д., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. – М.: ГРАНАТ, 2013. – 696 с.
4. Нечаева О. Б. Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, в России в 2016 г. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и сочетанные инфекции: вызовы и перспективы». Доклад 01.06.2017 г. [доступ 8 июня 2017] Адрес: <http://roftb.ru/conf/russian/>
5. Равиольоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 7-15.
6. Решетников М. Н., Родоман Г. В., Синицын М. В., Скопин М. С., Плоткин Д. В. Туберкулез прямой кишки и легких у больных ВИЧ-инфекцией // Хирург. – 2016. – № 9. – С. 3-8.
7. Российский статистический ежегодник, 2016. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс. [доступ 7 июня 2017] http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/
8. Соколова И. А., Решетников М. Н., Синицын М. В., Зюзя Ю. Р., Бормотов Б. А. КТ в диагностике осложненных форм туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ТВГЛУ) при ВИЧ-инфекции. Российский электронный журнал лучевой диагностики. Т. 6, № 2. 2016 г. Приложение. С.32-33. [доступ 10 марта 2017] <http://rejr.ru/archiv.html>
9. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире. – М., 2015. – 312 с.
10. Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс] URL: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/> (Дата обращения 16.04.2016).
11. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // Clin. Inf. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. S201-S207.
12. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2006 [доступ 7 июня 2017] www.who.int/tb/publications/.../tbhiv_recommendations.pdf
13. Jullien S., Jain S., Ryan H., Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art.No.: CD012163. DOI: 10.1002/14651858.CD012163.pub2.
14. Khan R., Abid S., Jafri W., Abbas Z., Hameed K., Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 39. – P. 6371-6375.
15. Mamo J. P., Brij S. O., Enoch D. A. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital/QJM (2013); 106 (4): 347-354. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct003>.
1. Alekseeva L.P. *Osobennosti vyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bolnykh tuberkulezom i VICH-infektsiy: Diss. kand. med. nauk.* [Specifics of detection, clinical progression and treatment of TB/HIV patients. Cand. Diss.]. Moscow, 2008, 43 p.
2. 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, no. 10, pp. 17-26.
3. J.G. Bartlett, R.R. Redfield, P.A. Pham. *Klinicheskiye aspekty VICH-infektsii*. (Russ. Ed.: Medical Management of HIV Infection. John G. Bartlett, Joel E. Gallant, Robert R. Redfield, Paul A. Pham). Moscow, GRANAT Publ., 2013, 696 p.
4. Nechaeva O.B. Epidemiology of tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia, 2016. *Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Tuberkulez i sochetannyye infektsii: vyzovy i perspektivy»*. [All-Russia Scientific Practical Conference with International Participation on Tuberculosis and Concurrent Infection: Challenges and Perspectives]. Presentation on 01.06.2017. (Accessed as of June 8, 2017). Available at: <http://roftb.ru/conf/russian/>
5. Ravighione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
6. Reshetnikov M.N., Rodoman G.V., Sinitsyn M.V., Skopin M.S., Plotkin D.V. Colon and pulmonary tuberculosis in HIV patients. *Khirurg*, 2016, no. 9, pp. 3-8. (In Russ.)
7. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik*, 2016. [Russian Statistics Annual, 2016]. Federal Service of State Statistics. (Epub.), (Accessed as of June 7, 2017) http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/
8. Sokolina I.A., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Zyuzya Yu.R., Bormotov B.A. CT in the diagnostics of complicated forms of chest lymph nodes tuberculosis in HIV patients. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki*, vol. 6, no. 2, 2016, Annex, pp. 32-33. (In Russ.) (Accesses as of March 10, 2017), <http://rejr.ru/archiv.html>
9. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii 2012, 2013, 2014 g. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley, ispolzuemykh v Rossiyskoy Federatsii i v mire*. [Tuberculosis in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014. Analytic review of statistic rates used in the Russian Federation and in the world]. Moscow, 2015, 312 p.
10. Epi Info™ Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. (Epub.) URL: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/> (Accessed as of 16.04.2016).
11. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin. Inf. Dis.*, 2010, vol. 50, pp. S201-S207.
12. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents. Geneva, World Health Organization; 2006 (Accessed as of June 7, 2017) www.who.int/tb/publications/.../tbhiv_recommendations.pdf
13. Jullien S., Jain S., Ryan H., Ahuja V. Six-month therapy for abdominal tuberculosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art.No.: CD012163. DOI: 10.1002/14651858.CD012163.pub2.
14. Khan R., Abid S., Jafri W., Abbas Z., Hameed K., Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, no. 39, pp. 6371-6375.
15. Mamo J.P., Brij S.O., Enoch D.A. Abdominal tuberculosis: a retrospective review of cases presenting to a UK district hospital/QJM (2013); 106 (4): 347-354. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct003>.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, старший научный сотрудник.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

Белиловский Евгений Михайлович

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

Соколова Ирина Александровна

кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Клиники 2.
Тел./факс: 8 (499) 268-25-20, 8 (499) 785-20-82.
E-mail: isokolina@yandex.ru

Решетников Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: taxol@bk.ru

Титюхина Марина Викторовна

доктор медицинских наук, заведующая отделением гравитационной хирургии и экстракорпоральных методов лечения.
Тел.: 8 (499) 268-00-05.
E-mail: marina-tit@mail.ru

Батулин Олег Викторович

кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед.
Тел.: 8 (495) 571-20-42.
E-mail: olbatr@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

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

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Doctor for Medical Activities, Senior Researcher.
E-mail: msinitsyn@mail.ru

Evgeny M. Belilovsky

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

Irina A. Sokolina

Candidate of Medical Sciences,
Head of X-ray Diagnostics Department of Clinic 2.
Phone/Fax: +7 (499) 268-25-20; +7 (499) 785-20-82.
E-mail: isokolina@yandex.ru

Mikhail N. Reshetnikov

Candidate of Medical Sciences, Head of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: taxol@bk.ru

Marina V. Tityukhina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Department for Gravitational Surgery
and Extracorporeal Treatment Methods.
Phone: +7 (499) 268-00-05.
E-mail: marina-tit@mail.ru

Oleg V. Baturin

Candidate of Medical Sciences,
Traumatologist and Orthopaedist.
Phone: +7 (495) 571-20-42.
E-mail: olbatr@gmail.com

Поступила 26.06.2017

Submitted as of 26.06.2017

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



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

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

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА И ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУТАЦИЙ ГЕНА *embB* МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОМПЛЕКСА, АССОЦИИРУЕМЫХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ЭТАМБУТОЛУ, МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Ю. С. АЛЯПКИНА^{1,2}, Е. Е. ЛАРИОНОВА³, Т. Г. СМЕРНОВА³, Я. И. АЛЕКСЕЕВ^{1,4}, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА³, М. А. ВЛАДИМИРСКИЙ²

¹ООО «НПФ «Синтол», Москва, Россия

²НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

³ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза», Москва, Россия

⁴ФГБНУ «Всероссийский НИИ сельскохозяйственной биотехнологии», Москва, Россия

На основе технологии аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени изучен спектр возможных мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированного с устойчивостью к этамбутолу. Выявлено 5 различных мутаций в кодоне 306 и 3 мутации – в кодоне 406 гена *embB*. Выявленные мутации подтверждены методами секвенирования и масс-спектрометрии. В результате анализа частоты встречаемости выявленных *embB* мутаций разработан набор реагентов для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к этамбутолу методом мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. Из 107 исследованных образцов клинических изолятов в 49 (45,8%) обнаружены мутации гена *embB* МБТ, в 58 (54,2%) – мутаций не обнаружено. В 39 (36,4%) образцах выявлены мутации в 306-м кодоне гена *embB*, в 9 (8,4%) – обнаружены мутации в 406-м кодоне, и 1 (0,9%) образец определен с мутациями и в 306-м, и в 406-м кодонах. Высокий уровень совпадения результатов молекулярно-генетического и бактериологического анализа лекарственной чувствительности/устойчивости (84%) показал высокую значимость мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ и необходимость их обязательного определения для выявления этамбутол-устойчивых штаммов МБТ. При использовании молекулярно-генетического анализа установлен уровень чувствительности исследования 75,8% при специфичности относительно стандартных культуральных методов 95,6%.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, этамбутол, аллель-специфичная ПЦР в реальном времени

Для цитирования: Аляпкина Ю. С., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Алексеев Я. И., Черноусова Л. Н., Владимирский М. А. Изучение спектра и частоты встречаемости мутаций гена *embB* микобактерий туберкулезного комплекса, ассоциируемых с устойчивостью к этамбутолу, методом полимеразной цепной реакции в реальном времени // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 27-35. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35

INVESTIGATION OF RANGES AND FREQUENCY OF MUTATIONS IN THE *embB* GENE IN MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO ETHAMBUTOL USING REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION

YU. S. ALYAPKINA^{1,2}, E. E. LARIONOVA³, T. G. SMIRNOVA³, YA. I. ALEKSEEV^{1,4}, L. N. CHERNOUSOVA³, M. A. VLADIMIRSKIY²

¹NPF Sintol, Moscow, Russia

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

³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

⁴All-Russia Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow, Russia

Based on real-time allele-specific polymerase chain reaction, the ranges of potential mutations in codons of 306 and 405 of the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to ethambutol were investigated. 5 different mutations were detected in codon 306 and 3 mutations were found in codon 406 of the *embB* gene. The detected mutations were confirmed by sequencing and mass spectrometry. By analyzing the frequency of detected mutations of , the set of reagents was developed for rapid testing of susceptibility tuberculous mycobacteria to ethambutol by multi-competitive allele-specific real-time PCR. Out of 107 tested specimens of clinical isolates, mutations of the *embB* gene of *M. tuberculosis* were detected in 49 (45.8%) specimens, and no mutations were found in 58 (52.2%) specimens. 39 (36.4%) specimens had mutations in codon 306 of the *embB* gene, and 9 (8.4%) specimens had a mutation in codon 406, and 1 (0.9%) specimen had mutations in both codons 306 and 406. The high level of agreement in the results of molecular genetic and bacteriological tests (84%) proved the significance of mutations in codons 306 and 406 of the *embB* gene in *M. tuberculosis* and the need for their identification in order to detect ethambutol resistant strains of *M. tuberculosis*. When using molecular genetic tests, the sensitivity level made 75.8%, while the specificity of standard culture-based methods makes 95.6%.

Key words: tuberculous mycobacteria, drug resistance, ethambutol, real-time allele-specific PCR

For citations: Alyapkina Yu.S., Larionova E.E., Smirnova T.G., Alekseev Ya.I., Chernousova L.N., Vladimirovskiy M.A. Investigation of ranges and frequency of mutations in the *embB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* associated with resistance to ethambutol using real-time polymerase chain reaction. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 27-35. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-27-35

Этамбутол (EMB) [(S,S')-2,2'-(этилендиимино)ди-1-бутанол] является препаратом первого ряда, который используется в сочетании с изониазидом (INH), рифампицином (RMP) и пиперазидом (PZA) для профилактики возникновения лекарственной устойчивости. Открыт в 1961 г. при скрининге случайно выбранных соединений на противотуберкулезную активность [3]. EMB – это бактериостатический препарат, который обладает специфическим действием против размножающихся микобактерий и не оказывает никакого влияния на бактерии, не участвующие в репликации. EMB препятствует биосинтезу арабиногалактана в клеточной стенке. Он тормозит процесс полимеризации арабиногалактана и липоарабиноманнана в оболочке клетки и индуцирует накопление D-арабинофуранозил-Р-декапrenoла, являющегося промежуточным продуктом биосинтеза арабиногалактана [10]. Мутации, вызывающие устойчивость, могут быть локализованы в группе генов, кодирующих трансмембранные белки арабинозил-трансферазы, названной *emb*-оперон – *embCAB*. У *M. tuberculosis* *emb*-оперон состоит из трех арабинозил-трансфераз – *embC*, *embA*, *embB*, которые гомологичны между собой на 60% и, по-видимому, возникли путем дупликации гена [3].

Мутации, вызывающие устойчивость к EMB на уровне оперона *embCAB*, происходят с частотой 10^{-5} . Чаще всего при анализе устойчивых к EMB клинических изолятов наблюдаются мутации в кодоне 306 гена *embB*: на них приходится не менее 68% резистентных штаммов [8-10].

В последнее время появились сообщения о мутациях, возникающих в кодоне 406 гена *embB* и также вызывающих устойчивость к этамбутолу [5-7]. По всей вероятности, это второй по значимости кодон после 306, мутации в котором могут встречаться достаточно часто и приводят к устойчивости к этамбутолу. Спонтанные мутации, возникающие в других кодонах гена *embB* (497 и др.) и других генах оперона *embCAB*, не играют важной роли в формировании устойчивости.

Цель работы: изучение спектра и частоты встречаемости мутаций в гене *embB* микобактерий туберкулезного комплекса (МБТ), ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу, и сравнение полученных генетических характеристик штаммов с данными бактериологического анализа. Работа выполнена при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» (соглашение № 14.579.21.0012 от 05 июня 2014 г.; уникальный идентификатор RFMEFI57914X0012). При выполнении работы использовали оборудование Центра коллективного пользования «Биотехнология» ВНИИСБ.

Материалы и методы

Штаммы и образцы

Всего исследовано 107 клинических изолятов МБТ: 16 клинических изолятов *M. tuberculosis*, фе-

нотипически устойчивых к EMB, с известными молекулярно-генетическими характеристиками, полученными с помощью метода масс-спектрометрии MALDI, и 36 клинических изолятов с известной фенотипической устойчивостью к EMB из лаборатории молекулярно-генетических методов исследования Центрального НИИ туберкулеза; 34 клинических изолята *M. tuberculosis* с известной фенотипической устойчивостью к EMB из лаборатории микробиологии НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; 21 клинический изолят *M. tuberculosis* с известной фенотипической устойчивостью к EMB из бактериологической лаборатории Калужской областной туберкулезной больницы.

Пробоподготовка и выделение ДНК

Пробоподготовку образцов и выделение ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов для выделения ДНК из культур микобактерий «М-Сорб-Туб» и «Экспресс-Туб» (ООО «НПФ Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией к набору.

Проведение аллель-специфичной ПЦР-РВ (АС-ПЦР-РВ) для определения мутаций, ассоциированных с устойчивостью к этамбутолу

Для проведения исследования на участке гена *embB* (GenbankU68480, участок последовательности 7795-8275) выбраны: флуоресцентный линейный зонд Cy5-*embB*306_ур типа TaqMan, не содержащий мутаций, прямой и обратный праймеры *embB*306-F и *embB*306-R (для исследования участка, содержащего 306 кодон); флуоресцентный зонд Cy5-*embB*406_ур типа TaqMan, не содержащий мутаций, прямой и обратный праймеры *embB*406-F и *embB*406-R (для исследования участка, содержащего 406-й кодон); соответствующие аллель-специфичные праймеры к кодонам 306 и 406 AL и Alm (табл. 1).

Праймеры и зонды синтезированы фосфитамидным методом на олигонуклеотидном синтезаторе ASM-2000 (Россия, г. Новосибирск) с использованием реагентов ООО «НПФ Синтол» (Россия, Москва) и очищены в ПААГ и с помощью ВЭЖХ. Реакционная ПЦР-смесь объемом 25 мкл включала: 2,5х реакционный буфер, содержащий $MgCl_2$ и dNTP, (ООО «НПФ Синтол», Россия); 5 пмоль соответствующего зонда; 10 пмоль каждого праймера; 2,5 ед. Hot-Rescue Taq-полимеразы (ООО «НПФ Синтол», Россия) и 5 мкл образца ДНК.

Постановку АС ПЦР-РВ осуществляли на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) согласно инструкции к прибору. Температурный протокол АС ПЦР-РВ: 95°C – 5 мин, 50 циклов: 62°C – 50 с, 95°C – 20 с. Результаты ПЦР-РВ регистрировали автоматически с помощью программного обеспечения CFX96. Интерпретацию результатов осуществляли согласно принципу АС ПЦР.

Проведение мультиконкурентной аллель-специфичной ПЦР-РВ

Отобранные по результатам анализа частоты мутаций аллель-специфичные праймеры к кодо-

Таблица 1. Последовательность олигонуклеотидных праймеров, аллель-специфичных праймеров и зондов для исследования специфических участков гена *embB*, содержащих кодоны 306 и 406, методом АС-ПЦР-РВ

Table 1. The sequence of oligonucleotide primers, allele-specific primers and probes for testing specific parts of the *embB* gene, containing codons 306 and 406 using real-time allele-specific PCR

Замена аминокислоты	Нуклеотидная замена	Обозначение праймеров и зондов	Последовательность праймеров, зондов, аллель-специфичных праймеров
<i>embB306</i>			
прямой праймер		embB306-F	CGTGGTGATATTCGGCTTCCT
обратный праймер		embB306-R	GCCGAACCAGCGGAAATAG
зонд		Cy5-emb306_up	Cy5-TCATCGGCGCGAATTCGTCGGAC-BHQ2
Met	ATG	emb306AL	TCGGCGACTCGGGCCAT
Met – Ile	ATG – ATA	emb306Alm1	TCGGCGACTCGGGCT
Met – Leu	ATG – CTG	emb306Alm2	TCGGCGACTCGGGCCAG
Met – Val	ATG – GTG	emb306Alm3	TCGGCGACTCGGGCCAC
Met – Ile	ATG – ATC	emb306Alm4	TCGGCGACTCGGGCG
Met – Ile	ATG – ATT	emb306Alm5	TCGGCGACTCGGGCA
<i>embB406</i>			
прямой праймер		embB406-F	AGTGTGCTGGCTGCTGCTGTC
обратный праймер		embB406-R	GTGTGAATGCGGCGGTAACGA
зонд		Cy5-emb406_up	Cy5-CGTGAGGTGCTGCCCGCCTCG-BHQ2
Gly	GGC	emb406AL	GAGCCGAGCGCGATGATGC
Gly – Ala	GGC – GCC	emb406Alm5	GAGCCGAGCGCGATGATGG
Gly – Asp	GGC – GAC	emb406Alm6	GAGCCGAGCGCGATGATGT
Gly – Cys	GGC – TGC	emb406Alm7	GAGCCGAGCGCGATGATGCA
Gly – Ser	GGC – TCC	emb406Alm8	GAGCCGAGCGCGATGATGGA

нам 306 и 406 гена *embB* *M. tuberculosis* синтезировали с различными флюорофорами на 5'-конце. 3'-меченные олигонуклеотиды-гасители выбраны согласно комплементарности аллель-специфичным праймерам для кодонов 306 и 406 гена *embB* [BHQ2-*embB306* (GCC CGA GTC GCC-BHQ2), RTQ1-*embB406* (CAT CAT CGC GCT CGG C – RTQ1)].

Мультиконкурентную аллель-специфичную ПЦР в формате реального времени проводили на приборе CFX96 (Bio-Rad, США) в два этапа. На первом этапе выполняли предварительную амплификацию с целью накопления специфических фрагментов гена *embB* участков 306-го и 406-го кодонов соответственно. Температурно-временной режим амплификации: 95°C – 5 мин, 20 циклов: 64°C – 50 с, 95°C – 20 с. На втором этапе определяли лекарственную устойчивость к этамбутолу с помощью разработанного в ходе выполнения настоящей работы комплекта реагентов для определения мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* (см. результаты). Реакционная смесь объемом 25 мкл включала: 2,5х реакционный буфер, содержащий MgCl₂ и dNTP (ООО «НПФ Синтол», Россия); 5 пмоль зонда; 10 пмоль общего праймера; 5 пмоль праймера дикого типа; 10 пмоль каждого из 2-3 участвующих в данном анализе 5'-флюоресцентно-меченных аллель-специфичных праймеров; 20-30 пмоль комплементарного праймера-гасителя (из расчета 10 пмоль на каждые 10 пмоль флюоресцентных праймеров); 2,5 ед. Hot-Rescue Taq-полимеразы (ООО «НПФ Синтол», Россия) и 5 мкл

образца ДНК. Температурный протокол ПЦР-РВ: 95°C – 3 мин, 50 циклов: 62°C – 40 с; 58°C – 40 с, 95°C – 20 с. Результаты ПЦР-РВ регистрировали автоматически с помощью программного обеспечения, поставляемого с приборами для ПЦР-РВ.

Проведение секвенирования

Для секвенирования фрагментов гена *embB* МБТ, содержащих кодоны 306 и 406, использовали следующие праймеры: embB306-F и embB306-R для 306 кодона и embB406-F и embB406-R для 406-го кодона (табл. 1). Амплифицированные образцы ДНК-фрагментов выделяли из агарозного геля с помощью набора реагентов для очистки ДНК (KR-011, ООО «Омникс», Россия). Секвенирование проводили на секвенаторе Applied Biosystem 3130XL по стандартному протоколу.

Результаты исследования

Определение спектра и частоты мутаций в кодонах 306, 406 гена *embB* МБТ с помощью методов аллель-специфичной ПЦР-РВ и секвенирования

Для оценки частоты встречаемости мутаций в гене *embB* *M. tuberculosis*, ассоциирующихся с устойчивостью к этамбутолу (ЕМВ), применили метод аллель-специфичной ПЦР-РВ (АС-ПЦР-РВ) [1].

Суть метода заключается в том, что при параллельной постановке ПЦР-РВ с праймерами, несущими замены на 3'-конце, начало роста флюоресценции будет различным для разных праймеров, т. е. каждому праймеру соответствует свое значение

порогового цикла, и чем меньше это значение, тем более специфичен праймер (рис. 1). По разнице в значениях пороговых циклов C_t (Δ) между праймером дикого типа (AL) и аллель-специфичными праймерами с соответствующими мутациями на

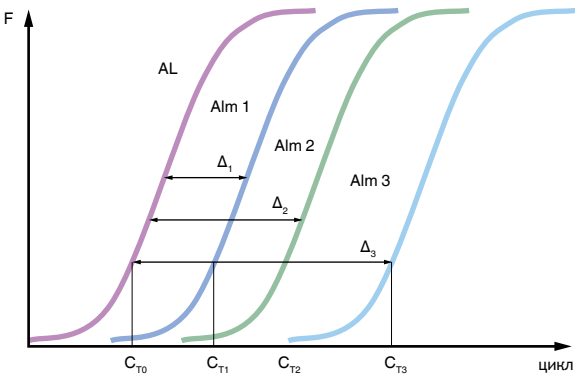


Рис. 1. Принцип аллель-специфичной ПЦР-РВ: разница (Δ) между пороговыми циклами кинетических кривых (C_t) для праймера дикого типа (AL) и аллель-специфичных праймеров (Alm)
Fig. 1. The concept of real-time allele-specific PCR: difference (Δ) between threshold cycles of kinetic curves (C_t) for wild type primer (AL) and allele-specific primers (Alm)

3'-конце (Alm) можно судить о наличии мутации в определенном образце. В качестве контрольного выступает образец без мутаций с определенными значениями порогового цикла и $\Delta_{\text{контр}}$ для каждого аллель-специфичного праймера.

Анализ мутаций с помощью АС-ПЦР-РВ заключается в том, что Δ мутаций каждого исследуемого образца сравнивают с Δ мутаций контрольного образца (рис. 2). Если нет мутации, то Δ исследуемого образца будет равна Δ контроля и всегда будет больше 0 (рис. 2а). При наличии мутации Δ данной мутации может иметь отрицательное значение (т. е. реакция с аллель-специфичным праймером опережает реакцию с праймером дикого типа), может быть равна 0 или значительно меньше данной $\Delta_{\text{контр}}$ контрольного образца (при наличии гетерогенного образца – смеси дикого и мутантного) (рис. 2б, в, г).

Для каждого исследуемого образца сравнивали Δ каждой мутации ($C_{\text{TAlm}} - C_{\text{TAL}}$) с $\Delta_{\text{контр}}$, определенной для штамма дикого типа. В результате скрининга 30 этамбутол-устойчивых образцов (табл. 2) с помощью метода АС-ПЦР-РВ наличие мутаций показано в 26 образцах. 22 образца имели мутации в кодоне 306 [14 – Met – Val (ATG – GTG); 2 – Met – Ile (ATG – ATA); 2 – Met – Ile (ATG – ATC); 2 – Met – Ile (ATG – ATT); 2 – Met – Leu (ATG – CTG)],

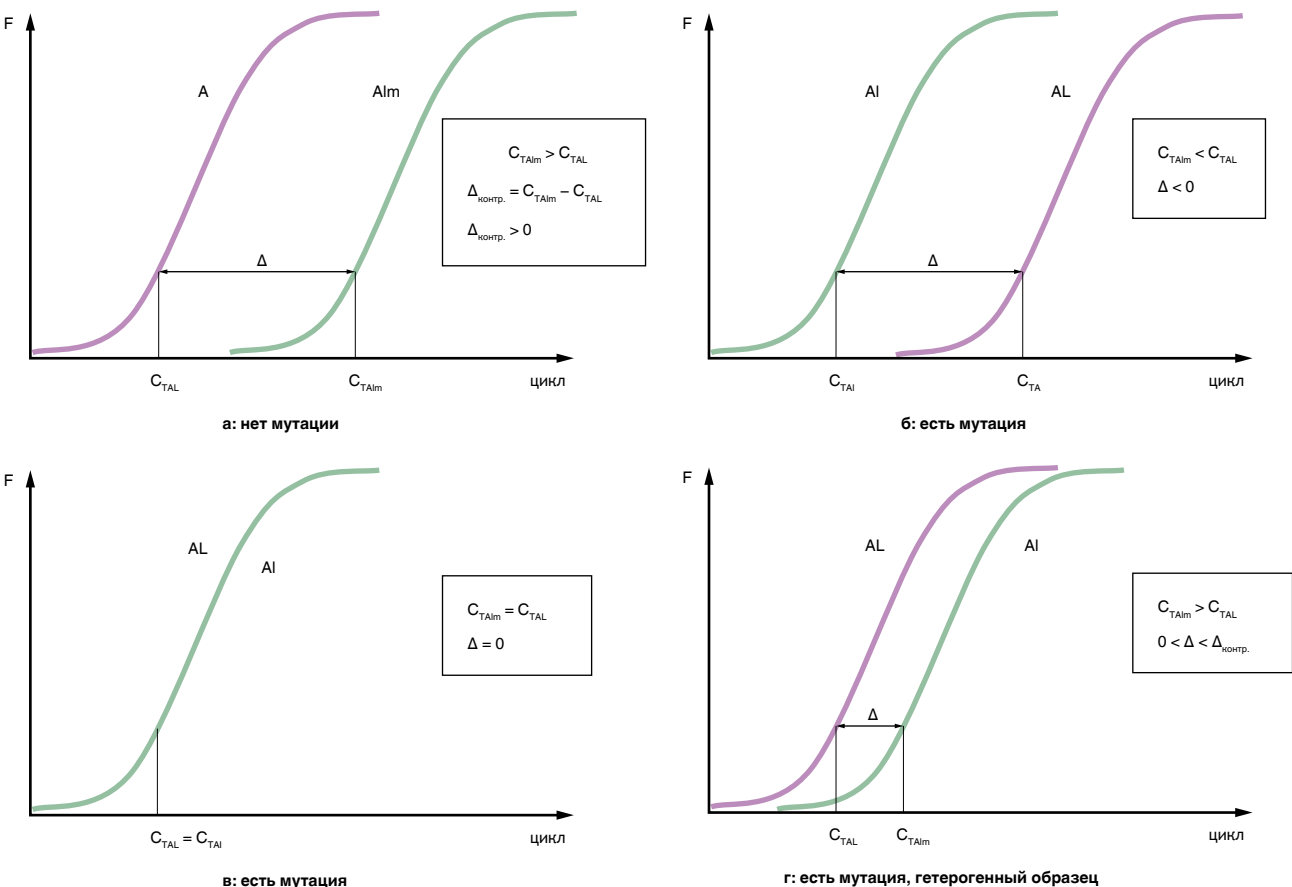


Рис. 2. Анализ кинетических кривых АС-ПЦР-РВ при наличии или отсутствии мутации: а) образец не содержит мутации; б), в) образец содержит мутацию; г) мутация в гетерогенном образце
Fig. 2. Analysis of kinetic curves of real-time allele-specific PCR in case there is mutation and no mutation: а) the specimen without mutation, б), в) the specimen with the mutation; г) the mutation is in the heterogeneous specimen

Таблица 2. Итоговая таблица определения спектра *embB* мутаций МБТ в кодонах 306 и 406 различными молекулярно-генетическими методами и сравнение с данными микробиологического анализа лекарственной чувствительности к этамбутолу

Table 2. The summary table of mutations in the *embB* gene of *M. tuberculosis*, codons 306 and 406 detected by various molecular-genetic methods and comparison with data of bacteriological tests of drug susceptibility to ethambutol

№	Образец	АС-ПЦР-РВ	Мультиконкурентная АС-ПЦР-РВ	Сиквенс	Микро-биология	MALDI
1	Cn 7	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	нд	ЕМВ	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)
2	Cn 10	Alm5emb 306 ATG-ATT (Met-Ile)	Alm5emb 306 ATG-ATT (Met-Ile)	emb 306 ATG-ATT (Met-Ile)	ЕМВ	emb 306 ATG-ATT (Met-Ile)
3	Cn 12	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)	emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)	ЕМВ	emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)
4	Cn 20	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	ЕМВ	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)
5	Cn 34	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	ЕМВ	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)
6	Cn 89	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	emb 406 GGC-AGC(Gly-Ser)	ЕМВ	emb 406 GGC-AGC(Gly-Ser)
7	Ms 34	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile) Alm6 emb 406 GGC-GAC(Gly-Asp)	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile) Alm6emb 406 GGC-GAC(Gly-Asp)	emb 306 ATG-ATC(Met-Ile) Alm6emb 406 GGC-GAC(Gly-Asp)	ЕМВ	emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)
8	Ms 40	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	ЕМВ	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)
9	Ms 42	Alm5 emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)	Alm5 emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)	нд	ЕМВ	emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)
10	Ms 44	Alm5 emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)	Alm5 emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)	emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)	ЕМВ	emb 406 GGC-GCC(Gly-Ala)
11	Ms 70	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	emb 406 GGC-AGC (Gly-Ser)	ЕМВ	emb 406 GGC-AGC (Gly-Ser)
12	Ms 157	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	Мутаций <i>emb</i> 306, 406 не обнаружено	ЕМВ	emb 406 GGC-AGC (Gly-Ser)
13	Ms 163	Alm5emb 306 ATG-ATT(Met-Ile)	Alm5emb 306 ATG-ATT(Met-Ile)	нд	ЕМВ	emb 306 ATG-ATT(Met-Ile)
14	Ms 168	Alm1emb 306 ATG-ATA(Met-Ile)	Alm1emb 306 ATG-ATA(Met-Ile)	emb 306 ATG-ATA(Met-Ile)	ЕМВ	emb 306 ATG-ATA(Met-Ile)
15	Ms 169	Alm6emb 406 GGC-GAC(Gly-Asp)	Alm6emb 406 GGC-GAC(Gly-Asp)	emb 406 GGC-GAC (Gly-Asp)	ЕМВ	emb 406 GGC-GAC (Gly-Asp)
16	Ms 171	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	нд	ЕМВ	emb 306 ATG-GTG(Met-Val)
17-25	1655,1804, 1831,1913, 1914,1917, 1927,1930, 1967	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	Alm3emb 306 ATG-GTG(Met-Val)	нд	ЕМВ	нд
26-28	1657, 1921, 1929	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)	Alm4 emb 306 ATG-ATC(Met-Ile)	нд	ЕМВ	нд
29-30	1765, 1926	Alm2 emb 306 ATG-CTG(Met-Leu)	Alm2 emb 306 ATG-CTG(Met-Leu)	нд	ЕМВ	нд

Примечание: ЕМВ – устойчив к этамбутолу; нд – анализ не проводился

3 образца имели мутации в кодоне 406 [2 – Gly – Ala (GGC – GCC); 1 – Gly – Asp (GGC – GAC)], и 1 образец был определен с мутациями в кодонах и 306, и 406 [Met – Ile (ATG – ATC) , Gly – Asp (GGC – GAC)]. В 4 образцах мутации не определены ни в 306-м, ни в 406-м кодонах.

Для подтверждения полученных результатов и определения возможных других мутаций в кодонах 306, 406 специфические участки гена *embB* 4 образцов без мутаций и 9 образцов, имеющих различные мутации, секвенированы (табл. 2).

При исследовании специфического фрагмента гена *embB*, содержащего кодон 306, все мутации,

определенные с помощью метода АС-ПЦР-РВ, подтверждены, дополнительных мутаций не выявлено. В 4 фенотипически устойчивых к ЕМВ образцах с неопределенными молекулярно-генетическими характеристиками мутаций в кодоне 306 не выявлено. При исследовании специфического фрагмента гена *embB*, содержащего кодон 406, в 2 образцах из 4 неопределенных определена мутация Gly – Ser (GGC – AGC), не вошедшая ранее в анализ с помощью метода АС-ПЦР-РВ. Таким образом, дополнительно с помощью секвенирования в 2 образцах из 4 неопределенных определена мутация Gly – Ser (GGC – AGC), ранее не вошедшая

в анализ. Для 11 образцов мутации подтверждены. Общее число штаммов с определенными мутациями составило 28 из 30. Результаты распределения выявленных мутаций в кодонах 306, 406 гена *embB* МБТ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Распределение выявленных мутаций в кодонах 306, 406 гена *embB* МБТ

Table 3. Distribution of detected mutations in codons 306 and 406 of the *embB* gene of *M. tuberculosis*

Замена аминокислоты	Нуклеотидная замена	Количество штаммов
<i>embB306</i>		
Met – Ile	ATG – ATA	2 (6,9%)
Met – Leu	ATG – CTG	2 (6,9%)
Met – Val	ATG – GTG	14 (48,3%)
Met – Ile	ATG – ATC	3 (10,3%)
Met – Ile	ATG – ATT	2 (6,9%)
Всего в 306-м кодоне		23 (79,3%)
<i>embB406</i>		
Gly – Ala	GGC – GCC	2 (6,9%)
Gly – Asp	GGC – GAC	2 (6,9%)
Gly – Cys	GGC – TGC	- (0%)
Gly – Ser	GGC – TCC	- (0%)
Gly – Ser	GGC – AGC	2 (6,9%)
Всего в 406-м кодоне		6 (20,7%)
Всего		29 (100%)

Сравнительный анализ *embB* мутаций МБТ, определенных с помощью методов АС-ПЦР-РВ, секвенирования, масс-спектрометрии MALDI и микробиологических данных

Мутации в клинических изолятах, определенные методом АС-ПЦР-РВ и методом секвенирования, сравнили с микробиологическими данными и данными масс-спектрометрии MALDI. Результаты сравнительного анализа показаны в табл. 2. Из 30 образцов, фенотипически устойчивых, мутации в кодонах 306, 406 гена *embB* выявлены в 28 (93,3%) образцах. Совпадение результатов по определению конкретных мутаций для 16 образцов с методом масс-спектрометрии составило в целом 90,6% (для кодона 306 – 93,75%, для 406 – 87,5%). Таким образом, высокий уровень совпадения результатов определения устойчивости МБТ к этамбутолу, полученных различными молекулярно-генетическими и бактериологическими методами, показал высокую значимость мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ и необходимость их обязательного определения при создании коммерческих молекулярно-генетических наборов реагентов для выявления этамбутол-устойчивых штаммов МБТ.

Разработка набора реагентов для экспресс-определения лекарственной устойчивости МБТ к этамбутолу методом мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ

По итогам исследования частоты встречаемости мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ

к этамбутолу, для создания набора реагентов выбраны мутации в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ. В основе набора реагентов для выявления мутаций лежит метод мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ [1, 2, 4]. Мультиконкурентная АС-ПЦР в реальном времени основана на конкурентном встраивании аллель-специфичных праймеров с различными нуклеотидами на 3'-конце. В реакционной смеси ПЦР-РВ содержатся прямой и обратный праймеры, гибридационный флюоресцентный зонд, не содержащие мутаций, а также 5'-флюоресцентно-меченные аллель-специфичные праймеры, несущие на 3'-конце определенные нуклеотидные замены, и общий комплементарный аллель-специфичным праймерам 3'-меченный олигонуклеотид-гаситель. Каждый аллель-специфичный праймер со своей нуклеотидной заменой мечен своим флюоресцентным красителем, что позволяет по мере накопления продукта реакции определять его присутствие в исходной ДНК по изменению флюоресценции. В одной пробирке одновременно можно определять до трех точек мутаций (зонд + 3 аллель-специфичных праймера) по числу возможных флюорофоров, одновременно считываемых прибором. Если анализируемый образец не содержит мутаций, то будет идти ПЦР-РВ с прямым и обратным праймерами, не меченными и не содержащими мутаций, и нарастание флюоресценции будет наблюдаться только по флюорофору гибридационного зонда. Если образец содержит мутацию, то нарастание флюоресценции будет наблюдаться и по флюорофору гибридационного зонда, и по флюорофору 5'-флюоресцентно-меченного аллель-специфичного праймера, который будет встраиваться вместо обычного праймера, не содержащего мутаций. Гибридационный флюоресцентный зонд, не содержащий мутаций, является маркером присутствия искомого специфического фрагмента и играет роль внутреннего контроля, контролируя возможное ингибирование реакции в целом.

Анализ для экспресс-определения устойчивости МБТ к этамбутолу состоит из двух этапов. Первый этап включает проведение ПЦР-РВ с целью накопления специфических фрагментов гена *embB*, в котором могут содержаться мутации, ассоциирующиеся с лекарственной устойчивостью. Стадия предварительной ПЦР-РВ введена для повышения чувствительности и специфичности анализа клинических образцов, содержащих большое количество неспецифической ДНК (ДНК человека и др.), и проводится одновременно для обоих специфических участков гена *embB*, содержащих кодоны 306 и 406 соответственно. С целью снижения риска контаминации режим амплификации предварительной ПЦР-РВ специально включает только 20 циклов, при этом рост флюоресценции обычно еще не регистрируется прибором. Амплификаты исследуемых образцов, полученные после постановки предварительной ПЦР-РВ, используют для последующей

постановки всех реакций мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ. Вторым этапом анализа включает обнаружение конкретных мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB*, ассоциирующихся с устойчивостью к этамбутолу. Интерпретация результатов в методе мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ описана в [1, 4] и заключается в следующем. Образец считается чувствительным (не имеет мутаций в данном кодоне), если рост флюоресценции наблюдается только по флюорофору гибридизационного зонда, который не содержит мутаций и является маркером, контролируя ингибирование реакции и наличие в образце специфического фрагмента гена *embB M. tuberculosis*. Образец считается устойчивым к этамбутолу (имеет мутацию в каком-либо кодоне), если рост флюоресценции наблюдается по каналу гибридизационного зонда и по одному или нескольким каналам на мутации.

Для набора реагентов выбраны наиболее значимые мутации, возникающие в гене *embB* МБТ и приводящие к возникновению этамбутол-устойчивых штаммов МБТ. Выбранные для анализа мутации в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ составили 3 реакционные смеси для проведения различных реакций мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ: [Met – Ile(ATG – ATA); Met – Ile(ATG – ATC); Met – Ile(ATG – ATT)] – 1 смесь *emb306-1*; [Met – Leu(ATG – CTG); Met – Val(ATG – GTG)] – 2 смесь *emb306-2*; [Gly – Ala(GGC – GCC); Gly – Asp(GGC – GAC); Gly – Ser(GGC – AGC)] – 3 смесь *emb406*. Каждая реакционная смесь анализируется в одной пробирке, пробирки объединены между собой и анализируются одновременно в одинаковых условиях амплификации. Таким образом, для экспресс-определения лекарственной устойчивости к этамбутолу одного образца необходим один стрип из 3 пробирок.

Все 30 клинических изолятов МБТ, используемых ранее для определения частоты мутаций, проанализированы с помощью разработанного набора для экспресс-определения лекарственной устойчивости к этамбутолу методом мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ. Результаты полностью совпали с результатами АС-ПЦР-РВ и секвенирования (табл. 2). Кроме того, разработанный набор реагентов апробировали при исследовании 36 клинических изолятов, полученных после анализа в системе Bactec MGIT 960 в Центральном НИИ туберкулеза, 20 клинических изолятов, полученных после анализа в системе Bactec MGIT 960 в Московском НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, и 21 клинического изолята, полученного после бактериологического исследования на твердой среде Левенштейна – Йенсена в микробиологической лаборатории Калужской областной туберкулезной больницы. Всего из 107 образцов по данным бактериологии 62 были устойчивы к этамбутолу, 45 – чувствительны. В результате исследования по данным молекулярно-генетического анализа из 107 образцов в 49 (45,8%) обнаружены мутации гена

embB МБТ, в 58 (54,2%) – мутаций не выявлено. В 39 (36,4%) образцах выявлены мутации в кодоне 306 гена *embB* [28 ATG–GTG (Met–Val), 3 ATG–ATA (Met–Ile), 2 ATG–CTG (Met–Leu), 4 ATG–ATC (Met–Ile), 2 ATG–ATT (Met–Ile)], в 9 (8,4%) обнаружены мутации в кодоне 406 (4GGC–GCC (Gly–Ala), 3GGC–GAC (Gly–Asp), 2 GGC–AGC (Gly–Ser), и 1 (0,9%) образец определен с мутациями в кодонах и 306, и 406 [ATG–ATC (Met–Ile), GGC–GAC (Gly–Asp)]. Совпадение результатов, полученных с помощью мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ, с данными исследования лекарственной чувствительности с помощью культуральных методов составило 84%: данные по устойчивости полностью совпали для 90 образцов, в 15 образцах, устойчивых по данным Bactec, мутации не обнаружены, у 2 фенотипически чувствительных по данным анализа на твердых средах образцов выявлены мутации. Все образцы с противоречивыми результатами дополнительно исследовали методом секвенирования, а 13 фенотипически устойчивых к ЕМВ образцов, мутации в которых не выявлены в *embB* гене, повторно анализировали в системе Bactec MGIT 960. Повторный анализ на жидких питательных средах полностью подтвердил фенотипическую устойчивость этих образцов к ЕМВ, однако по данным секвенирования показано, что эти образцы не имеют мутаций ни в кодоне 306, ни в кодоне 406 гена *embB* МБТ. Вероятно, возникновение устойчивости к ЕМВ в этих образцах обусловлено другими мутациями. Частота мутаций для кодона 306 гена *embB* в целом составила 80%, для кодона 406 – 20%. Включение в диагностический набор мутаций кодона 406 гена *embB* МБТ позволило повысить диагностическую чувствительность набора с 64,5% (если бы определялись мутации только в кодоне 306) до 75,8%. Таким образом, разработанный набор реагентов для определения лекарственной устойчивости МБТ к ЕМВ с помощью метода мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ, основанный на определении мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ, показал высокую диагностическую чувствительность (75,8%) и специфичность (95,6%) относительно стандартных культуральных методов определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам.

Заключение

На основе технологии аллель-специфичной ПЦР в реальном времени изучен спектр возможных мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ, ассоциированного с устойчивостью к ЕМВ. Выявлено 5 различных мутаций в кодоне 306 и 3 мутации – в кодоне 406 гена *embB*. Выявленные мутации подтверждены методами секвенирования и масс-спектрометрии. По итогам исследования частоты встречаемости мутаций, ассоциированных с устойчивостью МБТ к ЕМВ, разработан набор реагентов для экспресс-определения лекарственной

устойчивости МБТ к ЕМВ методом мультиконкурентной АС-ПЦР-РВ. Высокий уровень совпадения результатов молекулярно-генетического и бактериологического анализа (84%) показал вы-

сокую значимость мутаций в кодонах 306 и 406 гена *embB* МБТ и необходимость их обязательного определения для выявления этамбутол-устойчивых штаммов МБТ.

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. Аляпкина Ю. С., Алексеев Я. И., Варламов Д. А., Домотенко Л. В., Шипина Л. К., Владимирский М. А. Разработка технологии ПЦР в реальном времени для экспресс-определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам резервного ряда: фторхинолонам, амикацину, капреомицину // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 12. - С. 69-75.
2. Владимирский М. А., Аляпкина Ю. С., Варламов Д. А., Алексеев Я. И. и др. Применение метода ПЦР в реальном времени для определения и контроля за распространением лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. - 2008. - № 4. - С. 38-44.
3. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. И. Бастиана. Изд. «Медицина и жизнь», 2003.
4. Alyapkina Yu. S., Vladimirsky M. A., Varlamov D. A., Alekseev J. I., Shipina L. K. Rapid detection of *M. tuberculosis* gene mutations associated with drug resistance by modified allele-specific real-time PCR. Abstracts 16-th ERS Annual Congress, September 2006 // Eur. Resp. J. - 2006. - Vol. 28, suppl. 50. - P. 3456.
5. Dawei Shi et al. Characteristics of *embB* mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Henan, China // J. Antimicrob. Chemother. - 2011. - Vol. 66. - P. 2240-2247.
6. Hassan Safi et al. Allelic exchange and mutant selection demonstrate that common clinical *embCAB* gene mutations only modestly increase resistance to ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. - 2010. - Vol. 54, № 1. - P. 103-108.
7. Plinke C. et al. *EmbCAB* sequence variation among ethambutol-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates without *emb306* mutation // J. Antimicrob. Chemother. - 2010. - Vol. 65. - P. 1359-1367.
8. Sreevatsan S. et al. Ethambutol Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Critical role of *embB* mutations // Antimicrob. Agents Chemother. - 1997. - Vol. 41, № 8. - P. 1677-1681.
9. Starks A. M. et al. Mutations at *embB* codon 306 are an important molecular indicator of ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. - 2009. - Vol. 53, № 3. - P. 1061-1066.
10. Zhang Y., Yew W. W. Механизмы развития лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* // Туберкулез и легочные заболевания. - 2011. - Т. 2, № 1. - С. 7-20.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ООО «НПФ Синтол»,
127550, Москва, Тимирязевская, д. 42.
Тел.: 8 (499) 977-74-55.

Аляпкина Юлия Сергеевна
ведущий научный сотрудник.
E-mail: yulisyntol@mail

Алексеев Яков Игоревич
научный директор.

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

REFERENCES

1. Alyapkina Yu.S., Alekseev Ya.I., Varlamov D.A., Domotenko L.V., Shipina L.K., Vladimirskiy M.A. Development of real time PCR technology for rapid drug susceptibility testing of tuberculous mycobacteria to second line drugs: fluoroquinolones, amikacin, capreomicin. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 69-75. (In Russ.)
2. Vladimirskiy M.A., Alyapkina Yu.S., Varlamov D.A., Alekseev Ya.I. et al. Application of PCR technique in real time for detection and monitoring of transmission of drug resistant strains of tuberculous mycobacteria. *Probl. Tub.*, 2008, no. 4, pp. 38-44. (In Russ.)
3. I. Bastian. *Tuberkulez s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivostyu*. (Russ. Ed.: Multidrug-resistant Tuberculosis. Bastian, I., Portaels, F.). Meditsina i Zhizn Publ., 2003.
4. Alyapkina Yu.S., Vladimirsky M.A., Varlamov D.A., Alekseev J.I., Shipina L.K. Rapid detection of *M. tuberculosis* gene mutations associated with drug resistance by modified allele-specific real-time PCR. Abstracts 16-th ERS Annual Congress, September 2006. *Eur. Resp. J.*, 2006, vol. 28, suppl. 50, pp. 3456.
5. Dawei Shi et al. Characteristics of *embB* mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Henan, China. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011, vol. 66, pp. 2240-2247.
6. Hassan Safi et al. Allelic exchange and mutant selection demonstrate that common clinical *embCAB* gene mutations only modestly increase resistance to ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, no. 1, pp. 103-108.
7. Plinke C. et al. *EmbCAB* sequence variation among ethambutol-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates without *emb306* mutation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, vol. 65, pp. 1359-1367.
8. Sreevatsan S. et al. Ethambutol Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Critical role of *embB* mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, vol. 41, no. 8, pp. 1677-1681.
9. Starks A. M. et al. Mutations at *embB* codon 306 are an important molecular indicator of ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 3, pp. 1061-1066.
10. Zhang Y., Yew W.W. Molecular mechanisms of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* development. *Tuberkulez i Legochnye Zabolevaniya*, 2011, vol. 2, no. 1, pp. 7-20. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

NPF Sintol,
42, Timiryazevskaya St., Moscow, 127550
Phone: +7 (499) 977-74-55.

Yulia S. Alyapkina
Senior Researcher.
E-mail: yulisyntol@mail

Yakov I. Alekseev
Scientific Director.

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

Ларионова Елена Евгеньевна

старший научный сотрудник отдела микробиологии.

Смирнова Татьяна Геннадьевна

старший научный сотрудник отдела микробиологии.

Черноусова Лариса Николаевна

заведующая отделом микробиологии.

Владимирский Михаил Александрович

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ

им. И. М. Сеченова,

*заведующий лабораторией иммунологических исследований
и молекулярной диагностики туберкулеза.*

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Elena E. Larionova

Senior Researcher of Microbiological Department.

Tatyana G. Smirnova

Senior Researcher of Microbiological Department.

Larisa N. Chernousova

Head of Microbiology Department.

Mikhail A. Vladimirsky

Research Institute of Phthisiopulmonology of I.M. Sechenov

First Moscow State Medical University,

*Head of Laboratory for Immunological Research and Molecular
Diagnostics of Tuberculosis.*

4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Поступила 26.04.2017

Submitted as of 26.04.2017

ПЛАСТИКА ПЕРЕДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПНЕВМОНЭКТОМИИ КАК ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕДИАСТИНАЛЬНЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

М. А. БАГИРОВ, Е. В. КРАСНИКОВА, А. Э. ЭРГЕШОВА, О. В. ЛОВАЧЕВА, Н. Л. КАРПИНА, Р. А. ПЕНАГИ

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Цель: исследование эффективности профилактики возникновения медиастинальной грыжи (МГ) и эффективности коррекции имевшейся до операции МГ путем пластики переднего средостения (ППС) во время проведения пневмонэктомии (ПЭ).

Материалы и методы. Результаты ПЭ у 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин, возраст от 20 до 56 лет) с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

В 1-й группе – 17 пациентов, которым проведена ПЭ с ППС, из них у 10 (58,8%) пациентов до операции не было МГ, а у 7 (41,2%) пациентов уже была МГ малого объема. Во 2-й группе – 13 пациентов, у которых ПЭ не сопровождалась ППС.

Результаты. При ПЭ МГ не формируется: у 82,4% (95%-ный ДИ 59,0-93,8%) пациентов, если выполняется ППС, и у 7,7% (95%-ный ДИ 1,4-33,3%) пациентов, если пластика не используется, $p < 0,01$.

Проведение ППС во время ПЭ устранило имевшуюся до операции МГ малого размера у 71,4% (95%-ный ДИ 35,9-91,8%) пациентов, выполнив коррекционную функцию.

После ПЭ по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза риск формирования МГ у пациентов, не имевших ее до операции, при выполнении пластики средостения составляет 10,0% (95%-ный ДИ 1,8-40,4%), у имевших МГ – 28,6% (95%-ный ДИ 8,2-64,1%). При неиспользовании ППС риск составляет 90,0% (95%-ный ДИ 59,6-98,2%).

Ключевые слова: хирургия туберкулеза, осложнения пневмонэктомии, медиастинальная грыжа, пластика переднего средостения

Для цитирования: Багиров М. А., Красникова Е. В., Эргешова А. Э., Ловачева О. В., Карпина Н. Л., Пенаги Р. А. Пластика переднего средостения во время пневмонэктомии как профилактика и лечение медиастинальных грыж у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 36-40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40

ANTERIOR MEDIASTINAL PLASTICS DURING PNEUMONECTOMY AS PREVENTION AND TREATMENT OF A MEDIASTINAL HERNIA IN FIBROUS CAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

M. A. BAGIROV, E. V. KRASNIKOVA, A. E. ERGESHOVA, O. V. LOVACHEVA, N. L. KARPINA, R. A. PENAGI

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

The objective is to study the efficiency of prevention of a mediastinal hernia and efficiency of its treatment through anterior mediastinal plastics performed during pneumonectomy.

Subjects and Methods. Results of pneumonectomies in 30 patients (22 men and 8 women at the age varying from 20 to 56 years old) with fibrous cavernous pulmonary tuberculosis with multiple or extensive drug resistance.

Group 1 included 17 patients who had pneumonectomy with anterior mediastinal plastics, of them 10 (58.8%) had no mediastinal hernia and 7 (41.2%) patients had a minor one. Group 2 included 13 patients who had pneumonectomy without anterior mediastinal plastics.

Results. When pneumonectomy was performed, no mediastinal hernia developed in 82.4% (95% CI 59.0-93.8%) of patients who had anterior mediastinal plastics and in 7.7% (95% CI 1.4-33.3%) of patients with no plastics, $p < 0.01$.

Anterior mediastinal plastics performed during pneumonectomy repaired a minor mediastinal hernia in 71.4% (95% CI 35.9-91.8%) of patients.

After pneumonectomy with anterior mediastinal plastics due to fibrous cavernous tuberculosis, the risk of mediastinal hernia made 10.0% (95% CI 1.8-40.4%) in the patients who had no hernia before surgery, while in the patients who had this type of hernia before surgery, the risk of it made 28.6% (95% CI 8.2-64.1%). If no plastics was applied this risk made 90.0% (95% CI 59.6-98.2%).

Key words: tuberculosis surgery, complications of pneumonectomy, mediastinal hernia, anterior mediastinal plastics

For citations: Bagirov M.A., Krasnikova E.V., Ergeshova A.E., Lovacheva O.V., Karpina N.L., Penagi R.A. Anterior mediastinal plastics during pneumonectomy as prevention and treatment of mediastinal hernia in fibrous cavernous pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 36-40. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-36-40

У больных туберкулезом до сих пор нередко встречаются фиброзно-кавернозные процессы, распространенные на все легкое [4, 6], для лечения которых, наряду с химиотерапией, применяется операция пневмонэктомия (ПЭ) [5, 6]. Как правило, это пациенты в тяжелом состоянии с туберкулезом,

вызванным возбудителем с множественной, в том числе с широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ), излечение которых без операции невозможно. Но ПЭ, ввиду потери всего легкого и изменения архитектоники органов грудной клетки, влечет серьезные изменения функции сердечно-со-

судистой и бронхолегочной систем [2, 3]. Так, анатомофункциональное состояние оставшегося легкого может быть охарактеризовано как перерастянутый, гиперфункционирующий орган [3]. Этому состоянию в большой степени способствует частое осложнение ПЭ – образование медиастинальной грыжи (МСГ). Образование МСГ происходит при разных состояниях, не обязательно связанных с удалением легкого, и в силу многих причин, но основной является возникающая разница давления в левой и правой плевральных полостях. При ПЭ уменьшается давление на стороне операции и функционирующее легкое заполняет образовавшееся выпячивание плевральных листков в оперированную сторону через так называемые «слабые» участки переднего средостения. Принимают участие в формировании МСГ разрежение в плевральной полости на стороне операции, тракционная тяга формирующихся рубцовых изменений в облитерирующейся плевральной полости [2]. Частота формирования МСГ не зависит от стороны проведения ПЭ, но после удаления левого легкого, как правило, образуются МСГ большого объема [2]. При сохраняющейся необходимости использования ПЭ при лечении распространенного фиброзно-кавернозного туберкулеза весьма актуальным является поиск методик, предотвращающих возникновение осложнений в виде МСГ.

Цель исследования: исследование эффективности профилактики возникновения МСГ и эффективности коррекции имевшейся до операции МСГ путем пластики переднего средостения (ППС) во время проведения ПЭ.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов хирургического лечения 30 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя, которым была выполнена ПЭ в отделе хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с января 2016 г. по февраль 2017 г. Среди них было 22 мужчины и 8 женщин. Возраст пациентов варьировал от 20 до 56 лет, средний возраст – $38,0 \pm 1,2$ года. У 18 пациентов была выполнена ПЭ справа, у 12 – слева, изменения в оставшемся легком туберкулезного характера были у 19/30 (63%) пациентов. МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) установлена у 11/30 (36%), ШЛУ МБТ – у 19/30 (64%) пациентов. Все 30 пациентов были ВИЧ-негативными. Случаев летального исхода не было.

Эти 30 пациентов разделены на две группы в зависимости от выполненных операций. В 1-й группе – 17 пациентов, которым проведена ПЭ с ППС, из них у 10 (58,8%) пациентов до операции не было МСГ, а у 7 (41,2%) пациентов уже была МСГ малого объема.

Во 2-ю группу включено 13 пациентов, у которых ПЭ не сопровождалась ППС.

Всем пациентам проведено клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование, включающее клинический и биохимический анализ крови, функции внешнего дыхания (ФВД), ЭКГ, методы лучевой диагностики, в том числе обзорную рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, бактериологическое исследование мокроты.

Методика хирургического лечения – ПЭ с ППС – разработана в отделе хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ». Суть методики заключается в сшивании листков медиастинальной плевры в зоне переднего, а иногда и заднего синусов. Созданная дупликатура, трансформируясь в рубец, препятствует формированию МСГ. На данную методику получен патент [1].

Степень пролабирования легкого, определяемая рентгенологически, характеризуется как МСГ «малого объема» или «большого объема» [2]. Незначительное пролабирование участка легкого (менее одного сегмента) в противоположную сторону не расценивалось как МСГ.

Критерии МСГ малого объема [2]: пролабирующий участок единственного легкого имеет объем одного-двух сегментов. Наиболее выступающий контур МСГ не превышает по обзорной рентгенограмме $\frac{1}{3}$ ширины гемиторакса (рис. 1 а, б). На боковой рентгенограмме определяется расширение ретростернального пространства до $\frac{1}{3}$ переднезаднего размера грудной клетки.

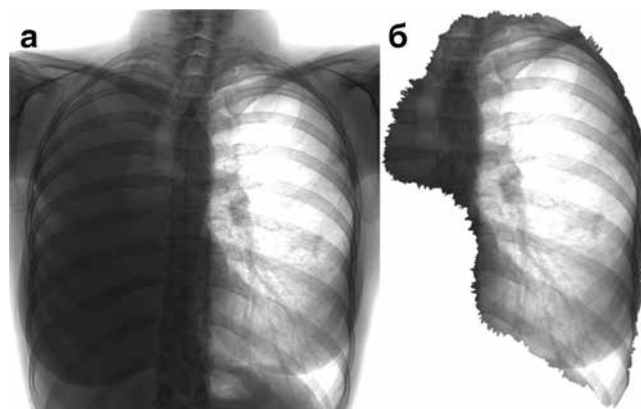


Рис. 1. Медиастинальная грыжа малого объема после левосторонней пульмонэктомии. а) – на обзорной рентгенограмме. б) – абрис единственного левого легкого по обзорной рентгенограмме

Fig. 1. Minor mediastinal hernia after sinistral pneumonectomy, a) chest X-ray, b) outline of the solitary left lung on the plain chest X-ray

Критерии МСГ большого объема [2]: пролабирующий участок единственного легкого соответствует объему трех-четырех сегментов. Наиболее выступающий контур МСГ может достигать наружного контура грудной клетки на уровне первого-пятого ребер (рис. 2 а, б). На боковой рентгенограмме определяется расширение ретростернального пространства до половины переднезаднего размера грудной клетки.

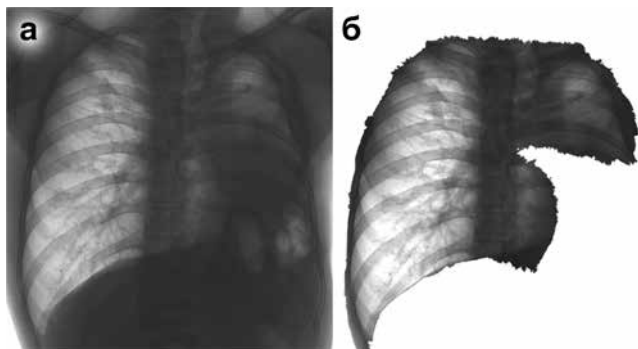


Рис. 2. Медиастинальная грыжа большого объема после левосторонней пульмонэктомии: а) обзорная рентгенограмма. б) абрис единственного правого легкого по обзорной рентгенограмме

Fig. 2. Major mediastinal hernia after sinistral pneumonectomy, a) chest X-ray, b) outline of the solitary right lung on the plain chest X-ray

Результаты исследования

Оценка результатов хирургического лечения в обеих группах проводилась через 1 мес. после операции (ПЭ + ППС в 1-й группе и ПЭ во 2-й группе) и представлена в табл. 1. Удалось избежать развития МСГ у 14/17 (82,4%, 95%-ный ДИ 59,0-93,8%) пациентов 1-й группы (рис. 3) и лишь у 1/13 (7,7%, 95%-ный ДИ 1,4-33,3%) пациента 2-й. После ПЭ + ППС была МСГ у 3/17 пациентов 1-й группы, после ПЭ была МСК у 12/13 пациентов 2-й группы.

Таблица 1. Частота формирования медиастинальной грыжи после пневмонэктомии у пациентов обеих групп

Table 1. Frequency of mediastinal hernia after pneumonectomy in the patients from both groups

Характеристики	1-я группа (17 пациентов)		χ^2	2-я группа (13 пациентов)	
Отсутствие МСГ	14	82,4%	$p < 0,01$	1	7,7%
Наличие МСГ	3	17,6%	$p < 0,01$	12	92,3%
малый объем	3	17,6%		2	15,4%
большой объем	0	0		10	76,9%

Примечание: $\chi^2 = 13,6$ с поправкой Йейтса, $p < 0,01$

В 1-й группе у 7/17 пациентов уже при включении в исследование была МСГ малого объема, обусловленная уменьшением легкого в результате длительного деструктивного туберкулезного процесса. Проведенная ППС во время ПЭ у 5/7 (71,4%, 95%-ный ДИ 35,9-91,8%, метод Вилсона) этих пациентов привела к устранению МСГ, выполнив и коррекционную функцию, у 2/7 (28,6%) пациентов МСГ сохранилась в прежнем объеме, что тоже хороший результат, так как проведение только ПЭ обычно вызывает увеличение объема МСГ.

Данные, приведенные в табл. 2, указывают, что у 10 пациентов 1-й группы, не имевших МСГ при включении в исследование, риск формирова-

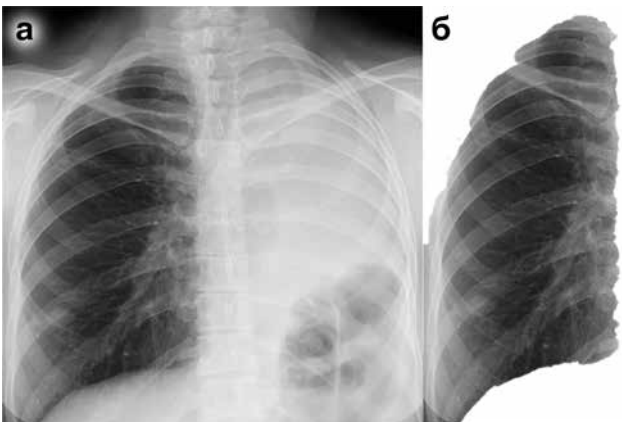


Рис. 3. Отсутствие медиастинальной грыжи после пневмонэктомии с пластикой средостения: а) на обзорной рентгенограмме б) абрис единственного правого легкого по обзорной рентгенограмме

Fig. 3 No mediastinal hernia after pneumonectomy with anterior mediastinal plastics, a) chest X-ray, b) outline of the solitary right lung on the plain chest X-ray

ния МСГ после выполнения ПЭ + ППС составил 1/10 пациента (10,0%, 95%-ный ДИ 1,8-40,4%) (у пациента образовалась МСГ малого объема), еще у 2/7 (28,6%) пациентов она существовала до операции и практически не изменила свои объемы после операции.

Во 2-й группе МСГ сформировалась после ПЭ у 12 из 13 пациентов (92,3%, 95%-ный ДИ 66,7-98,7%). Для коррекции МСГ 3 пациентам была выполнена еще отсроченная торакопластика (ТП) на стороне ПЭ, которая устранила у них МСГ, у остальных 9 пациентов 2-й группы сформировалась МСГ: у 6 – большого объема, у 3 – малого объема.

В обеих группах к моменту окончания стационарного этапа лечения, кроме формирования МСГ, были и другие серьезные осложнения (табл. 2): изменение положения электрической оси сердца (ЭОС), поворотов сердца вокруг своей оси по данным ЭКГ; возникновение бронхообструкции (данные ФВД).

В 1-й группе из 10 пациентов, включенных в исследование без МСГ, было изменение ЭОС у 1 пациента. В 1-й группе из 7 пациентов, включенных в исследование с МСГ, у 1 пациента были все три вида изучаемых осложнений (табл. 2). Во 2-й группе у 3 больных, которым выполнена отсроченная ТП, было 7 осложнений (в среднем по 2,3 осложнения на человека). У остальных 10 пациентов 2-й группы было 28 осложнений (в среднем по 2,8 осложнения на человека) (табл. 2).

Выводы

1. Проведение ППС достоверно предотвращает формирование МСГ при выполнении ПЭ в 82,4% случаев (95%-ный ДИ 59,0-93,8%) по срав-

Таблица 2. Частота МСГ и других осложнений к моменту завершения стационарного этапа лечения больных 1-й и 2-й групп

Table 2. Frequency of mediastinal hernia and other complications by the completion of the in-patient stage of treatment in the patients from Groups 1 and 2

Осложнения к моменту выписки из стационара	1-я группа (17 пациентов)		2-я группа (13 пациентов)	
	10 пациентов без МСГ при включении в исследование	7 пациентов с МСГ при включении в исследование	3 пациента после отсроченной ТП	10 пациентов
МСГ (пациенты)	1	2	0	9
Риск формирования/сохранения МСГ*	1/10 10,0% (95%-ный ДИ 1,8-40,4%)	2/7 28,6% (95%-ный ДИ 8,2-64,1%)	0/3 0%	9/10 90,0% (95%-ный ДИ 59,6-98,2%)
Другие осложнения (без учета МСГ)				
Число больных с осложнениями	1 (10%)	1 (14,3%)	3 (100%)	10 (100%)
Количество осложнений	1	3	7	28
Виды осложнений				
Бронхообструкция (ИТ < 70%)	0	1	2	10
Поворот сердца вокруг своей оси	0	1	3	9
Изменение ЭОС	1	1	2	9

Примечание: * – метод Вилсона

нению с выполнением только ПЭ 7,7% (95%-ный ДИ 1,4-33,3%), $p < 0,01$.

2. Проведение ППС во время ПЭ привело к устранению имевшейся до операции МСГ малого размера у 71,4% (95%-ный ДИ 35,9-91,8%) пациентов, выполнив коррекционную функцию.

3. Риск формирования МСГ после ПЭ у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом, не имевших ее до операции, при выполнении пластики средостения

составляет 10,0% (95%-ный ДИ 1,8-40,4%), у имевших до операции МСГ – 28,6% (95%-ный ДИ 8,2-64,1%). При неиспользовании пластики средостения риск развития МСГ после ПЭ составляет 90,0% (95%-ный ДИ 59,6-98,2%).

4. Применение ППС при ПЭ способствует снижению числа пациентов с такими осложнениями, как бронхообструкция, поворот сердца вокруг своей оси и изменение ЭОС со 100 до 10,0-14,3%.

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. Багиров М. А., Ибриев А. С., Красникова Е. В., Садовникова С. С., Токаев К. В., Токаев Т. К., Эргешова А. Э. Способ профилактики постпневмонэктомического синдрома // Патент на изобретение RU 2614525 от 30.11.2015.

2. Евфимьевский В. П. Медиастинальные грыжи легкого после пневмонэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 27 с.

3. Малкин Е. М. Функция внешнего дыхания после различных хирургических вмешательств на легких и грудной клетке по поводу туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1969. – 19 с.

4. Мотус И. Я., Скорняков С. Н., Голубев Д. Н., Карсканова С. С., Мальцева А. С. Хирургическое лечение туберкулеза легких. проблемы, результаты, перспективы // Вестн. Урал. мед. академ. науки. – 2009. – № 3 (26). – С. 103-106.

5. Перельман М. И. Хирургические методы лечения // Фтизиатрия. Национальное руководство. – М., 2007. – 506 с.

6. Скорняков С. Н., Мотус И. Я., Кильдюшева Е. И., Медвинский И. Д., Баженов А. В., Савельев А. В. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 15-21.

REFERENCES

1. Bagirov M.A., Ibriev A.S., Krasnikova E.V., Sadovnikova S.S., Tokaev K.V., Tokaev T.K., Ergeshova A.E. *Sposob profilaktiki postpnevmonektomicheskogo sindroma*. [The method of post-pneumectomy syndrome prevention]. Patent RUS 2614525 as of 09.07.2008.

2. Evfimiyevskiy V.P. *Mediastinalnye gryzhi legkogo posle pnevmonektomii*. Diss. kand. med. nauk. [Mediastinal pulmonary hernias after pneumonectomy. Cand. Diss.]. Moscow, 1970, 27 p.

3. Malkin E.M. *Funktsiya vneshnego dykhaniya posle razlichnykh khirurgicheskikh vmeshatelstv na legkikh i grudnoy kletke po povodu tuberkuleza*. Diss. kand. med. nauk. [External respiratory function after various pulmonary and chest surgeries due to tuberculosis. Cand. Diss.]. Moscow, 1969, 19 p.

4. Motus I.Ya., Skorniyakov S.N., Golubev D.N., Karskanova S.S., Maltseva A.S. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. Problems, outcomes, perspectives. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki*, 2009, no. 3 (26), pp. 103-106. (In Russ.)

5. Perelman M.I. *Khirurgicheskie metody lecheniya. Ftiziatrya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Methods of surgery. Phthisiology. National guidelines]. Moscow, 2007, 506 p.

6. Skorniyakov S.N., Motus I.Ya., Kildyusheva E.I., Medvinskiy I.D., Bazhenov A.V., Saveliev A.V. Surgical treatment of destructive drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, стр. 1А.

Багиров Мамад-Багир Адил оглы

доктор медицинских наук, руководитель отдела хирургии.
Тел.: 8 (499) 748-30-14.

Красникова Елена Вадимовна

кандидат медицинских наук,
заведующая операционным блоком отдела хирургии.
Тел.: 8 (499) 785-91-96.

Эргешова Ануш Эдуардовна

врач-хирург 2-го хирургического отделения.
E-mail: dr.akhachatryan@mail.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник клинко-диагностического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.

Карпина Наталья Леонидовна

доктор медицинских наук, заведующая
консультативно-поликлиническим отделением.
Тел.: 8 (499) 785-90-26.

Пенаги Рамиль Ниджат Алиевич

младший научный сотрудник отдела хирургии.
Тел.: 8 (499) 785-90-76.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Mamad-Bagir A. Bagirov

Doctor of Medical Sciences, Head of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 748-30-14.

Elena V. Krasnikova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Operation Unit of Surgery Department.
Phone: +7 (499) 785-91-96.

Anush E. Ergeshova

Phthisiologist of the 2nd Therapy Department.
E-mail: dr.akhachatryan@mail.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Clinical Diagnostics Department.
Phone: +7 (499) 785-91-76.

Nataliya L. Karpina

Doctor of Medical Sciences,
Head of Consultive Polyclinic Department.
Phone: +7 (499) 785-90-26.

Ramil Nidzhat A. Penagi

Junior Researcher of Surgical Department.
Phone: +7 (499) 785-90-76.

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. Слогодкая 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. Слогодкая 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 туберкулезный рекомбинантный 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.

КОНТРОЛЬ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

Э. А. АЛИКЕЕВА^{1,2}

¹Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан, г. Алматы, Республика Казахстан

²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан

Благодаря усилиям фтизиатрической службы и поддержке со стороны государства в целом туберкулез перестал представлять былую угрозу, чего нельзя сказать о резистентных формах заболевания. Озабоченность вызывает стабильная тенденция к ежегодному увеличению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Казахстане. В этих условиях особую актуальность приобретают коинфекция туберкулез/ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) и ее контроль.

Цель: изучить эпидемическую ситуацию и тактику контроля коинфекции ТБ/ВИЧ-и в Республике Казахстан (РК).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных Национального регистра больных туберкулезом РК с 2010 по 2015 г. Материалом для изучения организации противотуберкулезной помощи пациентам с ТБ/ВИЧ-и послужили нормативно-правовые акты РК.

Выводы. Рост числа случаев туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), происходит за счет увеличения регистрации новых случаев, треть из которых вызвана резистентными штаммами. К сожалению, несмотря на то что все случаи туберкулеза, в том числе и резистентные формы, подлежат излечению и не представляют былой угрозы жизни человека, для ЛЖВ он остается ведущим сопутствующим заболеванием и одной из основных причин смерти. Стратегия интегрированного контроля туберкулеза, осуществляемая в настоящее время в Казахстане, диктует новые организационные и финансовые решения перед организацией здравоохранения республики.

Ключевые слова: коинфекция, туберкулез, ВИЧ-инфекция, интегрированный контроль

Для цитирования: Аликеева Э. А. Контроль ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 43-48. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-43-48

CONTROL OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN THE KAZAKHSTAN REPUBLIC

E. A. ALIKEEVA^{1,2}

¹Kazakhstan National Research Center of Phthisiopulmonology, Almaty, Kazakhstan Republic

²Kazakhstan's Medical University, High School of Public Health, Almaty, Kazakhstan Republic

Due to the efforts of TB services and state support, the threat of tuberculosis has diminished compared to the past, but for its drug resistant forms. In Kazakhstan, the stable annual growth of HIV incidence is concerning. Under these circumstances, TB/HIV co-infection becomes a crucial issue as well as its control.

The objective is to evaluate the epidemic situation and tactics of TB/HIV co-infection control in the Kazakhstan Republic (KR).

Subjects and methods. The retrospective epidemiological analysis was performed based on the KR National Register of Tuberculosis Patients for 2010-2015. The KR regulations were studied in order to analyze the organization of anti-tuberculosis care for TB/HIV.

Conclusions. The increase of tuberculosis cases among people living with HIV is due to growing notification of new cases, and every third case is caused by drug resistant strains. Unfortunately, despite the fact that all tuberculosis cases, including resistant ones can be cured and they are not that dangerous as in the past, but for people living with HIV, TB remains to be the major concurrent disease and one of the main causes of death. The strategy of integrated tuberculosis control implemented currently in Kazakhstan requires new organizational and financial decisions in the health care organisation of the Republic.

Key words: co-infection, tuberculosis, HIV infection, integrated control

For citations: Alikeeva E.A. Role of HIV-associated tuberculosis in the Kazakhstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 43-48. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-43-48

Эпидемия туберкулеза на сегодняшний день значительно отличается от эпидемий прошлых лет. Благодаря усилиям фтизиатрической службы и поддержке со стороны государства при сохранении чувствительности возбудителя к лекарственным препаратам туберкулез перестал представлять былую угрозу, чего нельзя сказать о резистентных формах туберкулеза и туберкулезе, сочетанном с ВИЧ-инфекцией [4]. Казахстан, с показателем первичной лекарственной устойчивости возбудителя 23,8%, относится к числу 18 стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения

(ВОЗ) с высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) [2]. Согласно данным исследователей Национального научного центра фтизиопульмонологии, каждый четвертый зарегистрированный случай туберкулеза вызван резистентными к препаратам штаммами микобактерий [1]. ВОЗ и Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких признали резистентный туберкулез проблемой всемирного масштаба, а коинфекция туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) в настоящее время вызывает серьезные опасения и

является приоритетным направлением, поскольку крайне высокий темп роста коинфицирования, наряду с ростом уровня смертности среди данной категории лиц, идет вразрез с тенденцией сокращения числа новых случаев заболевания и смертности от туберкулеза за аналогичный период времени [2]. Не меньшую озабоченность вызывает стабильная тенденция к ежегодному увеличению заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Казахстане. Следует помнить, что реальное число ВИЧ-инфицированных, согласно экспертам ВОЗ, значительно превышает данные официальных источников [4].

Множественная лекарственная устойчивость возбудителя и ВИЧ-инфекция определяют качественно новый характер заболевания туберкулезом и ставят новые задачи перед правительством и здравоохранением. Стратегия интегрированного контроля туберкулеза, осуществляемая в настоящее время в Казахстане, диктует новые организационные и финансовые решения перед организацией здравоохранения республики.

Цель исследования: изучить эпидемическую ситуацию и тактику контроля коинфекции ТБ/ВИЧ-и в Республике Казахстан (РК).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ данных Национального регистра больных туберкулезом РК с 2010 по 2015 г. Материалом для изучения организации противотуберкулезной помощи пациентам с ТБ/ВИЧ-и послужили нормативно-правовые акты РК.

Результаты исследования

Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции совокупного населения РК. Согласно данным Национального регистра больных туберкулезом, несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом среди общей популяции, с 2010 по 2015 г. заболеваемость туберкулезом в Казахстане снизилась в 1,6 раза – с 95,3 до 58,5 на 100 тыс. населения. Одновременно наблюдается тенденция к увеличению инцидентности ВИЧ-инфекции и резистентных форм туберкулеза. Регистрация новых случаев МЛУ-ТБ за 5 лет увеличилась в 1,3 раза – с 10,5 до 13,5 на 100 тыс. населения. На этом фоне особую актуальность приобретает рост показателя инцидентности ВИЧ-инфекции, показатель на 100 тыс. населения с 2010 по 2015 г. возрос с 12,5 до 13,6. Средний темп прироста ВИЧ-инфекции за 5 лет составил 3,3%, МЛУ-ТБ – 6,92%.

На рис. 1 представлено графическое изображение динамики заболеваемости туберкулезом, МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией, наглядно видно, что заболеваемость МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к повышению.

Эпидемическая ситуация по коинфекции ТБ/ВИЧ-и совокупного населения РК. С момен-

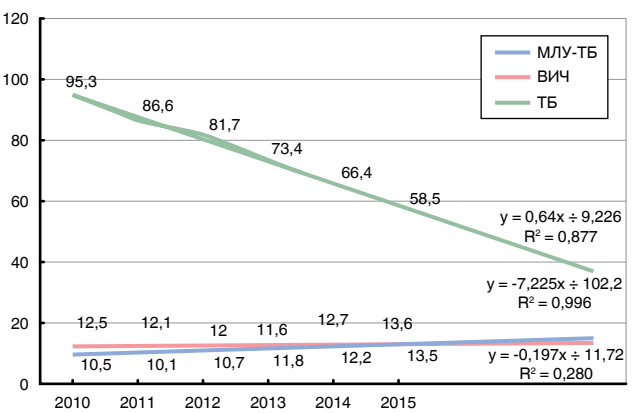


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом, МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения в РК за 2010-2015 гг.

Fig. 1. Changes in the incidence of tuberculosis, MDR TB and HIV per 100,000 population, Kazakhstan Republic, 2010-2015

та эпидемического распространения ВИЧ-инфекции в РК численность уязвимых по туберкулезу ежегодно пополняется за счет когорты больных ВИЧ-инфекцией. Данные Национального регистра больных туберкулезом Национального научного центра фтизиопульмонологии РК указывают на стойкую тенденцию роста числа случаев коинфекции ТБ/ВИЧ-и. С 2010 по 2015 г. показатель распространенности коинфекции ТБ/ВИЧ-и составил 13 на 100 тыс. населения. При этом ежегодно увеличивается число случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и хроническим течением. Показатель превалентности МЛУ-ТБ/ВИЧ-и за исследуемый период составил 6,7 на 100 тыс. населения.

Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом совокупного населения Казахстана представлена в табл. 1.

Ежегодно отмечается рост регистрации новых случаев коинфекции ТБ/ВИЧ-и среди населения. Показатель заболеваемости коинфекцией ТБ/ВИЧ-и в 2015 г. составил 1,46 на 100 тыс. насе-

Таблица 1. Заболеваемость коинфекцией ТБ/ВИЧ-и населения Казахстана с 2010 по 2015 г. (на 100 тыс. совокупного населения)

Table 1. Incidence of TB/HIV co-infection in Kazakhstan, 2010-2015 (per 100,000 population)

Показатели	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ВИЧ-ассоциированный ТБ						
Новый случай, абс.	119	147	205	243	247	256
Заболеваемость	0,72	0,89	1,22	1,42	1,43	1,46
Относительный прирост		23,52	39,6	18,54	1,65	3,64
ВИЧ-ассоциированный МЛУ-ТБ						
Абсолютные цифры	14	17	40	82	76	93
Заболеваемость на 100 тыс.	0,09	0,1	0,2	0,5	0,45	0,5
Относительный прирост, %		21,4	135,3	105	-7,32	22,4

ления, что в 2 раза превышает данный показатель 2010 г. (0,72). Вместе с тем отмечается увеличение числа случаев впервые выявленного ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Если в 2010 г. показатель инцидентности МЛУ-ТБ/ВИЧ-и составлял всего 0,09 на 100 тыс. населения, то в 2015 г. возрос в 6 раз и составил 0,5 на 100 тыс. населения.

Рост республиканского показателя заболеваемости коинфекцией начался в 2012 г. и продолжался до конца 2013 г., далее отмечается его замедление. Повышение уровня заболеваемости ТБ/ВИЧ-и, МЛУ-ТБ/ВИЧ-и на фоне относительной стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в этот период связываем с улучшением выявляемости коинфекции в результате повсеместного расширения доступа к молекулярно-генетическим методам диагностики туберкулеза. Средний темп прироста ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ за 5 лет составил 34,66%, что в 2 раза больше среднего темпа прироста ВИЧ-ассоциированного чувствительного туберкулеза, который составил 17,4%. При этом данный показатель в 2012 г. составил при ТБ/ВИЧ-и 39,6%, при МЛУ-ТБ/ВИЧ-и – 135,3%.

Анализ распространенности туберкулеза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), показал следующее: показатель распространенности равен 32 на 1 000 ВИЧ-инфицированных; ежегодно регистрируется около 14 новых случаев туберкулеза в популяции ЛЖВ (табл. 2).

Таблица 2. Заболеваемость и распространенность ТБ на 1 000 ВИЧ-инфицированных

Table 2. TB incidence and prevalence per 1000 HIV cases

Показатели	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ВИЧ-ассоциированный ТБ						
Все случаи ТБ/ВИЧ-и (абс.)	344	381	463	523	547	509
Распространенность ТБ на 1 000 ЛЖВ	30,8	28,9	35,03	35,16	33,7	28,7
Новые случаи ТБ/ВИЧ-и, абс.	119	147	205	243	247	256
Заболеваемость ТБ на 1 000 ЛЖВ	10,6	11,13	15,5	16,34	15,2	14,4

Анализ регистрации туберкулеза среди ЛЖВ по группам диспансерного учета показал, что в когорте больных ТБ/ВИЧ-и растет число случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Доля МЛУ-ТБ среди ЛЖВ (1В и 1Г группы диспансерного учета) в 2010 г. составила 28,2% в структуре всех случаев ТБ/ВИЧ-и. С 2010 по 2015 г. этот показатель возрос в 1,7 раза: у половины лиц с ТБ/ВИЧ-и туберкулез был вызван резистентными штаммами (рис. 2).

Исследование показало, что в 2010 г. увеличение контингента больных туберкулезом среди ЛЖВ происходило практически в равной степени как за

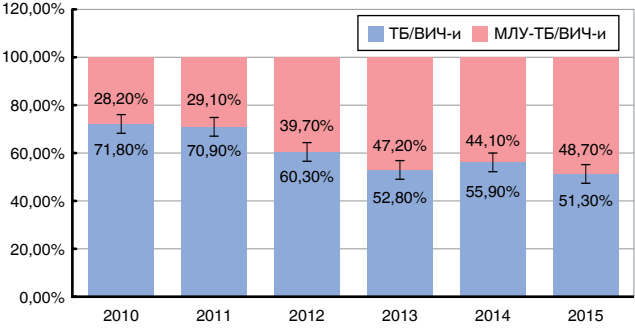


Рис. 2. Доля МЛУ-ТБ в структуре всех случаев ТБ/ВИЧ-и за 2010-2015 гг.

Fig. 2. The part of MDR TB among all cases of TB/HIV co-infection, 2010-2015

счет новых случаев (34,6%), так и за счет рецидивов (30,23%). Далее, в течение исследуемого периода, наблюдается увеличение доли новых случаев в общей структуре, 50,29% в 2015 г. Количество рецидивов за 6 лет варьировало от 30,23 до 33,2%, составив в среднем 29,11%, что свидетельствует о том, что 1/3 пациентов ТБ/ВИЧ-и, завершивших противотуберкулезное лечение, заболевают вновь (рис. 3).

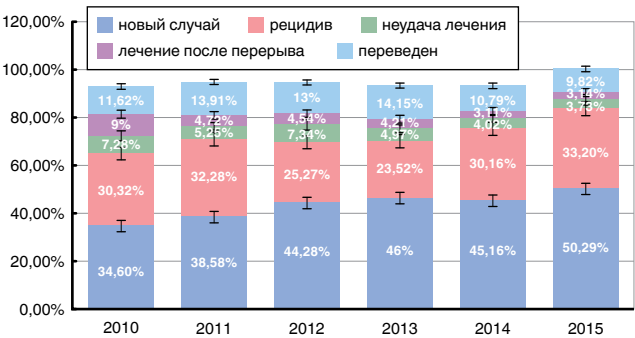


Рис. 3. Структура ТБ у больных с ВИЧ-и в 2010-2015 гг.

Fig. 3 The structure of tuberculosis in HIV patients, 2010-2015

В 2015 г. треть пациентов (36,32%) ТБ/ВИЧ-и, впервые заболевших туберкулезом, были инфицированы лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерии. Это свидетельствует об обширности «резервуара» туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Следует отметить, что в 2010 г. МЛУ-ТБ/ВИЧ-и в структуре новых случаев ТБ/ВИЧ-и составлял 11,76%, что в 3 раза меньше по сравнению с 2015 г. Возможно, это связано не только с повышением уровня заболеваемости МЛУ-ТБ совокупного населения, но и с увеличением доступа к тесту на лекарственную чувствительность возбудителя ускоренными методами (табл. 3).

Показатель выявления новых случаев туберкулеза по обращаемости составил в среднем с 2010 по 2015 г. 55,4%, при периодических осмотрах – 44,5%. Это был в 92,3% случаев туберкулез легких, бактериовыделение наблюдалось в 40% (табл. 4).

Таблица 3. Доли МЛУ-ТБ в структуре новых случаев ТБ/ВИЧ-и за 2010-2015 гг.

Table 3. The part of MDR TB in the structure of all new TB/HIV cases, 2010-2015

Показатели	2010	2011	2012	2013	2014	2015
ВИЧ-ассоциированный ТБ						
Новые случаи, абс./%	119	147	205	243	247	256
ВИЧ-ассоциированный чувствительный ТБ						
Новые случаи, абс./%	105 (98,24%)	130 (98,44%)	165 (80,5%)	161 (66,3%)	171 (69,2%)	163 (63,68%)
ВИЧ-ассоциированный МЛУ-ТБ						
Новые случаи, абс./%	14 (11,76%)	17 (11,56%)	40 (19,51)	82 (33,74%)	76 (30,8%)	93 (36,32%)

Согласно рекомендациям ВОЗ, обязательным условием успешного лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией является 100%-ный охват антиретровирусной терапией (АРВТ) вне зависимости от количества CD4-клеток [5]. Причем она должна начинаться не позднее 8 нед. после начала лечения противотуберкулезными препаратами.

За исследуемый период охват АРВТ пациентов, получающих противотуберкулезное лечение, увеличился в 7 раз, с 9,6% в 2010 г. до 68% в 2015 г. При этом произошло снижение доли смертей от туберкулеза в структуре всех причин смерти больных ВИЧ-инфекцией: если в 2010 г. эта доля была 43%, то в 2015 г. – только 20% (рис. 4).

Организация противотуберкулезной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией. Противотуберкулезная помощь населению РК оказывается согласно ряду нормативно-правовых документов. Нормативным документом утвержден комплексный план по борьбе с туберкулезом в РК на 2016-2020 гг., который синхронизирован со стратегией ВОЗ «EndTB». В плане имеются следующие индикаторы, отражающие эффективность противотуберкулезных мероприятий среди ЛЖВ: 1) процент охвата ЛЖВ химиопрофилактикой изониазидом (100% к 2020 г.), 2) процент больных туберкулезом, охваченных тестом на ВИЧ (99% к 2020 г.), 3) процент охвата

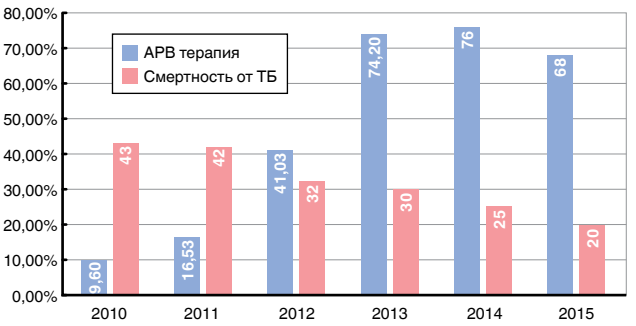


Рис. 4. Охват АРВТ и частота смерти от ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией в 2010-2015 гг.

Fig. 4. Coverage with ART and TB mortality in HIV patients, 2010-2015

больных ТБ/ВИЧ-и профилактическим лечением противомикробным препаратом (сульфаметоксазол + триметоприм) (100% к 2020 г.), 4) процент охвата АРВТ больных ТБ/ВИЧ-и (100% к 2020 г.).

Нормативные акты «Об утверждении инструкции по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу» и стандарт организации оказания противотуберкулезной помощи в РК регулируют ведение (выявление, диагностика, лечение и наблюдение) и режимы противотуберкулезного лечения, которые не зависят от ВИЧ-статуса пациента. После выявления у человека ВИЧ обязательным является исключение туберкулеза, так как ЛЖВ относятся к группе высокого риска по туберкулезу. Врач-инфекционист центра СПИДа проводит активный опрос на наличие симптомов, характерных для туберкулеза, и, если они имеются, пациент направляется в ПМСП для проведения диагностического алгоритма. Диагностический алгоритм представлен на рис. 5.

Пациентам, у которых исключен туберкулез, однократно назначается химиопрофилактика изониазидом [8]. Контроль за химиопрофилактикой осуществляют специалисты центров СПИДа, причем препарат изониазид периодически отпускается «на руки» пациенту на определенное количество времени, непосредственный контроль приема препарата не осуществляется. Обеспечение такого контроля крайне сложно из-за ряда организационно-правовых сложностей.

Таблица 4. Способ выявления новых случаев ТБ/ВИЧ-и за 2010 по 2015 г.

Table 4. Ways of detection of new TB/HIV cases, 2010-2015

Год	Новые случаи	Выявление		Локализация		Бактериовыделение	
		по обращению	при периодических осмотрах	легочная	внелегочная	MT+	MT-
2010	119	61 (51%)	58 (48,71%)	325 (94,47%)	19 (5,53%)	54 (45,38%)	65 (54,62%)
2011	147	84 (57,14%)	63 (42,86%)	346 (90,81%)	35 (9,2%)	53 (36,1%)	108 (63,9%)
2012	205	117 (57,1%)	88 (42,9%)	432 (93,3%)	31 (6,7%)	82 (40%)	123 (60%)
2013	243	135 (55,56)	108 (44,44%)	478 (91,4%)	45 (8,6%)	103 (42,39%)	140 (57,61%)
2014	247	161 (65,18%)	86 (34,82%)	502 (91,94%)	44 (8,1%)	105 (42,51%)	142 (57,49%)
2015	256	119 (46,48%)	137 (53,52%)	467 (91,74%)	42 (8,3%)	86 (33,59%)	170 (66,41%)
Всего	100%	55,41%	44,5%	92,3%	7,73%	40%	60%



Рис. 5. Диагностический алгоритм

Fig. 5. Diagnostic procedure

После выявления туберкулеза пациент проходит интенсивную фазу в условиях стационара или амбулаторно в зависимости от наличия бактериовыделения. Поддерживающая фаза лечения осуществляется в амбулатории по месту жительства ежедневно. Химиотерапия проводится по принципу непосредственно контролируемого лечения: медсестра-химизатор выдает суточную дозу препарата и контролирует, чтобы пациент ее выпил. Все мероприятия фиксируются в учетно-отчетной документации. На время прохождения противотуберкулезного лечения, помимо противотуберкулезных препаратов, фтизиатр контролирует прием антиретровирусных и противомикробного препаратов, а также возникновение побочных реакций и в случае необходимости купирует их. Данная работа ведется совместно с врачом-инфекционистом центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Координация взаимодействия двух служб (противотуберкулезной и СПИД-службы) осуществляется согласно нормативному документу «Некоторые вопросы профилактики двойной инфекции». Приказ охватил вопросы: обучения специалистов центров СПИДа и противотуберкулезных организаций ведению пациентов с двойной инфекцией; обязательного психологического и социального сопровождения; преимущественного использования быстрых методов диагностики МБТ; координирования лечения обеих инфекций; выявления и лечения побочных реакций от противотуберкулезных и противовирусных препаратов [6].

Стратегия интегрированного контроля туберкулеза, основной идеей которой является переориентация на лечение больных туберкулезом без бактериовыделения в амбулаторных условиях, имеет ряд стратегических направлений, в том числе и по контролю ТБ/ВИЧ-и в стране: организация контролируемой химиопрофилактики изониазидом, разработка тактики выявления и ведения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в сети первичной медико-санитарной помощи с применением пациент-ориентированных технологий, улучшение медико-социальной реабилитации лиц данной категории [3].

Выводы

1. На фоне снижения заболеваемости туберкулезом происходит ухудшение ситуации по МЛУ-ТБ и ВИЧ-инфекции и, как следствие, рост числа случаев туберкулеза среди ЛЖВ.
2. Рост числа случаев туберкулеза среди ЛЖВ происходит за счет новых случаев, треть из которых вызвана лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ.
3. Показатель выявления новых случаев туберкулеза пассивным путем составил в среднем с 2010 по 2015 г. 55,41%, активным – 44,5%.
4. В 92,3% случаев развился туберкулез легких, при этом бактериовыделение наблюдалось в 40% новых случаев.
5. Охват АРВТ увеличился с 2010 г. в 7 раз, однако продолжает быть достаточно низким (68%).

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. Берикова Э. А. и др. Основные аспекты МЛУ/ШЛУ ТБ в Казахстане // Фтизиопульмонология. – № 2. – 2016. – С. 14-15.
2. Информационный бюллетень ВОЗ. № 94. 2016 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
3. Исмаилов Ж. К., Берикова Э. А. и др. Руководство по интегрированному контролю туберкулеза / под ред. Дуйсеновой Т. К. А. 2016. – С. 204-2011.
4. Лепшина С. М. Три вектора современной эпидемии туберкулеза // Укр. пульмонологический ж. – 2008. – № 3. – С. 21-22.
5. О времени назначения антиретровирусной терапии и доконтактной профилактики ВИЧ-инфекции. Руководство ВОЗ, 2015 <http://www.rcaids.kz/files/00002884.pdf>
6. Приказ № 1079 от 30 декабря 2015 г. «Некоторые вопросы профилактики двойной инфекции».
7. Развитие эпидемии СПИДа: состояние на декабрь, ЮНЭЙДС, 2002 http://www.who.int/hiv/facts/en/epiupdate_ru.pdf
8. WHO Three I's Meeting Report. Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV. Geneva, Switzerland, WHO, 2008 http://www.who.int/hiv/pub/tb/3is_mreport/en/

REFERENCES

1. Berikova E.A. et al. Main aspects of MDR/XDR TB in Kazakhstan. *Phthiopulmonology*, no. 2, 2016, pp. 14-15. (In Russ.)
2. WHO Information Bulletin. no. 94, 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/> (In Russ.)
3. Ismailov Zh.K., Berikova E.A. et al. *Rukovodstvo po integrirovannomu kontrolyu tuberkuleza*. [Guideline on integrated tuberculosis control]. Eds. Duseynova T.K. Almaty, 2016, pp. 204-2011.
4. Lepshina S.M. Three vectors of current epidemics of tuberculosis. *Ukr. Pulmonologicheskyy Zh.*, 2008, no. 3, pp. 21-22. (In Russ.)
5. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. WHO Guideline, 2015 <http://www.rcaids.kz/files/00002884.pdf> (In Russ.)
6. Edict no. 1079 as of December 30, 2015 On Certain Issues of Prevention of Co-infection. (In Russ.)
7. AIDS Epidemic Update: December 2002, UNAIDS, 2002, http://www.who.int/hiv/facts/en/epiupdate_ru.pdf (In Russ.)
8. WHO Three I's Meeting Report. Intensified Case Finding (ICF), Isoniazid Preventive Therapy (IPT) and TB Infection Control (IC) for people living with HIV. Geneva, Switzerland, WHO, 2008 http://www.who.int/hiv/pub/tb/3is_mreport/en/

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Аликеева Эльмира Асхатовна

Национальный научный центр фтизиопульмонологии
Республики Казахстан,
врач-методист отдела эпидемиологии, мониторинга,
оценки и стратегического планирования.
050010, г. Алматы, ул. Бекхожина, д. 5.
Тел.: 87272 91 0316.
E-mail: e.alikeyeva@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Elmira A. Alikeeva

Kazakhstan National Research Center
of Phthiopulmonology,
Doctor of Department of Epidemiology,
Monitoring, Evaluation and Strategic Planning.
5, Bekkhozina St., Almaty, 050010
Phone: 87272 91 0316.
E-mail: e.alikeyeva@yandex.ru

Поступила 11.04.2017

Submitted as of 11.04.2017

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция



Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.

В состав включен витамин В₆¹.

В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².

Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.

Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.

Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях



**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.

ТУБЕРКУЛЕМЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О. Г. КОМИССАРОВА^{1,2}, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ¹

¹ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Обследовано 59 больных с туберкулемами легких. У 27 из них туберкулезный процесс сочетался с сахарным диабетом 1-го типа (СД1), у 21 – с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Группу сравнения составили 11 больных с туберкулемами без СД. Установлено, что туберкулемы при сопутствующем СД (как СД1, так и СД2) отличаются от таковых у больных без СД. При наличии СД, в отличие от больных без СД, чаще выявлялись множественные туберкулемы. При этом выраженность специфического процесса у больных с сочетанной патологией была существенно выше. Это подтверждалось наличием распада в туберкулемах и бактериовыделением, а также наибольшей выраженностью симптомов интоксикации и изменений показателей общего анализа крови. Анализ показателей системного воспалительного ответа также свидетельствовал о наибольшей активности специфического процесса при туберкулемах у больных с сопутствующим СД, что документировалось достоверно высокими значениями реактантов острой фазы.

Ключевые слова: туберкулема, сахарный диабет, системный воспалительный ответ, реактанты острой фазы

Для цитирования: Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю. Туберкулемы легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 51-54. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-51-54

PULMONARY TUBERCULOMAS IN DIABETES PATIENTS

O. G. KOMISSAROVA^{1,2}, R.YU. ABDULLAEV¹

¹Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

59 destructive pulmonary tuberculosis patients were examined. 27 of them suffered from tuberculosis with concurrent type 1 diabetes, and 21 had type 2 diabetes. The comparison group included 11 tuberculosis patients with no diabetes. It was found out that tuberculomas in case of concurrent diabetes (both type 1 and type 2) differed from the ones in the patients with no diabetes. The patients with concurrent diabetes more often had multiple tuberculomas, unlike the patients without it. And the intensity of the disease was much higher in tuberculosis patients with this concurrent condition. It was confirmed by the destruction in tuberculomas and a positive result of sputum test, as the more intensive intoxication symptoms and abnormalities in the general blood count. Analysis of rates of systemic inflammation response also proved the higher intensity of the disease in case of tuberculomas in the patients with concurrent diabetes which was documented by the confidently higher level of acute phase reactants.

Key words: tuberculoma, diabetes, systemic inflammation response, acute phase reactants

For citations: Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu. Pulmonary tuberculomas in diabetes patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 51-54. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-51-54

Туберкулема, представляющая собой изолированное округлое инкапсулированное образование диаметром более 1 см, является одной из клинических форм туберкулеза [7, 8]. У впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания туберкулемы легких обнаруживают в 2-6% случаев [8]. Для туберкулемы характерно малосимптомное торпидное течение процесса [7]. Редко наблюдаются прогрессирование, деструкции и бактериовыделение [7, 8]. По данным Винокурова И. И. (2011), микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте у больных с туберкулемами легких обнаруживались в 35,8% случаев [2]. При этом доля больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ составляла 17,5%.

У больных с сахарным диабетом (СД) одной из наиболее часто встречающихся форм туберкулеза легких является туберкулема. Если у больных СД туберкулема легких выявляется приблизительно в 30% случаев, то у пациентов без СД – лишь в 8,4% [5]. В настоящее время как в мире, так и РФ

наблюдается стремительный рост заболеваемости СД, который является фактором риска развития туберкулеза.

Известно, что туберкулез легких при сопутствующем СД имеет свои особенности [5]. Между тем изучение в сравнительном аспекте особенностей течения и выраженности воспалительного процесса при туберкулемах легких у больных СД и без него изучено недостаточно и представляет большой интерес.

Цель исследования: изучение в сравнительном аспекте особенностей клинического течения и выраженности системного воспалительного ответа (СВО) при туберкулемах легких у больных сопутствующим сахарным диабетом 1-го (СД1) и 2-го типа (СД2), а также без СД.

Материалы и методы

Обследовано 59 больных с туберкулемами легких. У 27 из них туберкулезный процесс сочетался с СД1 типа, у 21 – с СД2. Группу сравнения соста-

вили 11 больных с туберкулемами легких без СД. Всем больным проводили детальное клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование. СД у большинства больных на момент поступления в стационар был декомпенсированным.

Для оценки выраженности СВО в сыворотке крови определяли концентрации реактантов острой фазы воспаления (РОФ) – С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина (ГГ) и фибриногена (Ф). СРБ, α_1 -АТ, ГГ и Ф определяли имунотурбидиметрическим, САА – имуноферментным методом.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с использованием критерия χ^2 . При обработке количественных показателей вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин выполняли с применением t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что во всех трех группах большинство составили мужчины (соответственно 59,3; 52,4; 54,5%). Возраст большинства больных в группе с СД1 и без СД составил до 39, а в группе с СД2 – более 40 лет.

Впервые выявленный процесс достоверно чаще наблюдался у пациентов без СД, тогда как ранее леченный туберкулез и рецидивы специфического процесса чаще выявляли при сопутствующем СД1 и СД2 (при СД1 – 25,9%, СД2 – 38,1% и без СД – 81,2%; $\chi^2_{1-3} = 13,436$, $p_{1-3} = 0,001$; $\chi^2_{2-3} = 10,851$; $p_{2-3} = 0,001$).

Множественные туберкулемы при наличии СД1 и СД2 наблюдались в 3 раза чаще по сравнению с больными без СД (при СД1 – 55,6%, СД2 – 57,1% и без СД – 18,1%; $\chi^2_{1-3} = 8,563$, $p_{1-3} = 0,003$; $\chi^2_{2-3} = 9,375$; $p_{2-3} = 0,002$).

При СД1 и СД2 достоверно чаще наблюдалась умеренно выраженная интоксикация (при СД1 – 44,4%, СД2 – 42,9% и без СД – 9,1%; $\chi^2_{1-3} = 11,43$, $p_{1-3} = 0,001$; $\chi^2_{2-3} = 17,4$, $p_{1-3} = 0,001$). У больных без СД туберкулема чаще сопровождалась слабо выраженной интоксикацией (при СД1 – 55,6%, СД2 – 25,9% и без СД – 90,9%; $\chi^2_{1-3} = 3,75$, $p_{1-3} = 0,05$; $\chi^2_{2-3} = 18,6$; $p_{2-3} = 0,001$).

При исследовании бронхолегочных симптомов заболевания установлено, что кашель с мокротой достоверно чаще наблюдался у больных с наличием СД1 и СД2 (при СД1 – 59,3%, СД2 – 47,6% и без СД – 18,2%; $\chi^2_{1-3} = 10,56$, $p_{1-3} = 0,001$; $\chi^2_{2-3} = 5,85$; $p_{2-3} = 0,016$). Хрипы также чаще выслушивались у больных СД1 и СД2.

Распад в туберкулемах достоверно часто определялся у пациентов с сочетанным СД1 и СД2 по сравнению с больными без СД (при СД1 – 74,1%, СД2 – 76,2% и без СД – 36,4%; $\chi^2_{1-3} = 13,436$, $p_{1-3} = 0,001$; $\chi^2_{2-3} = 10,851$, $p_{2-3} = 0,001$) (рис.).

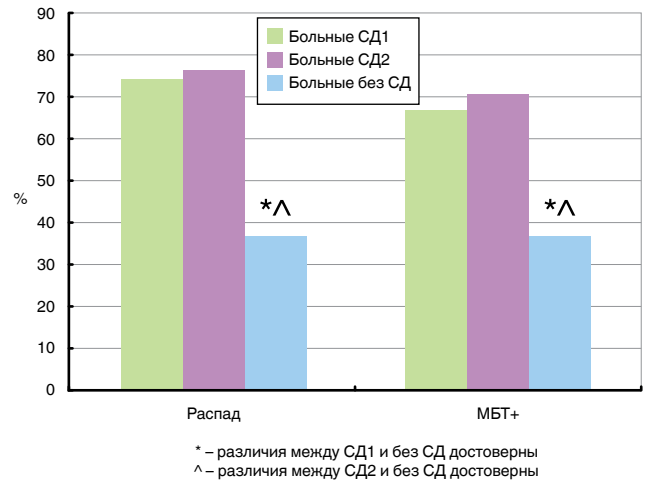


Рис. Частота наличия распада и бактериовыделения при туберкулемах легких у больных с сопутствующим СД1 и СД2 и без него (в %)

Fig. Frequency of destruction and a positive result of sputum test in pulmonary tuberculosis patients with concurrent type 1 and 2 diabetes and without it (%)

Бактериовыделение методом микроскопии и посева достоверно чаще выявлялось у больных с СД1 и СД2 (при СД1 – 66,7%, СД2 – 70,4% и без СД – 36,4%; $\chi^2_{1-3} = 4,155$, $p_{1-3} = 0,042$; $\chi^2_{2-3} = 4,958$, $p_{2-3} = 0,026$) (рис.).

Достоверных различий в спектре лекарственной устойчивости МБТ в сравниваемых группах не наблюдали.

При оценке показателей общего анализа крови определено, что лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг влево, а также повышение СОЭ более 30 мм/ч (по Вестергрену) достоверно чаще наблюдались у больных с наличием сопутствующего СД.

Далее изучена выраженность СВО, которая традиционно оценивается по уровню РОФ. Установлено, что повышение уровня СРБ при наличии сопутствующего СД было более существенным по сравнению с больными без СД. Среднее его значение при СД1 составило $17,7 \pm 4,9$ мг/л, при СД2 – $11,7 \pm 4,5$ мг/л, а в группе больных без СД – $6,0 \pm 2,5$ мг/л ($p_{1-3} < 0,05$). СРБ является сигнальным белком, свидетельствующим о наличии воспалительного процесса и степени его выраженности. Стимуляция синтеза СРБ относится к самым ранним реакциям. СРБ обладает опсонизирующим эффектом в отношении бактерий. При этом формирующиеся комплексы передаются фагоцитирующим клеткам посредством локализованных на поверхности фагоцитов сайтов, имеющих сродство с СРБ [6].

Аналогичные тенденции наблюдались при анализе показателей других РОФ. Среднее значение САА при СД1 составило $118,2 \pm 14,9$ мг/л, при СД2 – $112,3 \pm 11,9$ мг/л, а в группе больных без СД – $103,9 \pm 9,5$ мг/л. САА является наиболее чувствительным маркером воспаления. Он оказывает хемоаттрактантное действие на лейкоциты, усиливает их адгезию и инфильтрацию в ткани в участке воспаления [1].

Уровень α_1 -АТ был также выше у больных с сочетанным СД (соответственно при СД1 – $2,1 \pm 0,1$ г/л, при СД2 – $1,95 \pm 0,09$ г/л и без СД – $1,75 \pm 0,1$ г/л; $p_{1-3} < 0,02$). α_1 -АТ является главным ингибитором нейтрофильной эластазы (НЭ) – мощной сериновой протеиназы, способной разрушать все структурные элементы легочной ткани и растворимые белки. Приток нейтрофилов в зону воспаления и их локальная активация неизбежно сопровождаются массивным высвобождением во внеклеточную среду НЭ, оказывающей лизирующее действие на клеточный детрит и окружающие очаг интактные ткани. Блокирование активности НЭ (и в меньшей степени других сериновых протеиназ) служит естественным механизмом защиты как самого очага, так и окружающих его тканей от протеолитического разрушения [9].

Наиболее высокие значения уровня ГГ в сыворотке крови наблюдали у больных с сопутствующим СД (соответственно при СД1 – $1,38 \pm 0,12$ г/л, при СД2 – $1,25 \pm 0,11$ г/л и без СД – $1,04 \pm 0,11$ г/л; $p_{1-3} < 0,05$). Защитная роль ГГ в ходе формирования СВО определяется его высоким сродством к ионам железа, благодаря чему он способен отнимать железо у размножающихся микроорганизмов и из реакций свободнорадикального окисления в поврежденных тканях, тем самым выполняя роль эндогенного фактора бактерицидной и антиоксидантной защиты [4].

Концентрация Φ в плазме крови в сравниваемых группах больных достоверно не различалась и составила при СД1 $3,29 \pm 0,29$ г/л,

при СД2 – $3,31 \pm 0,22$ г/л и у пациентов без СД – $3,1 \pm 0,2$ г/л. Важным механизмом защиты при развитии СВО является ограничение воспаления, функцию которого выполняет фибриновый вал, образующийся в процессе коагуляции фибриногена, перешедшего во внесосудистое пространство при повышении сосудистой проницаемости. Гиперпродукция Φ с ростом его концентрации в плазме крови является ответом организма на распространное воспаление и возникновение деструктивных процессов. Вместе с тем острофазная гиперфибриногенемия создает предпосылки для усиления физиологического ВСК [3].

Заключение

Анализ клинико-рентгенологических и лабораторных данных показал, что туберкулемы у больных с СД (как СД1, так и СД2) отличаются от таковых у больных без СД. При наличии СД чаще выявлялись множественные туберкулемы. При этом выраженность проявлений специфического процесса у больных с сочетанной патологией была существенно выше. Это подтверждалось в первую очередь наличием распада в туберкулемах и бактериовыделения, а также наибольшей выраженностью симптомов интоксикации и изменений показателей общего анализа крови. Анализ показателей СВО свидетельствовал о наибольшей активности специфического процесса при туберкулемах у больных с сочетанным СД, что документировалось достоверно высокими значениями РОФ у пациентов этой категории.

Полученные данные позволяют заключить, что при наличии СД с целью предотвращения развития рецидивов перед применением хирургических методов лечения, которые являются неотъемлемой частью комплексного лечения больных туберкулемами легких, необходима комплексная предоперационная подготовка в связи с большей выраженностью СВО.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Сывороточный амилоидный белок А – его роль и участие в патологии органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 3-8.
2. Винокуров И.И. Туберкулемы легких в условиях региона Крайнего Севера на примере Якутии (патогенез, морфология, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 40 с.
3. Воспаление: Руководство для врачей / под ред. В. В. Серова и В. С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
4. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. Влияние сопутствующего сахарного диабета на выраженность синдрома системного воспалительного ответа и нутритивный статус больных туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 41-46.
1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Serum amyloid A – its role and involvement in respiratory disorders. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 3-8. (In Russ.)
2. Vinokurov I.I. *Tuberkulemy legkikh v usloviyakh regiona Krajnogo Severa na primere Yakutii (patogenez, morfologiya, klinika, lechenie)* Diss. dokt. med. nauk. [Pulmonary tuberculomas in the regions of the Extreme North, using the example of Yakutia (pathogenesis, morphology, symptoms, and treatment. Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2011, 40 p.
3. *Vospaleniye: Rukovodstvo dlya vrachey*. [Inflammation. Doctors' guidelines.] Edited by V.V. Serov and V.S. Paukov. Moscow, Meditsina Publ., 1995, 640 p.
4. Kaminskaya G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O. Impact of concurrent diabetes on the intensity of systematic inflammation response syndrome and nutritive status of pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 11, pp. 41-46. (In Russ.)

5. Комиссарова О. Г., Коняева О. О., Бережная О. О., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Сравнительный анализ клинических проявлений туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без него // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 80.
6. Титов В. Н., Близиуков О. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клин. лаб. диагн. – 2004. – № 4. – С. 3-9.
7. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А. Г. Хоменко. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
8. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
9. Kushner I. The acute phase response: general aspects // Baillieres Clin. Rheumatol. – 1994. – Vol. 8, № 3. – P. 513-530.
5. Komissarova O.G., Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O., Abdullaev R.Yu., Vasilieva I.A. Comparative analysis of clinical manifestations of drug resistant pulmonary tuberculosis in the patients with concurrent diabetes and without it. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 80. (In Russ.)
6. Titov V.N., Bliznyukov O.P. C-reactive protein: physical and chemical properties, detection techniques and diagnostic value. *Clin. Lab. Diagn.*, 2004, no. 4, pp. 3-9. (In Russ.)
7. *Tuberkulez. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Tuberculosis.Doctors' Manual]. Edited by A.G. Khomenko, Moscow, Meditsina Publ., 1996, 496 p.
8. *Ftiziatriya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Phthisiology. National Guidelines]. Ed. by M.I. Perelman, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, 512 p.
9. Kushner I. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1994, vol. 8, no. 3, pp. 513-530.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией биохимии отдела патоморфологии,
клеточной биологии и биохимии.
Тел.: 8 (499) 748-30-23.

Комиссарова Оксана Геннадьевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
заместитель директора по научной и лечебной работе.
Тел.: 8 (499) 785-90-60.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Rizvan Yu. Abdullaev

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Biochemical Laboratory of Pathologic Anatomy,
Cellular Biology and Biochemistry Department.
Phone: +7 (499) 748-30-23.

Oksana G. Komissarova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher,
Deputy Director for Research and Therapy.
Phone: +7 (499) 785-90-60.

Поступила 11.04.2017

Submitted as of 11.04.2017

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

ОЦЕНКА АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ

Н. А. СТОГОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, Россия

Цель исследования: оценить по адаптационным реакциям неспецифическую реактивность организма, ее влияние на клинико-морфологические проявления и эффективность лечения туберкулезного экссудативного плеврита (ТЭП).

Материал и методы. У 237 больных ТЭП по методике Л. Х. Гаркави в модификации Н. А. Браженко (2006) изучены состояние неспецифической реактивности организма и ее взаимосвязь с клинико-морфологическими проявлениями и эффективностью лечения туберкулезного плеврита.

Результаты. Установлено, что у больных туберкулезным плевритом при поступлении в стационар наблюдаются значительные нарушения неспецифической реактивности организма: в 59% случаев выявляются неполноценные типы адаптационных реакций и в 80% – патологические типы реактивности. При неполноценных типах адаптационных реакций в материале пункционной биопсии плевры чаще, чем при полноценных, выявляются казеозно-некротические изменения (43,8 и 23,6%, $p < 0,05$). При патологических типах реактивности клинические формы сочетанного с плевритом туберкулеза легких имеют более распространенный и выраженный характер, чем при адекватном типе, выделение микобактерий туберкулеза с мокротой наблюдается достоверно чаще (32,79 и 17,39%, $p < 0,05$), туберкулезное воспаление в плевре характеризуется более высокой частотой казеозно-некротических изменений (41,05 и 17,24%, $p < 0,05$) и более низкой эффективностью лечения.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, биопсия плевры, адаптационные реакции, типы реактивности, эффективность лечения

Для цитирования: Стогова Н. А. Оценка адаптационных реакций и неспецифической реактивности организма у больных туберкулезным экссудативным плевритом // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 57-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-57-61

EVALUATION OF THE ADAPTIVE RESPONSE AND NON-SPECIFIC REACTIVITY OF THE HOST IN TUBERCULOSIS EXUDATIVE PLEURISY PATIENTS

N. A. STOGOVA

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

The objective of the study: to evaluate non-specific reactivity of the host based on the adaptive response, its impact on the clinical and morphological manifestations and efficiency of treatment of tuberculous exudative pleurisy.

Materials and methods. The non-specific reactivity of 237 tuberculosis exudative pleurisy patients and its correlation with clinical and morphological manifestations and treatment efficiency were investigated as per methods developed by L.Kh. Garkavi and modified by N.A. Brazhenko (2006).

Results. It was found out that tuberculosis pleurisy patients had significant disorders of non-specific reactivity by the moment when they were admitted to the in-patient unit: 59% of cases demonstrated compromised adaptive response and 80% had abnormal types of reactivity. Caseous necrotic changes were detected in punctual biopsy specimens more often in case of compromised response versus the normal one (43.8 and 23.6%, $p < 0.05$). When compared to those with the adequate response, the patients with abnormal reactivity had more disseminated and severe clinical forms of pulmonary tuberculosis with concurrent pleurisy, tuberculous mycobacteria were confidently more often detected in sputum (32.79 versus 17.39%, $p < 0.05$), and tuberculous inflammation was manifested through more frequent caseous necrotic changes (41.05 versus 17.24%, $p < 0.05$), and treatment efficiency was lower.

Key words: tuberculosis pleurisy, pleural biopsy, adaptive response, reactivity types, treatment efficiency

For citations: Stogova N.A. Evaluation of the adaptive response and non-specific reactivity of the host in tuberculosis exudative pleurisy patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 57-61. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-57-61

Проблема изучения реактивности организма при туберкулезе является актуальной в связи с необходимостью рационального подбора средств патогенетической терапии с целью активации реактивности больного и повышения эффективности лечения [1, 6]. Возникновение, течение и исход любого патологического процесса определяются уровнем гомеостаза и состоянием реактивности организма, которые зависят от уровня энергетических и пластических процессов, иммунобиологических особенностей и функционального состояния гипоталамо-ги-

пофизарно-надпочечниковой системы организма человека [1, 2]. Неблагоприятные факторы внешней и внутренней среды вызывают возникновение в организме изменения динамического гомеостаза в виде различных адаптационных реакций (АР): реакции стресса (РС), реакции тренировки (РТ), реакции активации (РА) и реакции переактивации (РП) [3, 4]. Характер АР определяется по лейкограммам периферической крови. К полноценным АР относятся РТ и РА, к неполноценным – РС и РП. Кроме того, выделяются неполноценные РТ и неполно-

ценные РА. К ним относятся те РТ и РА, которые сопровождаются изменениями гемограммы: лейкоцитозом, лейкопенией, палочкоядерным сдвигом нейтрофилов влево, эозинофилией, токсической зернистостью нейтрофилов, моноцитозом [2]. Динамическая оценка АР в процессе лечения позволяет определять тип реактивности организма [2]. В литературе имеется ряд публикаций, касающихся характера АР при туберкулезе легких [5, 8, 10], однако при туберкулезном плеврите данные исследований единичны [9].

Цель исследования: оценить по АР неспецифическую реактивность организма, ее влияние на клинико-морфологические проявления и эффективность лечения туберкулезного экссудативного плеврита (ТЭП).

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное когортное. Проведен анализ историй болезни 237 больных ТЭП, находившихся на стационарном лечении в Воронежском областном клиническом противотуберкулезном диспансере им. Н. С. Похвисневой в 2007-2014 гг. Мужчин было 190 (80,17%), женщин – 47 (19,83%). В возрасте 18-30 лет было 73, 31-40 лет – 56, 41-50 лет – 46, 51-60 лет – 41, 61-70 – 11, 71-80 – 7 и в возрасте 81-88 лет – 3 пациента. У 214 (90,30%) больных туберкулез был выявлен впервые, у 5 (2,11%) – являлся прогрессированием туберкулеза легких, у 18 (7,59%) – рецидивом ранее перенесенного туберкулеза легких. Туберкулезный плеврит у 224 (94,51%) больных был односторонний, у 13 (5,49%) – двусторонний. Туберкулезный плеврит сочетался с туберкулезом легких у 104 (43,88%) больных, в том числе первичный туберкулезный комплекс в фазе инфильтрации установлен у 1 (0,96%), очаговый туберкулез – у 17 (16,35%), инфильтративный – у 74 (71,15%), милиарный – у 1 (0,96%), диссеминированный – у 9 (8,65%), казеозная пневмония – у 1 (0,96%) и фиброзно-кавернозный туберкулез – у 1 (0,96%) больного. Деструкция легочной ткани выявлена у 43 (41,35%) больных. У 1 (0,42%) больного туберкулезный плеврит сочетался с туберкулезом бронха, у 2 (0,84%) – с туберкулезом почек. Микобактерии туберкулеза (МБТ) в мокроте обнаружены у 70 (29,54%) больных, еще у 3 (1,27%) больных в мокроте методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ. В экссудате МБТ методом посева на питательные среды были обнаружены у 41 (18,22%) из 225 больных с наличием свободного экссудата (экссудат не был получен у 12 больных в связи с организацией выпота или он был удален в условиях общей лечебной сети и больше не накапливался), еще у 6 (2,67%) больных в плевральном экссудате методом ПЦР была выявлена ДНК МБТ. В материале пункционной биопсии плевры МБТ методом посева обнаружены у 3 (5,36%) из 56 больных, обследо-

ванных этим методом. Наличие эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (ЭГКГ) в материале пункционной биопсии плевры было установлено у 128 (60,66%) из 211 больных. При этом гранулемы с казеозным некрозом были у 45 (35,16%), без некроза – у 83 (64,84%) больных. В моче МБТ выявлены у 2 больных туберкулезом почек. Диагноз туберкулезного плеврита был верифицирован у 176 (74,26%) больных, в том числе только микробиологическими методами – у 48, только гистологическим методом при биопсии плевры – у 71 и сочетанием этих методов – у 57 больных. Из 61 больного ТЭП с неверифицированным диагнозом у 16 имелись рентгенологические признаки активного туберкулеза легких, у 45 – туберкулезная этиология плеврита была установлена на основании данных анамнеза (перенесенный ранее туберкулез у 8 пациентов, семейный контакт с больными активным туберкулезом у 7), клинических признаков (бронхо-легочно-плевральный и интоксикационный синдромы), положительных реакций на туберкулин при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л (55 больных), пробе Коха (25 больных) и пробе с диаскинтестом (7 больных) при отсутствии данных за иную этиологию плеврального выпота. Больным проводили стандартное клинико-рентгенологическое, лабораторное и инструментальное обследование с применением пункционной биопсии париетальной плевры, современных микробиологических и иммунологических методов обследования. АР определяли по содержанию в периферической крови лимфоцитов с учетом всей лейкограммы, реактивность организма больных – по динамике АР по Л. Х. Гаркави в модификации Н. А. Браженко [2]. Лечение назначали согласно приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 [7] в стандартных режимах и дозировках лекарственных препаратов с коррекцией режимов химиотерапии в процессе лечения при получении новых данных о лекарственной устойчивости МБТ. Проводили аспирацию плеврального экссудата 2-3 раза в неделю до полного прекращения экссудации, назначали патогенетическое и физиотерапевтическое лечение.

Статистическую обработку материала выполняли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010. Для сравнения данных между группами применяли вариационно-статистический метод с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Состояние АР у больных ТЭП при поступлении в стационар и в динамике представлено в табл. 1. Из табл. 1 видно, что при поступлении в стационар крайние типы неполноценных АР (РС и РП) определялись у 30 (12,66%) больных ТЭП. Неполноценные типы АР, включая РС, РП, неполноценные РА и неполноценные РТ, установлены у 140 (59,07%)

Таблица 1. Состояние и динамика адаптационных реакций у больных ТЭП

Table 1. State and changes of the adaptive response in tuberculosis exudative pleurisy patients

Тип АР	Число больных / %				
	При поступлении (n = 237)	Через 1 мес. (n = 229)	Через 2 мес. (n = 209)	Через 3 мес. (n = 152)	При выписке (n = 237)
РС	24 (10,13%)	13 (5,68%)	6 (2,87%)	3 (1,97%)	9 (3,80%)
РТ	22 (9,28%)	33 (14,41%)	23 (11,00%)	18 (11,84%)	20 (8,44%)
РА	75 (31,65%)	112 (48,91%)	138 (66,03%)	108 (71,05%)	164 (69,20%)
Неполноценные РТ	22 (9,28%)	3 (1,31%)	5 (2,39%)	0	4 (1,69%)
Неполноценные РА	88 (37,13%)	67 (29,26%)	35 (16,75%)	22 (14,47%)	38 (16,03%)
РП	6 (2,53%)	1 (0,44%)	2 (0,96%)	1 (0,66%)	2 (0,84%)

больных, через 1 мес. лечения – у 84 (36,68%) из 229, через 2 мес. – у 48 (22,97%) из 209 и через 3 мес. – у 26 (17,11%) из 152 оставшихся на лечении больных. Таким образом, в процессе лечения наблюдалось медленное и неполное восстановление полноценных типов АР. У 53 (22,36%) из 237 больных на момент их выписки из стационара, включая выписанных досрочно, АР оставались неполноценными.

Установлена взаимосвязь между выраженностью воспалительного процесса в плевре и типом АР. При неполноценных АР казеозно-некротические изменения в плевре оказались более выраженными. Так, при неполноценных АР казеозный некроз был обнаружен в ЭГКГ материала биопсии плевры у 32 (43,84%) из 73, при полноценных – у 13 (23,64%) из 55 больных ($t = 2,48$; $p < 0,05$). При наличии в материале биопсии плевры признаков неспецифического воспаления, что косвенно может указывать на отсутствие выраженной диссеминации туберкулезных очагов в плевральных листках, существенных различий в типах АР не установлено. Так, из 63 больных с наличием в материале биопсии плевры лимфоцитарной или лимфоцитарно-плазмодитарной инфильтрации без ЭГКГ полноценные АР установлены у 29 (46,03%) и неполноценные – у 34 (53,97%) больных ($t = 0,88$; $p > 0,05$).

Не выявлена связь типов АР на момент поступления больных в стационар с наличием сочетанного поражения ТЭП и легких. Так, при неполноценных АР ТЭП сочетался с туберкулезом легких у 67 (47,86%) из 140 больных, при полноценных – у 37 (38,14%) из 97 ($t = 1,50$; $p > 0,05$). Однако при неполноценных АР клинические формы туберкулеза легких имели более распространенный и выраженный характер. Так, при неполноценных АР установлено наличие следующих форм туберкулеза легких: казеозная пневмония – у 1 (0,71%), милиарный – у 1 (0,71%), диссеминированный – у 8 (5,71%), очаговый – у 10 (7,14%), инфильтративный – у 46 (32,86%), фиброзно-кавернозный – у 1 (0,71%) из 140 больных. При полноценных АР диагностированы: первичный туберкулезный комплекс – у 1 (1,03%), очаговый – у 7 (7,22%), инфильтративный – у 28 (28,87%), диссеминированный туберкулез – у 1 (1,03%; $t = 2,13$, $p < 0,05$)

из 97 больных и не было остро прогрессирующих и хронических форм туберкулеза легких.

Не обнаружено зависимости типов АР от наличия деструкции легочной ткани в области туберкулезного процесса. Так, при неполноценных АР деструкция в легких установлена у 28 (41,79%) из 67, при полноценных – у 14 (37,84%) из 37 больных туберкулезом легких ($t = 0,40$; $p > 0,05$). Однако при неполноценных АР чаще выявлялись МБТ в мокроте. Так, при неполноценных АР наличие МБТ или ДНК МБТ в мокроте установлено у 53 (37,86%) из 140, при полноценных – у 20 (20,62%) из 97 больных ($t = 2,97$; $p < 0,05$).

Объем жидкости, накапливающейся в плевральной полости, не зависел от вида АР. Экстенсивный плеврит (выше IV ребра на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой передней проекции) при поступлении в стационар установлен у 28 (28,87%) больных при полноценных и у 38 (27,14%) – при неполноценных АР ($t = 0,29$; $p > 0,05$). Частота обнаружения МБТ в плевральном экссудате при полноценных и неполноценных АР также не имела достоверных различий. При полноценных АР МБТ или ДНК МБТ обнаружены у 21 (22,34%) из 94, при неполноценных – у 25 (19,08%) из 131 больного с наличием экссудата, полученного при пункции ($t = 0,59$; $p > 0,05$).

Для определения типов реактивности организма у больных туберкулезным плевритом проведено динамическое (1 мес. и более) наблюдение за АР у 229 из 237 больных ТЭП в связи с тем, что 8 больных были выписаны из стационара в течение первого месяца лечения (4 – за самовольный уход, 2 – переведены в хирургическое отделение для дренирования плевральной полости и 2 – в туберкулезные стационары по месту жительства). Типы реактивности представлены в табл. 2.

Исследования позволили установить наличие 4 из 5 известных типов реактивности организма. Адекватный тип реактивности организма в процессе лечения установлен только у 46 (20,09%) больных, гиперреактивный – у 4 (1,75%), гипореактивный – у 6 (2,62%) и парадоксальный – у 173 (75,54%) больных. Не было пациентов с ареактивным типом. Таким образом, патологические типы реактивности установлены у 183 (79,91%) больных. Высокая

Таблица 2. Состояние реактивности организма и результаты стационарного этапа лечения у больных туберкулезным экссудативным плевритом

Table 2. The state of the host reactivity and outcomes of the in-patient stage of treatment in tuberculosis exudative pleurisy patients

Тип реактивности	Вид и частота изменений плевры при выписке больных из стационара			
	отсутствуют или малые	умеренные	выраженные	экссудация сохраняется
Адекватный, $n = 46$	20 (43,48%)	24 (52,17%)	2 (4,35%)	0
Гиперреактивный, $n = 4$	1 (25,00%)	1 (25,00%)	1 (25,00%)	1 (25,00%)
Гипореактивный, $n = 6$	0	5 (83,33%)	0	1 (16,67%)
Парадоксальный, $n = 173$	60 (34,68%)	81 (46,82%)	20 (11,56%)	12 (6,94%)
Всего, $n = 229$	81 (35,37%)	111 (48,47%)	23 (10,05%)	14 (6,11%)

частота патологических типов свидетельствует о наличии угнетения неспецифической реактивности организма у большинства больных ТЭП.

Анализ показал отсутствие зависимости от типа реактивности организма наличия сочетанного туберкулезного поражения легких и плевры. Так, при адекватном типе реактивности сочетание плеврита с туберкулезными изменениями в легочной ткани наблюдалось у 20 (43,48%) из 46 больных, при патологических типах – у 78 (42,62%) из 183 больных ($t = 0,11$; $p > 0,05$). Не установлено и зависимости частоты деструкции в легких от типа реактивности. При адекватном типе деструкция легочной ткани при рентгеномографическом исследовании установлена у 5 (25,00%) из 20 больных туберкулезом легких, при патологических типах реактивности – у 33 (42,31%) из 78 больных ($t = 1,55$; $p > 0,05$). Однако при патологических типах реактивности клинические формы туберкулеза легких имели более распространенный и выраженный характер, чем при адекватном типе. Так, при патологических типах реактивности из 183 больных очаговый туберкулез установлен у 12 (6,56%), инфильтративный – у 56 (30,60%), милиарный – у 1 (0,55%), диссеминированный – у 7 (3,83%), казеозная пневмония – у 1 (0,55%) и фиброзно-кавернозный туберкулез – у 1 (0,55%) больного. При адекватном типе из 46 больных у 1 (2,17%) установлен первичный туберкулезный комплекс, у 5 (10,87%) – очаговый, у 14 (30,43%) – инфильтративный туберкулез и не встречались такие формы, как милиарный, диссеминированный, фиброзно-кавернозный туберкулез и казеозная пневмония. При этом и выделение МБТ с мокротой при патологических типах реактивности наблюдалось достоверно чаще. Так, МБТ или ДНК МБТ в мокроте при адекватном типе реактивности обнаружены у 8 (17,39%) из 46, при патологических типах – у 60 (32,79%) из 183 ($t = 2,34$; $p < 0,05$) больных. Частота обнаружения МБТ в плевральном экссудате при адекватном и патологических типах реактивности не имела достоверного различия. Так, при адекватном типе реактивности МБТ или ДНК МБТ обнаружены в экссудате у 7 (15,91%) из 44 больных с наличием свободной жидкости при поступлении в стационар,

при патологических типах – у 39 (22,54%) из 173 ($t = 1,04$; $p > 0,05$).

Из 229 больных с установленными типами реактивности биопсия плевры произведена у 205 больных. У 81 (39,51%) из них выявлены признаки неспецифического воспаления или фиброза, у 124 (60,49%) – ЭГКГ. При адекватном типе реактивности ($n = 29$) гранулемы были с казеозным некрозом у 5 (17,24%), без казеозного некроза – у 24 (82,76%) больных, при патологических типах ($n = 95$) – у 39 (41,05%) и у 56 (58,95%) больных соответственно. Таким образом, при патологических типах реактивности туберкулезное воспаление в плевре имело более выраженный характер с высокой частотой казеозно-некротических изменений ($t = 2,76$; $p < 0,05$).

Значительное снижение реактивности организма у больных ТЭП способствовало недостаточной эффективности их лечения. Из табл. 2 видно, что на момент выписки из стационара выраженные плевральные изменения в виде утолщения плевральных листков сформировались у 23 (10,05%) больных, в том числе при адекватном типе реактивности у 2 (4,35%) из 46 и при патологических типах – у 21 (11,48%) из 183 больных соответственно ($t = 1,87$; $p < 0,1$). Плевральная экссудация при выписке из стационара закончилась у всех больных с адекватным типом реактивности, но сохранялась у 14 (8,09%) из 173 больных с наличием свободного экссудата – при патологических типах.

Анализ данных рентгенологического исследования органов грудной клетки в динамике показал, что у больных с адекватным типом реактивности в результате лечения к моменту их выписки из стационара полости деструкции в легких закрылись у всех 5 (100,0%) больных, в то время как с патологическими типами реактивности – лишь у 20 (60,61%) из 33 больных с наличием деструкции.

Таким образом, оценка неспецифической реактивности организма по лейкоформуле периферической крови у больных ТЭП может быть использована для определения реактивности организма, прогноза заболевания и коррекции лечения с помощью средств патогенетической активационной терапии.

Выводы

1. У больных ТЭП при поступлении в стационар наблюдаются значительные нарушения неспецифической реактивности организма: в 59% случаев выявляются неполноценные типы АР и в 80% – патологические типы реактивности.

2. Снижение реактивности организма при ТЭП утяжеляет патоморфологические проявления ту-

беркулезного процесса в органах дыхания в связи с выраженностью экссудативно-некротических реакций и распространенностью процесса, чаще наблюдается выделение МБТ с мокротой.

3. При патологических типах реактивности чаще, чем при адекватном типе, на момент выписки больных из стационара формируются выраженные плевральные наложения (11,5 и 4,4% случаев) и сохраняется плевральная экссудация (8% случаев).

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. Браженко Н. А. Туберкулез органов дыхания: руководство для врачей / под ред. Н. А. Браженко. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 368 с.
2. Браженко Н. А., Браженко О. Н. Фтизиопульмонология. – М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 368 с.
3. Гаркави Л. Х., Квакуина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции организма и резистентность организма. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1990. – 224 с.
4. Иванов В. П., Иванова Н. В., Полоников А. В. Медицинская экология / под ред. В. П. Иванова. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 320 с.
5. Иванова О. Г., Батищева Т. Л., Герасимов П. Н., Бородин Е. Н., Басалюк И. М., Калужная Е. А. Нарушения адаптационных реакций организма как фактор, оказывающий влияние на течение и исход туберкулеза легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6 (72). – С. 87-90.
6. Иванова О. Г., Мордык А. В. Патогенетические аспекты коррекции адаптивных реакций организма при инфильтративном туберкулезе легких // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 21-26.
7. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
8. Ташпулатова Ф. К., Абдуллаев М. А., Тарасова Н. В. Неспецифическая реактивность у больных деструктивным туберкулезом легких // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 2. – С. 65.
9. Трофимов В. И., Браженко Н. А., Костина З. И., Браженко О. Н. Адаптация, реактивность организма и их влияние на исход экссудативного плеврита // Пробл. туб. – 2003. – № 4. – С. 31-34.
10. Убайдуллаев А. М., Ташпулатова Ф. К. Оценка неспецифической реактивности организма по адаптационным реакциям у больных деструктивным туберкулезом легких // Туб. и болезни легких. – 2008. – № 6. – С. 18-21.

REFERENCES

1. Brazhenko N.A. *Tuberkulez organov dykhaniya: rukovodstvo dlya vrachey*. [Respiratory tuberculosis. Doctors' guidelines]. Ed. by N.A. Brazhenko, St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2012, 368 p.
2. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. *Ftisiopulmonologiya*. [Phthiopulmonology]. Moscow, Izdatelsky Tsentr Akademiya Publ., 2006, 368 p.
3. Garkavi L.Kh., Kvakina E.B., Ukolova M.A. *Adaptatsionnye reaktzii i rezistentnost organizma*. [Adaptation reactions and resistance of the host]. Rostov-on-Don, Izd-vo Rostovskogo Universiteta Publ., 1990, 224 p.
4. Ivanov V.P., Ivanova N.V., Polonikov A.V. *Meditsinskaya ekologiya*. [Medical ecology]. Ed. by V.P. Ivanov, St. Petersburg, SpetsLit. Publ., 2012, 320 p.
5. Ivanova O.G., Batischeva T.L., Gerasimov P.N., Borodina E.N., Basalyuk I.M., Kalyuzhnaya E.A. Disorders of the adaptive response of the host as a factor providing impact on the course and outcome of pulmonary tuberculosis. *Sibirskoye Meditsinskoye Obozreniye*, 2011, no. 6 (72), pp. 87-90. (In Russ.)
6. Ivanova O.G., Mordyk A.V. Pathogenetic aspects of management of adaptive response of the host in case of infiltrate pulmonary tuberculosis. *Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 21-26. (In Russ.)
7. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
8. Tashpulatova F.K., Abdullaev M.A., Tarasova N.V. Non-specific reactivity in destructive pulmonary tuberculosis patients. *Klinicheskaya Meditsina Kazakhstana*, 2013, no. 2, pp. 65. (In Russ.)
9. Trofimov V.I., Brazhenko N.A., Kostina Z.I., Brazhenko O.N. Adaptation and reactivity of the host and their impact on the outcome of exudative pleurisy. *Probl. Tub.*, 2003, no. 4, pp. 31-34. (In Russ.)
10. Ubaydullaev A.M., Tashpulatova F.K. Evaluation of non-specific reactivity of the host in respect of adaptation reactions of destructive pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2008, no. 6, pp. 18-21. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Стогова Наталья Аполлоновна

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
профессор кафедры фтизиатрии.
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Тел.: 8 (473) 237-28-53.
E-mail: Stogova.51@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya A. Stogova

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

Поступила 27.03.2017

Submitted as of 27.03.2017



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

Реклама



Реклама

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАЗНЫХ СРОКАХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М. В. БУРАКОВА¹, И. А. ВАСИЛЬЕВА², Э. В. ВАНИЕВ¹, Т. Р. БАГДАСАРЯН¹, А. Г. САМОЙЛОВА²

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя.

Материалы и методы: в исследование включено 89 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, являвшихся на момент выявления бактериовыделителями (как минимум посев). Все пациенты разделены на группы: 1-я группа (55 человек) – пациенты, выделявшие микобактерии туберкулеза (МБТ) с чувствительностью к рифампицину (по данным картриджного метода и посева), 2-я группа (16 человек) – пациенты, выделявшие МБТ с резистентностью к рифампицину (по данным картриджного метода и посева), 3-я группа (18 человек) составлена ретроспективно из пациентов, выделявших МЛУ МБТ (метод посева).

Результаты. Структура клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя. Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких может быть достигнута при изначальном назначении схемы химиотерапии по данным картриджного теста с последующей коррекцией по результатам метода пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ. При этом условии сроки заживления деструктивных изменений в легких не зависели от лекарственной устойчивости МБТ, а прекращение бактериовыделения достигнуто у всех пациентов 1-й и 2-й групп 71 (100 ± 1,6%) к 6 мес. лечения.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, химиотерапия туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, картриджный метод

Для цитирования: Буракова М. В., Васильев И. А., Ваниев Э. В., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66

EFFICIENCY OF PULMONARY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN NEW CASES DEPENDING ON THE TIME OF DRUG RESISTANCE DETECTION

M. V. BURAKOVA¹, I. A. VASILYEVA², E. V. VANIEV¹, T. R. BAGDASARYAN¹, A. G. SAMOYLOVA²

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

The objective of the study is to compare the efficiency of chemotherapy in new pulmonary tuberculosis patients depending on the time when multiple drug resistance was detected.

Materials and subjects: 89 new patients with pulmonary tuberculosis were enrolled into the study, they all had a positive result of sputum test (at least, culture). All patients were divided into 3 groups: Group 1 (55 persons) included those with mycobacteria susceptible to rifampicin (as per the cartridge test and culture), Group 2 (16 persons) - patients resistant to rifampicin (as per the cartridge test and culture), and Group 3 (18 persons) was formed retrospectively and included patients with MDR (confirmed by culture).

Results. The structure of clinical forms of tuberculosis among new cases does not depend on the drug resistance of mycobacteria. High treatment efficiency can be achieved in the new pulmonary tuberculosis cases if the initial treatment regimen was prescribed based on the results of the cartridge test with consequent correction depending on the results of the proportional method on liquid media in the automated system detecting growth of mycobacteria. If the above is provided the time of destruction healing did not depend on the drug resistance of mycobacteria, and sputum conversion was achieved in all patients of Groups 1 and 2, 71 (100 ± 1.6%) by the 6th month of treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance of tuberculous mycobacteria, chemotherapy of multiple drug resistant tuberculosis, cartridge method

For citations: Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V., Bagdasaryan T.R., Samoylova A.G. Efficiency of pulmonary tuberculosis chemotherapy in new cases depending on the time of drug resistance detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 63-66. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66

Россия по-прежнему остается в числе стран с высоким бременем туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), несмотря на улучшение основных эпидемиологических показателей [7, 8]. Низкая эффективность лечения больных МЛУ-ТБ – известный

факт [1, 4], в значительной мере обусловленный несвоевременным выявлением лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). В 2010 г. Всемирная организация здравоохранения одобрила к применению полностью автоматизированный метод ускоренной диагностики туберкулеза,

способный с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (2 ч) обнаруживать в клинических образцах ДНК МБТ и ген *rpoB*, связанный с устойчивостью к рифампицину [5, 6].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом легких при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя.

Материалы и методы

В исследование включено 89 пациентов с впервые установленным диагнозом туберкулеза легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2007-2009, 2012-2013 гг. Условием включения в исследование пациентов являлось наличие бактериовыделения (как минимум методом посева для пациентов 2-й и 3-й групп) или только обнаружение ДНК МБТ для 1-й группы. Всем пациентам было проведено клиническое, рентгенолабораторное обследование. Условия не включения: ВИЧ-положительный статус, беременность, возраст до 18 лет, плохая приверженность лечению, декомпенсация любой системы организма.

Микробиологическая диагностика мокроты на МБТ включала микроскопию, культуральные исследования – посев на жидких средах с постановкой тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Наряду с вышеперечисленными методами, 71 пациенту (1-й и 2-й групп) было проведено тестирование образца мокроты картриджным методом на анализаторе «GeneXpert» с использованием картриджей «GeneXpert MTB/RIF».

Динамическое рентгенологическое исследование легких проводили 1 раз в 2 мес. Компьютерную томографию органов грудной клетки выполняли по показаниям, но не позднее 6 мес. от начала лечения.

Все пациенты были распределены на 3 группы: 1-ю группу составили 55 человек, у которых картриджным методом была определена чувствительность МБТ к рифампицину, им был назначен I режим химиотерапии (РХТ); во 2-ю группу включено 16 пациентов, у которых картриджным методом выявлена устойчивость МБТ к рифампицину и назначен IV РХТ, коррекция химиотерапии в этих группах проводилась позже, по готовности результатов метода пропорций; 3-я группа составлена ретроспективно, в нее подряд включено 18 пациентов с впервые выявленным МЛУ-ТБ легких, которым был эмпирически назначен I РХТ, так как о МЛУ возбудителя у них стало известно через 2-3 мес. по результатам ТЛЧ методом абсолютных концентраций (картриджный метод еще не применялся), тогда же была проведена коррекция химиотерапии – назначение IV РХТ с учетом чувствительности к конкретным ПТП. Все ПТП пациентам, включенным в исследование, назначали в стандартных суточных дозировках.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Excel и Biostat. Для оценки отличий показателей использовалась достоверность 95% и выше, т. е. $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ эффективности лечения проведен по критериям «прекращение бактериовыделения» методом посева и «заживление полостей распада». У пациентов во всех 3 группах, то есть вне зависимости от характера лекарственной устойчивости МБТ, структура клинических форм туберкулеза была аналогична. Это указывает на то, что характер лекарственной устойчивости МБТ при выявлении не определяет тяжесть поражения легких. В 1, 2, 3-й группах преобладала инфильтративная форма туберкулеза (21/55 (38%); 6/16 (37,5%); 8/18 (44%); $p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$), также часто встречалась фиброзно-кавернозная форма (9/55 (16,4%); 3/16 (18,7%); 4/18 (22%); $p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$) (табл.).

Таблица. Структура клинических форм туберкулеза легких в исследуемых группах

Table. Structure of clinical forms of pulmonary tuberculosis in the Groups

Клиническая форма туберкулеза	1-я группа, n = 55		2-я группа, n = 16		3-я группа, n = 18		χ^2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
инфильтративная	21	38,0	6	37,5	8	44,0	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$
диссеминированная	7	13,0	3	18,7	2	11,0	
кавернозная	8	15,0	2	12,5	2	11,0	
туберкулема	8	15,0	2	12,5	2	11,0	
фиброзно-кавернозная	9	16,4	3	18,7	4	22,0	$p_{1-2} > 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$; $p_{1-3} > 0,05$
казеозная пневмония	2	3,6	–	–	–	–	
Всего	55	100	16	100	18	100	

Оценка бактериовыделения показала, что достоверных различий по частоте и массивности между 2-й и 3-й группами не было, а в 1-й группе достоверно реже встречалось массивное бактериовыделение: в 1-й группе бактериовыделение методом люминесцентной микроскопии выявлено у 67,3% (37/55), во 2-й группе – у 93,8% (15/16) ($p_{1-2} < 0,05$); в 3-й группе – у 94,4% (17/18) ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,05$). Методом посева в 1-й группе МБТ выявлены у 58,2% (32/55) пациентов, во 2-й и 3-й группах результат культурального метода исследования мокроты во всех случаях был положительным (по условиям включения в исследование).

Более быстрыми темпами произошло прекращение выделения МБТ в мокроте, как по методу микроскопии, так и посева у пациентов 1-й и 2-й групп ($p_{1-2} > 0,05$), с изначальным назначением адекватной

химиотерапии, опережая показатели в 3-й группе с эмпирической стартовой химиотерапии ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$) (рис. 1).

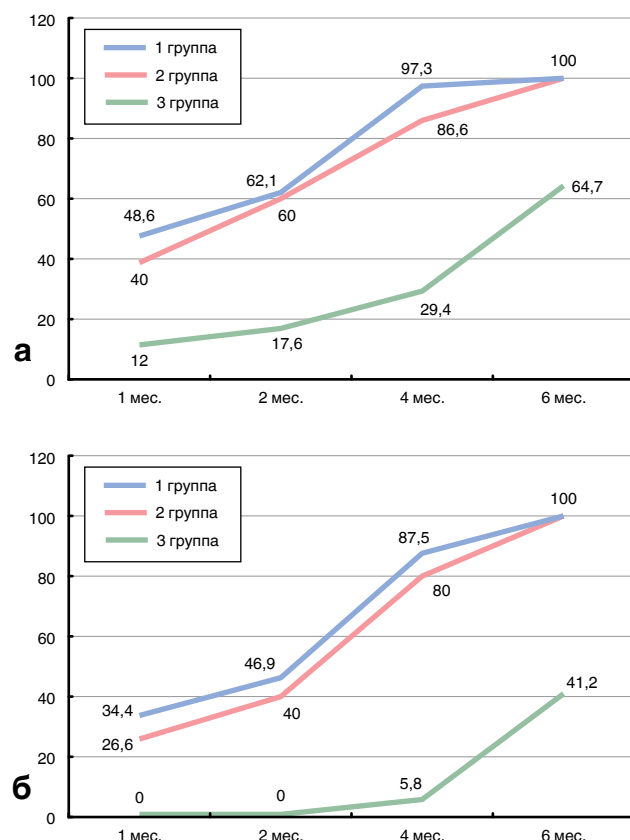


Рис. 1. Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу микроскопии (а) и посева (б)

Fig. 1. Frequency and time of sputum smear (a) and culture (b) conversion

Деструктивные изменения в легких были у 41,8% (23/55) пациентов 1-й группы, у 43,7% (7/16) пациентов 2-й группы, у 44,4% (8/18) пациентов 3-й группы. Все группы оказались сопоставимы по частоте деструктивных изменений ($p_{1-2} > 0,05$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$).

Репаративные процессы в легких происходили в сопоставимые сроки в 1-й и 2-й группах ($p_{1-2} > 0,05$), опережая таковые в 3-й группе. Заживления деструктивных изменений в легких не происходило у пациентов всех групп при наличии фиброзных каверн (рис. 2) и тогда для их лечения в сроки после 6 мес. использовали метод клапанной бронхоблокации [2] или хирургические методы [3]. Применение этих методов позволило достичь очень высокие по-

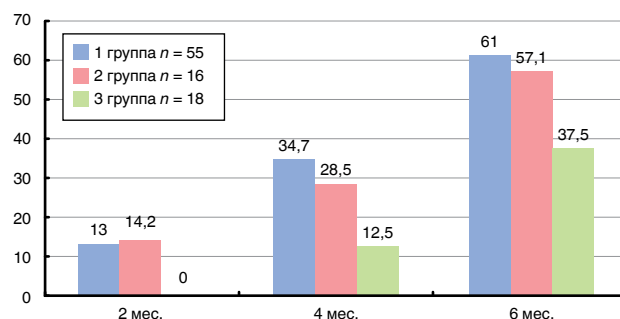


Рис. 2. Частота и сроки заживления деструктивных изменений легких в исследуемых группах

Fig. 2. Frequency and time of pulmonary destructive lesions healing in the Groups

казатели излечения каверн, которые в этой статье не анализируются.

Из приведенных данных видно, что наличие лекарственной устойчивости МБТ не влияет на скорость репаративных процессов, если изначально учитывается при назначении химиотерапии (сравнение 1-й и 2-й групп). Отсутствие информации о МЛУ-ТБ и вынужденное использование эмпирических режимов для стартовой химиотерапии негативно сказывается на сроках закрытия деструктивных изменений в легких (сравнение 2-й и 3-й групп).

Закключение

Структура клинических форм туберкулеза среди впервые выявленных случаев не зависит от характера лекарственной устойчивости возбудителя. Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких была достигнута (прекращение бактериовыделения у 71 (100 ± 1,6%) пациента в 1-й и 2-й группах к 6 мес. лечения) при изначальном назначении рациональной химиотерапии, основанной на последовательном использовании результатов диагностики лекарственной устойчивости МБТ, сначала полученных картриджным методом, а затем методом пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста МБТ. Необходимость использования обоих методов связана со значительной разницей в сроках получения результатов и в спектре тестируемых ПТП. Заживление деструктивных изменений в легких происходило также в сопоставимые сроки при наличии/отсутствии МЛУ МБТ при использовании химиотерапии, основанной на результатах последовательного использования обоих методов.

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. Васильева И. А., Самойлова Г. А., Зими́на В. Н., Комиссарова О. Г., Багдасарян Т. Р., Ловачева О. В. Лечение туберкулеза: опыт прошлого, современное состояние и перспективы // Туб. и болезни легких. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 31-38.
2. Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. – М.: НБЮ-ТЕРРА, 2015. – с. 24
3. Перельман М. И., Отс О. Н., Агкатев Т. В. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 5-10.
4. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15.
5. Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // New Engl. J. Med. – 2010. – № 11. – P. 1005.
6. Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P., Michael J. S., Gotuzzo E., Tahirli R., Gler M. T., Blakemore R., Worodria W., Gray C., Huang L., Caceres T., Mehdiyev R., Raymond L., Whitelaw A., Sagadevan K., Alexander H., Albert H., Cobelens F., Cox H., Alland D., Perkins M. D. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study // Lancet. – 2011. – Vol. 377(9776) – P. e1495- e1505.
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08.
8. Global TB Report 2016//WHO/HTM/TB/2016.13.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Samoylova G.A., Zimina V.N., Komissarova O.G., Bagdasaryan T.R., Lovacheva O.V. Treatment of tuberculosis: past experience, current state and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 91, no. 5, pp. 31-38. (In Russ.)
2. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skornyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymakh E.A., Shumskaya I. Yu. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 24.
3. Perelman M.I., Ots O.N., Agkatsev T.V. Surgery treatment of pulmonary tuberculosis in case of drug resistance. *Consilium Medicum*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 5-10. (In Russ.)
4. Raviglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
5. Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *New Engl. J. Med.*, 2010, no. 11, pp. 1005.
6. Boehme C.C., Nicol M.P., Nabeta P., Michael J.S., Gotuzzo E., Tahirli R., Gler M.T., Blakemore R., Worodria W., Gray C., Huang L., Caceres T., Mehdiyev R., Raymond L., Whitelaw A., Sagadevan K., Alexander H., Albert H., Cobelens F., Cox H., Alland D., Perkins M.D. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: a multicentre implementation study. *Lancet*, 2011, vol. 377(9776) – P. e1495- e1505.
7. Global TB Report 2014//WHO/HTM/TB/2014.08.
8. Global TB Report 2016//WHO/HTM/TB/2016.13.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.

Буракова Марина Владимировна

врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Ваниев Эдуард Владимирович

кандидат медицинских наук,
врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Багдасарян Татев Рафиковна

кандидат медицинских наук,
заведующая 1-м терапевтическим отделением.
E-mail: norair04@mail.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, и. о. директора.
E-mail: vasil39@list.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

кандидат медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya,
Moscow, 107564.
Phone: +7 (499) 785-90-52.

Marina V. Burakova

Phthisiologist of the 1st Therapy Department.
E-mail: Marina-burakova@mail.ru

Eduard V. Vaniev

Candidate of Medical Sciences,
Phthisiologist of the 1st Therapy Department.
E-mail: edik_vaniev@mail.ru

Tatev R. Bagdasaryan

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

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director.
E-mail: vasil39@list.ru

Anastasiya G. Samoylova

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
E-mail: a.samoilova.ctri@mail.ru



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 синергизмом 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

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОПАТОЛОГИИ КАК ФАКТОР РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ МОНОИНФЕКЦИИ И КОИНФЕКЦИИ ВИЧ

С. Н. ШУГАЕВА¹, А. Г. ПЕТРОВА²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия

С целью выявления факторов риска туберкулеза среди клинических проявлений иммунопатологии проведено ретроспективное исследование, включающее 177 детей (55 детей с моноинфекцией туберкулеза, 50 – с коинфекцией ВИЧ, 72 здоровых ребенка). Установлена предикторная значимость инфекционного иммунопатологического синдрома, регистрируемого у значительной части больных монотуберкулезом (40%; ОШ = 6,3) и у всех детей при коинфекции ВИЧ. Как факторы риска туберкулеза при моноинфекции определены респираторные его проявления: повторные пневмонии (20%; ОШ = 17,8) и рецидивирующий бронхит (38,3%; ОШ = 6,8). Регистрация клинических проявлений инфекционного, лимфопролиферативного и аутоиммунного иммунопатологических синдромов в анамнезе больных туберкулезом детей может косвенно свидетельствовать о коморбидности с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, фактор риска, иммунопатология, инфекционный иммунопатологический синдром, дети

Для цитирования: Шугаева С. Н., Петрова А. Г. Клинические проявления иммунопатологии как фактор риска туберкулеза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 69-73. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-69-73

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IMMUNOPATHOLOGY AS A RISK FACTOR OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN CASE OF THE SINGLE INFECTION AND CONCURRENT HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA¹, A. G. PETROVA²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

In order to detect tuberculosis risk factors among clinical manifestations of immunopathology, a retrospective study was conducted among 177 children (55 children with tuberculous infection only, 50 children with concurrent HIV, and 72 healthy children). The predictive significance of infectious immunopathology syndrome was identified, this syndrome was registered in the major part of children infected with tuberculous infection (40%, OR=6.3) and in all children with TB/HIV co-infection. The following risk factors of developing active disease in case of tuberculous infection were identified: recurrent pneumonias (20%, OR=17.8) and relapsing bronchitis (38.3%, OR=6.8). And the history of clinical manifestations of infectious, lymphoproliferative and autoimmune immunopathology syndromes in the children ill with tuberculosis can be the indirect evidence of concurrent HIV infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, risk factor, immune pathology, infectious immunopathological syndrome, children

For citations: Shugaeva S.N., Petrova A.G. Clinical manifestations of immunopathology as a risk factor of tuberculosis in children in case of the single infection and concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 69-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-69-73

Многочисленными исследованиями подтверждено, что развитие или формирование определенных вариантов течения заболеваний, связанных с иммунными нарушениями (иммунопатология), повышает риск трансформации латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез как при моноинфекции, так и коинфекции ВИЧ [1, 5, 8].

Принимая во внимание чрезвычайно широкое многообразие нозологических форм, особенности иммунопатологии в разных климато-географических зонах, различную антропогенную нагрузку регионов и другие немаловажные факторы, становится очевидным, что выделение рисков туберкулеза по отдельным заболеваниям (состояниям) представляет значительные трудности для эпидемиологического анализа [2-4]. Выявление факторов риска туберкулеза по отдельным заболеваниям (состояниям) усложняет и формирование риск-когорт среди детского населения.

Преодоление создавшейся ситуации возможно при выделении признаков, позволяющих группировать преморбидные заболевания в крупные кластеры и, соответственно, проводить оценку факторов риска по группирующим нозоформы параметрам. Одним из вариантов такой группировки является разделение иммунопатологии на клинические иммунопатологические синдромы (ИС). В иммунологии и педиатрии выделяют четыре клинических ИС: инфекционный, аллергический, пролиферативный и аутоиммунный. Инфекционный синдром проявляется частыми, затяжными, рекуррентными, нетипично возвратными или хроническими инфекциями различной этиологии. Три остальных синдрома формируются при избыточном типе реагирования иммунной системы и характеризуются аллергическими, системными воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [4].

Изучение заболеваний и состояний, предшествующих манифестации туберкулеза и имеющих предикторное значение, позволяет выделить группу медико-биологического риска на любом этапе оказания медицинской помощи и оптимизировать мероприятия по профилактике и раннему выявлению туберкулеза как среди детей, больных ВИЧ-инфекцией, так и без таковой.

В отличие от лабораторной (моментной) оценки иммунного статуса, клинические параметры позволяют оценивать долгосрочные проявления нарушений иммунной защиты, идентифицировать органную иммунную патологию («органы – мишени») и доступны на любом уровне практического здравоохранения.

Цель исследования: выявление клинических проявлений иммунопатологии, повышающих риск заболевания туберкулезом среди детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведено ретроспективное исследование, включающее анализ анамнестических данных и клиническое обследование 177 детей. Выборка разделена на три группы: 72 здоровых ребенка, отнесенных к I и II группам здоровья (группа здоровые, случайная выборка); 55 детей при установлении диагноза моноинфекции туберкулеза (группа ТБ, случайная выборка); 50 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на момент установления диагноза туберкулеза (группа ВИЧ-и/ТБ, сплошная выборка). Дети в группах сопоставимы по возрасту и полу, с равным распределением мальчиков и девочек. Медиана возраста (годы) детей в группах: здоровые – 4,5; ТБ – 4,3; ВИЧ-и/ТБ – 3,3 ($p > 0,05$). В ходе исследования оценены все клинические проявления ИС, зарегистрированные в изучаемой выборке.

Методы исследования: выкопировка медицинской документации (амбулаторная карта развития детей ф. № 112, амбулаторная карта больного туберкулезом, карта стационарного больного туберкуле-

зом); интервьюирование родителей (опекунов) детей и врачей-педиатров поликлинической службы.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ SPSS Statistic-17 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [6, 7]. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P [ДИ_{0,95}]). При оценке вероятности события рассчитаны отношение шансов и доверительные интервалы (ОШ [ДИ_{0,95}]). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05 (критерий χ^2 : при $P_{\text{абс}} < 10 - \chi^2$ с поправкой Йетса, при $P_{\text{абс}} < 5 -$ двусторонний точный критерий Фишера).

Результаты исследования

Парный сравнительный анализ выявил большую распространенность клинических проявлений иммунопатологии в группах больных детей по сравнению с когортой здоровых детей (табл. 1). В группе здоровых детей ИС проявлялись развитием инфекционного и аллергического синдромов. Частота встречаемости инфекционного ИС значительно превалировала над частотой аллергического ИС (ОШ = 6,3 [1,4-11,3]).

Статистически высокосignимые различия частоты всех четырех ИС по сравнению с группой здоровых детей выявлены в группе ВИЧ-и/ТБ, что вполне ожидаемо и объяснимо патогенетическим механизмом ВИЧ-инфекции, закономерно приводящей к регуляторному дисбалансу всех звеньев иммунной защиты и выраженной иммуносупрессии. Стопроцентная распространенность инфекционного и лимфопролиферативного ИС в совокупности больных ВИЧ-инфекцией детей позволяет расценивать их как косвенные, но весомые клинические признаки ВИЧ-инфекции и, наряду с эпидемиологическим анамнезом, активно использовать в алгоритме диагностического поиска.

Несколько иная картина сложилась при сравнении групп здоровых детей и больных монотуберку-

Таблица 1. Сравнение частоты встречаемости клинических иммунопатологических синдромов у детей анализируемых групп ($P_{\text{абс}}/\%$ [ДИ_{0,95}])

Table 1. Comparison of frequency of clinical immunopathological syndromes in the children from the groups ($P_{\text{abs}}/\%$ (CI_{0,95}))

Имунопатологический синдром	Группа здоровые (1), $n = 72$	Группа ТБ (2) $n = 55$	Группа ВИЧ-и/ТБ (3) $n = 50$	№ групп: χ^2 ; p
Инфекционный	11/15,3 [-]	22/40,0 [23,5-56,5]	50/100 [-]	1-2: 9,91; 0,001 1-3: 81,37; < 0,0001
Аллергический	2/2,8 [-]	6/10,9 [-]	16/32,0 [17,1-46,9]	1-2: -; 0,076 1-3: -; < 0,0001
Лимфопролиферативный	0/0 [-]	3/5,5 [-]	50/100 [-]	1-2: -; 0,652 1-3: -; < 0,0001
Аутоиммунный	0/0 [-]	0/0 [-]	4/8,0 [-]	1-2: - 1-3: -; 0,026

Примечание: полужирным шрифтом выделены показатели, имевшие статистически значимые различия с группой здоровых детей

лезом. Статистически подтверждаемая большая частота встречаемости у детей группы ТБ установлена только для инфекционного синдрома (ОШ = 3,7 [1,6-9,3]). Распространение инфекционного ИС в группе детей с моноинфекцией туберкулеза превышало частоту встречаемости аллергического ИС в этой же совокупности в 3,7 раза ($p = 0,005$) и лимфопролиферативного ИС – в 7,4 раза ($p < 0,0001$). Аллергический ИС, выявленный у каждого десятого ребенка, больного туберкулезом, не имел значимых отклонений от его частоты встречаемости у здоровых детей.

Лимфопролиферативный синдром в виде генерализованной лимфаденопатии выявлен у 3 (5,5%) детей группы ТБ, гипотеза о более частом его возникновении у детей, больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми детьми не нашла подтверждения в настоящем исследовании. Следует отметить, что характерная для туберкулезных процессов у детей микрополиадения (без тотальной гиперплазии периферических лимфоузлов) наблюдалась у всех остальных детей группы ТБ. Аутоиммунный ИС, как свидетельство грубой иммунопатологии, не встречался у детей обеих групп.

Структура клинических проявлений ИПС у детей изучаемых групп представлена в табл. 2. В группе здоровых детей 8 из 18 анализируемых признаков не зарегистрированы, частота встречаемости остальных параметров не превышала 10%. Как следует из табл. 2, значимые различия между группами здоровых и больных монотуберкулезом детей установлены лишь для респираторных проявлений инфекционного ИС в виде рецидивирующего бронхита (ОШ = 6,8 [2,5-18,4]; $p = 0,0001$) и повторных пневмоний (ОШ = 17,8 [2,2-142,3]; $p = 0,0004$). Данное наблюдение свидетельствует о высокой значимости этих нозологических форм как факторов риска туберкулеза в детском возрасте.

В когорте детей с моноинфекцией туберкулеза частота регистрации проявлений иммунных нарушений со стороны органов дыхания статистически значимо превалировала над другими органами локализациями инфекционного ИС: в 10 раз чаще, чем поражение органов пищеварения (ОШ = 10,4 [3,6-29,9]; $p < 0,0001$), и в 18 раз чаще, чем заболевания мочевыделительной системы и кожи (ОШ=17,9 [5,0-64,5]; $p < 0,0001$).

В когорте здоровых детей отмечена равномерная встречаемость поражения ЛОР-органов (9,7%) и рецидивирующего течения бронхитов (8,3%), редкая регистрация повторных пневмоний (1,4%). В группе детей с монотуберкулезом выявлены двукратное превышение встречаемости рецидивирующих бронхитов (38,3%) и высокая равномерная частота повторных пневмоний (20,0%) в сравнении с поражением ЛОР-органов (21,8%). Этот факт характеризует предшествующую недостаточность барьерной функции верхних дыхательных путей у заболевших туберкулезом де-

Таблица 2. Структура клинических признаков иммунопатологических синдромов у детей анализируемых групп, ($P_{абс}/\% [ДИ_{0,95}]$)

Table 2. Structure of clinical signs of clinical immunopathological syndromes in the children from the groups ($P_{abs}/\% (CI_{0,95})$)

Признак клинического иммунопатологического синдрома	Группа наблюдения		
	здоровые, $n = 72$	ТБ $n = 55$	ВИЧ-и/ТБ, $n = 50$
Инфекционный синдром			
Рецидивирующие заболевания ЛОР-органов	7/9,7	12/21,8	50/100
Рецидивирующий бронхит	6/8,3	21/38,2 [21,8-54,6]	31/62,0 [46,6-77,4]
Повторные пневмонии	1/1,4	11/20,0	34/68,0 [53,1-82,9]
Бактериальные инфекции ЖКТ	1/1,4	3/5,4	4/8,0
Кандидоз полости рта и глотки	1/1,4	2/3,6	20/40,0 [24,5-55,5]
Кандидоз ЖКТ	1/1,4	0/0	2/4,0
Герпес полости рта и глотки	1/1,4	0/0	5/10,0
Возвратная ветряная оспа	0/0	0/0	8/16,0
Распространенный герпес кожи	1/1,4	3/5,4	7/14,0
Контагиозный моллюск	0/0	0/0	4/8,0
Кандидоз кожи	0/0	0/0	5/10,0
Другие	0/0	1/1,8	4/8,0
Рецидивирующая инфекция органов мочевыделительной системы	5/6,9	3/5,4	12/24,0
Аллергический синдром			
Атопический дерматит	2/2,78	6/10,9	18/36,0 [20,7-51,3]
Ангиоотек	0/0	0/0	0/0
Лимфопролиферативный синдром			
Генерализованная форма лимфаденопатии	0/0	2/3,6	50/100
Гепатоспленомегалия	0/0	0/0	45/90,0
Аутоиммунный синдром			
Тромбоцитопения	0/0	0/0	4/8,0

Примечание: полужирным шрифтом выделены показатели, имевшие статистически значимые различия с группой здоровых детей по критерию χ^2

тей и, в свою очередь, подтверждает более высокую вероятность развития специфического микобактериального процесса у детей с рекуррентными инфекциями нижних отделов респираторного тракта.

Отсутствие статистических различий по остальным признакам может быть объяснено развитием при изолированной микобактериальной инфекции у детей преимущественно малых, ограниченных в пределах внутригрудных лимфатических узлов туберкулезных процессов, не сопровождающихся системным воспалительным ответом и протекающих на фоне относительно сохранного иммунитета.

Необходимо отметить, что среди детей с моноинфекцией туберкулеза частота регистрации проявлений иммунных нарушений со стороны органов

дыхания статистически значимо превалировала над другими органами локализациями инфекционного ИС: в 10 раз чаще, чем поражение органов пищеварения (ОШ = 10,4 [3,6-29,9]; $p < 0,0001$), и в 18 раз чаще, чем заболевания мочевыделительной системы и кожи (ОШ = 17,9 [5,0-64,5]; $p < 0,0001$).

Сопоставление частоты встречаемости клинических признаков ИС у здоровых детей и у пациентов группы ВИЧ-и/ТБ закономерно выявило большую распространенность и более неблагоприятную структуру проявлений всех ИС у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

В группе ВИЧ-и/ТБ выявлена встречаемость всех анализируемых показателей инфекционного ИС, определены превалирующие частоты трех признаков (заболевания ЛОР-органов, рецидивирующие бронхиты и повторные пневмонии), два признака (инфекции мочевыделительной системы и кандидозное поражение рта и глотки) составляли от 20 до 50%, остальные восемь – менее 20%.

Респираторные признаки инфекционного ИС встречались у детей группы ВИЧ-и/ТБ с доминантными частотами (в диапазоне от 50 до 100%), высокозначимо превышая эти показатели у здоровых детей. Необходимо также отметить, что и остальные параметры инфекционного ИС наблюдались у больных ВИЧ-инфекцией значительно чаще, чем у здоровых детей. К примеру, возвратная ветряная оспа, не зарегистрированная в группе здоровых, у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом была диагностирована у каждого восьмого ребенка, что косвенно позволяет расценить ее как ВИЧ-индикаторное заболевание в детском возрасте.

Признаки лимфопролиферативного ИС, не наблюдаемые у здоровых детей, имели широкое распространение в группе больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (гепато-

спленоmegалия наблюдалась с доминирующей частотой – 90%, генерализованная лимфаденопатия – 100%). Проявления аутоиммунного синдрома в виде тромбоцитопении диагностированы только у больных ВИЧ-инфекцией детей.

При сравнении по анализируемым критериям группы здоровых детей и группы ВИЧ-и/ТБ однонаправленные статистические различия выявлены по 15 из 18 критериев как незначимые, расценены отличия двух признаков инфекционного ИС (бактериальные инфекции ЖКТ, кандидоз ЖКТ) и один признак аллергического ИС (ангиоотек).

Заключение

Установлено, что инфекционный ИС, регистрируемый у значительной части больных монотуберкулезом (40%; ОШ = 6,3) и у всех детей при коинфекции ВИЧ, может рассматриваться как значимый маркер заболевания и, соответственно, учитываться в алгоритме диагностического поиска наряду с другими данными.

Респираторные проявления инфекционного ИС в виде рецидивирующего бронхита (38,3%; ОШ = 6,8) и повторных пневмоний (20,0%; ОШ = 17,8) являются фактором риска туберкулеза у детей. Предшествующие рекуррентные неспецифические инфекции нижних отделов респираторного тракта снижают резистентность дистальных отделов легких и, в значительной мере облегчая адгезию и размножение микобактерий, служат фактором риска реализации туберкулезного процесса в детском возрасте.

Регистрация клинических проявлений инфекционного, лимфопролиферативного и аутоиммунного ИС в анамнезе больных туберкулезом детей может косвенно свидетельствовать о коморбидности с ВИЧ-инфекцией.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А. Профилактика и раннее выявление туберкулеза у детей и подростков. – М.: Миклош, 2010.
2. Васильев А. Г., Чурилов Л. П. Иммунология и иммунопатология. – СПб.: Сотис, 2006.
3. Злодеева Е. А., Скачкова М. А., Лившиц Н. М., Смолягин А. И. Особенности иммунопатологии у детей и подростков, проживающих в регионах с различной антропогенной нагрузкой // Гигиена и санитария. – 2009. – № 4. – С. 47-48.
4. Козлов В. А., Борисов А. Г., Смирнова С. В., Савченко А. А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009.
5. Король О. И., Лозовская М. Э. Туберкулез у детей и подростков: руководство. – СПб.: Питер, 2005.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003.
7. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н., Заруднев Е. А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011.
8. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Москалева Е. В. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей. Клинические и иммунологические аспекты. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013.

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A. *Profilaktika i vyavleniye tuberkuleza u detei i podrostkov*. [Tuberculosis prevention and treatment in children and adolescents]. Moscow, Miklosh Publ., 2010.
2. Vasilyev A.G., Churilov L.P. *Immunologiya i immunopatologiya*. [Immunology and immunopathology]. St. Petersburg, Sotis Publ., 2006.
3. Zlodeeva E.A., Skachkova M.A., Livshits N.M., Smolyagin A.I. Specific immune pathology in children and adolescents residing in the regions with various anthropogenic load. *Gigiena i Sanitariya*, 2009, no. 4, pp. 47-48. (In Russ.)
4. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. *Prakticheskie aspekty diagnostiki i lecheniya immunnykh narusheniy: rukovodstvo dlya vrachev*. [Practical aspects of diagnostics and treatment of immune disorders: doctors' guidelines]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2009.
5. Korol O.I., Lozovskaya M.E. *Tuberkulez u detei i podrostkov. Rukovodstvo*. [Tuberculosis in children and adolescents. Guidelines]. St. Petersburg, Piter Publ., 2005.
6. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskih dannyyh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica*. [Statistic analysis of medical data. Use of the applied software of Statistica]. Moscow, MediaSfera Publ., 2003.
7. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. *Epidemiologicheskiy analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala*. [Epidemiological analysis. Methods for data statistic processing]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2011.
8. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Moskaleva E.V. *VICH-infektsiya i tuberkulez u detey. Klinicheskie i immunologicheskie aspekty*. [HIV infection and tuberculosis in children. Clinical and immunologic aspects]. Irkutsk, RIO GBOU DPO IGMAPO Publ., 2013.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шугаева Светлана Николаевна

Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза.
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100.
Тел./факс: 8 (3952) 46-28-01.
E-mail: irkmapo@irk.ru

Петрова Алла Германовна

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский
университет»,
доктор медицинских наук, профессор.
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.
Тел./факс: 8 (3952) 24-38-25.
E-mail:mailto:irkmapo@irk.ru rektorat@smu.baikal.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Svetlana N. Shugaeva

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Branch of Russian Medical Academy of On-going Professional
Education,
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Tuberculosis Department.
100, Yubileyny R.D., Irkutsk, 664049
Phone/Fax: +7 (3952) 46-28-01.
E-mail: irkmapo@irk.ru

Alla G. Petrova

Irkutsk State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
1, Krasnogo Vosstaniya St.,
Irkutsk, 664003.
Phone/Fax: +7 (3952) 24-38-25.
E-mail:mailto:irkmapo@irk.ru rektorat@smu.baikal.ru

Поступила 17.05.2017

Submitted as of 17.05 2017

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, № 11, 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

ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. А. Перунова

E-mail: Perunova@fiot.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.

**Scientific Practical Journal
Tuberculosis and Lung Diseases, Volume 95, no.11, 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

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

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.

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.

- 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