

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

3

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

В. А. АКСЕНОВА (зам. главного редактора), И. В. БОГАДЕЛЬНИКОВА,
Е. М. БОГОРОДСКАЯ (зам. главного редактора), С. Е. БОРИСОВ, И. А. ВАСИЛЬЕВА,
Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, О. В. ДЕМИХОВА, З. Х. КОРНИЛОВА, Ю. Н. ЛЕВАШЕВ,
В. И. ЛИТВИНОВ, О. В. ЛОВАЧЕВА (ответственный секретарь), Б. М. МАЛИЕВ,
Е. С. ОВСЯНИКИНА, В. Д. ПАРШИН, С. В. СМЕРДИН, В. А. СТАХАНОВ, Е. И. ШМЕЛЕВ,
П. К. ЯБЛОНСКИЙ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Г. Л. ГУРЕВИЧ (Минск), Р. Ш. ВАЛИЕВ (Казань), Д. Н. ГОЛУБЕВ (Екатеринбург),
В. А. КРАСНОВ (Новосибирск), М. Д. САФАРЯН (Ереван), А. М. УБАЙДУЛЛАЕВ
(Ташкент), Ю. П. ЧУГАЕВ (Екатеринбург)

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю.
Патофизиологические предпосылки неблагоприятного
влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких 5

Оригинальные статьи

- Стерликов С. А., Тестов В. В.
Эффективность лечения больных туберкулезом
с множественной лекарственной устойчивостью
возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. 12
- Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Астровко А. П., Калечиц О. М.,
Залуцкая О. М., Скрягин А. Е.
Эффективные пути решения проблемы туберкулеза
с множественной лекарственной устойчивостью
в Республике Беларусь 18
- Белов С. А., Стегний К. В., Григорюк А. А., Шаповалов А. С.
Особенности клинической картины при острой
абдоминальной хирургической патологии у больных
деструктивным туберкулезом легких 25
- Сивцева А. И., Струтынский А. В., Платонов Ф. А., Неустроева Т. С.,
Иванова М. А.
Современная ситуация по хронической обструктивной
болезни легких в Республике Саха (Якутия) 28
- Абилдаев Т. Ш., Бекембаева Г. С., Кастыкпаева Л. З.
Основные факторы риска заболевания в очагах туберкулеза
с лекарственной устойчивостью возбудителя 33
- Антушева Е. В., Миронюк О. М., Тарасова И. В., Елисеев П. И.,
Плюснина Г. П., Марьяндышев А. О.
Расследование вспышки туберкулеза в медико-социальном
учреждении Архангельской области с использованием
молекулярно-генетических методов 36
- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Севостьянова Т. А., Клевно Н. И.
Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и
общей педиатрической службы по профилактике и раннему
выявлению заболевания 40
- Степанов П. И.
Структура поражения половых органов мужчин туберкулезом 47
- Исакова Ж. Т., Мокроусов И. В., Растоги Н., Алдашев А. А.
Генетическая структура и лекарственная устойчивость
популяции *Mycobacterium tuberculosis* в гражданском
секторе Кыргызской Республике 54
- Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Кононова Т. Е.
Роль гамма-дельта-т-клеток в иммунном ответе
на *Mycobacterium tuberculosis* 59

Клиническое наблюдение

- Лютина Е. И., Манеров Ф. К.
Случай врожденного туберкулеза 64
- Павлова М. В., Сапожникова Н. В., Арчакова Л. И., Гаврилов П. В.,
Старшинова А. А., Зильбер Э. К.
Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза
легких у беременной женщины 67

Некролог

- Памяти Лебедевой Натальи Олеговны 72

CONTENTS

Review

- Kaminskaya G. O., Abdullaev R. Yu.
Pathophysiological prerequisites for the negative impact of
diabetes mellitus on the course of pulmonary tuberculosis 5

Original Articles

- Sterlikov S. A., Testov V. V.
The efficiency of treatment
in multidrug-resistant tuberculosis
patients registered in 2010 12
- Skryagina E. M., Gurevich G. L., Astrovko A. P., Kalechits O. M.,
Zalutskaya O. M., Skryagin A. E.
Effective ways of solving the problem
of multidrug-resistant tuberculosis
in the Republic of Belarus 18
- Belov S. A., Stegny K. V., Grigoryuk A. A., Shapovalov A. S.
Clinical features in acute surgical
abdominal disease in patients
with destructive pulmonary tuberculosis 25
- Sivtseva A. I., Strutytsky A. V., Platonov F. A., Neustroeva T. S.,
Ivanova M. A.
The current chronic obstructive pulmonary disease situation
in the Republic of Sakha (Yakutia) 28
- Abildaev T. Sh., Bekembaeva G. S., Kastykpaeva L. Z.
Major risk factors of the disease in the foci
of drug-resistant tuberculosis 33
- Antusheva E. V., Mironyuk O. M., Tarasova I. V., Eliseev P. I.,
Plyusnina G. P., Maryandyshev A. O.
Tuberculosis outbreak investigation using
molecular genetic techniques in the sociomedical
facility of the Arkhangelsk region 36
- Aksenova V. A., Baryshnikova L. A., Sevostyanova T. A., Klevno N. I.
Childhood tuberculosis in Russia, goals of the TB service
and general pediatric service for TB prevention
and early detection 40
- Stepanov P. I.
Pattern of genital injury in males with tuberculosis 47
- Isakova Zh. T., Mokrousov I. V., Rastogi N., Aldashev A. A.
Genetic structure and drug resistance
of *Mycobacterium tuberculosis* population
in the civil sector of the kyrgyz republic 54
- Churina E. G., Urazova O. I., Novitsky V. V., Kononova T. E.
Role of gamma delta t cells in the immune response
to *Mycobacterium tuberculosis* 59

Clinical case

- Lyutina E. I., Manerov F. K.
A case of congenital tuberculosis 64
- Pavlova M. V., Sapozhnikova N. V., Archakova L. I., Gavrilov P. V.,
Starshinova A. A., Zilber E. K.
The specific features of the course of pulmonary tuberculosis
and its therapeutic efficiency in a pregnant woman 67

Necrologue

- In memory of Natalia Olegovna Lebedeva 72

ПАЗЕР

АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ГРАНУЛЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

- ✓ Собственное активное вещество в препарате обладает большей чистотой, стабильностью и содержит меньше примесей, что приводит к улучшенному качеству готового продукта.
- ✓ Меньший размер гранул обеспечивает более быстрое и эффективное высвобождение из брюшной полости, образуется меньше м-аминофенола, увеличивается биодоступность и уменьшается гепатоксичность.
- ✓ Специальное покрытие замедляет и контролирует высвобождение лекарственного препарата, что обеспечивает оптимальный уровень содержания препарата в сыворотке крови на более длительный период, более высокую эффективность (поддерживается более длительный период MIC) и меньшую токсичность.
- ✓ Не содержит железа – безопасен для ВИЧ-инфицированных пациентов, не вызывает увеличение содержания железа в крови.
- ✓ Единственный продукт, в составе которого не содержится натрия и сахара, что обуславливает лучшую переносимость пациентом и меньшую вероятность возникновения устойчивости.
- ✓ Удобная упаковка разовой дозировки.
- ✓ Температурный контроль для хранения и легче контролировать клиническое применение препарата.



Джейкобус Фармасьютикл Кампани Инк, США 

Официальный дистрибьютор ООО «Медикал лизинг - консалтинг»

125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1

+7 (495) 232-01-40

e-mail: info@medcon.ru

www.medcon.ru

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ»

29 – 30 мая 2014 г., Москва

ГК "Измайлово" корпус "Альфа", 3-й этаж, КОНГРЕСС-ЦЕНТР

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. **Фундаментальные исследования во фтизиатрии:**
 - 1.1. **Основные причины формирования лекарственной устойчивости МБТ.**
 - 1.2. **Состояние иммунной системы больных МЛУ-ТБ и морфологические особенности МЛУ-ТБ.**
2. **Профилактика МЛУ - туберкулеза.**
3. **Диагностика МЛУ - туберкулеза.**
4. **Лечение МЛУ – туберкулеза.**
5. **Хирургическое лечение МЛУ – форм туберкулеза легких.**
6. **МЛУ – туберкулез у детей и подростков.**
7. **Внелегочный МЛУ – туберкулез.**
8. **Мониторинг выявления туберкулеза – взаимодействие фтизиатрической службы и общей лечебной сети.**
9. **Мониторинг МЛУ – туберкулеза: учетно-отчетные формы.**



Организаторы: РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА РАМН

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВЛИЯНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ

PATHOPHYSIOLOGICAL PREREQUISITES FOR THE NEGATIVE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON THE COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

В течение последних 20 лет в нашей стране на фоне социальных потрясений резко возросла заболеваемость туберкулезом, претерпел отрицательную динамику его патоморфоз и получила широкое распространение множественная лекарственная устойчивость возбудителя [2, 23, 51]. Сложность современной ситуации усугубляется тем, что значительная часть пациентов имеют сопутствующие заболевания, среди которых доминирующую значимость приобретают ВИЧ-инфекция и сахарный диабет (СД).

Проблеме особенностей течения туберкулеза легких при его сочетании с СД в последней трети прошлого века был посвящен ряд фундаментальных исследований, показавших, что туберкулез среди больных СД выявляют в 3 раза чаще и в более молодом возрасте, чем в целом среди населения [16], и протекает он менее благоприятно, отличаясь выраженной экссудативной реакцией, склонностью к большой распространенности процесса и быстрому развитию деструкции легочной ткани [14-16].

С целью выяснения механизмов отрицательного влияния СД на течение туберкулеза легких проводили экспериментальные и клиничко-лабораторные исследования, показавшие, что, с одной стороны, прогрессирующее течение туберкулеза у животных сопровождается уменьшением массы поджелудочной железы и количества β -клеток в ее островковом аппарате [15], а с другой – у больных туберкулезом легких без сопутствующего СД отмечалась гиперинсулинемия, нередко – при диабетическом типе сахарной кривой, что свидетельствовало о скрытой инсулярной недостаточности [1, 18].

Отмечено, что в генезе инсулярной недостаточности у больных с сочетанной патологией существенную роль играют полиэндокринные нарушения в результате мобилизации гипофизарно-надпочечниковой системы, гормоны которой обладают контринсулярным действием [18, 26]. Вместе с тем за последние 20-30 лет сформировалось четкое представление об инсулинорези-

стентности (ИР) как одной из двух фундаментальных основ в генезе нарушений толерантности к глюкозе и СД. ИР определяется нарушением нормального пути передачи сигнала инсулина на инсулинозависимые клетки при посредстве фермента фосфатидил-инозитол-3-киназы. При этом ответ реализуется альтернативным путем, при котором индуцируются извращенные ответы на полученный сигнал [47]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1999 г.), СД – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, в основе которой лежат дефекты секреции инсулина, действия инсулина или сочетание обоих этих факторов [3, 24, 39, 49]. По темпам нарастания распространенности среди всего населения Земли СД, по резолюции ВОЗ от 2006 г., приравнен к эпидемиям [3, 22, 24]. Некоторые авторы говорят о пандемии [40].

По механизмам развития СД подразделяется на 2 типа: СД первого типа (СД1) и СД второго типа (СД2). По данным разных авторов, СД1 составляет от 5 до 12,5% [19, 22, 34, 49], а основная масса пациентов представлена больными СД2. СД1 характеризуется отсутствием синтеза эндогенного инсулина вследствие аутоиммунной гибели β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Возникает, как правило, в детском или юношеском возрасте после перенесенных вирусных инфекций или как проявление генетической предрасположенности [19, 22, 49]. СД2 в большинстве случаев возникает после 45 лет. В основе его лежит ИР, тогда как β -клетки сохраняют способность секретировать инсулин. Возникновению СД2 предшествует более или менее длительный (измеряемый годами) период латентного нарушения толерантности к глюкозе, выявляемого лабораторно в тесте с нагрузкой.

При наличии ИР в организме пациентов, несмотря на исходно нормальный уровень инсулина в циркуляции, возникает состояние относительной инсулярной недостаточности, нарушается толерантность к глюкозе, периодически возни-

кает гипергликемия, что становится перманентным стимулятором функции β -клеток. Вследствие этого у лиц с ИР возникает гиперинсулинемия, а длительное функциональное напряжение β -клеток приводит к их постепенному истощению. К моменту развития клинически выявляемого СД2 функция β -клеток может быть снижена примерно на 50% [4, 5]. По данным исследований, проведенных в 1979-1992 гг., нарушение толерантности к глюкозе (т. е. ИР) выявляли у $17,5 \pm 1,1\%$ больных туберкулезом легких [1, 16]. Самостоятельную роль туберкулезной интоксикации в развитии ИР не изучали.

Негативная роль ИР в функционировании организма определяется тем, что инсулин является главным регулятором обмена веществ в организме, обладая универсальным анаболическим действием в процессах углеводного, липидного и белкового обмена, способствуя накоплению запасов энергии и противодействуя катаболическим процессам [4, 19]. При недостаточном эффекте инсулина (ИР) нарушаются гликогенообразовательная функция печени, поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, стимулируется гликогенолиз в печени. В итоге возникает гипергликемия, вызывающая негативные эффекты. Одним из таких эффектов является неферментативное гликозилирование структурных и циркулирующих белков и липидов с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), изменяющих структуру, поверхностные свойства, рецепторный аппарат и функциональную активность различных клеток [25].

В жировой ткани при функциональном дефиците инсулина активируется липолиз с оскучением энергетических запасов организма и происходит повышение плазменного уровня свободных жирных кислот и триглицеридов. Снижается активность липопротенлипазы и, соответственно, повышается содержание в крови перегруженных триглицеридами хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности. Сопутствующее гликирование липопротеинов высокой плотности нарушает их антиатерогенные свойства. Весь комплекс этих изменений создает предпосылки для атерогенеза [21]. Гиперинсулинемия при ИР, главным индуктором которой является гипергликемия, сама ускоряет атерогенез [19].

При ИР нарушается физиологический механизм утилизации глюкозы и, соответственно, включаются альтернативные пути ее окисления, в процессе которых вырабатывается избыток свободных радикалов, первым и главным из которых является супероксиданион (O_2^-). Являясь мощными окислителями, свободные радикалы способны изменять структуру белков, инициировать перекисное окисление мембранных липидов (ПОЛ), воздействовать на нуклеиновые кислоты, индуцируя генетические мутации [32]. Свобод-

норадикальное окисление (СРО) становится основополагающим фактором повреждения клеточных структур, инициирует экспрессию адгезивных молекул, синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, чем стимулирует в сосудах состояние хронического воспаления (васкулиты) [9]. Воспалительные изменения в сосудах индуцируются также возникшими в результате гипергликемии КПГ, поскольку КПГ чужды по своей природе естественной биологической среде и вызывают поэтому приток мигрирующих фагоцитов для их утилизации. Формируется синдром системного воспалительного ответа организма (ССВО) [29].

Дополнительным негативным результатом недостаточно контролируемой гипергликемией может стать осмотический диурез, приводящий к дегидратации организма с последующим сгущением и ухудшением реологических характеристик крови. В комбинации с нарушением поверхностных свойств сосудистой стенки (вследствие воспалительных и атеросклеротических повреждений) создаются предпосылки к контактной активации тромбоцитарной и плазменной системы гемостаза [19].

В развитии любых видов патологии в последние годы большое значение начали придавать морфологической целостности и функциональному статусу сосудистого эндотелия, который в настоящее время расценивается как ключевая детерминанта здоровых сосудов [30, 35, 48]. Монослой эндотелия, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, не только является барьером между кровью и собственно стенками сосудов, но и представляет собой мощную систему аутокринной и паракринной регуляции [44, 50]. Свои регуляторные функции эндотелий осуществляет посредством синтеза, экспрессии и секреции ряда биологически активных соединений, оказывающих влияние на местные процессы и на состояние организма в целом. Главные функции сосудистого эндотелия включают: координирование вазодилатации и вазоконстрикции в регулировании органного кровообращения; поддержание жидкого состояния крови и предотвращение кровотечений; регулирование баланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов; регулирование роста, пролиферации и дифференцировки гладкомышечных клеток сосудов и процессов их ремоделирования [44, 50].

Регулирование органного кровообращения сосудистым эндотелием осуществляется посредством скоординированного синтеза медиаторов вазодилаторного и вазоконстрикторного действия, главными из которых являются оксид азота (NO) и эндотелин-1 (Э-1) [33, 44, 50].

NO, вошедший в литературу впервые под названием «эндотелиальный фактор релаксации сосудов», синтезируется в эндотелии под влиянием

эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) – фермента, встроенного в плазматическую мембрану эндотелиальных клеток. Базальная активность eNOS низка, но посредством рецепторного механизма может быть быстро активирована рядом факторов и, в частности, инсулином. Реализуется эффект активации eNOS через нарастание внутриклеточного Ca^{2+} [6, 20, 48]. Нарушение вазодилаторной функции сосудистого эндотелия происходит через угнетение eNOS. Главным фактором инактивации eNOS становится обусловленный гипергликемией (или любой другой причиной) оксидативный стресс [48, 50].

NO является главным фактором расслабления сосудов, противодействия вазоконстрикторам и, в конечном итоге, обеспечения микроциркуляции. Эндотелиальным синергистом его является простагландин. Главным антагонистом NO в его действии на тонус сосудов служит Э-1. В роли его синергистов выступают тромбоксан A_2 (TxA_2), синтезируемый эндотелием и тромбоцитами, и ангиотензин II, образующийся на поверхности эндотелиальных клеток из ангиотензина I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента, связанного с плазматической мембраной эндотелия. Наиболее мощным действием на локальное кровообращение в группе вазоконстрикторов обладает Э-1, влияние которого реализуется через эндотелиновые рецепторы [38, 47]. Кроме вазоактивного действия, Э-1 в повышенных концентрациях ингибирует поглощение глюкозы тканями, нарушая перемещение стимулированного инсулином транспортера глюкозы в адипоцитах и снижая реакцию передачи сигнала инсулина на инсулинзависимые клетки. ИР ассоциируется с ростом Э-1 [47].

У больных СД эндотелиальные клетки находятся под комбинированным повреждающим влиянием гипергликемии, КПП и продуктов СРО, а возникающие в результате этих воздействий структурные повреждения и последовательно дисфункция эндотелия (ДЭ) приводят к дисбалансу в секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия [35, 40]. Главным, коренным проявлением ДЭ становится нарушение его вазорегуляторной функции [35], в результате чего возникают спазм артериол, нарушение микроциркуляции, недостаточное кровоснабжение органов и развитие их ишемических повреждений. Специфическими осложнениями СД (гипергликемии) являются микро- и макроангиопатии [8, 31].

Важным компонентом в механизме развития диабетических ангиопатий является утрата эндотелиальной поверхностью отрицательного заряда, в норме обусловленного присутствием в базальной мембране сосудов отрицательно заряженных гликозаминогликанов (гепарансульфата),

синтез которых нарушается при ДЭ. В результате стенка микрососудов утрачивает зарядоселективность, что приводит к тотальному повышению сосудистой проницаемости для отрицательно заряженных белков (альбумин, фибриноген, фибронектин). При этом альбумин переходит во внесосудистое пространство и может участвовать в формировании воспалительных экссудатов и теряться с мочой, а крупномолекулярные белки откладываются в базальной мембране и обуславливают ее утолщение с постепенным сужением просвета сосудов вплоть до полной обтурации. Последнее, наряду с атеросклеротическими изменениями, лежит в основе макрососудистых осложнений СД [19, 31, 32].

ДЭ неизбежно сопутствует гиперкоагуляционный сдвиг в свертывающей системе крови, состояние которой определяется балансом трех компонентов: функциональным статусом тромбоцитов, свертывающей и фибринолитической систем. Каждый из этих трех компонентов регулируется собственной сложной системой активаторов и ингибиторов, в мобилизации которых важная (если не доминирующая) роль принадлежит сосудистому эндотелию.

Способность тромбоцитов к адгезии и агрегации индуцируется рядом гуморальных факторов, важнейшими из которых являются TxA_2 и фактор Виллебранда, а роль главных антиагрегантов выполняют NO и простагландин. Указанные проагреганты синтезируются самими тромбоцитами и эндотелием, антиагреганты – только эндотелием. При ДЭ баланс резко сдвигается в сторону неуправляемой гиперагрегации. Вместе с тем повреждение эндотелиальной поверхности, обусловленное гипергликемией, продуктами СРО и воспалением, сопряжено с выбросом в циркуляцию тканевого фактора, инициирующего процесс свертывания, и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), тормозящего компенсаторный фибринолиз. Комбинация всех этих сдвигов в сочетании с дисбалансом в системе вазорегуляции и утратой эндотелием антикоагулянтных свойств вследствие морфологических (воспалительных, атеросклеротических) повреждений его плазматической поверхности создает предпосылки к гиперкоагуляционному сдвигу в системе гемостаза с возможностью развития соответствующих осложнений [17, 32, 39, 49].

Критическую роль в развитии всех этих процессов играет гипергликемия. Она подавляет активность eNOS и стимулирует СРО, в процессах которого образуется O_2^- . Последний реагирует с NO, изымая его из обращения, а в результате их взаимодействия образуется новое соединение – пероксинитрит (ONOO^-), являющийся гораздо более агрессивным окислителем, чем O_2^- . Суммарным результатом всех этих реакций становится снижение биодоступного NO, обладающего,

помимо вазодилататорного, антиадгезивным действием по отношению к тромбоцитам и к лейкоцитам, а также действием, тормозящим экспрессию адгезивных молекул и хемотактических пептидов [20].

Гипергликемия стимулирует продукцию эндотелием протромботических молекул (ТхА₂, ФВ, ТФ, РАІ-1) и подавляет высвобождение медиаторов противоположного действия (NO, простаглин, активатор пламиногена, тромбомодулин), т. е. гипергликемия сдвигает физиологический баланс в сторону протромботического, антифибринолитического статуса. Атеротромбозы при СД – результат ДЭ, при которой возникают нарушения тромбоцитарного гомеостаза и дисрегуляция коагуляционных процессов [39, 45]. Главным пусковым фактором развития ДЭ служит оксидативный стресс, развивающийся как результат гипергликемии [40, 50].

У больных СД при ДЭ снижение биодоступного NO сочетается с ростом продукции Э-1 – мощного вазоконстриктора и митогенного фактора для гладкомышечных клеток сосудов. Поэтому возникающий дисбаланс NO – Э-1 не только обуславливает спастические нарушения кровоснабжения, но и способствует ремоделированию микрососудистого русла с утолщением стенок сосудов, постепенным сужением их просвета и развитием микро- и макроангиопатий [37, 41-43, 45, 46].

Таким образом, гипергликемия, возникающая в результате абсолютного дефицита инсулина или ИР, запускает целый ряд патологических процессов, начиная с оксидативного стресса и приводя далее к развитию хронических васкулитов, прогрессированию атерогенеза, нарушениям кровоснабжения органов и тканей, развитию микро- и макроангиопатий, формированию гиперкоагуляционного синдрома. Все эти явления взаимосвязаны и при отсутствии эффективной коррекции гипергликемии усугубляют друг друга по типу порочного круга.

В рамках рассматриваемой проблемы (влияние сопутствующего СД на течение туберкулеза легких) следует отметить, что большинство патофизиологических процессов, индуцируемых гипергликемией и упомянутых выше, в той или иной степени сопутствуют активному туберкулезу легких. Декомпенсированное нарастание процессов СРО и ПОЛ при данном заболевании является давно установленным фактом [7, 28, 36]. Результаты исследований последних лет показали, что у больных активным туберкулезом легких без СД имеют место выраженный ССВО, признаки ДЭ и гиперкоагуляционный синдром, сопровождаемый явлениями внутрисосудистого свертывания крови [10-13]. Остается неизвестным, в какой степени метаболические сдвиги, хотя и обусловленные разными причинами, но в целом

достаточно однонаправленные при обоих заболеваниях, ведут себя при сочетании туберкулеза и СД и как влияют на течение обоих заболеваний. Неблагоприятное влияние каждого из заболеваний на течение другого заставляет исходно предполагать взаимное усугубляющее действие на глубину возникающих патофизиологических сдвигов, однако проблема требует целенаправленного исследования, поскольку предопределяет возможность и целесообразность совершенствования корректирующей терапии. Нерешенным также остается вопрос о том, играют ли специфическая туберкулезная интоксикация и наличие неспецифического ССВО у больных туберкулезом легких собственную иницирующую роль в развитии ИР и обладают ли самостоятельным влиянием на темпы ее декомпенсации с переходом в СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегларян Н. Р. Особенности течения туберкулеза легких при пограничных нарушениях углеводного обмена: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
2. Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Скачкова Е. И. и др. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации // Туберкулез в Российской Федерации в 2009 г.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – М., 2010. – С. 22-60.
3. Верткин А. Л., Магомедова А., Ястребова О. В. и др. Качественный анализ эндокринологической помощи пациентам сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблем гипогликемических состояний // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 31-35.
4. Генес С. Г. Сахарный диабет. – М., 1963.
5. Глинкина И. В. Своевременное начало инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2: патогенетическое и клиническое обоснование // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 10-15.
6. Груздева О. В., Сулова Т. Е., Кремено С. В. и др. Роль NO-синтазы тромбоцитов в реализации инсулинопосредованного антиагрегационного эффекта у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клини. лаб. диагн. – 2010. – № 5. – С. 48-50.
7. Гурьева И. Г., Андржеюк Н. И., Смирнова Н. А. и др. Экспериментальное обоснование применения антиоксидантов при туберкулезе // Пробл. туб. – 1984. – № 4. – С. 59-64.
8. Дагого-Джек С. Изменение образа жизни как способ профилактики метаболических и сердечно-сосудистых нарушений // Метаболический синдром / под ред. В. Фонсека, пер. с англ. – М., 2011. – С. 19-36.
9. Дандона П., Чаудхури А., Моэнти П. и др. Роль инсулина при метаболическом синдроме // Метаболический синдром / под ред. В. Фонсека, пер. с англ. – М., 2011. – С. 191-210.
10. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования // Туб. – 2012. – № 12. – С. 30-35.
11. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Мартынова Е. В. и др. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Туб. – 2009. – № 11. – С. 40-48.

12. Каминская Г. О., Мартынова Е. В., Серебряная Б. А. и др. Участие системы гемостаза в формировании синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких // Туб. – 2011. – № 2. – С. 52-58.
13. Каминская Г. О., Серебряная Б. А., Мартынова Е. В. и др. Внутрисосудистая коагуляция крови как характерный спутник активного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 1997. – № 3. – С. 42-46.
14. Карачунский М. А., Бегларян Н. Р., Яковлева О. Б. Особенности клиники и течения туберкулеза легких у больных с пограничными нарушениями углеводного обмена // Пробл. туб. – 1993. – № 5. – С. 16-17.
15. Келеберда К. Я. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1966.
16. Ковалева С. И. Сахарный диабет и туберкулез (диспансерное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
17. Кондратьева Е. И., Суханова Г. А., Литвинова Л. С. и др. Влияние возраста и пола на показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа // Клин. лаб. диагн. – 2011. – № 8. – С. 41-43.
18. Коровкин В. С. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом и особенности патофизиологических расстройств функций эндокринных и паренхиматозных органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1979.
19. Мазовецкий А. Г., Великов В. К. Сахарный диабет. – М., 1987.
20. Марков Х.М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 87-95
21. Мартынов С. А. Дислипидемия как фактор риска сосудистых осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой). – М., 2011. – С. 107-115.
22. Мкртумян А. Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // Рус. мед. ж. – 2002. – Т. 10, № 17. – С. 773-777.
23. Найговзина Н. Б., Филатов В. Б., Ерохин В. В. и др. Туберкулез в Российской Федерации // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2009. – № 3. – С. 4-11.
24. Пашинцева Л. П., Духарева О. В., Буданцева Т. В. и др. Метаболические маркеры в диагностике и мониторинге сахарного диабета // Клин. лаб. диагн. – 2001. – № 9. – С. 7.
25. Смирнова О. М. Сахарный диабет типа 2: возможность профилактики микрососудистых осложнений // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 21-25.
26. Смурова Т. Ф. Туберкулез легких и сахарный диабет: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1974.
27. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М., 2007.
28. Старостенко Е. В., Салпагаров А. М., Суменкова О. Н. Процессы перекисного окисления липидов как показатель особенностей проявления и течения туберкулеза легких // Молекул. основы патогенеза и диагностики туб. и др. легоч. патол.: мат. конф. – М., 1995. – С. 55-56.
29. Титов В. Н., Ширияева Ю. К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования, участие в патогенезе микроангиопатий, артериолосклероза и атеросклероза // Клин. лаб. диагн. – 2011. – № 11. – С. 3-13.
30. Шахматова М. Ш., Шестакова М. В., Чугунова Л. А. и др. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимым сахарным диабетом с поражением почек // Тер. архив. – 1996. – Т. 68, № 6. – С. 43-46.
31. Шестакова М. В. Физиология и патофизиология базальной мембраны сосуда // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 54-58.
32. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. Гипергликемия как фактор риска сосудистых осложнений диабета // Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова и М. В. Шестаковой. – М., 2011. – С. 59-81.
33. Шестакова М. В., Северина И. С., Дедов И. И. и др. Эндотелиальный фактор релаксации в развитии диабетической нефропатии // Вестник РАМН. – 1995. – № 5. – С. 31-34.
34. Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 12. – С. 5-9.
35. Шестакова М. В., Ярек-Мартынова И. Р., Иванишина Н. С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 6. – С. 35-41.
36. Щербакова И. В. Клиническое значение состояния системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
37. Ak G., Buyukberber S., Sevinc A. et al. The relation between plasma endothelin-1 level and metabolic control, risk factors, treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 150-157.
38. Arrick D. M., Mayhan W. G. Inhibition of endothelin-1 receptors improves impaired nitric oxide synthase-dependent dilation of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats // Microcirculation. – 2012. – Vol. 17, № 6. – P. 439-446.
39. Balasubramaniam K., Viswanathan G. N., Marshall S. M. et al. Increased atherothrombotic burden in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. A review of antiplatelet therapy // Cardiology Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012. – ID 909154. – 18 p.
40. Basha B., Samuel S. M., Triggler Ch. R. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? // Experimental Diabetes Research. – 2012. – Vol. 2012. – doi:10.1155/2012/481840.
41. Collier A., Leach J. P., McLellan A. et al. Plasma endothelin-like immunoreactivity levels in IDDM patients with microalbuminuria // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15, № 8. – P. 1038-1040.
42. Glowinska B., Urban M., Hryniewicz A. et al. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors // Kardiol. Pol. – 2004. – Vol. 61, № 10. – P. 329-338.
43. Guvener N., Aytemir K., Aksoyek S. et al. Plasma endothelin-1 levels in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with macrovascular disease // Coron. Artery Dis. – 1997. – Vol. 8, № 5. – P. 253-258.
44. Hadi H. A. R., Suwaidi J. A. I. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus // Vasc. Health and Risk Manag. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 853-876.
45. Magnifico R. A., Malatino L. S., Santonocito M. et al. Plasma endothelin-1 concentrations in non-insulin-dependent diabetes mellitus and nondiabetic patients with chronic arterial obstructive disease of the lower limbs // Int. Angiol. – 1998. – Vol. 17, № 2. – P. 97-102.

46. Schneider J. G., Tilly N., Hierl T. et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in diabetes mellitus // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15, № 11. – P. 967-972.

47. Shemyakin A., Salehzadeh F., Duque-Guimaraes D. E. et al. Endothelin-1 reduces glucose uptake in human skeletal muscles in vivo and in vitro // Diabetes. – 2011. – Vol. 60. – P. 2061-2067.

48. Tabit C. E., Chung W. B., Hamburg N. M. et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus : molecular mechanisms and clinical implications // Rev. Endocrin. Metab. Disord. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 61-74.

49. van der Oever J. A. M., Reterman H. G., Nurmohamed M. T. et al. Endothelial dysfunction, inflammation and apoptosis in diabetes mellitus // Mediators of Inflammation. – 2010. – doi:10.1155/2010/792393.

50. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report // WHO / HTM / TB /. – 2008.394. – Geneva, WHO, 2008.

51. Xu J., Zou M.-H. Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 13. – P. 1266-1286.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Каминская Галина Ошеровна

*ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела
патанатомии и биохимии.*

107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.

Тел : 8 (499) 785-91-76.

E-mail : g.kamin@yandex.ru

Поступила 27.11.2013

МИРАМИСТИН®

для лечения и профилактики



Регистрационный номер РН 001926/01 от 13.12.2007.

ПОКАЗАНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ:

- Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ
- Острые и хронические тонзиллиты, фарингиты, ларингиты
- Гнойные синуситы (гаймориты, фронтиты, этмоидиты и др.)
- Отиты, в том числе осложненные перфорацией барабанной перепонки
- Отомикозы
- Риниты
- Паратонзиллярные абсцессы и флегмоны
- Механические, термические и химические повреждения слизистой оболочки ЛОР-органов
- Пред- и послеоперационная профилактика гнойно-воспалительных осложнений.

СВОЙСТВА

- Бактерицидное действие в отношении «Г+» и «Г-» бактерий, включая устойчивые госпитальные штаммы
- Противогрибковое действие на дрожжевые и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и т.д.) дерматофиты
- Противовирусное действие (вирусы герпеса, аденовирусы и др.)
- Действует против простейших
- Повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков
- Стимулирует эпителизацию и репаративные процессы в ране, ускоряет заживление
- Не всасывается и не обладает местно-раздражающим и аллергизирующим действием на слизистые оболочки и кожные покровы.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

www.miramistin.ru

Производитель -
Компания «Инфамед»
тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В 2010 г.

¹С. А. СТЕРЛИКОВ, ²В. В. ТЕСТОВ

THE EFFICIENCY OF TREATMENT IN MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS REGISTERED IN 2010

¹S. A. STERLIKOV, ²V. V. TESTOV

¹ФГБЦ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России,

²ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Сравнивали результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, получавших лечение в рамках проекта, основанного на рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принципах программного ведения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, и получавших лечение только в рамках национальных программ и ресурсов для лечения туберкулеза. Установлено, что рекомендованные ВОЗ принципы программного ведения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при сохранении имеющейся структуры больных позволяют повысить эффективность лечения на 14,8%. При этом можно ожидать снижения летальности на 45,3%, а в отсутствие эффективных программ социальной поддержки больных туберкулезом доля больных, прервавших курс лечения, может возрасти на 40,1%.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

The paper compares the results of treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis who were treated within the project based on the World Health Organization (WHO) principles in the software management of drug-resistant tuberculosis and those who are treated only in the framework of national programs and resources for the treatment of tuberculosis. It has been ascertained that the recommended WHO principles in the software management of multidrug-resistant tuberculosis, by preserving the existing structure of patients, allow the efficiency of treatment to be enhanced by 14.8%. At the same time, mortality rates may be expected to be reduced by 45.3% and, if there are no effective social support programs for patients with tuberculosis, the proportion of patients who discontinue a treatment cycle may increase by 40.1%.

Key words: tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis.

Актуальность проблемы организации лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) обусловлена постоянным увеличением числа и доли этих больных [4]. Эффективность химиотерапии таких больных, зарегистрированных для лечения в 2010 г., варьировала в разных регионах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 44% (в Восточно-Средиземноморском регионе) до 58% (в Юго-Восточной Азии) и в целом составила 48%. Были потеряны для наблюдения ввиду прерывания лечения и прочих причин 28% больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Наибольшая летальность зарегистрирована в Африканском регионе (19%), а наибольшая доля неудач лечения – в Европейском регионе (12%) [6].

В 2010 г. в рамках инициативы Комитета зеленого света (КЗС) при финансовой поддержке проекта по борьбе с туберкулезом 4-го раунда Глобального фонда в Российской Федерации 26 региональных противотуберкулезных служб

и 3 федеральных НИИ туберкулеза/фтизиопульмонологии осуществляли лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Условиями участия в проекте было выполнение требований, включающих создание и развитие инфраструктуры, позволяющей обеспечить основные элементы международной стратегии по программному менеджменту МЛУ-ТБ [5]. Лечение больных было организовано в соответствии с техническими протоколами региональных проектов, одобренными экспертами КЗС. Они включали клинические протоколы, строго регламентирующие назначение тех или иных комбинаций противотуберкулезных препаратов (ПТП) в зависимости от спектра лекарственной устойчивости возбудителя. Требования протоколов КЗС не противоречили требованиям национальных документов, регламентирующих лечение больных туберкулезом, но обеспечивали стандартизацию, формализацию, централизованный контроль за проведением лечебно-диагностических мероприятий, регулярную отчетность и внешний мо-

иторинг проекта. Эти больные обеспечивались ПТП второго ряда через поддерживаемые ВОЗ международные механизмы от сертифицированных ВОЗ производителей.

Параллельно лечению больных, включенных в проекты КЗС, в этих же регионах проводили лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ только в рамках национальных программ, финансируемых из федерального [2] и регионального бюджетов. Для лечения этих больных использовали принципы организации и инфраструктуру для лечения пациентов с туберкулезом с МЛУ МБТ, развернутые и использованные в рамках проектов КЗС, но соблюдение протоколов КЗС не являлось обязательным, равно как отсутствовал механизм внешнего мониторинга лечения. Данных больных обеспечивали ПТП, закупаемыми на внутреннем рынке в рамках федеральных и региональных программ или муниципальных закупок.

Цель исследования: определить эффекты от внедрения международной стратегии по программному менеджменту туберкулеза с МЛУ МБТ.

Материалы и методы

Проанализировали сведения формы единовременного статистического наблюдения ВР-5МЛУ «Отчет о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя», собранной в рамках подготовки фрагмента глобального отчета ВОЗ по туберкулезу (письмо Минздрава России от 24.04.2013 г. № 17-7-1601). Отчет получен из 26 регионов, участвовавших в 2010 г. в проекте КЗС. Изучены результаты лечения у 3 766 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, начавших лечение в 2010 г. в гражданском секторе здравоохранения. Получали лечение в рамках проекта КЗС в соответствии с клиническими и организационными протоколами проекта 1 638 больных (основная группа), а 2 128 (контрольная группа) – лечились вне рамок международного проекта, без выполнения дополнительных требований клинических и организационных протоколов и централизованного мониторинга лечения. В соответствии с международными рекомендациями больные основной и контрольной групп были стратифицированы по категории пациентов в соответствии со следующими определениями: впервые выявленный – случай лечения пациента, который ранее не принимал ПТП в виде курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 мес.; рецидив – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза; лечение после прерывания курса химиотерапии (ПКХТ) – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения завершился исходом «прервал курс химиотера-

пии»; лечение после неэффективного курса химиотерапии по I категории (НКХТ-I) – случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии ПТП основного ряда которого завершился неэффективно; лечение после неэффективного курса химиотерапии по II категории (НКХТ-II) – случай лечения пациента, предыдущий курс химиотерапии ПТП резервного ряда которого завершился неэффективно; внелегочный туберкулез (внелегочный ТБ) – случай лечения внелегочного туберкулеза; прочие – случаи лечения, не попадающие ни под одну из предыдущих категорий.

Число и доля пациентов каждой категории представлены в табл. 1.

Таблица 1

Количество случаев лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ различных категорий, зарегистрированных для лечения в 2010 г.

Категория	В проекте КЗС		Вне проекта КЗС		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Впервые выявленные	479	29,2	516	24,2	995	26,4
Рецидив	264	16,1	270	12,7	534	14,2
ПКХТ	61	3,7	100	4,7	161	4,3
НКХТ-I	322	19,7	511	24,0	833	22,1
НКХТ-II	179	10,9	285	13,4	464	12,3
Внелегочный ТБ	2	0,1	4	0,2	6	0,2
Прочие	331	20,2	442	20,8	773	20,5
Итого	1 638		2 128		3 766	

Результаты курса химиотерапии (КХТ) были оценены в соответствии со следующими определениями: эффективный курс химиотерапии (ЭКХТ) – сумма исходов «излечен» (больные, лечившиеся не менее 18 мес. и имевшие не менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения) и «лечение завершено» (больной, лечившийся не менее 18 мес., но имевший менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения, поскольку необходимое число исследований не выполнено); «неэффективный курс химиотерапии (НКХТ)» – отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии, когда сохранялись положительные результаты бактериологического исследования не менее чем в двух из пяти исследований, проведенных за последние 12 мес. лечения. К этой же группе относили больных, у которых лечение было прекращено из-за непереносимости ПТП; «умер» – больной умер в ходе курса химиотерапии от любых причин; «прервал» – больной самовольно не принимал ПТП 2 мес. и более; «выбыл» – больной вы-

был из-под наблюдения; не оценен – на момент сбора информации курс лечения не завершен.

Использовали стандартные статистические методы обработки информации: рассчитывали экстенсивные показатели, 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ), определяли достоверность различий (*p*), относительный риск (RR), число пролеченных случаев для получения единицы эффекта (ЧППЭ). Поскольку основная и контрольная группы были неоднородны по составу, группы стратифицировали по категории пациентов.

Для того чтобы рассчитать эффективность применения различных стратегий лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в современных условиях, проводили процедуру стандартизации [3] – применение результатов лечения пациентов из различных групп к структуре зарегистрированных в 2012 г. случаев лечения по IV режиму химиотерапии (источник сведений – форма 2-ТБ «Сведения о больных, зарегистрированных для лечения» по Российской Федерации). Соотношение результатов случаев лечения «лечение после неэффективного КХТ по I категории» и «лечение после неэффективного КХТ по II категории» оценивали пропорционально данным формы ВР-5МЛУ как 2/1.

Результаты

Эффективность лечения всех больных, зарегистрированных для лечения в основной группе, составила 49,3%, в контрольной группе – 44,7% (*p* < 0,01), однако у больных разных категорий она различалась.

В табл. 2 представлены результаты лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза.

При сопоставимой эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ в основной группе летальность пациентов была меньше, чем в контрольной группе (RR = 1,6; ЧППЭ = 21,4; *p* < 0,01), при этом доля

больных, прервавших курс химиотерапии, в основной группе была больше (RR = 1,5; ЧППЭ = 15,2; *p* < 0,01). В контрольной группе была больше доля пациентов, исход лечения которых не оценен (RR = 3,25; 0,01 < *p* < 0,05). Прочие различия статистически малодостоверны.

У больных с рецидивом туберкулеза с МЛУ возбудителя из контрольной группы эффективность лечения была ниже, чем у пациентов из основной группы (RR = 1,2; ЧППЭ = 9,5; 0,01 < *p* < 0,05). Пациенты контрольной группы умирали чаще, чем основной группы (RR = 1,7; ЧППЭ = 14,7; 0,01 < *p* < 0,05). В контрольной группе было больше пациентов, исход лечения которых не оценен (RR = 3,6; 0,01 < *p* < 0,05). Прочие различия статистически малодостоверны.

Кроме того, эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза из основной группы практически не отличалась (*p* = 0,5), в то время как эффективность лечения больных с рецидивом туберкулеза из контрольной группы была ниже, чем у впервые выявленных больных (*p* < 0,001). Закономерность, наблюдаемая в контрольной группе, соответствует ранее описанной закономерности для больных туберкулезом без МЛУ МБТ [1].

Эффективность лечения пациентов, получавших лечение после неэффективного КХТ по I категории в контрольной группе, была сопоставимой с эффективностью лечения пациентов основной группы (*p* = 0,2), при этом в контрольной группе отмечалось двукратное преобладание летальных исходов (RR = 2,0; ЧППЭ = 13,5; *p* < 0,01).

Эффективность лечения пациентов, получавших лечение после неэффективного КХТ по II категории в контрольной группе, была ниже (RR = 1,3; ЧППЭ = 9,0; 0,01 < *p* < 0,05) за счет большей летальности (RR = 1,8; ЧППЭ = 11,2; 0,01 < *p* < 0,05) (табл. 3).

Прочие различия статистически малодостоверны (*p* > 0,1).

В целом для пациентов, получавших лечение после неэффективного КХТ, эффективность лече-

Таблица 2

Результаты химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ и с рецидивом туберкулеза в основной и контрольной группах (доли исходов в % и 95%-ный ДИ)

Исход КХТ	Впервые выявленные		С рецидивом туберкулеза	
	основная	контрольная	основная	контрольная
ЭКХТ	60,3 [55,9-64,7]	61,1 [56,8-65,3]	57,2 [51,2-63,2]	46,7 [40,7-52,6]
НКХТ	9,0 [6,4-11,5]	7,2 [4,9-9,4]	14,0 [9,8-18,2]	15,2 [10,9-19,5]
Умер	7,9 [5,5-10,4]	12,6 [9,7-15,5]	9,9 [6,2-13,5]	16,7 [12,2-21,1]
Прервал	18,8 [15,3-22,3]	12,2 [9,4-15,0]	15,2 [10,8-19,5]	13,0 [8,9-17,0]
Выбыл	3,1 [1,6-4,7]	4,3 [2,5-6,0]	2,7 [0,7-4,6]	4,4 [2,0-6,9]
Не оценен	0,8 [0,0-1,6]	2,7 [1,3-4,1]	1,1 [0,0-2,4]	4,1 [1,7-6,4]

Таблица 3

**Результаты химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ категорий
«лечение после неэффективного КХТ по I категории» и «лечение после неэффективного КХТ
по II категории» в основной и контрольной группах (доли исходов в % и 95%-ный ДИ)**

Исход КХТ	НКХТ-I		НКХТ-II	
	основная	контрольная	основная	контрольная
ЭКХТ	53,4 [48,0-58,9]	48,3 [44,0-52,7]	46,9 [39,6-54,3]	35,8 [30,2-41,4]
НКХТ	14,0 [10,2-17,8]	14,1 [11,1-17,1]	17,3 [11,7-22,9]	17,2 [12,8-21,6]
Умер	7,5 [4,6-10,3]	14,9 [11,8-18,0]	11,7 [7,0-16,5]	20,7 [16,0-25,4]
Прервал	20,5 [16,1-24,9]	16,4 [13,2-19,7]	20,7 [14,7-26,6]	20,3 [15,7-25,1]
Выбыл	2,5 [0,8-4,2]	3,9 [2,2-5,6]	2,2 [0,1-4,4]	2,8 [0,9-4,7]
Не оценен	2,2 [0,6-3,8]	2,4 [1,0-3,7]	1,1 [0,0-2,7]	3,1 [1,1-5,2]

ния составила 51,1% [46,7-55,5] в основной и 43,8% [40,4-47,3] в контрольной группе, летальность – 9,0 [6,5-11,5] в основной и 17,0 [14,4-19,6] в контрольной группе, прервали КХТ – 20,6% [17,0-24,1] в основной и 17,8% [15,2-20,5] в контрольной группе. Продолжали лечение 1,8% [0,6-3,0] пациентов основной и 2,6% [1,5-3,8] пациентов контрольной группы.

При сопоставлении результатов лечения больных после НКХТ по I категории и после НКХТ по II категории эффективность лечения последних в основной группе была сопоставимой ($p = 0,2$), а в контрольной группе ниже ($RR = 1,4$; ЧППЭ = 8,0; $p < 0,01$) за счет большей летальности пациентов ($RR = 1,4$; ЧППЭ = 17,2; $0,01 < p < 0,05$).

Эффективность лечения больных после прерывания курса химиотерапии в основной и контрольной группах не различалась. У пациентов контрольной группы была выше летальность ($RR = 18$; ЧППЭ = 12,3; $p = 0,1$). Также следует отметить, что доля больных, прервавших курс химиотерапии, в основной группе была выше ($RR = 1,9$; $p < 0,01$). Прочие различия статистически мало достоверны.

Эффективность химиотерапии в категории «прочие» была сопоставима с таковой в категории «лечение после прерывания курса химиотерапии». Эффективность лечения пациентов основной и контрольной групп практически не различалась ($p = 0,6$). У пациентов этой категории прослеживались те же тенденции, что и у больных других категорий – большая летальность пациентов контрольной группы ($RR = 1,8$; ЧППЭ = 9,5; $p < 0,01$), большая доля пациентов, прервавших курс лечения, основной группы ($RR = 1,9$; ЧППЭ = 6,9; $p < 0,01$), большая доля выбывших в контрольной группе ($RR = 3,1$; ЧППЭ = 22,5; $p < 0,01$), а также пациентов, исход лечения которых не оценен ($RR = 3,5$; $0,01 < p < 0,05$) (табл. 4).

Обсуждение

Более высокая эффективность химиотерапии в когортах КЗС объясняется большей долей впервые выявленных больных, которые имели большую эффективность лечения. В то же время меньшая летальность отмечается у всех больных, пролеченных в рамках проекта КЗС.

Таблица 4

**Результаты химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ категорий
«лечение после прерывания КХТ» и «прочие» в основной и контрольной группах
(доли исходов в % и 95%-ный ДИ)**

Исход КХТ	После прерывания КХТ		Прочие	
	основная	контрольная	основная	контрольная
ЭКХТ	26,2 [15,0-37,5]	26,0 [17,3-34,7]	28,7 [23,8-33,6]	30,1 [25,8-34,4]
НКХТ	13,1 [4,5-21,8]	18,0 [10,4-25,6]	23,3 [18,7-27,8]	19,2 [15,6-22,9]
Умер	9,8 [2,2-17,5]	18,0 [10,4-25,6]	13,9 [10,2-17,6]	24,4 [20,4-28,5]
Прервал	49,2 [36,4-62,0]	26,0 [17,3-34,7]	31,1 [26,1-36,1]	16,5 [13,0-20,0]
Выбыл	1,6 [-1,6...-4,9]	9,0 [3,3-14,7]	2,1 [0,6-3,7]	6,6 [4,3-8,9]
Не оценен	0	3,0 [-0,3...-6,4]	0,9 [-0,1...-1,9]	3,2 [1,5-4,8]

Более высокая летальность пациентов контрольной группы имеет как минимум две причины. Первая причина – наличие детализированных клинического и организационного протоколов лечения с системой контроля их выполнения, предусмотренных проектом КЗС. Строгий централизованный контроль за лечением пациентов основной группы позволял своевременно реагировать в случае неблагоприятной или замедленной клинико-рентгенологической динамики, развития осложнений химиотерапии, нарастания лекарственной устойчивости. Все подобные случаи должны были немедленно представляться на специализированные комиссии для коррекции лечения. В отношении больных контрольной группы подобная система не была обязательной. Косвенно это подтверждается большей долей выбывших и пациентов с неопределенными результатами химиотерапии у пациентов контрольной группы. При анализе различий между больными, лечившимися в рамках проектов КЗС и вне их, по исходам «прервал лечение» и «выбыл» необходимо понимать, что данные исходы в большинстве случаев оказывались равнозначно сомнительными в плане перспектив продолжения полноценного курса химиотерапии, но различными при определении ответственности за неэффективный результат лечения. Если у пациентов основной группы для установления исхода «выбыл» требовалось документальное подтверждение перевода больного в медицинское учреждение другого региона (юрисдикции), то при определении исхода лечения у пациентов контрольной группы строго документального подтверждения не требовалось. Исход «не оценен» в ряде случаев относился не к больным, нуждающимся в продолжении лечения свыше 2 лет, а к случаям, исходы лечения которых своевременно не определены. Второй причиной можно считать гарантированное наличие у пациентов основной группы полного спектра препаратов второго ряда, отвечающих международным критериям качества, позволяющего быстро и в адекватном объеме развернуть терапию в соответствии с требованиями клинического протокола проекта, и далее продолжать ее без перерывов.

Большая доля больных, прервавших лечение в основной группе, частично связана с более строгими подходами к назначению схемы химиотерапии, требованиями избегать снижения их дозировок, требованиями к регулярности приема препаратов и невозможности выдачи препаратов на руки. Необходимо также учитывать, что многие больные, начавшие лечение в 2010 г., не получали регулярной социальной поддержки для стимулирования приверженности к лечению, поскольку социальные программы, поддерживаемые Глобальным фондом, в этот период уже завершались, а полноценного их замещения за счет федеральных и региональных программ не произошло.

Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в Российской Федерации, получавших лечение в соответствии с международной стратегией по программному менеджменту МЛУ-ТБ, сопоставима со средней эффективностью лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя, достигнутой в мире в 2009 г. (49,3 и 48% соответственно). Сопоставимыми оказались и доли больных, потерянных для наблюдения (сумма исходов «прервал лечение», «выбыл» и «не оценен») – соответственно 24,3 и 28%. Это показывает, что отсутствие эффективных механизмов удержания больных туберкулезом с МЛУ МБТ на лечении остается общемировой проблемой, пока не найдется своего решения, и российский опыт только повторяет общемировые тенденции. Но именно повышение приверженности больных к лечению является тем фактором, который может улучшить результативность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в рамках предлагаемых подходов.

Полученные результаты были стандартизированы [3] по структуре пациентов, зарегистрированных в целом по России, которая была следующей: впервые выявленные больные – 623 случая (3,8% – 0,038), рецидив туберкулеза – 694 случая (4,2% – 0,042), лечение после неэффективного КХТ – 10 295 случаев (62,3% – 0,0623), лечение после прерывания курса химиотерапии – 1 335 случаев (8,1% – 0,081), прочие случаи лечения – 3 569 (21,6% – 0,216). В ходе процедуры стандартизации умножали долю соответствующего исхода для пациентов каждой категории (в %) на долю пациентов соответствующей группы в когорте 2012 г.

При применении международной стратегии по программному менеджменту МЛУ-ТБ ожидаемая эффективность лечения (в %) составит: $0,038 \times 60,3 + 0,042 \times 87,2 + 0,623 \times 51,1 + 0,081 \times 26,2 + 0,216 \times 28,7 = 46,1\%$. Если не применять стратегию КЗС, ожидаемая эффективность лечения составит: $0,038 \times 61,1 + 0,042 \times 46,7 + 0,623 \times 43,8 + 0,081 \times 26,0 + 0,216 \times 30,1 = 40,2\%$. Применение международной стратегии позволит повысить эффективность лечения этих больных на 14,8%.

Ожидаемая летальность при применении международной стратегии по программному менеджменту МЛУ-ТБ составит: $0,038 \times 7,9 + 0,042 \times 9,9 + 0,623 \times 9,0 + 0,081 \times 9,8 + 0,216 \times 13,9 = 10,1\%$. Без ее применения летальность может составить $0,038 \times 12,6 + 0,042 \times 16,7 + 0,623 \times 17,0 + 0,081 \times 18,0 + 0,216 \times 24,4 = 18,5\%$. Применение международной стратегии позволит снизить летальность на 45,3%.

Ожидаемый побочный эффект в виде увеличения доли исходов «прервал курс химиотерапии» при реализации международной стратегии по программному менеджменту МЛУ-ТБ составит: $0,038 \times 18,8 + 0,042 \times 15,2 + 0,623 \times 20,6 + 0,081 \times 49,2 + 0,216 \times 31,1 = 24,9\%$, а без ее применения: $0,038 \times 12,2 + 0,042 \times 13,0 + 0,623 \times 17,8 + 0,081 \times$

$26,0 + 0,216 \times 16,5 = 17,8\%$. Т. е. при применении международной стратегии ожидается увеличение доли больных, прервавших курс лечения, на 40,1%.

Выводы

1. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в Российской Федерации при соблюдении рекомендованной ВОЗ стратегии сопоставима со средней эффективностью лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя, достигнутой в мире.

2. Основная причина снижения эффективности курсов химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ – досрочное прекращение лечения (18,8%).

3. Внедрение отработанных в регионах – участниках проекта КЗС принципов мониторинга и централизованного контроля туберкулеза с МЛУ МБТ позволит повысить эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя на 14,8%, снизить летальность на 45,3%. При отсутствии эффективных программ привлечения больных к лечению, современных схем химиотерапии у больных с МЛУ возбудителя туберкулеза, получивших одобрение международного медицинского сообщества, доля пациентов, прервавших курс химиотерапии, может увеличиться на 40,1%. Избежать этого эффекта можно путем разработки и внедрения более эффективных механизмов мотивирования больных к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Стерликов С. А. Результаты лечения больных туберкулезом легких // Здоровоохранение РФ. – 2008. – № 3. – С. 19-24.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11.12.2006 г. № 1706-р «Об утверждении концепции федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007-2011 гг.)».
3. Сон И. М., Леонов С. А., Сельцовский П. П. Оценка эпидемической ситуации по туберкулезу и анализ деятельности противотуберкулезных учреждений: пособие для фтизиатров и пульмонологов. – М.: ЦНИИОИЗ, 2007. – 64 с.
4. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
5. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis// WHO/HTM/TB/2006.361. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf
6. Global TB Report 2012// WHO/HTM/TB/2012.6. URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Тестов Вадим Витальевич

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН.

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

E-mail: testov.vadim@mail.ru

Поступила 30.10.2013

ЭФФЕКТИВНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

¹Е. М. СКРЯГИНА, ¹Г. Л. ГУРЕВИЧ, ¹А. П. АСТРОВКО, ¹О. М. КАЛЕЧИЦ,
¹О. М. ЗАЛУЦКАЯ, ²А. Е. СКРЯГИН

EFFECTIVE WAYS OF SOLVING THE PROBLEM OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

E. M. SKRYAGINA, G. L. GUREVICH, A. P. ASTROVSKO, O. M. KALECHITS, O. M. ZALUTSKAYA, A. E. SKRYAGIN

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

В статье приведено описание современной эпидемической ситуации по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) в Республике Беларусь, предложены эффективные пути решения проблемы МЛУ ТБ, основанные на опыте республиканской противотуберкулезной программы и рекомендациях ведущих международных экспертов, внедрение которых позволяет сократить время и значительно повысить эффективность диагностики и лечения МЛУ ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, эпидемиология, диагностика, лечение, Республика Беларусь.

The article describes the current epidemiological situation of multidrug resistant tuberculosis (MDR TB) in the Republic of Belarus and offers the new approaches to the diagnostics and treatment of MDR TB based on the experience of the Republican TB program and the recommendations of leading international experts. Implementation of new approaches will allow reducing the time necessary for diagnostics and treatment of MDR-TB and to increase its efficiency.

Key words: tuberculosis, multidrug resistance, epidemiology, diagnostics, treatment, Republic of Belarus.

В последние годы проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) в системе здравоохранения стало уделяться все больше внимания. Высокая распространенность МЛУ ТБ, тяжелое прогрессирующее течение болезни, нередко с летальным исходом, длительное дорогостоящее лечение наносят значительный ущерб здоровью населения и экономике здравоохранения [15, 18]. Ежегодно в Республике Беларусь заболевает туберкулезом 4 тыс. человек, из них 79,4% трудоспособного возраста [3]. Из года в год увеличивается число случаев ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ТБ/ВИЧ) [1, 2], повышается уровень МЛУ ТБ среди пациентов, больных туберкулезом [7, 10, 16]. Республика Беларусь занимает одно из первых мест среди стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по распространенности МЛУ ТБ [14]. Одними из основных причин такой ситуации с МЛУ ТБ явились неблагоприятные социально-экономические условия после распада Советского Союза, недостаток противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) для назначения адекватных режимов и проведения полноценных курсов химиотерапии (ХТ), а также бесконтрольный прием ПТЛС.

В республике с 1997 г. проводят регулярный мониторинг уровня распространенности МЛУ ТБ среди пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом. У каждого из этих пациентов выполняют тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ), что обеспечивает выявление всех случаев МЛУ ТБ и дает возможность оценки существующей эпидемической ситуации и ее развития в динамике. По данным мониторинга установлена неблагоприятная тенденция нарастания уровня МЛУ ТБ: среди вновь выявленных случаев бактериологически подтвержденного туберкулеза легких уровень МЛУ ТБ вырос с 4,1% в 1997 г. до 25,7% в 2010 г. и 31,7% в 2012 г., среди случаев повторного лечения – с 13,1% в 1997 г. до 60,2% в 2010 г. и 82,6% в 2012 г.

Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью (ЛУ) МБТ, проведенного в сотрудничестве с ВОЗ [9, 17], показали, что уровень МЛУ среди вновь выявленных пациентов в 2012 г. составил 32,7%, среди ранее леченных – 76,6% (рис.). Уровень широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) среди вновь выявленных пациентов составил 1,7%, среди ранее леченных – 16,5%.

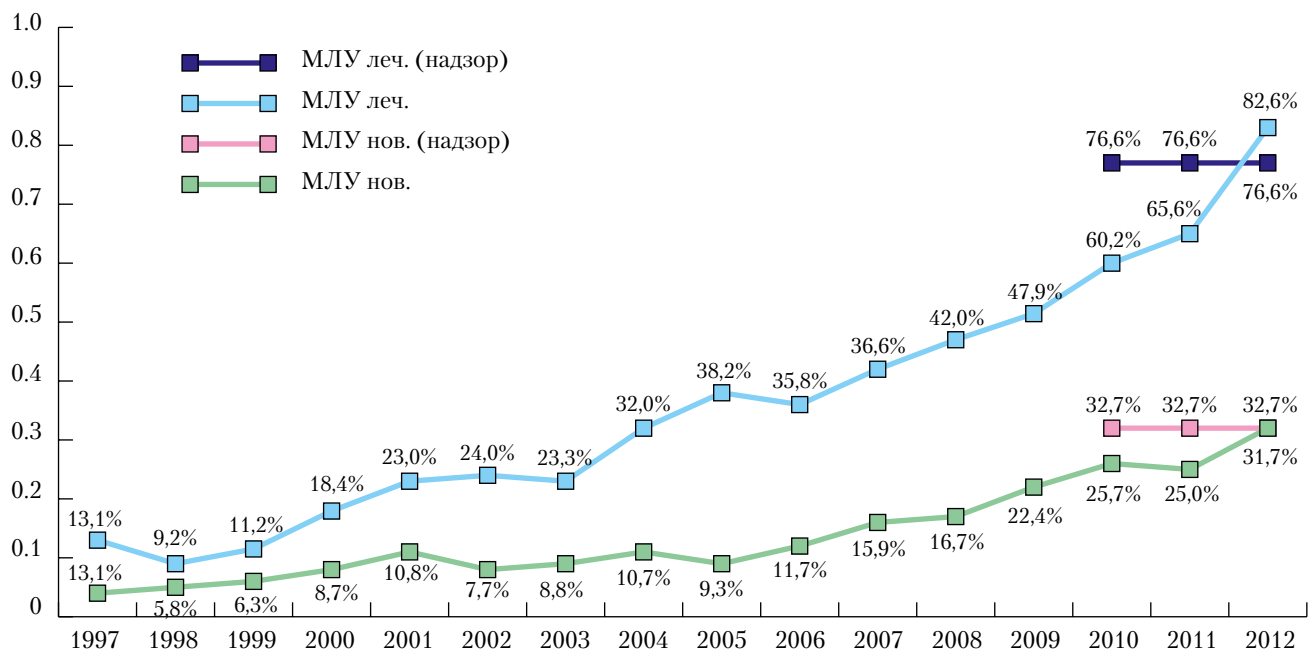


Рис. Тенденции МЛУ ТБ в Беларуси среди новых случаев и ранее леченных пациентов по данным рутинного мониторинга и надзора

Миссией ВОЗ, проводившей оценку Национальной программы борьбы с туберкулезом в Беларуси в октябре 2011 г., было отмечено, что МЛУ/ШЛУ ТБ следует рассматривать как чрезвычайную ситуацию в общественном здравоохранении в Беларуси, а профилактику и борьбу с МЛУ/ШЛУ ТБ следует считать приоритетными направлениями для осуществления мер вмешательства в стране и в Европейском регионе ВОЗ.

Среди многочисленных путей воздействия на проблему МЛУ ТБ с целью достижения ее положительного решения выделено 4 основных:

1) осуществление на государственном уровне широкомасштабных мероприятий по организации противотуберкулезной помощи и их финансовое обеспечение;

2) своевременное выявление МЛУ ТБ с использованием быстрых методов лабораторной диагностики;

3) контролируемое лечение на стационарном и амбулаторном этапах пациентов с туберкулезом всех категорий на основе индивидуальных режимов ХТ;

4) соблюдение надлежащего инфекционного контроля в противотуберкулезных организациях.

В Республике Беларусь проблема туберкулеза находится на постоянном контроле государства. Первая Государственная программа «Туберкулез» действовала в 2000-2002 гг., вторая – с 2005 по 2009 г.; в ее рамках с 2005 г. в республике были внедрены все элементы программы DOTS, что способствовало улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу. В 2010 г. утверждена новая Государственная программа «Туберкулез» на 2010-2014 гг., основным направлением которой является борьба с МЛУ ТБ. Решение данной задачи

потребовало проведения модернизации материальной базы противотуберкулезных организаций всех уровней, оснащения их современной медицинской техникой и обеспечения пациентов ПТЛС. Дополнительно к государственным финансовым средствам в республику были привлечены финансовые ресурсы Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией в рамках 6-го и 9-го раундов на общую сумму более 40 млн долларов США, которые были направлены на усиление мероприятий в рамках действующих государственных программ, а также позволили осуществить социальную поддержку пациентов на амбулаторном этапе ХТ с целью повышения приверженности лечению. В настоящее время в республике успешно выполняется программа международной технической помощи «Внедрение стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной на меры по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)». Республика Беларусь с 2009 г. сотрудничает с Комитетом зеленого света (КЗС) в рамках названного проекта и на регулярной основе получает качественные ПТЛС резервного ряда по сниженным ценам.

Иницирован, разработан и принят Закон Республики Беларусь «О предупреждении распространения заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, вируса иммунодефицита человека», утверждены нормативные документы, регламентирующие порядок организации и проведения противотуберкулезных мероприятий. Утверждены приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь и изданы методические руководства для практических врачей, предусматривающие единые подходы в

ведении пациентов с туберкулезом и его лекарственно-устойчивыми формами, лабораторной диагностике туберкулеза, мониторинге и оценке противотуберкулезных мероприятий, инфекционным контроле [5, 13]. На Республиканском межведомственном координационном совете утверждены «План по профилактике и борьбе с МЛУ ТБ в Республике Беларусь на 2012-2015 гг.», «План по проведению мероприятий по адвокации, коммуникации и социальной мобилизации (АКСМ) в сфере борьбы с туберкулезом на 2013-2015 гг.».

Сложность эпидемической ситуации с туберкулезом потребовала создания условий для своевременной и качественной диагностики МЛУ ТБ, среди которых реорганизации и модернизации лабораторной службы было отведено одно из приоритетных мест. В настоящее время в республике функционирует 3-уровневая лабораторная сеть, проводящая диагностику туберкулеза: I уровень (микроскопия мазка), II уровень (микроскопия мазка, посев), III уровень (микроскопия мазка, посев, ТЛЧ). Лаборатории III уровня оснащены оборудованием для быстрой молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. На базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» функционирует Республиканская референс-лаборатория, на постоянной основе осуществляющая контроль качества бактериологических исследований, мониторинг ЛУ МБТ, а также апробацию и внедрение новых методов диагностики.

В результате реорганизации лабораторной службы бактериологическая верификация туберкулеза повысилась с 43,8% в 2007 г. до 76,0% в 2012 г.

В последние годы в республике большое внимание уделяется внедрению в практику автоматизированных систем и молекулярно-генетических методов детекции МБТ и определения лекарственной чувствительности, которые сокращают сроки диагностики туберкулеза в 2-3 раза по сравнению с традиционными методами, что позволяет клиницисту правильно установить диагноз туберкулеза, своевременно назначить адекватный режим ХТ, снизить частоту развития МЛУ МБТ. С помощью молекулярно-генетических методов (GeneXpert, LPA) результаты исследования на МБТ и лекарственную чувствительность можно получить в течение одного дня.

Быстрые методы бактериологической диагностики МБТ в последние годы широко используются для ТЛЧ микобактерий. Автоматизированная система Bactec MGIT 960 позволяет определить чувствительность МБТ к основным ПТЛС: стрептомицину (S), изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), а также к ПТЛС резервного ряда: офлоксацину (Ofx), левофлоксацину (Lfx), капреомицину (Cm), канамицину (Km), моксифлоксацину (Mfx), амикацину (Am). Применение автоматизированной системы Bactec

MGIT 960 сокращает время получения результатов ТЛЧ МБТ до 7-14 дней.

В значительной степени решает проблему лекарственной чувствительности МБТ использование молекулярно-генетических методов, основанных на определении точечных мутаций или других генетических маркеров устойчивости микобактерий к ПТЛС (H, R, E, фторхинолонам, аминогликозидам).

Как показывает практика работы, укрепление лабораторной службы, развитие кадровых ресурсов и регулярное обучение персонала новым методам диагностики, создание постоянно действующей системы внутреннего и внешнего контроля качества оказывают положительное влияние на улучшение эпидемической ситуации с МЛУ ТБ в республике.

Эффективный путь борьбы с МЛУ ТБ – это рациональная ХТ с учетом ЛУ МБТ, основанная на контролируемом приеме ПТЛС второго ряда.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь созданы республиканский и областные консилиумы по МЛУ ТБ. В их функции входят установление диагноза МЛУ ТБ и назначение режима лечения; каждые 3 мес. контроль за ходом ХТ; принятие решений в сложных случаях проводимой ХТ, в том числе о прекращении лечения или переводе пациента на симптоматическое лечение. На основании результатов ТЛЧ, свидетельствующих о ЛУ МБТ, врач представляет пациента на консилиум по МЛУ ТБ для назначения эмпирического или индивидуального режима лечения. Установление устойчивости к рифампицину (GeneXpert) и/или МЛУ (LPA) с использованием быстрых методов является основанием для назначения эмпирического режима лечения с использованием ПТЛС второго ряда до получения результатов ТЛЧ на жидких или плотных средах, после чего режим лечения при необходимости корректируется.

Новым подходом является эмпирическое лечение, которое начинают до подтверждения МЛУ ТБ, при наличии факторов риска МЛУ ТБ и отсутствия результатов быстрых методов диагностики. Исключение составляют пациенты из контакта с ЛУ ТБ, так как у таких пациентов должна учитываться модель ЛУ контактного лица, поэтому недопустимо назначение эмпирического режима лечения до получения результатов ТЛЧ.

ХТ пациентов с МЛУ ТБ (IV категория) проводится с использованием ПТЛС второго ряда. Назначение ПТЛС второго ряда возможно только при установлении МЛУ МБТ на основании результатов ТЛЧ и по решению консилиума по МЛУ ТБ. Разработали новый стандартный режим ХТ, учитывающий результаты исследований по надзору, международный опыт и рекомендации ВОЗ, основанный на принципах доказательной медицины и результатах лечения более 9 000 пациентов с МЛУ

ТБ. Принципы составления режима лечения следующие:

1. Обязательное включение в схему фторхинолонов (Fq). Рекомендуются Fq последних поколений. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин.

2. Этионамид/протионамид (Eto/Pto) всегда назначают пациентам, которые не принимали его раньше. Не рекомендуется для пациентов, принимавших длительно ПТЛС ранее, и при установленной устойчивости к Eto/Pto.

3. Назначают 4 эффективных ПТЛС второго ряда, включая Fq и инъекционное ПТЛС, Eto/Pto и циклосерин (Cs) или ПАСК (PAS), если применение Cs невозможно. Пиразинамид (Z) добавляется как 5-й ПТЛС. Большее количество ПТЛС второго ряда назначается только при отсутствии уверенности в эффективности назначенных ПТЛС.

4. Z назначают в интенсивной фазе лечения (не включается в 4 эффективных ПТЛС), если чувствительность к нему не подтверждена. Если подтверждена чувствительность МБТ к Z, то можно использовать его в течение всего курса лечения.

5. Этамбутол (E) можно использовать, но он не включается в перечень 4 ПТЛС, определяющих эффективность режима лечения.

В Республике Беларусь используется следующий стандартный режим лечения для всех пациентов с МЛУ ТБ:

8ZCm(Km/Am)FqEto(Pto)Cs(PAS)/12ZFqEto(Pto)Cs(PAS).

Длительность курса ХТ пациентов с туберкулезом с МЛУ возбудителя составляет не менее 20 мес. На основании анализа эффективности лечения пациентов с МЛУ ТБ оптимальной длительностью лечения в интенсивной фазе ХТ признано 8 мес. вместо 6. Пересмотр схемы лечения требуется в случаях, когда не достигается конверсия мокроты к 4-му мес. лечения или если после абациллирования у пациента вновь появляется бактериовыделение, установленное с помощью метода микроскопии или посева. В этом случае повторно проводят ТЛЧ, в режим лечения добавляют как минимум 2 ПТЛС. На основе ТЛЧ режим лечения может не меняться, но если он меняется, то следует добавлять по крайней мере 2 или при возможности 3 новых эффективных ПТЛС. Необходимо своевременно выявлять и купировать побочные реакции ПТЛС.

Высокий уровень ШЛУ ТБ, установленный в результате исследования по надзору, обусловил необходимость разработки новых подходов к лечению пациентов данной категории. Эффективность лечения ШЛУ ТБ низка, выбор ПТЛС для лечения ограничен. Для лечения ШЛУ ТБ следует использовать инъекционное ПТЛС второго ряда, к которому сохранена чувствительность МБТ, в сочетании с линезолидом (Lzd) и другими эффек-

тивными ПТЛС. Пример схемы лечения: ZCm(Km/Am)MfxEto(Pto)CsPAS + добавляются как минимум 2 лекарственных средства из 5 группы (предпочтительно Lzd, если он доступен, Mfx – моксифлоксацин). В случае устойчивости ко всем инъекционным ПТЛС назначают Cm.

В связи с длительными сроками лечения МЛУ ТБ проблема приверженности лечению становится весьма актуальной. Необходимым условием повышения приверженности является тесное сотрудничество с пациентом и его родственниками. Предоставление социальной поддержки пациентам, выполняющим назначения врача, в виде продуктовых наборов и проездных билетов также снижает процент отрывов от лечения [11].

Хирургическое лечение осуществляется в случаях отсутствия положительной динамики туберкулезного процесса на фоне лечения лекарственными препаратами второго ряда и при отсутствии противопоказаний. Вопрос о хирургическом вмешательстве следует рассматривать в следующих случаях: высокая вероятность неудачного исхода лечения или в случае ШЛУ; наличие тяжелых осложнений, связанных с поражением легочной паренхимы (кровохарканье, бронхоэктазы, бронхоплевральный свищ, эмпиема); возобновление бактериовыделения на фоне ХТ МЛУ ТБ; поражения легкого, которые не исчезают на фоне проведенной полноценной ХТ МЛУ ТБ и могут привести к рецидиву (фиброзные полости или ограниченные участки поражения легочной ткани – туберкулемы). У пациентов с бактериовыделением на момент операции или при выделении культуры МБТ из операционного материала последующее лечение должно продолжаться не менее 18 мес. от даты абациллирования. У небациллярных пациентов на момент операции и в случае отрицательного результата бактериологического исследования операционного материала последующее лечение должно продолжаться, пока не пройдет минимум 18 мес. от даты абациллирования, но не менее 6 мес. после проведения операции.

Вопрос о прекращении лечения решается при сохранении бациллярности в течение 2 мес. после 8 мес. лечения в интенсивной фазе или возобновлении бактериовыделения, невозможности назначить хотя бы 4 ПТЛС, к которым сохранена чувствительность МБТ, и/или утяжелении клинического состояния (потеря массы тела, дыхательная недостаточность, непереносимость ПТЛС и др.). Необходимо быть уверенным в том, что все ПТЛС принимались надлежащим образом, а хирургическое вмешательство невозможно. Таким образом, лечение прекращается только в тех случаях, когда исчерпаны все возможности, и продолжение лечения приводит к ухудшению качества жизни пациента и вызывает амплификацию ЛУ МБТ, что увеличивает риск заражения окружающих лиц практически неизлечимыми формами туберкулеза.

Установлены новые клинические показания к назначению симптоматического лечения: модель ЛУ, при которой невозможно назначить как минимум 4 эффективных ПТЛС; полная непереносимость назначенной схемы лечения при невозможности купировать побочные эффекты ПТЛС; неприверженность лечению (более 3 отрывов от лечения в анамнезе); не менее 2 предыдущих исходов лечения, зарегистрированных как «неудача». Симптоматическое лечение проводится в специализированных отделениях при четком соблюдении мер инфекционного контроля или амбулаторно при возможности исключения контакта с окружающими.

Распространение ТБ/ВИЧ в последние годы становится одним из серьезных препятствий для успешной борьбы с туберкулезом, что требует применения новых подходов к диагностике, профилактике и лечению пациентов данной категории [6]. Необходимо принимать во внимание тот факт, что уровень МЛУ/ШЛУ ТБ среди пациентов с ТБ/ВИЧ значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции как среди вновь выявленных, так и среди ранее леченных пациентов [1].

Учитывая высокий риск развития активного туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией, им проводится профилактическое лечение изониазидом, которое назначается врачом-фтизиатром после исключения активного туберкулеза. Для профилактики оппортунистических инфекций всем пациентам с ТБ/ВИЧ назначают ко-тримоксазол в дозе 160 мг/800 мг внутрь 1 раз в сутки.

Принципы лечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией те же, что и у лиц без ВИЧ-инфекции. ХТ туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией проводят сразу после установления/подтверждения диагноза в сочетании с антиретровирусной терапией всем пациентам независимо от числа CD4 [8]. В случае высокого риска МЛУ ТБ допускается начало лечения по стандартной схеме.

В результате исследований по внутрибольничному инфицированию туберкулезом пациентов противотуберкулезных стационаров показано, что существует реальная угроза перекрестного инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ [12]. Поэтому лечение пациентов с МЛУ ТБ следует начинать в специализированных стационарах, отвечающих требованиям инфекционного контроля (боксированные палаты, система приточно-вытяжной вентиляции, ультрафиолетовые бактерицидные облучатели и др.). С целью предотвращения распространения МЛУ ТБ среди медицинского персонала, а также перекрестного инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ пациентов в туберкулезных стационарах необходимо обеспечить изоляцию пациентов с бактериовыделением, установленным методом бактериоскопии и/или

культуральным методом; обязательное использование медперсоналом респираторов в изоляторах, где лечатся пациенты с заразными формами МЛУ ТБ; использование пациентами-бактериовыделителями хирургических масок при выходе за пределы изолятора; исключение для пациентов с МЛУ ТБ ингаляционных методов лечения, бронхологического обследования, а также методов респираторной поддержки и искусственной вентиляции легких (данные процедуры применяются только по строгим показаниям при условии возможности использования разовых материалов, закрытого контура, микробных фильтров, современных методов стерилизации аппаратуры).

Таким образом, сложная эпидемическая ситуация по МЛУ ТБ в Республике Беларусь, выявленная в результате рутинного мониторинга и исследования по надзору за ЛУ МБТ, обусловила необходимость разработки новых подходов к диагностике и лечению туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, основанных на опыте республиканской противотуберкулезной программы и рекомендациях ведущих международных экспертов в области борьбы с МЛУ ТБ. Внедрение этих подходов позволяет сократить время диагностики МЛУ ТБ и повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астровко А. П., Скрягина Е. М., Богомазова А. В. и др. Распространенность ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Беларусь: Матер. межд. науч.-практ. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом». – Минск. – 2012. – С. 41-46.
2. Астровко А. П., Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л. и др. Организация лечения латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц // Рецпт. – № 1 (69). – Минск. – 2010. – С. 89-93.
3. Гуревич Г. Л., Калечиц О. М. Туберкулез: возбудитель, патогенез, риск заболевания, эпидемиология // Мир медицины. – 2012. – № 5 (151). – С. 3-4.
4. Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Климук Д. А. и др. Результаты когортного анализа результатов лечения пациентов с МЛУ-ТБ, находящихся на лечении, препаратами Комитета зеленого света: Матер. межд. науч.-практ. конф. «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – Минск. – 2013. – С. 192-194.
5. Залуцкая О. М., Сагальчик Е. Р., Суркова Л. К. Руководство по лабораторной диагностике туберкулеза. – Минск. – 2013. – 135 с.
6. Зими́на В. Н., Васильева И. А., Батыров Ф. А. и др. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2013. – № 3. – С. 15-21.
7. Комисарова О. Г., Коссий Ю. Е., Абдуллаев Р. Ю. и др. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных с разными типами сахарного диабета // Туб. – 2013. – № 3. – С. 10-14.

8. Руководство по мониторингу и оценке совместной деятельности по борьбе с ТБ/ВИЧ. – Женева : ВОЗ, 2007. – 56 с.

9. Русович В. Совершенствование амбулаторной модели лечения туберкулеза для предотвращения развития лекарственно-устойчивого туберкулеза: Матер. межд. науч.-практ. конф. «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – Минск. – 2013. – С. 9-11.

10. Скрыгина Е. М., Астровко А. П., Гуревич Г. Л. и др. Влияние множественной лекарственной устойчивости на эффективность лечения больных туберкулезом // Рецепт. – № 1 (69). – Минск. – 2010. – С. 61-66.

11. Скрыгина Е. М., Астровко А. П., Калечиц О. М. и др. Проблема приверженности лечению пациентов с ТБ и ТБ/ВИЧ и пути ее устранения: Матер. межд. науч.-практ. конф. «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения». – Минск. – 2013. – С. 237-243.

12. Скрыгина Е. М., Астровко А. П., Калечиц О. М. Обзор современных возможностей инфекционного контроля для снижения внутрибольничного инфицирования туберкулезом пациентов противотуберкулезных стационаров: Матер. межд. науч.-практ. конф. «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом». – Минск. – 2012. – С. 93-95.

13. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Астровко А. П. и др. Клиническое руководство по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм. – Минск. – 2012. – 84 с.

14. Global tuberculosis report 2012 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2012. – P. 41-51.

15. Schluger N. W. Tuberculosis drug resistance in Europe: sunny days, but clouds on the horizon // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 825-827.

16. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors // Bulletin of the World Health Organization. – 2013. – Vol. 91, № 1. – P. 36-45.

17. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A. et al. Alarming levels of drug-resistant tuberculosis in Belarus: results of a survey in Minsk // Eur. Respir. J. – 2012. Vol. 39. – P. 1425-1431.

18. Tuberculosis surveillance in Europe 2008, European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Скрыгина Елена Михайловна

Республиканский научно-практический центр

пульмонологии и фтизиатрии,

доктор медицинских наук,

заместитель директора по научной работе.

220053, г. Минск, Беларусь, Долгиновский тракт, д. 157.

Тел./факс: 289-83-56, 289-89-50.

E-mail: niipulm@users.med.by

Поступила 10.01.2013

НОВИНКА

Урсодезоксихолевая кислота, 300 мг

Холудексан

ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

300 мг

- **Комплексная защита печени:**

- Антихолестатическая
- Антифибротическая
- Гепатопротективная

- **Оптимальная дозировка**



WORLD MEDICINE

Health is a treasure we share

реклама

Представительство World Medicine (Великобритания):
Московская область, г.Химки, ул. Спартаковская дом 5, стр.7, офис 8
Тел.: 8(495) 580-04-60
www.worldmedicine.co.uk

на правах рекламы

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ ОСТРОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С. А. БЕЛОВ, К. В. СТЕГНИЙ, А. А. ГРИГОРЮК, А. С. ШАПОВАЛОВ

CLINICAL FEATURES IN ACUTE SURGICAL ABDOMINAL DISEASE IN PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

S. A. BELOV, K. V. STEGNIY, A. A. GRIGORYUK, A. S. SHAPOVALOV

Приморский краевой противотуберкулезный диспансер, г. Владивосток

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с острой неспецифической патологией органов брюшной полости Приморского краевого противотуберкулезного диспансера с 2005 по 2012 г. Клинические, лабораторные и лучевые методы диагностики оказались малоинформативными и требовали от хирурга проведения инвазивных способов исследования. Больные были распределены на четыре группы, которым для диагностики острой абдоминальной патологии осуществляли лапаротомию, лапароцентез, лапароскопию, лапаролифт. Оптимальным и информативным из инвазивных методов диагностики больных туберкулезом с нестабильной гемодинамикой и дыхательной недостаточностью оказалась безгазовая лапароскопия.

Ключевые слова: туберкулез легких, urgentная хирургия.

The 2005 to 2012 case histories of patients with acute nonspecific abdominal diseases from the Primorye Territorial Tuberculosis Dispensary were retrospectively analyzed. Clinical, laboratory, and radiological diagnostic studies were of no informative value and required that a surgeon should make invasive studies. The patients were divided into 4 groups who underwent laparotomy, laparocentesis, laparoscopy, and laparolift for the diagnosis of acute abdominal diseases. Among the invasive diagnostic techniques, gas-free laparoscopy proved to be optimal and informative in patients with unstable hemodynamics and respiratory failure.

Key words: pulmonary tuberculosis, urgent surgery.

Несмотря на стремительный прогресс современной хирургии, неотложная хирургическая помощь при патологии органов живота у больных туберкулезом остается исключительно трудной. Более того, констатируется высокий процент послеоперационной летальности среди пациентов с острыми хирургическими заболеваниями [1, 4, 6, 7, 8, 11]. Главными причинами летальности при «остром животе» являются запоздавшая диагностика из-за разнообразия клинических проявлений туберкулеза и его осложнений, использование обезболивающих и седативных средств, антибиотиков, кортикостероидных гормонов, которые маскируют или изменяют симптоматику [1, 2, 7, 9]. Данные лабораторных исследований обычно малоинформативны, и их интерпретация затруднена, потому что выявляемые изменения могут быть следствием как деструктивного туберкулеза, так и хирургической патологии брюшной полости [5, 10].

Цель исследования – изучить особенности проявления острых неспецифических абдоминальных заболеваний у больных деструктивным туберкулезом легких, сравнить инвазивные методы их диагностики.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с острой неспецифической па-

тологией органов брюшной полости Приморского краевого противотуберкулезного диспансера с 2005 по 2012 г. К основным неотложным хирургическим заболеваниям были отнесены наиболее часто встречающиеся нозологические формы: острый аппендицит; острый панкреатит; острый холецистит; перфорация желудочно-дуоденальной язвы; острая кишечная непроходимость; ущемленная грыжа.

С 2005 по 2012 г. в Приморском краевом противотуберкулезном диспансере в хирургическом лечении нуждались 162 пациента, что составило 1,0% от всех пролеченных больных туберкулезом. Среди этих пациентов преобладали лица трудоспособного возраста, средний возраст $37,6 \pm 6,4$ года. Мужчин было 119, женщин – 43. У всех больных на момент госпитализации имелся деструктивный туберкулез легких, симптомы интоксикации с выраженными изменениями крови. По клиническим формам имелись следующее распределение: инфильтративная – 80 (49,4%) больных, второе место по частоте занимала фиброзно-кавернозная – 57 (35,2%), диссеминированная – 20 (12,3%) и генерализованная – 5 (3,1%) больных. У 4 больных генерализованный туберкулез сочетался с ВИЧ-инфекцией. Являлись бактериовыделителями 147 (90,7%) пациентов, из них у 33,6% больных возбудитель был лекарственно-устойчивым.

У 62 (42%) пациентов имелись хронический гепатит и/или алкоголизм, а у 94 (58%) – дефицит массы тела различной степени. Общее состояние больных было средней и тяжелой степени тяжести. Ведущими жалобами являлись общее недомогание, слабость, кашель с мокротой, нехватка воздуха, диспепсия. Боли в животе неинтенсивного характера, без четкой локализации, с длительными периодами (до 12-18 ч) затихания отмечали 56 (34,6%) больных. При объективном обследовании выявлены субфебрильная температура у 36 (22,2%) пациентов, умеренная тахикардия до 90-100 ударов в минуту – у 114 (70,4%), гипотония – у 49 (30,3%), одышка – у 78 (48,1%). Живот в акте дыхания участвовал, явных изменений его формы не было. При пальпации лишь у 5% обнаружены напряжение передней брюшной стенки и ригидность мышц, у остальных живот был мягкий, доступный пальпации во всех отделах. У больных с абдоминальными болями положительные симптомы раздражения брюшины наблюдали в 12% случаев, а в 20% – они были сомнительными.

Хорошо известно, что для больных деструктивным туберкулезом легких характерна недостаточность функции многих органов и систем, поэтому при экстренных операциях необходимо это учитывать. Для преодоления трудностей диагностики абдоминальной патологии использовали инструментальные методы обследования, отличающиеся по степени своей информативности, безопасности и возможности применения.

Результаты и обсуждение

Диагностическая лапаротомия выполнена 10 пациентам, из них 3 умерли в послеоперационном периоде от прогрессирования туберкулеза и дыхательной недостаточности.

К преимуществам лапароцентеза следует отнести доступность, быстроту, простоту выполнения и возможность использования у больных с нестабильной гемодинамикой. Проведен лапароцентез у 8 больных, из них у 4 (50%) результат остался сомнительным, что потребовало проведе-

ния лапароскопии. Недостатками лапароцентеза являются отсутствие визуализации абдоминального пространства, а также осложнения, связанные с повреждением внутренних органов и их кровотечением.

В отношении диагностической лапароскопии подавляющее большинство хирургов поддерживают мнение, что этот метод диагностики наиболее безопасен, эффективен и информативен. К недостаткам лапароскопии относят отрицательное воздействие напряженного пневмоперитонеума с изменением центральной гемодинамики и функции внешнего дыхания у больных с низким резервом компенсаторных механизмов, эта проблема особо актуальна у больных с заболеваниями органов дыхания [3], а также необходимость соблюдения определенных условий выполнения лапароскопии (наркоз, операционная, слежение за утечкой газа, соответствующий интубационный аппарат и оборудование). Лапароскопия проведена 37 больным, из них у 26 – в послеоперационном периоде усилилась дыхательная недостаточность, у 4 – в позднем послеоперационном периоде наступила смерть от прогрессирования туберкулеза легких и нарастания дыхательной недостаточности.

С 2009 г. проведены 43 диагностические безгазовые лапароскопии лапаролифтом собственной конструкции (патент № 2475196 от 08.11.2011 г.). Осложнений, связанных с ее выполнением, не отмечено. Преимуществами выполнения безгазовой лапароскопии являются: возможность ее применения у больных с нестабильной гемодинамикой и дыхательной недостаточностью, у пациентов пожилого и старческого возраста, простота и быстрота выполнения. К недостаткам относятся трудности визуализации органов, расположенных в глубине брюшной полости, боковых каналов, затрудненная адекватная экспозиция у тучных больных, ограничение возможности выполнения лечебных манипуляций [7].

Сравнительная характеристика используемых инвазивных способов для диагностики острой абдоминальной патологии представлена в табл.

Таблица

Инвазивная диагностика острой абдоминальной патологии за 2005-2012 гг.

Метод	Степень дыхательной недостаточности			Вид анестезии	Визуализация органов брюшной полости	Время манипуляции, мин	Койко-день в хирургическом отделении
	I	II	III				
Лапаротомия (n = 10)	2	3	5	наркоз	+	68,7 ± 15,2	24,1 ± 6,2
Лапароскопия (n = 37)	27	10	-	наркоз	+	59,2 ± 12,4	9,7 ± 3,1
Лапаролифт (n = 43)	-	3	40	местная	+	14,6 ± 2,6	7,8 ± 1,5
Лапароцентез (n = 8)	-	6	2	местная	-	7,1 ± 3,5	6,4 ± 2,3

Безгазовая лапароскопия позволила с минимальной травматичностью провести диагностику острых абдоминальных состояний у больных деструктивным туберкулезом легких и со II-III степенью дыхательной недостаточности. При этом визуализация органов брюшной полости была достаточной для исключения или подтверждения ургентной патологии. Время манипуляции 15-20 мин, койко-день в хирургическом отделении в среднем составлял 8 дней, смертельных исходов не было.

Выводы

Разнообразие параспецифических реакций организма на туберкулезную инфекцию маскирует или извращает клиническую картину острой абдоминальной патологии брюшной полости.

Оптимальным из инвазивных методов диагностики у больных туберкулезом с нестабильной гемодинамикой и дыхательной недостаточностью является безгазовая лапароскопия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батыров Ф. А., Корнилова З. Х., Скопин М. С. и др. Особенности клинической картины и диагностики осложненных форм туберкулеза органов брюшной полости // Пробл. туб. – 2008. – № 9. – С. 32-40.
2. Батыров Ф. А., Скопин М. С., Матросов М. В. Коррекция метаболических нарушений у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями // Рос. мед. ж. – 2009. – № 1. – С. 56-56.
3. Винник Ю. С., Чердашев Д. В., Миллер С. В. и др. Применение лапаролифта для выполнения эндоскопических операций у больных панкреонекрозом с высоким операционным риском // Эндоскоп. хирургия. – 2006. – № 2. – С. 27-28.
4. Ермаков А. А. Диагностическая лапароскопия в лечении больных с экстренной абдоминальной патологией // Эндоскоп. хирургия. – 2005. – № 1. – С. 49.
5. Кибрик Б. С., Челнокова О. Г. Некоторые особенности лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у больных с остропрогрессирующими деструктивными формами туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2003. – № 8. – С. 3-5.
6. Сорока А. К., Семенцов В. К. Опыт выполнения неотложных лапароскопических операций // Тихоокеан. мед. ж. – 2004. – Т. 1, № 15. – С. 96.
7. Устинов О. Г., Захматов Ю. М. Критерии оценки эндоскопических доступов // Эндоскоп. хирургия. – 2003. – № 1. – С. 39.
8. Хаджибаев А. М., Атаджанов Ш. К., Арипов У. Р. и др. Роль лапароскопии в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний и травм органов брюшной полости // Вестн. хир. – 2006. – Т. 165, № 3. – С. 58-60.
9. Шилова М. В., Глумная Т., Фролова Н. Смертность населения от туберкулеза // Врач. – 2009. – № 2. – С. 2-5.
10. Шкурупий В. А., Надеев А. П., Карпов М. А. Исследование деструктивных и репаративных процессов в печени при хроническом гранулематозе смешанной (силикотической и туберкулезной) этиологии в эксперименте // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 622-626.
11. Stefanidis D., Richardson W. S., Chang L. et al. The role of diagnostic laparoscopy for acute abdominal conditions: an evidence-based review // Surg. Endosc. – 2009. – № 23. – Р. 16-23.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Белов Сергей Анатольевич

*Приморский краевой противотуберкулезный диспансер,
врач-хирург торакального отделения.
690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2.
Тел./факс: 8 (4232) 33-40-72.
E-mail: sur_belove@mail.ru*

Поступила 15.01.2013

СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

А. И. СИВЦЕВА, А. В. СТРУТЫНСКИЙ, Ф. А. ПЛАТОНОВ, Т. С. НЕУСТРОЕВА, М. А. ИВАНОВА

THE CURRENT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SITUATION IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

A. I. SIVTSEVA, A. V. STRUTYNSKY, F. A. PLATONOV, T. S. NEUSTROEVA, M. A. IVANOVA

НИИ здоровья СВФУ им. М. К. Аммосова, г. Якутск

Провели анализ показателей распространенности болезней органов дыхания (БОД) в Республике Саха (Якутия). В результате одномоментного клинко-инструментального обследования 2 856 жителей г. Якутска и с. Чурапча доля хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в городе составила 14,1%, в селе – 20,5%. Одной из главных причин этого является значительная распространенность табакокурения среди городских и особенно сельских жителей Якутии. Заболеваемость ХОБЛ среди лиц мужского пола старше 60 лет выше, чем среди женщин, почти в 2 раза в сельской местности, а в городе соотношение мужчин и женщин оказались примерно равным. По нашим данным, частота простудных заболеваний составила в городе 54,5%, в селе – 43,9%, что также объясняется суровыми климатическими условиями и является одним из факторов риска развития ХОБЛ.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, ХОБЛ, хронический обструктивный бронхит, хронический необструктивный бронхит.

The prevalence of respiratory diseases was analyzed in the Republic of Sakha (Yakutia). A cross-sectional clinical and instrumental study of 2856 dwellers from the town of Yakutsk and the village of Churapcha showed that the proportion of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) was 14.1 and 20.5% in the town and in the village, respectively. One of its chief causes is a considerable spread of tobacco smoking among the urban and rural dwellers of Yakutia. The incidence of COPD among the males aged over 60 years was higher than that in the women; that was almost 2-fold in the rural area; and the male-to-female ratio was nearly equal in the urban area. According to our data, the urban and rural rates of catarrhal diseases were 54.5 and 43.9%, respectively; which was also due to severe climatic conditions and one of the risk factors for COPD.

Key words: respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary diseases, chronic obstructive bronchitis, chronic non-obstructive bronchitis.

По данным Всемирной организации здравоохранения, показатель смертности при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в Российской Федерации составляет 16,2 на 100 тыс. населения, что сравнимо с большинством европейских стран: в Германии 12,5, в Италии 13,7, Великобритании 23,4 на 100 тыс. населения [6].

Крупномасштабное международное исследование PLATINO, проведенное в 5 латиноамериканских странах, продемонстрировало распространенность ХОБЛ от 7,8% (среди мужчин – 11%, среди женщин – 5,6%) в Мексике и до 19,7% (среди мужчин – 27,1%, среди женщин – 14,5%) в Уругвае [1].

ХОБЛ в России занимает первое место (55%) в структуре болезней органов дыхания (БОД), существенно опережая бронхиальную астму (БА) (19%) и пневмонию (14%). По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2003 г. всего по стране зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ. По данным последних эпидемиологических исследований, число больных ХОБЛ в России превышает 11 млн человек [5].

Среди неорганизованного населения в Рязанской области обструктивные нарушения внешнего дыхания выявлены у 14% обследованных [5]. В Иркутской области распространенность ХОБЛ среди сельского населения составила 6,6% (среди

мужчин – 14,6%, среди женщин – 1,8%), а доля страдающих ХОБЛ среди городского населения оказалась значительно меньше и составила 3,1% от обследованных (среди мужчин – 4,7% и среди женщин – 1,6%) [2]. В промышленном городе Свердловской области распространенность ХОБЛ составила 14,49% всех обследованных (среди мужчин – 18,72% и среди женщин – 11,21%) [1].

Учитывая важность изучения проблемы ХОБЛ, целесообразно проведение исследований, учитывающих климато-географические и демографические особенности регионов, в частности особенности условий в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование среди случайных независимых выборок у 1 418 человек старше 18 лет, проживающих в г. Якутске, и 1 438 человек – в Чурапчинском улусе республики (село Чурапча).

Анкетирование осуществляли во время поквартирных обходов с помощью стандартизованных вопросников для выявления респираторных симптомов (ECSC, 1987), а также оценочного теста по ХОБЛ [CAT (COPD Assessment Test)]. Протокол анкеты включал традиционные вопросы,

касающиеся паспортных данных обследуемого, его профессии, социального статуса, перенесенных заболеваний, занятий спортом, вредных привычек, а также наличия основных респираторных симптомов (кашля, мокроты, затруднения дыхания, одышки, удушья, аллергии и др.).

Проводили также клиническое обследование всех пациентов, во время которого уточняли данные, полученные при анкетировании обследуемых, и выполняли традиционное физикальное исследование. При этом особое внимание уделяли выявлению объективных признаков поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, в том числе эмфиземы легких, сухих и влажных хрипов в легких, набухания вен шеи, отеков, расширения абсолютной тупости сердца, усиленного и разлитого сердечного толчка, гепатомегалии, шума трикуспидальной недостаточности, асцита и др. Кроме того, у всех обследуемых независимо от наличия или отсутствия респираторных симптомов оценивали основные показатели ФВД (ОФВ₁ и индекс Тиффно) с помощью отечественного портативного цифрового спирометра «Минитест» (в сельской местности) или спирографа Spirovit AT Shiller, Германия (у городских жителей). Для сравнительного анализа произведен расчет стандартизованных показателей по возрасту (прямой метод) распространенности ХОБЛ. За стандарт принята возрастная структура населения республики по данным переписи населения 2010 г.

По результатам скринингового клинико-инструментального исследования всех пациентов разделили на 4 стратификационные группы:

- больные хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ);
- больные ХОБЛ I-IV стадии по классификации GOLD (2003 г.), в том числе пациенты с клиническими признаками хронического легочного сердца;
- больные БА;
- пациенты без достоверных клинических признаков БОД.

Диагноз ХОБЛ ставили по общепринятым критериям [5] на основании типичной клинической картины заболевания (длительный кашель с отделением мокроты, интермиттирующая лихорадка, постепенно нарастающая одышка со снижением толерантности к физическим нагрузкам, сохраняющаяся вне обострений заболевания, характерная аускультативная картина в легких), анамнестических данных (повторные типичные обострения заболевания), рентгенологической картины (наличие обструктивной эмфиземы легких, пневмосклероза, изменений легочного рисунка и др.), а также результатов исследования функции внешнего дыхания (обструктивный или смешанный тип ДН с прогрессирующим снижением ОФВ₁).

Основные критерии включения больных в исследование:

- Наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ХОБЛ (хронический кашель, отделение мокроты, прогрессирующая одышка).

- ОФВ₁/ФЖЕЛ меньше 70% от должных величин.

- Информированное согласие пациента.

Тяжесть течения заболевания оценивали по классификации GOLD пересмотра 2003 г.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Признаки выраженного бронхоспазма и частые приступы удушья у больного с сопутствующей БА.

- Выявление острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии.

- Наличие сопутствующей ишемической болезни сердца менее 3 мес. после перенесенного острого инфаркта (или операции на КА).

- Наличие сопутствующей умеренной или тяжелой артериальной гипертензии.

- Мозговой инсульт, перенесенный менее 6 мес. назад.

- Сопутствующее органическое поражение клапанов.

- Наличие врожденных заболеваний сердца.

- Наличие миокардита, перикардита или кардиомиопатий.

Клинико-инструментальное обследование больных ХОБЛ проводили в период относительной ремиссии ХОБЛ и отсутствия признаков обострения воспалительного процесса в легких и бронхах.

Статистическую обработку материалов выполняли с использованием статистического пакета SPSS Statistics 17.0 (SPSSInc.).

Результаты и обсуждение

Согласно официальным статистическим данным [4], показатели заболеваемости ХОБЛ в Якутии выше, чем общероссийские показатели, что в первую очередь объясняется суровыми климатическими условиями и высоким уровнем табакокурения. Показатели распространенности БОД в Республике Саха (Якутия) за 2000 г. составили 340,3 на 1 000 населения, за 2010 г. – 442,2 на 1 000 населения, что в целом выше, чем показатели по Российской Федерации (рис.).

В целом уровень смертности населения от БОД на территории Дальневосточного федерального округа составляет 70,0 на 100 тыс. населения (по РФ – 60,4). При этом уровень смертности от БОД на территории Чукотского автономного округа достигает до 225,6 на 100 тыс. населения. В Республике Саха (Якутия) показатели смертности стоят на 5-м месте после сердечно-сосудистых заболеваний, несчастных случаев, новообразований и болезней органов пищеварения (табл. 1, 2) [3].

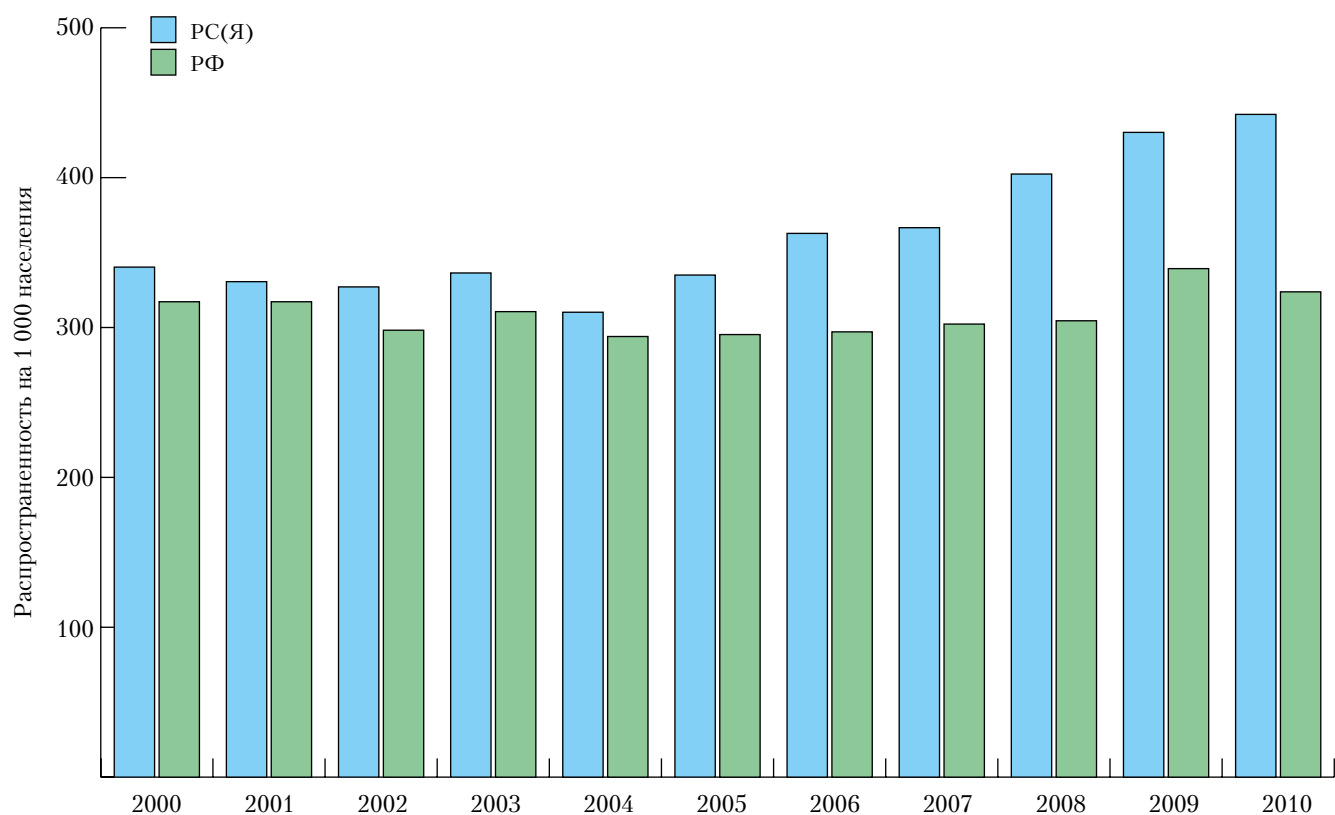


Рис. Показатели распространенности БОД с 2000 по 2010 г.

Таблица 1

Показатели смертности населения Республики Саха (Якутия) за 2000-2004 гг. (абс. и %)

Показатели	2000 г.		2001 г.		2002 г.		2003 г.		2004 г.	
Всего умерших от всех причин	9 325		9 718		9 700		9 660		9 692	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни органов кровообращения	3 664	39,29	4 100	42,19	4 022	41,46	3 931	40,69	4 036	41,64
Несчастные случаи, в том числе травмы и отравления	2 341	25,1	–	–	2 392	24,7	–	–	–	–
Новообразования	1 273	13,65	1 204	12,39	1 237	12,75	1 250	12,94	1 217	12,56
Болезни органов пищеварения	440	4,72	412	4,24	453	4,67	425	4,40	450	4,64
Болезни органов дыхания	416	4,46	336	3,46	330	3,40	371	3,84	333	3,44

Таблица 2

Показатели смертности населения Республики Саха (Якутия) за 2005-2009 гг. (абс. и %)

Показатели	2005 г.		2006 г.		2007 г.		2008 г.		2009 г.	
Всего умерших от всех причин	9 696		9 245		9 179		9 579		9 353	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни органов кровообращения	4 436	45,7	4 142	44,0	4 240	46,0	4 554	47,5	4 332	46,3
Несчастные случаи, в том числе травмы и отравления	2 186	22,5	2 055	22,2	1 941	21,1	1 975	20,6	1 870	20,0
Новообразования	1 200	12,3	1 212	13,0	1 245	13,0	1 206	12,5	1 261	13,4
Болезни органов пищеварения	440	4,5	441	4,7	415	4,5	456	4,7	509	5,4
Болезни органов дыхания	346	3,5	289	3,1	252	2,7	326	3,4	299	3,1

В результате проведения исследований показана высокая распространенность ХОБЛ среди населения Республики Саха (Якутия). По данным Росстата Республики Саха (Якутия), показатели заболеваемости БОД выше, чем показатели по Российской Федерации за 2000-2010 гг., что, по-видимому, связано с суровыми климато-географическими условиями Северного края (рис.).

Для сравнительного анализа провели стандартизацию показателей распространенности факторов риска по возрастным группам между жителями г. Якутска и с. Чурапча (табл. 3.). Стандартизованный показатель по с. Чурапча составил 5,01 ($< 0,0005$), по городу Якутску – 3,32 ($< 0,0005$).

По данным исследования, БОД наблюдались чаще в сельской местности. Так, доля ХОБЛ среди городского населения составила 14,1%, среди сельского – 20,5%. Достоверно более часто ХОБЛ выявляли у лиц мужского пола в сельской местности (12,2%), чем у женщин (8,4%), тогда как среди городских жителей, по данным нашего исследования, ХОБЛ страдали примерно равное число мужчин и женщин: мужчин – 6,5%, женщин – 7,6%, что объясняется большой распространенностью курения. ХНБ в городе составил 6,5%, в селе – 11,9%, больные БА в городе – 2,1%, в селе – 2,5% случаев.

Большое значение имеет изучение закономерностей распространения табакокурения внутри популяции, то есть ее зависимость от различных демографических и социальных характеристик. Достоверно установлено уменьшение доли курящих с увеличением возраста. Это уменьше-

ние проявляется, как правило, в группе лиц старше 40 лет, сначала незначительно. В группе лиц старше 60 лет эта динамика приобретает более выраженный характер. Установлена связь табакокурения с другими социальными характеристиками. Отмечено, что к курению предрасполагают низкий жизненный уровень, социальная неустроенность, безработица, одиночество, образование.

Также имеет значение принадлежность к мужскому полу. При этом заболеваемость ХОБЛ среди лиц мужского пола старше 60 лет выше в селе 20,8%, чем у мужчин в городе – 14,0%.

Определенное влияние на заболеваемость ХОБЛ оказывает частота простудных заболеваний. По нашим данным, простудные заболевания отмечались у 54,5% жителей города, у 43,9% жителей села. Значительная частота простудных заболеваний у проживающих в Республике Саха (Якутия) объясняется суровыми климатическими условиями и является одним из факторов риска развития ХОБЛ.

Согласно нашим данным, среди жителей центральной зоны Республики Саха (Якутия) наиболее распространенными факторами риска развития ХОБЛ являются: проживание в селе, мужской пол, возраст старше 60 лет, курение, работа животноводом и холодовой фактор.

Для анализа взаимосвязи между факторами риска проведен логистический регрессионный анализ (бинарная регрессия) с использованием метода пошагового включения и исключения предикторов (табл. 4.). За зависимую переменную

Таблица 3

Стандартизованный показатель распространенности ХОБЛ среди жителей г. Якутска и с. Чурапча

Место жительства	Респонденты	Больные ХОБЛ		Стандартный показатель
		абс.	%	
с. Чурапча	1 438	296	20,5	5,01 ($< 0,0005$)
г. Якутск	1 418	200	14,1	3,32 ($< 0,0005$)

Таблица 4

Модель логистической регрессии при оценке взаимосвязи факторов риска и заболеваемости ХОБЛ

Предикторы	B	SE	χ^2 Вальда	p	ОШ (95%-ный ДИ)
Проживание в селе	0,704	0,129	29,758	0,00	1,58 (1,29-1,92)
Возраст старше 60 лет	1,700	0,091	352,263	0,00	0,53 (0,46-0,62)
Курение	1,307	0,125	109,385	0,00	4,55 (3,70-5,59)
Частые ОРЗ	0,795	0,120	38,495	0,00	2,27 (1,86-2,76)

Примечание: В – коэффициент регрессии B, SE – стандартная ошибка, χ^2 Вальда – хи-квадрат Вальда, p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении городских и сельских жителей, ОШ – отношение шансов.

принимали поочередно один из четырех факторов риска: проживание в селе, возраст старше 60 лет, курение, холодовой фактор (градации 0 – нет, 1 – есть). По нашим данным, риск заболеть ХОБЛ при проживании в сельской местности составляет 1,58. Риск заболеть ХОБЛ в возрасте старше 60 лет – 0,53. У курящих риск заболеть ХОБЛ в 4,5 раза выше. Холодовой фактор также сыграл большую роль – риск составил 2,27.

Выводы

1. Показатели распространенности БОД в Республике Саха (Якутия) выше, чем в целом по Российской Федерации.
2. В Республике Саха (Якутия) показатели смертности по БОД стоят на 5-м месте после болезней системы кровообращения, несчастных случаев, новообразований и болезней органов пищеварения.
3. Риск развития ХОБЛ при действии холодового фактора составляет 2,27.
4. Риск заболеть ХОБЛ у курящих жителей Республики Саха (Якутия) в 4,5 раза выше, чем у некурящих.
5. При определении риска развития ХОБЛ следует учитывать место проживания: у жителей села риск заболеть ХОБЛ в 1,58 раза выше по сравнению с городскими жителями.
6. Вероятность развития ХОБЛ зависит от возраста: у лиц старше 60 лет риск заболевания составляет 0,53.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко Л. В. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких и эффективность программы легочной реабилитации в промышленном городе Свердловской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2010.
2. Краснова Ю. Н., Дзизинский А. А., Гримайлова Е. В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 98-102.
3. Луценко М. Т., Целуйко С. С., Самсонов В. П. и др. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-Востока СССР. – Благовещенск, 1990.
4. Статистический сборник № 156/ 292. Федеральная служба гос. статистики. Территориальный орган федеральной службы гос. статистики по Республике Саха (Якутия). – Якутск, 2012.
5. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
6. Dr David M. Mannino, A Sonia Buist. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // Lancet, 2007. – P. 765-773.
7. Pauwels R. A., Buist S. A., Calverley P. M. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WNO Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 163, № 5. – P. 1256-1276.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Сивцева Анна Инокентьевна
НИИ здоровья СВФУ им. М. К. Аммосова,
доктор медицинских наук, руководитель группы
исследования болезней органов дыхания.
677000, г. Якутск, Сергеляхское ш., 4 км, 2С.
Тел./факс: (84112) 353275.
E-mail: sannai@inbox.ru

Поступила 22.11.2013

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Т. Ш. АБИЛДАЕВ, Г. С. БЕКЕМБАЕВА, Л. З. КАСТЫКПАЕВА

MAJOR RISK FACTORS OF THE DISEASE IN THE FOCI OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

T. SH. ABILDAEV, G. S. BEKEMBAEVA, L. Z. KASTYKPAEVA

Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан, г. Алматы

В статье проведен анализ факторов заражения детей и подростков из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Анализ изучения данных источников заболевания, прерывавших лечение и контактировавших в очаге с детьми и подростками, показал, что в основном это были мужчины, злоупотреблявшие алкоголем, безработные, во время лечения в интенсивной фазе нарушавшие больничный режим, самовольно уходившие домой, 16,0% из них ранее были судимы. У контактных детей и подростков из группы больных, прерывавших лечение, достоверно чаще констатирована гиперергическая реакция на туберкулин (10,8%), чем у контактных с больными без перерывов в лечении (3,4%) ($p \leq 0,05$). В группе, где больные прерывали лечение, заболели 2 ребенка и 3 подростка (15,0%). В группе, где больные регулярно принимали лечение, заболел один (3,0%) подросток ($p \leq 0,05$).

Ключевые слова: фактор, риск, туберкулез, очаг, лекарственная устойчивость, дети, подростки, инфицированность, приверженность, лечение.

The paper analyzes contamination factors in children and adolescents from the foci of multidrug-resistant tuberculosis. The analysis of a study of these disease sources, the people who discontinued treatment and contacted with the children and adolescents in the foci demonstrated that these were mainly male alcoholics, as well as unemployed, intensive-phase therapy non-compliant inpatients, patients who went home without permission; 16% of them had convictions. The contacted children and adolescents from a group of patients who discontinued treatment were significantly more frequently stated to have a hyperergic response to tuberculin (10.8%) than those who continued treatment (3.4%) ($p \leq 0.05$). Two children and 3 adolescents (15%) fell ill in the treatment discontinuation group. One (3.0%) adolescent did in the treatment continuation group ($p \leq 0.05$).

Key words: factor, risk, tuberculosis, focus, drug resistance, children, adolescents, contamination, compliance, treatment.

В настоящее время туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя выявляется во многих странах мира, поражая социально уязвимые слои населения [6]. Особое значение имеют профилактические мероприятия, проводимые в очагах туберкулезной инфекции [1, 5]. Ранее выполненные исследования выявили недостатки, связанные с несвоевременным обнаружением контакта с больным туберкулезом, нарушением и несоблюдением санитарно-противоэпидемических мероприятий, а также их недостаточную эффективность в связи с бесконтрольным проведением [2, 7, 9, 11].

Приверженность к лечению самих больных, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, а также полноценное и своевременное проведение профилактических мероприятий контактными детям и подросткам важны для своевременной диагностики и профилактики детского туберкулеза [3, 4, 8, 10]. Актуальность изучения методов повышения приверженности к непрерывному контролируемому лечению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) и контактных детей и подростков из этих очагов на современном этапе борьбы с туберкулезом несомненна.

Цель исследования – определить факторы риска в очагах туберкулезной инфекции, способствующие инфицированию и заболеванию детей и подростков.

Материалы и методы

В целях определения факторов риска заболевания детей и подростков из очагов МЛУ ТБ провели анализ приверженности к лечению источника заболевания МЛУ ТБ, для чего разработали анкету для учета данных детей, подростков и их родителей.

Анкета содержала сведения о больном туберкулезом: возраст и пол, жилищно-бытовые условия, состав семьи, социальное состояние семьи, наличие сопутствующих заболеваний, длительность наблюдения в диспансере, сведения о сроках изоляции, регулярность приема препаратов и т. д.

В анкете на детей и подростков из контакта содержался медицинский анамнез: длительность контакта с больным туберкулезом, своевременность взятия на учет по контакту, организованность детей и подростков, данные туберкулинодиагностики до и после взятия на учет по контак-

ту, наличие рубчика БЦЖ, наличие фоновых заболеваний, данные обследования (общий анализ крови и мочи, рентгенография грудной клетки), наличие симптомов интоксикации, аускультативные данные, сроки назначения химиопрофилактики и контроль за проведением химиопрофилактики, всего 30 факторов.

Анкета утверждена на этической комиссии Национального центра проблем туберкулеза Республики Казахстан.

Заполнены и проанализированы 50 анкет на детей и 50 анкет на подростков, 68 источников МЛУ ТБ.

Результаты и обсуждение

На основании анализа данных анкет условно разделили детей и подростков из очага МЛУ ТБ на 2 группы. Первую группу составили 15 детей и 20 подростков, находившихся в контакте с источником инфекции, имевшим перерывы в лечении (33 больных), вторую группу – 35 детей и 30 подростков из очага, где больные регулярно получали лечение препаратами второго ряда (ПВР) на этапах интенсивной и поддерживающей фаз (35 больных). Предварительный анализ показал, что в первой группе девочек было 65%, а мальчиков – 35%, а во второй группе преобладали мальчики – 60%, а девочек было 40%.

Из анкет установлено, что в первой группе среди источников МЛУ ТБ, контактирующих с обследуемыми детьми и подростками, в основном были больные мужского пола (20; 61,0%), а во второй группе – женского пола (22; 58,0%).

Различались данные группы по уровню образования источника заболевания. Так, в первой группе в основном больные имели среднее образование – 21 (64%), среднее специальное – 4 (12,0%), и высшее образование было у 8 (24,0%) больных. Во второй группе уровень образования оказался несколько выше: среднее специальное образование имели 18 (51,0%) больных, высшее образование – 15 (43,0%) и лишь 2 (6,0%) – среднее.

Только половина больных первой группы до заболевания имели работу, а во второй группе работающих было несколько больше (27-78%).

В первой группе вредные привычки имели 78,0% источников, а во второй группе – лишь 35,0% больных. Находились ранее в местах лишения свободы 16,0% больных первой группы, во второй группе таковых не было.

В обеих группах у источников заболевания из клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез – 79,0 и 86,0% соответственно, реже встречались такие клинические формы туберкулеза, как диссеминированный туберкулез – у 3,0 и 2,8% соответственно, туберкулезный плеврит – у 9,0 и 8,6% больных обеих групп, казеозная пневмония диагностирована в 6,0% случаев у боль-

ных первой группы, фиброзно-кавернозный туберкулез – у 3,0 и 2,6% соответственно.

Переносимость препаратов второго ряда у больных существенно различалась. Так, в первой группе побочные явления наблюдались у 76,0% больных, а во второй группе – у 35,0%. В основном непереносимость проявлялась в виде тошноты, общего дискомфорта, болей в эпигастральной области. По этой причине 5 (15,2%) и по другим причинам 6 (18,2%) больных первой группы прервали лечение на этапе интенсивной фазы, а 3 (9,0%) – по различным причинам самостоятельно прекратили на поддерживающей фазе. В основном это были лица, ведущие асоциальный образ жизни, имеющие неблагоприятные жилищные условия и др.

Причинами досрочного прерывания лечения, по нашему мнению, являются длительность лечения и наступающее после применения противотуберкулезных препаратов у большинства пациентов улучшение общего самочувствия, которое рассматривается некоторыми больными как сигнал к прекращению приема противотуберкулезных препаратов и ненужности госпитализации.

По данным анкеты, негативно относятся к пребыванию в стационаре 54,0% больных. Вместе с тем ряд пациентов отмечают положительные стороны длительного стационарного лечения. Так, 24,0% больных рассматривают пребывание в стационаре как возможность отдохнуть, не выходить на работу, т. е. относятся к госпитализации положительно.

Негативация мокроты по методу бактериоскопии наступила у всех больных второй группы на 1-2-м мес. лечения, а у 3 (9,0%) больных первой группы – лишь через 6 мес. лечения.

Анализ изучения приверженности к лечению источников заболевания показал, что прерывают лечение в основном мужчины, безработные, имевшие вредные привычки в виде злоупотребления алкоголем. Во время лечения в интенсивной фазе они нарушали больничный режим, самостоятельно уходя домой, подвергая тем самым риску заражения своих родственников.

По социальному статусу в первой группе преобладали малоимущие семьи – 41,2% случаев, 37,2% контактных детей и подростков были из семей мигрирующего населения. Во второй группе в 64,4% случаев дети и подростки имели нормальные социальные условия, а в 17,8 % случаях семьи были малоимущими.

При изучении видов контакта у наблюдаемых выяснили, что большинство детей и подростков первой и второй групп имели тесный семейный контакт (85,8 и 81,4% соответственно). В основном отмечен контакт с больными туберкулезом давностью 2-3 года.

При анализе лабораторных данных в гемограмме обнаружены изменения в виде снижения уровня гемоглобина (гипохромная анемия) у 66,9%

детей и подростков первой группы и у 36,6% контактирующих с больными туберкулезом группы, у 3,5 и 5,0% пациентов из контакта с больными туберкулезом выявлено снижение числа лимфоцитов (лимфопения), у остальных детей и подростков отмечено их нормальное содержание.

На момент выявления очага туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ в первой группе инфицирования установлено у 40,0% контактных детей и подростков, после дообследования – у 56%. Во второй группе после выявления источника инфекции число инфицированных составило 35,5%, после дообследования – 45,7% детей и подростков из данной группы наблюдения. Эти данные свидетельствуют о том, что при проведении диагностических мероприятий в очаге туберкулезной инфекции в ряде случаев допускаются погрешности. Достоверности по уровню инфицированности между группами не выявлено ($p \geq 0,05$). Однако следует отметить, что у детей и подростков из очага инфекции первой группы достоверно чаще отмечали гиперергическую реакцию на туберкулин (10,8%), чем во второй группе (3,4%) ($p \leq 0,05$).

Контролируемое химиопрофилактическое лечение получили 99,2 и 98,7% инфицированных детей и подростков первой и второй групп соответственно. После проведения превентивной химиотерапии у 60,0% детей второй группы отмечали снижение туберкулиновой чувствительности, тогда как у детей первой группы – нарастание туберкулиновой чувствительности в 25,0% случаев, в 15,0% случаев выявили снижение туберкулиновой чувствительности, в 60,0% она осталась на прежнем уровне.

Отсутствие приверженности к лечению источника заболевания и неполноценное выполнение профилактических мероприятий в очаге привели к тому, что в первой группе заболели 2 ребенка и 3 подростка (15%), из них у одного ребенка диагностирован туберкулез внутригрудных узлов, у другого выявлен плеврит туберкулезной этиологии, у 3 подростков этой группы установлен инфильтративный туберкулез легких. Во второй группе заболел один (3,0%) подросток, у которого диагностирован инфильтративный туберкулез легких ($p \geq 0,05$).

Из изложенного следует, что в очагах с МЛУ ТБ, в которых взрослые больные допускают перемены в лечении, риск угрозы инфицирования и заболевания детей и подростков выше, чем в очагах МЛУ ТБ, в которых больные регулярно принимают противотуберкулезные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изучения данных источников заболевания, прерывавших лечение и контактировавших в очаге с детьми и подростками, показал, что в основном это были мужчины, злоупотреблявшие алкоголем, безработные, во время лечения в интенсивной фазе нарушавшие больничный режим, са-

мовольно уходившие домой, 16,0% из них ранее были судимы.

У детей и подростков из контакта с больными, прерывавшими лечение, достоверно чаще констатирована гиперергическая реакция на туберкулин (10,8%), чем у контактировавших с больными, не допускавшими перерывов в лечении (3,4%) ($p \leq 0,05$).

В туберкулезных очагах, в которых взрослые больные прерывали лечение, заболели 2 ребенка и 3 подростка (15,0%), в очагах, в которых источник инфекции регулярно принимал противотуберкулезные препараты, заболел один (3,0%) подросток ($p \leq 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Пробл. туб. – 2002. – № 1. – С. 6-9.
2. Аксенова К. И. Химиопрофилактика в очагах туберкулезной инфекции // Мат. юбил. сессии: 80-летие ЦНИИ туберкулеза РАМН. – М., 2001. – С. 95-96.
3. Лебедева Л. В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971. – С. 108-265.
4. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В. и др. Выявление туберкулеза у детей из новых групп риска и эффективность химиопрофилактики // Пробл. туб. – 1996. – № 6. – С. 33-35.
5. Митинская Л. А., Тригуб Н. И., Васильева А. М. Пути повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в очагах туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1984. – № 4. – С. 18-22.
6. Молофеев А. Н. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004.
7. Овсянкина Е. С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам // Пробл. туб. – № 1. – 2009. – С. 3-4.
8. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. Иван Бастиян, Франсуа Порталс. – М.: Медицина и жизнь, 2003.
9. Шилова М. В. Организация и результаты лечения больных туберкулезом в России // Врач. – 2001. – № 2. – С. 2-6.
10. Livengood J. R., Sigler T. G., Foster L. R. et al. Isoniazid resistant tuberculosis. A community outbreak and report of rifampin prophylaxis failure // JAMA. – 1985. – Vol. 253. – P. 2847-2849.
11. Passanante M. R., Gallagher C. T., Reichman L. B. Preventive therapy for contacts of multidrug-resistant tuberculosis. A Delphi survey // Chest. – 1994. – Vol. 106. – P. 431-434.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Бекембаева Гүлбадан Сабитовна

Национальный центр проблем туберкулеза

Республики Казахстан,

заместитель директора по научно-клинической работе.

050010, г. Алматы, ул. Бекхожина, д. 5.

E-mail: gbekem@mail.ru

Поступила 25.06.2013

РАССЛЕДОВАНИЕ ВСПЫШКИ ТУБЕРКУЛЕЗА В МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

¹Е. В. АНТУШЕВА, ²О. М. МИРОНЮК, ²И. В. ТАРАСОВА, ²П. И. ЕЛИСЕЕВ, ²Г. П. ПЛЮСНИНА, ¹А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ

TUBERCULOSIS OUTBREAK INVESTIGATION USING MOLECULAR GENETIC TECHNIQUES IN THE SOCIOMEDICAL FACILITY OF THE ARKHANGELSK REGION

¹E. V. ANTUSHEVA, ²O. M. MIRONYUK, ²I. V. TARASOVA, ²P. I. ELISEEV, ²G. P. PLYUSNINA, ¹A. O. MARYANDYSHEV

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

²Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер

Вспышки туберкулезной инфекции в медико-социальных учреждениях являются актуальной проблемой вследствие тесного контакта пациентов в закрытом учреждении. Несмотря на высокую вероятность распространения инфекции от одного больного, не исключается возможность возникновения в медико-социальном учреждении новых случаев заболевания, обусловленных контактами с другими больными туберкулезом.

С тех пор как в клиническую практику были внедрены первые методы молекулярно-генетических исследований – сполиготипирование и ДНК-фингерпринтинг (RFLP), их стали активно применять для изучения эпидемических вспышек туберкулеза, в том числе и в медико-социальных учреждениях, а также семейных очагах. В начале 90-х годов в США проводили исследования, касающиеся внутрибольничной передачи туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, и результаты этих исследований позволили доказать, что туберкулезный процесс у таких больных является не следствием активации латентной инфекции, а результатом нозокомиального инфицирования [5]. В этот же период молекулярно-генетические методы позволили изучить внутрибольничную вспышку туберкулезной инфекции в штате Теннесси, США, где один больной стал источником инфекции для 36 человек [6]. С внедрением более простой и дешевой методики MIRU-VNTR значимость молекулярно-генетических методов возрастает, так как у врачей и исследователей появляется возможность изучения генетического состава штаммов микобактерии туберкулеза (МБТ), имеющих место у больных туберкулезом, и определить, является ли источником заражения один больной либо обнаружить существование других контактов с носителями МБТ в лечебном или медико-социальном учреждении.

Известно, что идентичные штаммы МБТ с наибольшей вероятностью можно обнаружить в очагах среди больных, заразившихся от одного источника. Вместе с тем при массовых вспышках

туберкулеза паттерны штаммов могут иметь небольшие различия [1, 2].

Возможности молекулярно-генетических методов исследования позволили в 1998 г. изучить распространение вирулентного штамма W МБТ в одной из клиник штата Теннесси, США. Вспышка имела место в 1992 г., когда в лечебное учреждение поступил больной с недиагностированной туберкулезной инфекцией. С ним имели контакт 172 работника; впоследствии из них заболели 35, а также один пациент, не имевший прямого контакта с больным, но находившийся с ним на одном этаже. Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, полученных от первого пациента и вновь заболевших, показало их полную идентичность. Более того, оказалось, что этот штамм имеет такую же генетическую структуру, как штамм W с множественной лекарственной устойчивостью, распространившийся в Нью-Йорке в 1990-1993 гг. [6].

Схожее исследование было проведено в одной из клиник Нью-Йорка в 1992 г. Там с помощью метода RFLP исследовали культуры, полученные от 16 пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в одну из городских клиник в 1989-1990 гг. У всех имел место туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. У 13 из них признаки туберкулезной инфекции проявились в течение полугода после госпитализации, а 3 были госпитализированы с уже подтвержденным диагнозом туберкулеза, 13 вновь заболевших пациентов с большой вероятностью имели контакт с ранее больными (хотя бы один день находились в одной палате). По данным молекулярно-генетического исследования, у 12 из вновь выявленных и у одного ранее больного генотип МБТ совпадал, у 2 (один из них был вновь выявленным) результат оказался спорным, и лишь у одного пациента генотип МБТ отличался полностью, что позволило сделать вывод о преимущественно внутрибольничной передаче туберкулеза [5].

Также в 1992 г. в Сан-Франциско было проведено исследование, касающееся распространения туберкулезной инфекции в социальном учреждении для пациентов с ВИЧ-инфекцией. После поступления туда 2 пациентов с диагностированным туберкулезом заболевание было выявлено у 12 человек. Однако исследования с использованием метода RFLP показали, что штаммы от этих 2 пациентов, заболевших ранее, отличались от штамма 12, заболевших позднее. Был сделан вывод о необходимости более тщательного расследования и исключения контактов с больными [4].

Также проводили исследования, касающиеся передачи туберкулезной инфекции внутри семей. В 2012 г. в Польше было выполнено исследование, касающееся внутрисемейной передачи туберкулеза, по результатам которого выявили, что из 78 пациентов 49 (63%) заразились внутри семейного очага, так как их генотипы полностью совпадали. Если прибавить к ним те генотипы, где количество аллелей отличалось только по одному локусу, этот показатель увеличивался до 85%. Но в то же время были выявлены 12 человек из 6 семей, штамм МБТ которых не совпадал с таковым внутри семьи, что свидетельствует о другом пути заражения [3].

Цель работы – изучение вспышки туберкулеза в медико-социальном учреждении Архангельской области с помощью молекулярно-генетического метода MIRU-VNTR.

Материалы и методы

Вспышка туберкулеза произошла в 2009-2012 гг. в медико-социальном учреждении – Районном психоневрологическом интернате (ПНИ). В течение этого периода выявили 7 больных туберкулезом легких (6 новых случаев заболевания и один рецидив). Пациенты ПНИ являлись инвалидами 2-й группы инвалидности по психическому заболеванию. У всех больных туберкулезом МБТ обнаружены с помощью микроскопического и культурального методов. Все пациенты были госпитализированы в стационар Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера (АКПТД), где получали лечение на основании результатов тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ).

Учреждение расположено в двухэтажных кирпичных корпусах, соединенных между собой переходом. В течение года среднее число пациентов составляло 105 человек. Пациенты размещены в 31 комнате, которые рассчитаны на 2-4 человека. Прием пищи и медикаментов осуществляется в одном помещении. Санитарно-гигиенический узел рассчитан на пациентов, проживающих на одном этаже. Таким образом, все пациенты медико-социального учреждения имели контакты с больными туберкулезом.

Культуры МБТ, полученных от 7 пациентов медико-социального учреждения, заболевших туберкулезом в период с марта 2010 г. по апрель 2012 г., исследовали с помощью метода молекулярно-генетического исследования MIRU-VNTR. Изучили генетическую структуру штаммов МБТ по 10 локусам ДНК МБТ. Стандартный метод исследования MIRU-VNTR, разработанный Р. Supply, позволяет генотипировать комплекс МБТ на основе амплификации с использованием праймеров, специфичных для крайних участков tandemных повторов, и последующего определения размера ампликонов после их электрофоретической миграции; в качестве положительного контроля обычно используется лабораторный штамм H₃₇Rv, для измерения размеров молекул – стандартный маркер.

Ретроспективно изучили амбулаторные карты и истории болезни 7 пациентов ПНИ.

Результаты

Средний возраст больных туберкулезом составил 46 лет (от 32 до 59 лет). Время пребывания в ПНИ составило 5 лет и более. Все вновь выявленные больные туберкулезом имели контакт с ранее заболевшими.

В ноябре 2009 г. при флюорографическом обследовании выявлен туберкулез у первого больного В. В январе, феврале и марте 2010 г. при обращении с жалобами к врачу у Ш., Ч. и Фар. был диагностирован туберкулез. В октябре 2010 г. и октябре 2011 г. при ежегодном флюорографическом обследовании обнаружили изменения в легких у больных Фед. и А. Последний больной туберкулезом В. А. был диагностирован в марте 2012 г. при обращении с жалобами пациента со стороны органов дыхания. У 6 пациентов зарегистрирован новый случай заболевания, а у больного В. А. зарегистрирован рецидив туберкулеза, так как он проходил лечение ранее в АКПТД с 07.08.06 г. по 18.07.07 г., где был закончен курс лечения, признанный эффективным.

Монорезистентность (к изониазиду) была выявлена у 3 пациентов (В., А. и В. А.), полирезистентность – у 4 (Ш. – устойчивость к изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и пиперазину, Фар., Ч. и Фед. – к изониазиду и стрептомицину).

Данные по результатам молекулярно-эпидемиологического исследования (методом MIRU-VNTR) культур, полученных от больных туберкулезом, представлены в таблице.

Результаты исследований показывают, что 5 больных имеют одинаковый штамм МБТ, а у 2 – штаммы, отличные от остальных пациентов ПНИ. Более того, у пациента В. имеется смешанное инфицирование 2 штаммами МБТ, ни один из которых не совпадает со штаммом, имеющимся в группе из 5 человек (рис.).

Количество аллелей по 10 локусам MIRU-VNTR (МБТ)

№	Больной	Дата забора культуры	MIRU 2	MIRU 10	MIRU 4	MIRU 16	MIRU 23	MIRU 40	MIRU 27	MIRU 24	MIRU 31	MIRU 26
1	В.	26.03.2010	2 3	2 3	2 2	1 2	5 6	1 1	3 3	1 1	3 3	5 6
2	Ч.	18.03.2010	2	2	2	3	5	3	3	1	5	7
3	Ш.	25.03.2010	2	2	2	3	5	3	3	1	5	7
4	Фар.	30.06.2010	2	2	2	3	5	3	3	1	5	7
5	А.	10.11.2011	2	2	2	3	5	3	3	1	5	7
6	Фед.	28.06.2011	2	3	2	3	5	3	3	2	5	5
7	В. А.	03.04.2012	2	2	2	3	5	3	3	1	5	7

Обсуждение

В нашем исследовании, несмотря на небольшой размер очага, также была выявлена неоднородность циркулирующих в учреждении штаммов. В одном случае была определена смешанная инфекция (ни один из имеющихся штаммов не был обнаружен у других пациентов), в 5 случаях выявлен одинаковый штамм МБТ, и в одном случае присутствовал единственный штамм, отличный от всех других.

Можно предположить, что 5 пациентов с одинаковым штаммом МБТ были инфицированы из одного источника, а 2 других, несмотря на кажущийся очевидным контакт с этим же источником, были заражены другим путем. Данный факт является основанием для тщательного исследования источников туберкулезной инфекции.

Особое внимание следует уделить наличию смешанной инфекции у одного из пациентов. Она не только свидетельствует о дополнительном источнике инфицирования, но может служить причиной гетерорезистентных результатов ТЛЧ и неадекватного подбора терапии. Также она создает условия для дальнейшей амплификации лекарственной устойчивости МБТ и их распространении в учреждении. При этом смешанная инфекция практически не может быть выявлена клинически или другими методами исследования, что может стать причиной недооценки ее распространенности. Подтверждающие это результаты получены при исследовании, проведенном в Грузии. Там с использованием метода MIRU-VNTR исследовали 199 образцов культуры от больных, содержащихся в местах лишения свободы (МЛС). Это исследование было в большей степени посвящено вопросу выявления смешанной инфекции у пациентов одного учреждения (туберкулезной больницы МЛС), которая была выявлена в 26 (13,1%) случаях, что существенно превышает процент гете-

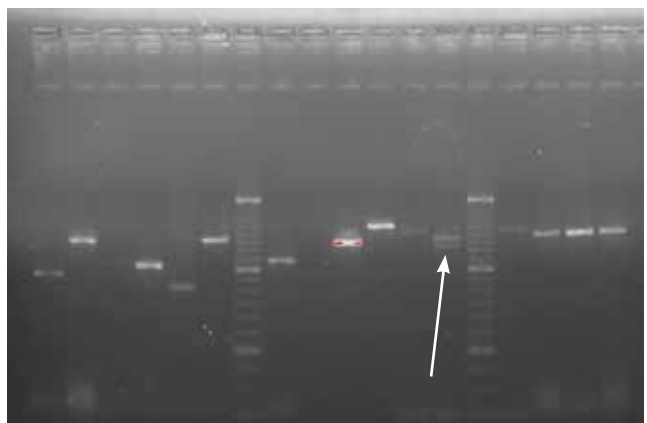


Рис. Снимок агарозного геля с результатами амплификации и детекции ДНК МБТ больных А., В., Фед. и Ф. по 10 локусам MIRU-VNTR. У больного В. по локусу 16 – два варианта количества аллелей (указано стрелкой)

рогенности, выявляемый с помощью других методов исследования [8].

Несмотря на тот факт, что 5 больных имели разную устойчивость (у Ш. – устойчивость к изониазиду, стрептомицину, этамбутолу и пиразинамиду, у Фар. и Ч. – к изониазиду и стрептомицину, у А. и В. А. – только к изониазиду), у них определялся одинаковый генотип МБТ. Вероятнее всего, это объясняется либо недостоверностью ТЛЧ к этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицину, но не исключается гетерогенность МБТ, не выявляемая одним методом молекулярно-генетического исследования. Подобное исследование проводили в 2009 г. в Германии. Сравнивали две культуры – одна с доказанной монорезистентностью, другая – с полирезистентностью, но их паттерн по генотипу совпадал. Сделали вывод о том, что даже полностью сходные по определенным локусам штаммы могут иметь иную генетическую гетерогенность, не выявляемую рутинными методами исследования [7]. Для данных пациентов расхождение в ТЛЧ по этамбутолу, стрептомицину, пиразинами-

* Красным цветом показаны зафиксированные отличия в генотипе штаммов возбудителя.

ду не имело значения, так как больные получали стандартное лечение по категории «устойчивость к изониазиду». Основываясь на данном ТЛЧ и для предупреждения распространения инфекции 190 контактным лицам двукратно проведена химиопрофилактика: в 2011 г. – в течение 4 мес. рифампицином, в 2012 г. – в течение 2 мес. рифампицином и пиразинамидом.

Заключение

В ПНИ Архангельской области с 2009 по 2012 г. зафиксирована вспышка туберкулеза, обусловленная смешанной инфекцией. У 5 больных выявлен одинаковый штамм МБТ, а у 2 – штаммы, отличные от остальных больных туберкулезом. В одном случае имелось смешанное инфицирование двумя штаммами МБТ, ни один из которых не совпадал со штаммом, имеющимся в группе из 5 человек. Молекулярно-генетические исследования позволяют получить более объективную информацию о структуре штаммов МБТ в закрытом учреждении, выявить скрытые источники инфекции и принять меры для их устранения, а также своевременно выявить пациентов, инфицированных несколькими штаммами МБТ, и провести соответствующую химиопрофилактику контактным лицам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронкова О. В., Уразова О. И., Хасанова Р. Р. и др. Генотипическая характеристика *M. tuberculosis* – возбудителей остро прогрессирующего деструктивного туберкулеза легких // Бюл. сб. мед. – 2011. – № 1.
2. Гвоздевский Н. А., Ажикина Т. Л., Свердлов Е. Д. Делеционные-инсерционные различия геномов высоковирулентного штамма

HN878 *Mycobacterium tuberculosis* и менее вирулентного штамма CDC1551 // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2006. – № 1.

3. Augustynowicz-Kopeć E., Jagielski T., Kozińska M. et al. Transmission of tuberculosis within family-households // J. Infect. – 2012. – Vol. 64, № 6. – P. 596-608. Epub 2012 Feb 1.

4. Daley C. L., Small P. M., Schechter G. F. et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 231-235.

5. Edlin B. R., Tokars J. I., Grieco M. H. et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 1514-1521.

6. Haas D. W., Milton S., Kreiswirth B. N. et al. Nosocomial transmission of a drug-sensitive W-variant *Mycobacterium tuberculosis* strain among patients with acquired immunodeficiency syndrome in Tennessee // Infect Control Hosp Epidemiol. – 1998. – Vol. 19. – P. 635-639.

7. Niemann S., Köser C. U., Gagneux S. et al. Genomic diversity among drug sensitive and multidrug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* with identical DNA fingerprints // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 10. – P. e7407.

8. Shampata I. C., Jugheli L., Sadradze N. et al. Mixed infection and clonal representativeness of a single sputum sample in tuberculosis patients from a penitentiary hospital in Georgia, Respiratory Research, 2006.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Елисеев Платон Иванович

Северный государственный медицинский университет,
аспирант кафедры фтизиопульмонологии.

163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

Тел./факс: (8182) 28-57-91, (8182) 28-65-95.

E-mail: info@nsmu.ru; pediatrics@yandex.ru.

Поступила 11.03.2013

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ В РОССИИ И ЗАДАЧИ ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ И ОБЩЕЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹В. А. АКСЕНОВА, ²Л. А. БАРЫШНИКОВА, ¹Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА, ¹Н. И. КЛЕВНО

CHILDHOOD TUBERCULOSIS IN RUSSIA, GOALS OF THE TB SERVICE AND GENERAL PEDIATRIC SERVICE FOR TB PREVENTION AND EARLY DETECTION

¹V. A. AKSENOVA, ²L. A. BARYSHNIKOVA, ¹T. A. SEVOSTYANOVA, ¹N. I. KLEVNO

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
²ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова»

Проведено изучение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей и подростков в России, дана характеристика работы в группах риска по заболеванию и определена ее эффективность. Подведен первый итог внедрения методики выявления туберкулеза у детей с использованием инновационных технологий (согласно приказу Минздрава РФ № 855).

Определены частота возникновения осложнений после введения противотуберкулезной вакцины и проблема сочетанной патологии ВИЧ и туберкулеза у детей, и показана необходимость продолжения научных исследований по данным проблемам.

Ключевые слова: раннее выявление заболевания, туберкулез, профилактика

The study of the main epidemiological TB indicators in children and adolescents in Russia was conducted, the description of work performed in TB risk groups is presented and its efficiency is defined. The first outcomes of introduction of innovative techniques for childhood TB detection (in line with the Executive Order of the Ministry of Health of the Russian Federation # 855) were summarized.

The frequency of complications after TB vaccination and challenges of TB/HIV co-infection in children were identified and the need to continue the scientific research in this field was demonstrated.

Key words: early detection, tuberculosis, prevention

Наиболее перспективным направлением оказания медицинской помощи детям является профилактика и раннее выявление заболеваний. Особую актуальность это имеет при организации противотуберкулезных мероприятий. Важно, во-первых, предупредить заражение микобактериями туберкулеза, во-вторых, своевременно выявлять инфицированных лиц, в-третьих, осуществлять эффективное диспансерное наблюдение детей и подростков как с повышенным риском заболевания, так и больных туберкулезом. Критериями эффективности всего комплекса мероприятий являются: предупреждение развития болезни в группах риска, стойкое клиническое излечение больных с минимальными остаточными посттуберкулезными изменениями.

К сожалению, смена общественно-политического строя в России коренным образом повлияла на социально-экономическую ситуацию. Туберкулез, являющийся социальной болезнью, отреагировал ухудшением эпидемической ситуации. Первыми у детей, как наиболее уязвимой группы населения, было зафиксировано увеличение заболеваемости начиная с 1990 г. На первых этапах наблюдался рост заболеваемости туберкулезом во всех группах населения независимо от возраста и социального статуса. Это можно

было объяснить тяжелыми экономическими условиями. В последующем улучшение уровня жизни населения и внимание со стороны государства к данной проблеме привели к стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. Далее появились новые проблемы – в том числе как следствие происшедших перемен – это появление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и увеличение числа лиц с хроническим течением заболевания, излечение которых сопряжено с большими трудностями.

В настоящее время во фтизиатрии активно используются новые научно-технические достижения для ранней диагностики заболевания: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания. Однако необходимо преодоление объективных трудностей, связанных с правильной интерпретацией получаемых данных, напрямую влияющих на показатели заболеваемости туберкулезом детей.

Так что же происходит с туберкулезом в настоящее время? Какова эпидемическая ситуация?

Цель – определить особенности туберкулеза у детей в России в настоящее время, наметить новые подходы к профилактике и раннему выявлению туберкулеза.

Анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (источники: формы Федерального статистического наблюдения № 8 и 33, население – формы № 1 и 4) в период с 1992 по 2012 г. в целом по Российской Федерации показал рост регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей 0-14 лет более чем вдвое к 2002 г. (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет показатель заболеваемости практически перестал меняться, отмечались лишь небольшие колебания в пределах 16,2-16,4 на 100 тыс. в пределах 95%-ного доверительного интервала. К 2008 г. заболеваемость снизилась до 15,3 на 100 тыс. детского населения. В последние годы отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 (в 2009 г.) до 16,6 на 100 тыс. детей в 2012 г. (3 688 впервые выявленных детей 0-14 лет). Доля детей 0-14 лет в структуре показателя заболеваемости всего населения (форма Федерального статистического наблюдения № 8) уменьшилась с 3,8% (1999 г.) до 3,2% в 2012 г., что не могло повлиять на общую тенденцию снижения заболеваемости населения в целом (из-за малой доли детского населения в структуре населения).

Заболеваемость детей в возрасте 15-17 лет регистрируется более достоверно, чем в возрасте 0-14 лет, поскольку у них преобладают вторичные формы туберкулеза с характерными рентгенологическими изменениями, подтверждаемые бактериовыделением. Основным методом выявления туберкулеза у подростков является массовая флюорография. Роль туберкулинодиагностики невелика. Так, в 2012 г. выявлено 71% детей и всего 25,1% подростков.

Большая часть подростков проходят периодические медицинские осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и необходимостью определения пригодности к военной службе. Среди подростков, в отличие от детей 0-14 лет, рост показателя заболеваемости туберкулезом наблюдался до 2005 г. В период с 2002 по 2005 г. показатель заболеваемости подростков вырос с 32,7 до 40,5 на 100 тыс. подросткового населения, к 2012 г. он незначительно снизился до 32,1 на 100 тыс. [1].

Клинические формы заболевания у детей характеризуются преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани. У детей моложе 7 лет туберкулез протекает с поражением легочной ткани лишь в 9,2%, у детей 7-14 лет – в 29,1%, а у подростков – уже в 86,5% случаев. Доля бактериовыделителей среди детей 0-14 лет составляет только 4,3%. Учитывая преиму-

щественное поражение у детей внутригрудных лимфатических узлов, бактериовыделение не может быть основным критерием диагностики. Несмотря на то что число детей и подростков с бактериовыделением невелико, доля лиц, выделяющих микобактерии с МЛУ, среди них высока – 22,5 и 20,4% соответственно. Таким образом, у детей до 14 лет преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (64-90%), бактериовыделение, как правило, для них не характерно, но процесс часто обусловлен МБТ с МЛУ.

Данный факт свидетельствует о появлении новой проблемы детского туберкулеза, что требует пересмотра подходов к лечению детей, даже при малых формах туберкулеза.

Число заболевших детей и подростков из туберкулезных очагов достигло 707 случаев в 2012 г. ($1/_{10}$ всех заболевших детей, число не предотвращенных случаев заболевания туберкулезом – 9,9%). Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в последние годы превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по России в 30 раз, подростков – в 25 раз. Высокая заболеваемость детей и подростков из туберкулезных очагов должна настораживать фтизиатров и нацелить на пересмотр подходов к организации профилактических мероприятий у этой группы лиц.

Парадоксальной на этом фоне является в последние пятнадцать лет тенденция к уменьшению доли внелегочного туберкулеза у детей. Больные выявляются в основном при обращении за медицинской помощью, что подтверждает недостаточную работу по своевременному выявлению заболевания. Так, число детей с туберкулезом мочевыводящей системы из года в год уменьшается – со 133 больных в 1997 г. до 29 человек в 2012 г. Не диагностированный в детском возрасте мочеполовой туберкулез почти никогда спонтанно не излечивается и имеет тенденцию к прогрессированию. В дальнейшем как развитие заболевания формируются деструктивные процессы, нередко с потерей функции органа и необходимостью органорезекционных операций. Этим можно объяснить резкое увеличение в РФ числа больных туберкулезом почек и туберкулезом гениталий в возрасте 18-35 лет. В 2012 г. из 1 138 впервые выявленных больных туберкулезом всех возрастов мочеполовой туберкулез диагностирован у 419 человек.

Аналогична тенденция к снижению выявления детей с туберкулезным поражением периферических лимфатических узлов – со 168 больных в 1997 г. до 55 человек в 2012 г. Это свидетельствует о снижении эффективности медицинских осмотров детей из групп риска заболевания туберкулезом данной локализации и отсутствия настороженности врачей общей сети в отношении

туберкулеза. Отсутствие роста случаев тяжелого генерализованного туберкулеза и туберкулезного менингита у малышей, признанного индикатора эффективности вакцинации, показывает высокое качество профилактических мероприятий в данной возрастной группе. Согласно статистическим показателям, после уменьшения случаев туберкулезного менингита в 2005-2006 гг. последующие четыре года частота данной патологии сохранялась примерно на одном уровне (в 1997 г. – 38 случаев, в 2005 г. – 27 случаев, в 200-2012 гг. – 18-23 случая). Смертность от туберкулеза у детей крайне низка: она составляет в последние годы около 0,08 на 100 тыс. детского населения (12 случаев по РФ в 2012 г.).

Таким образом, структура впервые выявленного туберкулеза неоднородна, что отражает качество работы на территории по профилактике и раннему выявлению заболевания. Вышеизложенное обосновывает необходимость поиска новых организационных подходов к работе фтизиатров в данном направлении.

Острой проблемой в стране является ВИЧ-инфекция. К сожалению, в современных условиях мы не всегда можем защитить ребенка, как от заражения ВИЧ, инфицирования МБТ и от последующего заболевания туберкулезом. Ежегодно (согласно форме № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией») в Российской Федерации регистрируется от 720 до 800 впервые выявленных детей 0-14 лет, больных ВИЧ-инфекцией. Так, в 2012 г. число детей с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции составило 773 ребенка, из которых около 90% (698) – дети от 0 до 7 лет. Показатель регистрируемой заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей составлял в 2012 г. 3,5 на 100 тыс. детского населения, это почти в 18 раз меньше, чем у лиц старше 14 лет (62,0 на 100 тыс.). При этом необходимо отметить значительное превышение (в 7 раз) показателя для детей в возрасте 0-7 лет по сравнению с детьми в возрасте 8-14 лет: 5,6 (5,2-6,0) и 0,8 (0,6-1,0) соответственно. Детей от 0 до 14 лет с сочетанной патологией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) в абсолютных цифрах выявляется ежегодно пока не много (по сравнению со взрослыми): 2009 г. – 51, 2010 г. – 38, 2011 г. – 54, 2012 г. – 37 человек. В целом за последние годы отмечается рост частоты сочетанной патологии среди детей 0-14 лет – от 19,2 в 2009 до 26,8 в 2012 г. Причем этот рост определяется, прежде всего, значительным изменением данного показателя для возрастной группы 8-14 лет: от 6,5 до 21,9 в 2009-2012 гг. В период 2009-2012 гг. было зарегистрировано 180 случаев сочетанного с ВИЧ-инфекцией туберкулеза, что составляет 879,8 на 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией детей 0-14 лет. Среди детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, преобладают дети возрастной

группы 0-7 лет. Так, в 2012 г. они составляли 63,3% (52,5; 73,2% в 2010 и 2011 г.) В свою очередь, среди контингентов больных туберкулезом детей 0-14 лет (форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом») доля пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, составляла в 2012 г. 2,1% – в абсолютных числах 92 ребенка. Необходимо отметить, что от 80 до 98% детей с сочетанной инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях, наблюдаются как больные с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

В России в течение последних 50 лет в противотуберкулезных учреждениях наблюдаются наиболее угрожаемые группы риска по заболеванию туберкулезом. До 2003 г. большую долю данных пациентов составляли лица старше 18 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. В дальнейшем, согласно приказу МЗ РФ № 109, данные пациенты переведены для наблюдения в общую лечебную сеть. В настоящее время самой многочисленной группой риска являются лица детского и подросткового возраста с измененной чувствительностью к туберкулину и из очагов туберкулеза. Несомненно, данная группа вызывает наибольшую озабоченность у фтизиатров и требует дальнейшего изучения. Нами проведен анализ эпидемиологических показателей в существующих группах риска и изучены возможности новых подходов к работе среди детей с измененной чувствительностью к туберкулину.

Первичное инфицирование детей микобактериями туберкулеза отражается в численности VIA ГДУ. Ежегодная доля выявления таких детей долго была чуть более 1% от населения в возрасте 0-17 лет (составила 1,2% в 2011 г.) и лишь к 2012 г. отмечена некоторая тенденция к незначительному снижению данного показателя (до 0,8%). Одной из причин развития туберкулеза у лиц данной группы диспансерного учета является недостаточная эффективность химиопрофилактики заболевания. При анализе работы на территориях по вопросам профилактического лечения нами установлено, что, как правило, химиопрофилактика проводится одним противотуберкулезным препаратом в амбулаторных условиях и в короткие сроки, что оказывается недостаточным для предотвращения развития локального туберкулезного процесса – наступает лишь ограничение специфического воспаления с формированием мелких кальцинатов. Подтверждением данного заключения может служить число детей, ежегодно выявляемых с туберкулезом в фазе кальцинации.

Особенность туберкулеза заключается в возможности самопроизвольного излечения от туберкулеза путем ограничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Данный исход туберкулеза наиболее часто на-

блюдается при поражении лимфатических узлов, печени и селезенки. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются при рентгенологическом обследовании, предпринятом после установления положительной туберкулиновой пробы с 2 ТЕ или другой патологии. О качестве диагностической работы среди детско-подросткового населения в России можно судить по доле детей, взятых на учет в ПИА ГДУ, по отношению ко всем впервые выявленным детям и подросткам. В целом по стране ежегодно регистрируется около 1 000-1 500 детей 0–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. В последние два года число таких детей имеет тенденцию к увеличению. Только в 2012 г. выявлено 1 611 детей с туберкулезом в фазе обратного развития. При этом доля взятых на учет в ПИА ГДУ по отношению к впервые выявленным детям составляет до 35-40%. Заметим, что если туберкулезный процесс выявлять своевременно, то официальные статистические показатели заболеваемости детей туберкулезом в России увеличатся почти на треть.

Таким образом, если предположить, что для формирования кальцинатов необходимо не менее двух лет, то при качественной работе по раннему выявлению показатель заболеваемости детей в 2008-2010 гг. сохранялся достаточно высоким. Общеизвестно, что самоизлечение от туберкулеза с формированием кальцинатов и рубцовых изменений в очаге поражения часто является неполноценным. У детей сохраняются признаки туберкулезной интоксикации и могут быть одной из причин развития хронически текущего первичного или вторичного туберкулеза в подростковом периоде и у лиц молодого возраста. В будущем возможна реактивация процесса (особенно в подростковом и молодом возрасте), требующая хирургического лечения по удалению больших остаточных посттуберкулезных изменений.

Из всего вышеизложенного следует, что туберкулез у детей и подростков в современных условиях остается серьезной проблемой. Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости в группах риска по туберкулезу требуют пересмотра существующих принципов формирования групп риска и серьезной коррекции всей системы противотуберкулезной помощи среди детей и подростков.

Основным методом специфической профилактики туберкулеза является вакцинация вакциной БЦЖ и БЦЖ-М. Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей в Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, в 2012 г. составил 97%, всего вакцинирован 1 625 791 ребенок в возрасте одного года. Первой ревакцинацией было охвачено только 15,1% детей в возрасте 7 лет, а второй ревакцинацией – в возрасте 14 лет – 3%. Представленные данные показывают, что первичная иммунизация детей вакциной БЦЖ в целом по России проводится удовлетво-

рительно. Общеизвестно, что достаточный охват вакцинацией новорожденных позволяет защитить детей от тяжелых генерализованных форм заболевания и приводит к отсутствию смертности малышей от туберкулеза. Крайне низкий охват ревакцинациями БЦЖ обоснован высоким уровнем туберкулоположительных детей. Наличие в Национальном календаре прививок двукратной ревакцинации БЦЖ обеспечивает объективные затруднения при выявлении латентной туберкулезной инфекции, что, возможно, влечет за собой позднюю диагностику локального туберкулезного процесса. Кроме того, необходимы большие материальные затраты со стороны государства на проведение обязательной туберкулинодиагностики, предшествующей прививке.

Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ – риск возникновения поствакцинальных осложнений. Вакцина БЦЖ и БЦЖ-М, как любая живая вакцина, может вызывать специфический процесс как в месте введения вакцины, так и в виде генерализованных форм. Дети с осложненным течением вакцинации БЦЖ получают лечение противотуберкулезными препаратами и поэтому должны наблюдаться у фтизиатра. Дети с развившимися поствакцинальными осложнениями с 2003 г. наблюдаются в 5-й группе диспансерного наблюдения. Тяжелые осложнения вакцинации БЦЖ (генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекция, требующая лечения в условиях стационара) имели место у 91 ребенка и, как правило, связаны с нарушениями в иммунной системе организма ребенка. Следует отметить, что большинство из них – генерализованные осложнения с поражением костной системы. В России сложилось особое отношение к проблеме осложнений вакцинации против туберкулеза и мерам по их предупреждению. Так, предусмотрена социальная защита граждан при возникновении у них поствакцинальных осложнений (Постановления Правительства РФ «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий» и «О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений»).

Проведенное нами изучение частоты поствакцинальных осложнений на 50 территориях России по данным Федерального Центра осложнений БЦЖ при НИИ фтизиопульмонологии 1 МГМУ им. Сеченова показало, что в 2010 г. привит 1 749 641 ребенок 0-14 лет. Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 на 100 тыс. привитых (0,021%). Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации – 30,7 на 100 тыс. привитых (0,031%), а после ревакцинации – 10,9 на 100 тыс. привитых (0,011%) ($p < 0,05$). Показатели частоты осложнений по структуре среди всех привитых выглядели следу-

ющим образом: лимфадениты – 54,6%, холодные абсцессы – 28%, язвы – 8,1%, инфильтраты – 7,1%, келоидные рубцы – 1,9%, оститы – 0,3%. По структуре среди вакцинированных: лимфадениты – 63,9%, холодные абсцессы – 25,6%, инфильтраты – 3,2%, язвы – 6,4%, келоидные рубцы – 0,6%, оститы – 0,3%. Иначе выглядели показатели среди ревакцинированных. Так, холодные абсцессы составили 34,5%, лимфадениты – 25,9%, язвы – 25,9%, инфильтраты – 8,6%, келоидные рубцы – 5,2% ($\chi^2 = 58,4, p < 0,01$). У детей с осложнениями после вакцинации в родильном доме лимфадениты зарегистрированы в 71,4% случаях, а холодные абсцессы – в 17,8%. У детей же с осложнениями после вакцинации в поликлинике холодные абсцессы наблюдались в 50,8% случаях, а лимфадениты – в 38,1%. У детей с осложнениями после ревакцинации холодные абсцессы отмечались в 35,5% случаях, лимфадениты – в 26,8%.

Таким образом, проблема осложнений при вакцинопрофилактике туберкулеза остается актуальной до настоящего времени и требует дальнейшего изучения, но это не является поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации БЦЖ. Плановая работа в данном направлении с созданием специальной группы диспансерного учета, наблюдение и лечение осложнений у специалистов-фтизиатров, разбор каждого случая осложнений с заполнением карты «акта расследования» совместно с общей лечебной сетью привели к значительному уменьшению числа данных случаев в стране.

Основным методом выявления туберкулеза у детей в последние десятилетия является массовая туберкулинодиагностика как метод массового скринингового обследования детей и подростков на туберкулез для выявления специфической сенсibilизации организма. В целом по России на 2012 г. методом туберкулинодиагностики было обследовано 91,2% детей в возрасте 0-14 лет. В среднем по России эффективность туберкулинодиагностики как метода выявления туберкулеза у детей 0-14 лет составила 0,1 выявленных больных туберкулезом на 1 000 обследованных детей. Несмотря на достаточно хороший охват детского населения с помощью туберкулинодиагностики выявляется чуть меньше половины (48,1%) детей 0-17 лет с локальными формами туберкулеза. Ежегодно в стране берется на учет в ПТД по VI группе до полумиллиона детей, которые получают профилактическое лечение. Однако, несмотря на затраченные государственные ресурсы, показатель заболеваемости в данной когорте значительно превышает общую заболеваемость детей. Столь низкая эффективность туберкулинодиагностики требует разработки показаний для ее использования при периодических медицинских осмотрах либо поиска новых путей для выявления больных туберкулезом детей.

В России наиболее перспективным для проведения скрининговых обследований населения на туберкулез является инновационный метод диагностики с помощью постановки внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® (диаскинтест), который прост в постановке и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование. Проведенные научные и клинические исследования показали, что диаскинтест позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с высоким риском заболевания туберкулезом [2-4]. Этот факт подтверждается официальными статистическими показателями. Так, по итогам внедрения приказа Минздрава России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» в 2010 г. в 37 регионах РФ, а в 2011 г. во всех регионах страны Диаскинтест® стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы. Согласно официальной государственной статистике, получены первые предварительные результаты. К 2013 г. на фоне незначительного роста заболеваемости детей туберкулезом в стране отмечено увеличение доли малых форм туберкулеза и числа детей, выявленных с остаточными посттуберкулезными изменениями. Заболеваемость детей из IIIA ГДУ всегда была очень высока. По данным формы федерального статистического наблюдения № 33, за 2008 г. заболеваемость туберкулезом детей 0-17 лет из данной ГДУ превышала 1,5%, что составило 1 573 человека на 100 тыс. среднегодового размера III ГДУ. К 2013 г. показатель заболеваемости детей из этой группы диспансерного наблюдения для возраста 0-17 лет снизился практически до нуля.

С целью изучения результатов внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным нами проведено широкомасштабное ретроспективное сплошное наблюдение на 65 территориях РФ с 2010 по 2012 г. ($n = 2\,262\,194$). Возраст пациентов составил от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом [I группы диспансерного учета (ГДУ)] – 7 631 человек, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (IIA ГДУ) – 2 573 человека, пациентов VI ГДУ – 595 129 человек. Пациентов групп риска на участке педиатра обследовано на 26 территориях РФ 154 418 человек. В эту группу вошли дети с хроническими неспецифическими заболеваниями (сахарный диабет, воспалительные заболевания органов дыхания, мочевыводящей системы и др.). Изучены результаты пробы с Диаскинтест® (ПДТ) и частота выявления туберкулеза с использованием этого метода (табл. 1). Положительные реакции составили от 10,8 до 14,1%. За этот период времени выявление больных туберкулезом детей при помощи ПДТ состав-

вило 0,2%. Выявление туберкулеза из числа лиц с положительными реакциями на ПДТ составило в 2010 г. 2,1%, в 2011 г. – 1,3%, в 2012 г. – 1,6%.

Таблица 1

Обследование детей и подростков при помощи
аллергена туберкулезного рекомбинантного
на 65 территориях РФ (2010-2012 гг.)

Показатели	Год			Всего абс. (%)
	2010 абс. (%)	2011 абс. (%)	2012 абс. (%)	
Обследовано	449 353	868 606	950 235	2 262 194
Положитель- ные реакции	48 735 (10,8)	122 758 (14,1)	129 012 (13,6)	300 505 (13,3)
Выявлено больных	1 033 (0,2)	1 598 (0,2)	2 109 (0,2)	4 740 (0,2)

Изучены результаты ПДТ у детей, состоящих в I, III А и VI группах диспансерного учета ($n = 456\ 102$) (табл. 2). У больных с активными формами туберкулеза (I ГДУ) частота положительных реакций составила более 90%. У пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III А ГДУ) – в $\frac{2}{3}$ части случаев. У детей с измененной чувствительностью к туберкулину (VI ГДУ) положительные реакции выявлены в каждом третьем-четвертом случае.

Изучены частота проведения химиопрофилактики и заболеваемость туберкулезом у пациентов VI группы диспансерного учета (табл. 3). Химиопрофилактика проведена от 40,1 до 61,7% случаев наблюдения в VI ГДУ. Заболеваемость туберкулезом в VI ГДУ составила от 0,1 до 0,2‰. Всего за изучаемый период химиопрофилактика проведена у

Таблица 2

Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в группах диспансерного учета

ГДУ	Показатели	Год		
		2010 абс. %	2011 абс. %	2012 абс. %
I	Состоит в ГДУ	1983	2766	2882
	Обследовано	1460 73,6	2444 88,4	2754 95,6
	Положительные реакции	1344 92,1	2201 90,1	2555 92,8
III А	Состоит в ГДУ	399	912	1262
	Обследовано	339 85,0	885 97,0	1241 98,3
	Положительные реакции	201 59,3	549 62,0	834 67,2
VI	Состоит в ГДУ	169031	214219	211879
	Обследовано	87375 51,7	180100 84,1	188504 89,0
	Положительные реакции	24282 27,8	48253 26,8	54742 29,0

53,1% пациентов VI ГДУ, что в 1,8 раза больше, чем число лиц с положительными реакциями на ПДТ (29,0%). Таким образом, в настоящее время отбор лиц на химиопрофилактику осуществляется не только по результатам чувствительности к аллергену туберкулезному рекомбинантному, но и в зависимости от наличия факторов риска заболевания туберкулезом. В итоге заболеваемость туберкулезом в VI ГДУ с 2010 по 2012 г. составила в целом 0,1‰.

Таблица 3

Заболеваемость туберкулезом в VI группе
диспансерного учета

Показатели	2010	2011	2012	Всего
Состояло	169031	214219	211879	595129
Проведена ХП	104385 61,8%	126500 59,1%	84986 40,1%	315871 53,1%
Заболело	35 0,2‰	21 0,1‰	30 0,1‰	86 0,1‰

С 2010 г. проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным на ряде территорий РФ используется в качестве скрининга на туберкулезную ин-

фекцию детей, состоящих в группах риска на участке педиатра (больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, мочевыводящей системы и др.) (табл. 4). Частота положительных реакций составила от 3,7 до 6%, выявление больных туберкулезом – от 0,4‰ до 0,5‰.

Таблица 4

Результаты пробы с аллергеном туберкулезным
рекомбинантным в группах риска на участке педиатра
на 26 территориях РФ

Показатели	2010	2011	2012	Всего
Обследовано	27533	44187	82698	154418
Положительные реакции	1580 (6%)	1873 (4,4%)	2222 (2,6%)	5675 (3,7%)
Выявлено больных	12 (0,4‰)	23 (0,5‰)	36 (0,4‰)	71 (0,5‰)

Всего среди детей, состоящих в группах риска на участке педиатра с 2010 по 2012 г., выявлен 71 случай активного туберкулеза, что существенно

чаще по сравнению с выявлением туберкулеза в группах риска на участке фтизиатра – в VI ГДУ (0,5 и 0,1‰, $p < 0,001$).

Таким образом, внедрение нового инновационного метода обследования детей с целью идентификации туберкулезной инфекции и выявления локальных форм туберкулеза дает возможность, во-первых, формирования на участке фтизиатра групп наиболее высокого риска заболевания туберкулезом, во-вторых, обеспечивает возможность эффективного проведения профилактического лечения среди лиц, наблюдающихся у фтизиатра в группах риска, в-третьих, в настоящее время созданы все предпосылки для изучения эффективности разных методов в качестве массового обследования детей на туберкулезную инфекцию с последующим переходом на новые технологии скрининга.

Полученные результаты дают основание необходимости дальнейшего внедрения пробы с диаскинтестом в России как скринингового метода обследования на туберкулез, что позволит сократить ненужные расходы на обследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом.

Заключение

Проведенный анализ эпидемической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей и, особенно, подростков является серьезной проблемой. Туберкулез у детей в XXI в. приобрел отличия по сравнению с предыдущими годами. На фоне роста показателей заболеваемости детей туберкулезом в целом отмечается ежегодное уменьшение числа лиц с генерализованными формами и детей с внелегочными локализациями процессов. Продолжает сохраняться высоким показатель заболеваемости детей из очагов туберкулезной инфекции. На этом фоне имеет тенденцию и увеличение числа детей с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза.

Проводимая вакцинопрофилактика туберкулеза по общепринятым схемам в массовом масштабе возможна лишь у детей раннего возраста, а к 7 годам большинство детей имеют уже положительные туберкулиновые пробы и ревакцинация БЦЖ не показана. Сохраняется достаточно большое число лиц с осложнениями после введенной вакцины. Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 на 100 тыс. привитых (0,021%). Большую группу составили дети с ос-

ложнениями после первичной вакцинации – 30,7 на 100 тыс. привитых (0,031%).

Все вышеизложенное обосновывает необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Опыт использования современных инновационных диагностических методик раннего выявления туберкулеза и отбора групп риска для проведения превентивного лечения и углубленного обследования в России показал ее высокую эффективность и необходимость широкого внедрения. Приоритетом должны стать первичная вакцинопрофилактика в раннем детском возрасте и активное выявление туберкулезного процесса с использованием инновационных диагностических методов у детей школьного и подросткового возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез в Российской Федерации // Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – 2011. – С. 223.
2. Arend S. A., Franken W. P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // *Tuberculosis*. – 2008. – Vol. 88. – P. 249-261.
3. Brosch R., Gordon S. V., A. Billault T. et al. Use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66. – P. 2221-2229.
4. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. G. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Myco-bacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
5. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in German // *Chest*. – 2007. – Vol. 131. – P. 1424-1434.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Аксенова Валентина Александровна
НИИ ФП ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный детский
специалист-фтизиатр Минздрава России.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.
Тел.: 8 (495) 631-11-12.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Поступила 11.03.2014

СТРУКТУРА ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ МУЖЧИН ТУБЕРКУЛЕЗОМ

П. И. СТЕПАНОВ

PATTERN OF GENITAL INJURY IN MALES WITH TUBERCULOSIS

P. I. STEPANOV

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Обследовано 467 больных туберкулезом (ТБ) половых органов мужчин. У 372 (79,7%) пациентов обнаружен ТБ органов мошонки. У 55 (11,8%) больных с односторонним процессом выявлен изолированный ТБ придатка яичка, первично изолированный туберкулез придатка яичка имел место у 21 (4,5%) пациента. Всего туберкулез предстательной железы диагностирован у 398 (85,2%) пациентов из них у 27 (5,8%) – изолированный туберкулез предстательной железы, у 15 (3,2%) – первично изолированный туберкулез предстательной железы. Туберкулез семенных пузырьков диагностирован у 354 (75,8%) мужчин, у одного (0,2%) это был изолированный туберкулез семенных пузырьков на фоне кавернозного ТБ левого легкого. Случаев первично изолированного ТБ семенных пузырьков не выявлено. У 2 (0,4%) пациентов был туберкулез полового члена, из них у одного был еще инфильтративный ТБ висячей части мочеиспускательного канала и ТБ предстательной железы, у второго – ТБ кожи мошонки.

Ключевые слова: туберкулез, придаток яичка, яичко, предстательная железа, семенные пузырьки, половой член.

Four hundred and sixty-seven male patients with genital tuberculosis (TB) were examined. Scrotal TB was detected in 372 (79.7%) patients. Fifty-five (11.8%) patients with the unilateral process were found to have isolated epididymal TB; primary isolated epididymal TB occurred in 21 (4.5%) patients. Prostatic TB was diagnosed in a total of 398 (85.2%) patients, of them 27 (5.8%) had isolated prostatic TB, 15 (3.2%) had primary isolated prostatic TB. Seminal vesicle TB was diagnosed in 354 (75.8%) men; one (0.2%) had isolated seminal vesicle TB in the presence of cavernous TB of the left lung. No primary isolated seminal vesicle TB cases were identified. Penile TB was observed in 2 (0.4%) patients; one of them had additionally infiltrative TB of the penile urethra and TB of the prostate; the other had scrotal skin TB.

Key words: tuberculosis, epididymis, testicle, prostate, seminal vesicles, penile.

В структуре урологических заболеваний среди населения Украины в последнее время произошли существенные изменения – воспалительные заболевания мочевыделительных и половых органов вышли на первое место [1]. В их число входит и специфическое воспаление – уротуберкулез [2, 3, 6, 9, 10, 14-16].

В последние десятилетия во всем мире наблюдается значительный рост заболеваемости туберкулезом (ТБ). В Украине с 1995 г., соответственно показателям Всемирной организации здравоохранения, отмечается эпидемия ТБ [17]. Поэтому ТБ стал одной из главных проблем первоочередной важности не только в Украине [7, 17]. На фоне эпидемии ТБ в Украине доля легочного ТБ составляет приблизительно 90%, а внелегочного – 10% [17]. В структуре заболеваемости внелегочным ТБ доля урогенитального ТБ составляет 29,5%, т. е. он занимает второе место после костно-суставного – 31,3% [3, 6, 9].

Также следует обратить внимание на то, что интерес клиницистов к научным разработкам по ТБ половых органов мужчин постоянно снижается. Это подтверждается с каждым прошедшим десятилетием уменьшением количества научных публикаций. Так, на протяжении прошедших 50 лет XX в. в периодических изданиях стран СНГ, по нашим

данным, опубликовано около 300 научных работ по ТБ половых органов мужчин: в 1951-1960 гг. – 24,5%, в 1961-1970 гг. – 43,8%, в 1971-1980 гг. – 19,7%, в 1981-1990 гг. – 9,1%, в 1991-2000 гг. – 2,9% [3]. С 2001 г. по настоящее время опубликовано около 90 научных работ (рис. 1). Следует учитывать тот факт, что большую роль для публикаций по урогенитальному ТБ сыграл 11-й Съезд урологов России, который состоялся в 2007 г. в Москве. Одним из программных вопросов съезда было обсуждение проблемы ТБ мочеполовых органов, который в последние годы имеет тенденцию к распространению [7].

Актуальность проблемы данной локализации ТБ состоит, во-первых, в том, что ТБ половых органов мужчин достаточно разнообразен, но в основном диагностируют ТБ органов мошонки. ТБ предстательной железы и семенных пузырьков диагностируется значительно реже [2, 3, 7-9]. Во-вторых, несвоевременно диагностированный ТБ половых органов мужчин представляет угрозу для жизни пациента [3, 19]. В-третьих, у мужчин, больных ТБ половых органов, часто снижается фертильность, что обуславливает социальный аспект проблемы при отрицательной демографической ситуации [3]. Это обстоятельство особенно важно для мужчин детородного возраста, имею-

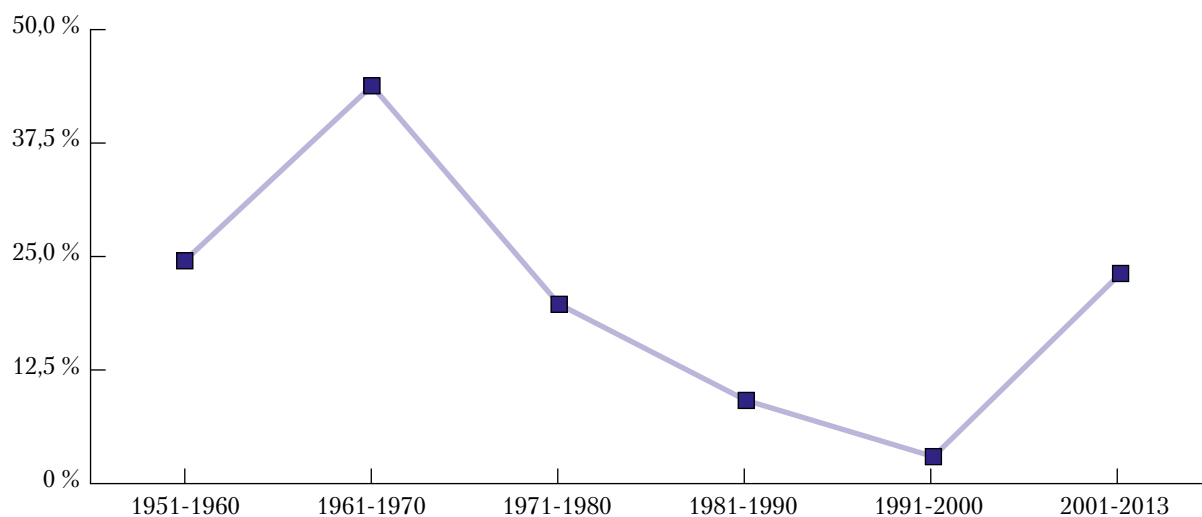


Рис. 1. Динамика количества научных публикаций по ТБ половых органов мужчин в странах СНГ за 6 последних десятилетий

щих поражение одного или обоих придатков яичек, поскольку основной метод лечения хирургический, т. е. орханоуносящий. В настоящее время орхиэктомия выполняется у 22,2% и эпидидимэктомия – у 45,5% больных, что приводит к их стерилизации [3,11]. И, наконец, ТБ половых органов у мужчин сопровождается снижением копулятивной функции, что вносит серьезный негативный момент в социальную и семейную жизнь [3].

С учетом приведенных данных, сохраняющаяся на высоком уровне заболеваемость и распространенность ТБ половых органов мужчин имеют не только медицинскую, но и социальную значимость.

Цель исследования – изучить структуру туберкулеза половых органов мужчин.

Материалы и методы

Проведено обследование 467 мужчин с ТБ половых органов в возрасте от 16 до 82 лет (средний возраст составил 49 ± 14 лет). Все пациенты проходили обследование и лечение в отделении для больных урогенитальным туберкулезом Донецкой областной клинической туберкулезной больницы в течение 25 лет (с 1984 по 2008 г.).

Оценивали данные осмотра, в том числе пальпации органов мошонки и ректального пальцевого исследования, клинических и биохимических анализов крови (пациентам старше 40 лет определяли уровень простатического специфического антигена (ПСА), иммуноферментного анализа (ИФА) крови на суммарные антитела ($\Sigma \text{IgA} + \text{IgG} + \text{IgM}$) к микобактериям ТБ (МБТ), результаты общего и бактериологического анализов мочи, секрета предстательной железы и семенной жидкости на наличие микрофлоры, МБТ и их чувствительности к препаратам. Наличие микроорганизмов, в том числе МБТ, определяли также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Проводили и оцени-

вали данные сонографического исследования почек и яичек с придатками, трансректального сонографического исследования предстательной железы и семенных пузырьков, с применением прицельной биопсии тканей железы и стенок пузырьков, экскреторных урограмм, рентгеноконтрастного исследования семенных пузырьков и семявыносящих путей (везикулограмм), рентгенокомпьютерной и магнитно-резонансной томографии, радиоизотопной динамической сцинтиграфии. Также применяли предложенный нами способ диагностики урогенитального ТБ, заключающийся в том, что диагностический материал, полученный с помощью аспирации непосредственно из патологического очага под сонографическим контролем, исследовали на ДНК МБТ с помощью ПЦР [3-5, 12, 13].

Результаты и обсуждение

Распределение мужчин, страдающих ТБ половых органов, по возрастным группам было следующим: до 20 лет – 19 (4,14%) пациентов, от 21 до 30 лет – 46 (9,85%), от 31 до 40 лет – 52 (11,15%), от 41 до 50 лет – 111 (23,77%), от 51 до 60 лет – 138 (29,35%), от 61 до 70 лет – 78 (16,75%), от 71 до 80 лет – 22 (4,74%) и старше 80 лет – 1 (0,25%) (рис. 2).

ТБ придатка яичка выявлен у 162 (34,7%) больных. Односторонний – у 103 (22,1%) пациентов: правого яичка – у 47 (10,1%), левого яичка – у 56 (12,0%), а двусторонний – у 59 (12,6%) мужчин (табл. 1). Бугорково-инфильтративная форма ТБ придатка яичка диагностирована у 158 (33,8%) больных (табл. 2). При пальпации придаток яичка увеличен, плотный, бугристый, умеренно болезненный. При сонографии придаток яичка увеличен, структура неоднородна за счет участков пониженной эхогенности. Деструктивные формы поражения придатка яичка выявлены у 4 (0,8%)

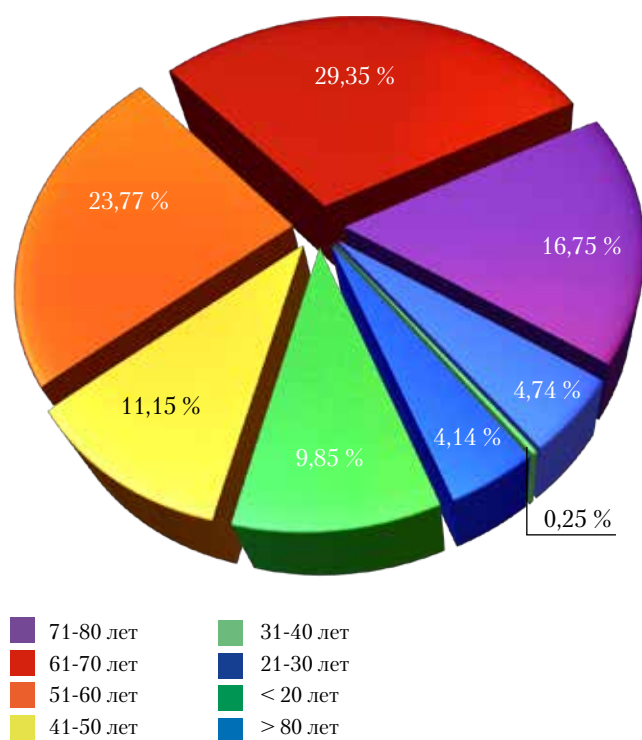


Рис. 2. Распределение мужчин с ТБ половых органов по возрастным группам

больных: кавернозная – у одного (0,2%) и кавернозно-свищевая – у 3 (0,6%) пациентов (табл. 2). У больных с кавернозной формой поражения без свищеобразования при пальпации определялся участок размягчения ткани, вовлеченной в воспалительный процесс. При сонографии определялась полость деструкции с неровными, четкими краями и неоднородным содержимым. После

пункционной аспирации этого содержимого под сонографическим контролем в нем с помощью ПЦР обнаружены ДНК МБТ. При исследовании отделяемого из свищей также с помощью ПЦР были обнаружены ДНК МБТ.

Проведенное наблюдение свидетельствует о том, что при одновременном туберкулезном поражении придатка яичка и яичка специфический воспалительный процесс вначале развивается в придатке яичка, а затем при прогрессировании воспаления распространяется на яичко. В связи с этим есть основания поддержать мнение А. Л. Шаббад и др. о том [18], что более приемлемым является термин эпидидимоорхит, нежели орхоэпидидимит. Поражение яичка находится в прямой зависимости от длительности существования туберкулезной инфекции в придатке яичка [3].

Туберкулезный эпидидимоорхит выявлен у 207 (44,3%) больных, из них односторонний – у 132 (28,2%) пациентов. При двустороннем поражении правое и левое яичко с придатком были поражены в равной степени у 66 (14,1%) мужчин. У 5 пациентов имел место туберкулезный эпидидимоорхит справа и эпидидимит слева, а у 4 наоборот – туберкулезный эпидидимоорхит слева и эпидидимит справа (табл. 1). Бугорково-инфильтративная форма диагностирована у 157 (33,6%), а деструктивные формы поражения яичка и придатка яичка – у 50 (10,7%) больных: кавернозная – у 8 (1,7%) и кавернозно-свищевая – у 42 (9,0%) пациентов (табл. 2). Данные пальпации и сонографии соответствовали изменениям, указанным при ТБ эпидидимите, а после аспирации содержимого каверн и отделяемого из свищей были обнаружены ДНК МБТ с помощью ПЦР.

Таблица 1

Структура поражения ТБ органов мошонки с одновременным вовлечением в процесс внутритазовых органов

Нозология	Всего	С одной стороны	С двух сторон + простатит	Простатит всего	Везикулит		
					1	2	Σ
Эпидидимит	162	103: Справа 47 Слева 56 +Простатит 48	59	107	24	67	91
Изолированный эпидидимит	55						
Первично изолированный эпидидимит	21						
Эпидидимоорхит	198	132: Справа 66 Слева 66 +Простатит 120	66	186	50	138	188
Изолированный эпидидимоорхит	12						
Эпидидимоорхит справа и эпидидимит слева	5	–	5	5			
Эпидидимоорхит слева и эпидидимит справа	4	–	4	4			
Орхит	3	Слева 2 Справа 1 +Простатит 3	–	3		1	1
Итого органов мошонки	372	238 +Простатит 171	134	305	74	206	280

Формы поражения половых органов мужчин ТБ

Нозология	Количество	Инфильтративные формы	Деструктивные формы	
			кавернозная	кавернозно-свищевая
Эпидидимит	162	158	1	3
Эпидидимоорхит	207	157	8	42
Орхит	3	2	-	1
Простатит	398	391	2	5
Везикулит	354	354	-	-
Всего	1 124	1 062	11	51

Туберкулезное поражение паренхимы яичка после удаления его придатка выявлено у 3 (0,6%) мужчин (табл. 1). У 2 (0,4%) – бугорково-инфильтративный орхит слева и у одного (0,2%) – кавернозно-свищевая форма ТБ орхита справа (табл. 3).

Таким образом, у 372 (79,7%) мужчин из 467 обследованных выявлен ТБ органов мошонки (табл. 1). Бугорково-инфильтративная форма процесса обнаружена у 317 (67,9%) пациентов, а деструктивные формы – у 55 (11,8%): кавернозная – у 9 (1,9%) и кавернозно-свищевая – у 46 (9,9%) (табл. 2).

Из 372 больных с ТБ органов мошонки практически у всех пациентов в специфический процесс были вовлечены семявыносящие протоки на стороне поражения или с обеих сторон. Как правило, в таких случаях семявыносящий проток представлял собой плотный и значительно утолщенный тяж, уходящий в паховую область. В редких случаях он приобретал «четкообразный» вид [3]. Пальпация воспалительно-измененного семявыносящего протока в большинстве случаев была болезненна.

Однако у 16 (3,4%) больных клинические проявления туберкулезного поражения семявыносящего протока ярко выражены – болевые ощущения при пальпации были сильными, а утолщение семявыносящего протока было значительным. Поражение левого и правого протока отмечались одинаково часто – у 8 (1,7%) пациентов соответственно. У 3 (0,6%) больных с правосторонним поражением и у 3 (0,6%) – с левосторонним выявлены свищевые формы ТБ деферентита после оперативного лечения ТБ поражения придатка яичка и яичка. В этих случаях проводили иссечение свища с резекцией семявыносящего протока на фоне продолжающейся противотуберкулезной терапии. У одного (0,2%) больного в воспалительный процесс были вовлечены, кроме семявыносящего протока, все элементы семенного канатика слева. Левосторонний туберкулезный фуникулит протекал с выраженной клинической картиной: сильной болезненностью при пальпации и значительным утолщением семенного канатика.

У 16 (3,4%) мужчин выявлена выраженная реактивная водянка оболочек яичка. Гидроцеле справа было обнаружено у 10 (2,1%) пациентов, а слева – у 6 (1,3%). У всех этих больных выполняли оперативную коррекцию.

Следует отметить, что туберкулезный эпидидимит и эпидидимоорхит часто сочетаются с поражением других органов половой системы. Это связано, прежде всего, с тем, что половые органы мужчин представляют собой единую систему: яички, придатки яичек, семявыносящие протоки, семенные пузырьки, семявыбрасывающие протоки, предстательная железа, мочеиспускательный канал с половым членом, связанные между собой нервно-сосудистыми, лимфатическими путями и общими выводными протоками [3]. Воспалительный процесс в каждом из названных органов распространяется на соседние и поражает их в той или иной степени. Поэтому необходимо в каждом конкретном случае верифицировать диагноз каждого полового органа мужчин как гистологически, так и на наличие МБТ [3].

Из 162 мужчин с ТБ придатка яичка у 107 (66,0%) пациентов имел место подтвержденный морфологически бугорково-инфильтративный ТБ предстательной железы – у 48 (46,6%) из 103 с односторонним процессом и у всех 59 (100%) с двусторонним (табл. 1 и 2). При ректальном пальцевом исследовании в предстательной железе определялись болезненные участки повышенной плотности. При сонографии ректальным датчиком определялись участки пониженной эхогенности. ТБ семенных пузырьков имел место у 91 (56,2%) мужчины: только на стороне поражения – у 24 (14,8%), с обеих сторон – у 67 (41,3%) (табл. 1). При сонографии определялись расширенные семенные пузырьки с инфильтрированными стенками и неомогенным содержимым. При одностороннем процессе изменения носили асимметричный характер. При исследовании содержимого семенных пузырьков обнаруживали ДНК МБТ с помощью ПЦР, гистологическое исследование биоптата, полученного из стенок пузырьков, выявило специфические изменения.

У 55 (53,4%) больных из 103 с односторонним процессом выявлен изолированный ТБ придатка яичка (без поражения ТБ других органов половой системы) (табл. 1). В предстательной железе у этих пациентов были выявлены морфологические признаки неспецифического простатита токсико-аллергического генеза.

Из 207 мужчин с туберкулезным эпидидимитом и эпидидимоорхитом у 195 (94,2%) пациентов имел место ТБ предстательной железы: у 120 (90,9%) с односторонним процессом и у всех 75 (100%) с двусторонним (табл. 1). Бугорково-инфильтративная форма отмечена у 192 (98,5%) больных (табл. 2). Деструктивные формы ТБ предстательной железы выявлены у 3 (1,6%) больных: кавернозная – у одного (0,5%) и кавернозно-свищевая с наличием свищевых ходов на промежности – у 2 (1,0%) (табл. 2). При ректальном пальцевом исследовании в предстательной железе определялись болезненные участки размягчения тканей железы. При сонографии ректальным датчиком определялись полости деструкции с неровными, четкими краями и неоднородным содержимым. При пункционной аспирации содержимого каверны под контролем ректальной сонографии, а также исследовании отделяемого из свищей обнаружены ДНК МБТ с помощью ПЦР. ТБ семенных пузырьков обнаружен у 188 (90,8%) мужчин: у 50 (24,1%) – с одной стороны и у 138 (66,7%) – с обеих сторон, подтвержденный наличием в их содержимом ДНК МБТ с помощью ПЦР и морфологически (табл. 1). У 12 (2,6%) мужчин с односторонним процессом установлен изолированный туберкулез придатка яичка и яичка (табл. 1). В предстательной железе у этих пациентов также выявлены морфологические признаки неспецифического простатита токсико-аллергического генеза.

У 3 мужчин с туберкулезным орхитом после удаления придатка яичка ТБ предстательной железы выявлен у всех 3 (100,0%) больных, а ТБ семенных пузырьков – у одного (33,3%) (табл. 1).

Таким образом, при обследовании 372 мужчин с ТБ органов мошонки получены следующие суммарные результаты. ТБ предстательной железы

обнаружен у 305 (82,0%) пациентов (табл. 1), что составило 65,3% от всех 467 обследованных мужчин. Бугорково-инфильтративная форма поражения обнаружена у 302 (99,0%) больных и деструктивные формы – у 3 (1,0%), кавернозная – у одного (0,3%) и кавернозно-свищевая с наличием свищевых ходов на промежности – у 2 (0,7%) (табл. 2). ТБ семенных пузырьков выявлен у 280 (75,4%) пациентов: односторонний на стороне поражения органов мошонки – у 74 (20,0%) и двусторонний – у 206 (55,4%) (табл. 1), что составило соответственно 60,0; 15,8; 44,1% от числа всех обследованных мужчин.

Из 467 мужчин у 95 (20,3%) пациентов диагностирован ТБ половых органов без вовлечения в процесс органов мошонки (табл. 3).

У 66 (69,5%) из 95 больных выявлен ТБ внутритазовых половых органов на фоне распространенного ТБ органов мочевого выделительной системы. У всех 66 мужчин имел место ТБ предстательной железы, подтвержденный морфологически (табл. 3), что составило 14,1% от всех 467 обследованных больных. Бугорково-инфильтративная форма диагностирована у 64 (13,7%) пациентов и деструктивная форма – у 2 (0,4%), кавернозная – у одного (0,2%) и кавернозно-свищевая с наличием свищевого хода на промежности – также у одного (0,2%) (табл. 2). У 51 (77,3%) пациента имел место двусторонний ТБ семенных пузырьков, что составило 10,9% от всех 467 обследованных больных (табл. 3). У больных ТБ предстательной железы и семенных пузырьков в сочетании с поражением мочевого выделительных органов, без вовлечения в патологический процесс органов мошонки, их инфицирование может идти несколькими путями – гематогенным, лимфогенным и уриногенным.

Изолированный (без вовлечения в специфический воспалительный процесс органов мочевого выделения и мошонки) ТБ предстательной железы был выявлен у 27 (5,8% из 467 мужчин) пациентов (табл. 3). Бугорково-инфильтративная форма имела место у 25 (5,4%) больных, кавернозно-свищевая с наличием свищевых ходов на промежности – у 2 (0,4%) (табл. 2). У 11 мужчин с изолированным

Таблица 3

Структура поражения ТБ внутритазовых органов без вовлечения в процесс органов мошонки

Нозология	Количество	Простатит	Двусторонний везикулит
ТБ простатит у пациентов с распространенным ТБ мочевого выделительной системы	66	66	51
Изолированный ТБ простатит с наличием экстраурогенитальных локализаций ТБ	12	12	10
Первично изолированный ТБ простатит у одного из них + ТБ полового члена и уретры	15	15	12
Изолированный ТБ семенных пузырьков	1		1
ТБ полового члена и кожи мошонки	1		
Всего	95	93	74

ТБ предстательной железы в анамнезе отмечен ТБ легких, а у одного – ТБ тазобедренного сустава. У 15 (55,5%) больных из 27 пациентов выявлен первично изолированный ТБ предстательной железы (без поражения ТБ других органов и систем в организме мужчин), что составило 3,2% от 467 обследованных мужчин. Двусторонний ТБ семенных пузырьков был обнаружен у 22 (81,4% из 27 пациентов), что составило 4,7% от всех 467 обследованных больных (табл. 3).

У одного пациента с ТБ предстательной железы бугорково-инфильтративной формы также имели место инфильтративная форма ТБ височной части мочеиспускательного канала и язвенная форма ТБ головки полового члена, подтвержденные морфологически.

У одного (0,2%) мужчины выявлен изолированный (без вовлечения в специфический воспалительный процесс других органов мочевого выделения и половой системы) ТБ семенных пузырьков на фоне кавернозного ТБ верхней доли левого легкого с ее последующей резекцией.

Следовательно, всего ТБ предстательной железы выявлен у 398 (85,2%) мужчин: бугорково-инфильтративная форма – у 391 (83,7%), деструктивная форма – у 7 (1,5%) (кавернозная – у 2 (0,4%) и кавернозно-свищевая – у 5 (1,1%) больных). ТБ семенных пузырьков выявлен у 354 (75,8%): односторонний – у 74 (15,8%), двусторонний – у 280 (60%) больных (табл. 1, 2, 3).

У одного (1,1%) пациента из 95 без поражения ТБ органов мошонки имел место ТБ полового члена и кожи мошонки у основания полового члена продуктивной формы с изъязвлением, подтвержденный морфологически. При детальном обследовании других органов, пораженных туберкулезом, у него не обнаружено.

Выводы

1. При одностороннем процессе возможно первично изолированное поражение ТБ придатка яичка, а также изолированное поражение придатка яичка и яичка без вовлечения в процесс предстательной железы и семенных пузырьков. В предстательной железе у этих пациентов были обнаружены морфологические признаки неспецифического простатита токсико-аллергического генеза.

2. При ТБ органов мошонки у всех пациентов ТБ поражаются и семявыносящие протоки.

3. При двустороннем ТБ органов мошонки у всех пациентов ТБ поражаются предстательная железа, а затем и семенные пузырьки.

4. У пациентов с распространенным ТБ мочевыделительных органов, без наличия ТБ органов мошонки, возможно поражение ТБ предстательной железы, а затем и семенных пузырьков.

5. Возможно первично изолированное поражение ТБ предстательной железы с последующим

вовлечением в процесс семенных пузырьков. Случаев первично изолированного туберкулеза семенных пузырьков в данном наблюдении не было.

6. Поражение ТБ полового члена возможно как в сочетании с ТБ предстательной железы, так и как первично изолированной формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возіанов О. Ф., Пасечніков С. П., Павлова Л. П. Досягнення і проблеми урологічної допомоги населенню України // Урологія. – 2001. – № 4. – С. 3-6.
2. Журавлев В. Н., Голубев Д. Н., Новиков Б. И. и др. Особенности выявления и тактика ведения больных туберкулезом мочеполовых органов // Урология. – 2012. – № 1. – С. 11-15.
3. Камышан И. С., Федун З. В., Степанов П. И. Туберкулез половых органов мужчин и женщин. – Донецк: Экспресс, 2002. – 278 с.
4. Камышан И. С., Степанов П. И., Зяблицев С. В. и др. Роль полимеразной цепной реакции в диагностике туберкулеза мочевых и мужских половых органов // Урология. – 2003. – № 3. – С. 36-39.
5. Камышан И. С., Мамс А. Н., Степанов П. И. Возможности экспрессных методов диагностики туберкулеза почек // Пробл. Туб. – 2006. – № 9. – С. 39-43.
6. Каратаев О. М., Грейліх А. Є., Брандіс А. М. та інші. Епідеміологія та структура клінічних форм урогенітального туберкульозу в Донецькій області // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – 1№ 2. – С. 198.
7. Кульчавеня Е. В. Туберкулез мочеполовой системы // Мат. XI съезда урологов России: Сб. тр. – М., 2007. – С. 655-675.
8. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Ковешникова Е. Ю. и др. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке // Туб. – 2009. – № 10. – С. 27-31.
9. Павлова Л. П., Камышан И. С., Сайдакова Н. О. и др. Захворюваність на туберкульоз сечостатевих органів населення України (стан, прогноз, причини реактивації, лікування) // Урологія. – 2001. – № 3. – С. 15-19.
10. Пасечніков С. П., Мітченко М. В., Нашеда С. В. Туберкульоз статевих органів у чоловіків // Мед. аспекти здоров'я чоловіків. – 2012. – № 1. – С. 9-12.
11. Состин М. И., Уртенев Р. Х., Тарасенко Л. Ю. Эпидидимэктомия как основной метод диагностики и лечения туберкулезного эпидидимита // Туб. сегодня. Мат. VII Российского съезда фтизиатров. – М.: Изд-во БИНОМ, 2003. – 202 с.
12. Степанов П. И., Камышан И. С., Геев Ю. В. и др. Способ ранней диагностики урогенитального туберкулеза // Туберкулез мочеполовой системы: Сб. тез. научно-практ. конф. – Новосибирск, 2000. – С. 19-20.
13. Степанов П. И. Шляхи підвищення ефективності ранньої діагностики та диференційної діагностики хворих на туберкульоз передміхурової залози // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 364.
14. Степанов П. И. Туберкулез полового члена // Здоровье мужчины. – 2006. – № 1. – С. 32.
15. Степанов П. И. Туберкулез семенных пузырьков // Здоровье мужчины. – 2006. – № 2. – С. 100-104.
16. Степанов П. И. Изолированный туберкулез предстательной железы // Здоровье мужчины. – 2013. – № 2. – С. 63-65.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Степанов Павел Иванович

*Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
фтизиатрии и пульмонологии.*

83027, Украина, г. Донецк, а/я 6596.

Тел.: +38 (095) 118 06 00.

E-mail: profurolog@ukr.net

Поступила 16.03.2013

17. Фещенко Ю. И. Ситуация с туберкулезом в Украине // Doctor. Журн. для практ. врачей. – 2002. – № 4. – С. 11-14.

18. Шабад А. Л., Чиненый В. Л., Кирпатовский В. И. и др. Острый эпидидимит в эксперименте и клинике // Урология и нефрология. – 1994. – № 3. – С. 17-20.

19. Шмелев Э. Н., Павленко П. И., Потапова Л. А. Гематогенная генерализация туберкулеза, обусловленная хирургическим вмешательством, при туберкулезном эпидидимите и орхоэпидидимите // Пробл. туб. – 1990. – № 2. – С. 70-72.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В ГРАЖДАНСКОМ СЕКТОРЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

¹Ж. Т. ИСАКОВА, ²И. В. МОКРОУСОВ, ³Н. РАСТОГИ, ⁴А. А. АЛДАШЕВ

GENETIC STRUCTURE AND DRUG RESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* POPULATION IN THE CIVIL SECTOR OF THE KYRGYZ REPUBLIC

¹ZH. T. ISAKOVA, ²I. V. MOKROUSOV, ³N. RASTOGI, ⁴A. A. ALDASHEV

¹Институт молекулярной биологии и медицины, г. Бишкек, Кыргызская Республика

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

³Институт Пастера Гваделупы, Франция

Провели анализ генетической структуры лекарственно-устойчивых и чувствительных микобактерий туберкулеза (МБТ), циркулирующих в гражданском секторе Кыргызской Республики. Исследовано 103 образца ДНК МБТ, выделенных из мокроты больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Генотипирование МБТ проводили с помощью метода сполиготипирования, лекарственную устойчивость к рифампицину и изониазиду определяли с использованием набора ТБ-Биочип. Популяция МБТ, циркулирующая в Кыргызской Республике, характеризуется преобладанием штаммов семейства Beijing (59,2%). Остальные штаммы представляли семейства: T ($n = 14$), LAM ($n = 9$), Ural-1 ($n = 3$), Ural-2 ($n = 6$) и другие ($n = 9$). Наличие множественной лекарственной устойчивости статистически значимо ($p = 0,03$) чаще выявляли у штаммов генетического семейства Beijing, чем у штаммов других генотипов. Таким образом, циркуляция ассоциированных с лекарственной устойчивостью штаммов МБТ Beijing является основным фактором, осложняющим текущую ситуацию с туберкулезом в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: молекулярная эпидемиология, *M. tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость, Кыргызстан.

The genetic structure of drug-resistant and drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) circulating in the civil sector of the Kyrgyz Republic was analyzed. One hundred and three MBT DNA samples isolated from the expectoration of patients with new-onset pulmonary tuberculosis were examined. MBT was genotyped by the spoligotyping method; its resistance to rifampicin and isoniazid was determined using a TB-Biochip kit. The TB population circulating in the Kyrgyz Republic was characterized by a predominance of Beijing family strains (59.2%). The other strains represented the following families: T ($n = 14$), LAM ($n = 9$), Ural-1 ($n = 3$), Ural-2 ($n = 6$), and others ($n = 9$). Multidrug-resistant strains were statistically significantly more frequently found in the genetic Beijing family than in other genotypes ($p = 0.03$). Thus, the circulation of drug-resistant Beijing MBT strains is a major factor that complicates the current tuberculosis situation in the Kyrgyz Republic.

Kew words: molecular epidemiology, *M. tuberculosis*, multidrug resistance, Kyrgyzstan.

Ситуация по туберкулезу в Кыргызстане остается напряженной, в основном по причине отсутствия действенной помощи больным с трудноизлечимой формой туберкулеза – туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ). По данным Национальной референс-лаборатории Национального центра фтизиатрии, выявление мультирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) с первичной лекарственной устойчивостью с 1997 по 2010 г. возросло с 8,8 до 25,8%, а с приобретенной лекарственной устойчивостью – с 30,9 до 57% [4]. Таким образом, Кыргызстан входит в число первых девяти стран в мире с показателями МЛУ ТБ, превышающими 12% среди впервые выявленных больных туберкулезом, и первых шести стран с показателями, превышающими 50% среди ранее леченных больных туберкулезом, расположенных в Европейском регионе ВОЗ [10].

Цель исследования – изучение структуры популяции и распределения генетических детерминант лекарственной устойчивости среди генотипов штаммов МБТ, циркулирующих в гражданском секторе Кыргызской Республики.

Материалы и методы

Исследованы 103 образца ДНК МБТ, выделенных из мокроты больных с впервые выявленным туберкулезом легких, поступивших на стационарное лечение в Национальный центр фтизиатрии г. Бишкека. Все пациенты не имели ВИЧ-инфекции и являлись бактериовыделителями (по результатам метода микроскопии мазка мокроты). Штаммы с МЛУ (устойчивые к рифампицину и изониазиду) обнаружены с помощью метода биочипов на основе определения мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* (набор «ТБ-Биочип», ИМБ-Биочип, Москва).

Генотипирование штаммов проводили с использованием метода спוליготипирования [13]. Принадлежность штамма к спוליготипу определяли по международной базе профилей спוליготипирования SITVIT2 Института Пастера Гваделупы, которая представляет собой последнюю версию опубликованной базы данных SITVIT_WEB [7]. Генетическое разнообразие штаммов оценивали с помощью индекса Хантаера – Гастона [11]. Для оценки значимых различий между двумя группами штаммов использовали тест

Результаты и обсуждение

Таблица 1

SIT	Сполиготипы	Семейство	Всего (%) в данном исследовании/ данные базы SITVIT	Кластеры/ уникальные (в данном исследовании)
1	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Beijing	61 (59.22) / 0.63	Кластер
53	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	5 (4.85) / 0.09	Кластер
127	■□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H4 (Ural-2)	4 (3.88) / 2.17	Кластер
3434	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T5-RUS1 (LAM)	3 (2.91) / 100	Кластер
35	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H4 (Ural-1)	2 (1.94) / 1.55	Кластер
54	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Manu2	2 (1.94) / 0.90	Кластер
254	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T5-RUS1 (LAM)	2 (1.94) / 1.19	Кластер
39	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T4-CEU1	1 (0.97) / 0.74	Уникальный
42	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	LAM9	1 (0.97) / 0.03	Уникальный
47	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H1	1 (0.97) / 0.07	Уникальный
52	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T2	1 (0.97) / 0.12	Уникальный
118	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	1 (0.97) / 0.69	Уникальный
122	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	1 (0.97) / 3.7	Уникальный
153	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T2	1 (0.97) / 1.14	Уникальный
183	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H3	1 (0.97) / 1.89	Уникальный
251	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	1 (0.97) / 6.67	Уникальный
260	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Beijing	1 (0.97) / 11.11	Уникальный
264	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T5-RUS1 (LAM)	1 (0.97) / 2.0	Уникальный
280	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1-RUS2	1 (0.97) / 1.47	Уникальный
335	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	LAM9	1 (0.97) / 2.78	Уникальный
713	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	1 (0.97) / 14.29	Уникальный
1460	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Manu2	1 (0.97) / 25.0	Уникальный
1564	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	X1	1 (0.97) / 12.5	Уникальный
2956	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T5-RUS1 (LAM)	1 (0.97) / 33.33	Уникальный
3109	■□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H4 (Ural-2)	1 (0.97) / 20.0	Уникальный
3435	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H4 (Ural-1)	1 (0.97) / 50.0	Уникальный
Orphan 1	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Неизвестный	1 (0.97) / 100	Уникальный
Orphan 2	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Неизвестный	1 (0.97) / 100	Уникальный
Orphan 3	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	Неизвестный	1 (0.97) / 100	Уникальный
Orphan 4	■□■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	H4 (Ural-2)	1 (0.97) / 100	Уникальный
Orphan 5	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	T1	1 (0.97) / 100	Уникальный

Примечание: номер сполиготипа, включающего два штамма и более в базе данных SITVIT2 (SIT, spoliogotype international number) – согласно международной базе данных SITVIT2 Института Пастера Гваделупы; семейство определено согласно SITVIT2 с уточнением (в скобках). Штамм с уникальным профилем в базе данных обозначен как «orphan».

с международной базой данных SITVIT [7] и другими предложенными алгоритмами определения генетических семейств *M. tuberculosis* [8, 16] позволило отнести большинство штаммов к известным типам и семействам (табл. 1). Большинство [62 (59, 22%) из 103] исследованных штаммов имели классический сполитотип SIT1, принадлежащий к генетическому семейству Beijing. Остальные образцы представляли генетические семейства T ($n = 14$), LAM ($n = 9$), Ural-1 ($n = 3$), Ural-2 ($n = 6$), другие ($n = 9$). Принадлежность к конкретному генетическому семейству не установлена у 3 изолятов.

Генотип Beijing преобладал во всех регионах страны (рис.), при этом в отдельных регионах его частота доходила до 80% (табл. 2).

Полагают, что первоначальным местом происхождения МБТ генотипа Beijing считается Китай, а именно северо-восточный Китай, где доля этого генотипа устойчиво составляет 90% [12, 15, 18]. Кыргызская Республика, наряду с давними историческими культурно-хозяйственными связями с другими регионами Центральной Азии, также входила в состав Российской империи и Советского Союза в 1876-1991 гг. [1]. Все эти территории характеризуются преобладанием генотипа Beijing [5, 6, 14, 15], и выявление большого количества штаммов Beijing в гражданском секторе (59,6% – данное исследование) и в пенитенциарной системе (75%) [2, 17] в Кыргызстане не является неожиданным.

Отличительными биологическими свойствами штаммов Beijing в странах бывшего СССР

являются их высокая трансмиссивность, вирулентность и ассоциация с МЛУ. При сравнении различных спектров лекарственной устойчивости среди выявленных сполитотипов МБТ с МЛУ статистически значимо чаще встречались среди штаммов с генотипом Beijing [17 (22,6%) из 61] по сравнению со штаммами других генотипов [3 из 41 (7,3%)] (табл. 3).

В гене *rpoB*, обуславливающем устойчивость к рифампицину, мутаций были обнаружены в 531 (Ser531→Leu) и в 526 кодонах, а в гене *katG*, обуславливающем изониазид-резистентность, мутации выявили в кодоне 315 (Ser→Thr). В 14 образцах из 62 с генотипом Beijing и в 3 образцах из 41 с другим генотипом мутации обнаружили одновременно в *katG/inhA* и *rpoB*, что позволило определить их как мультирезистентные. Штаммы с МЛУ достоверно чаще выявлялись среди МБТ с генотипом Beijing ($p < 0,05$). Это согласуется с результатами нашего предыдущего исследования мутаций в генах *rpoB* и *katG* [3]. Все обнаруженные в данном исследовании мутации в генах *rpoB*, *katG* и *inhA* были также выявлены у штаммов Beijing больных туберкулезом пенитенциарной системы. Показано, что встречаемость Beijing штаммов МБТ среди заключенных в Кыргызстане составляет 75% [2, 17]. В Кыргызстане больные туберкулезом с МЛУ МБТ ежегодно освобождаются из мест лишения свободы, однако большинство из них вовремя или вовсе не встают на диспансерный учет. Эти лица представляют собой постоянный источник туберкулезной инфекции с МЛУ.



Рис. Частота встречаемости генетических семейств *M. tuberculosis* в восьми областях Кыргызской Республики. Жирным шрифтом выделена столица (г. Бишкек)

Таблица 2

Распределение генотипов *M. tuberculosis* в регионах Кыргызской Республики

Регионы Кыргызстана	Beijing	T	LAM	Ural	Haarlem	Manu2	Другие	Всего*	HGI**
Бишкек	15	5	3	3 (Ural-1)	1	-	-	27	0.69
Чуй	10	1	3	-	-	-	1	15	0.66
Ош	9	2	-	4 (Ural-2)	-	-	1	16	0.65
Джалал-Абад	8	1	1	1 (Ural-2)	-	1	1	13	0.54
Талас	8	-	-	1 (Ural-2)	1	-	-	10	0.20
Иссык-Куль	5	-	1	-	-	1	1	8	0.64
Нарын	3	3	-	-	-	-	-	6	0.80
Баткен	3	2	1	-	-	1	-	7	0.86
Всего	61	14	9	9	2	3	4	102	0.65

Примечание: * HGI – индекс Хантера-Гастона; ** – по одному изоляту отсутствовала информация о регионе происхождения.

Таблица 3

Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза различных генотипов

Генотип	Гены и аллели						МЛУ	Чувствительный
	<i>rpoB</i>			<i>katG</i>		<i>inhA-15</i>		
	wt	531	526	wt	m			
Beijing (<i>n</i> = 62)	45	13	4	45	17	2 (1*)	14	31
«He Beijing» (<i>n</i> = 41)	38	1	2	33	8	4 (2*)	3	31
T (<i>n</i> = 14)	13	-	1	11	3	-	1	11
LAM (<i>n</i> = 9)	7	1	1	7	2	2 (1*)	2	6
Ural-1 (<i>n</i> = 3)	3	-	-	1	2	1 (1*)	-	1
Ural-2 (<i>n</i> = 6)	6	-	-	5	1	-	-	5
Другие (<i>n</i> = 9)	-	-	-	9	-	1	-	8
Всего (<i>n</i> = 103)	83	14	6	78	25	6	17	61

Примечание: wt – «дикий» аллель, m – мутация, * – одновременное наличие мутации в katG315 и inhA-15.

Закключение

Таким образом, циркуляция ассоциированных с лекарственной устойчивостью штаммов МБТ Beijing является фактором, определяющим сложную ситуацию с туберкулезом в Кыргызской Республике и неэффективность противотуберкулезной помощи больным, выделяющим МБТ с МЛУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартольд В. В. Избранные произведения по истории кыргызов и Кыргызстана: Составление, доп. коммент. и предисловие О. Караева. Вопросы этнической истории киргизского народа / Отв. ред. О. Караев, И. Молдобаев. – Фрунзе, 1989.
2. Исакова Ж. Т., Мокроусов И. В., Вылчева В. и др. Генотипирование штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в местах лишения свободы Кыргызской Республики // Туб. – 2010. – № 9. – С. 39-44.
3. Исакова Ж. Т., Совхозова Н. А., Гончарова З. К. и др. Молекулярно-генетическая характеристика *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью, выделенные у больных

туберкулезом гражданского сектора и пенитенциарной системы Кыргызской Республики // Респир. мед. – 2009. – № 1. – С. 87-91.

4. Концепция развития противотуберкулезной службы Кыргызской Республики на 2008-2016 гг. Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. doc.aids.gov.kg/library/concept_tb_2008-2010_ru.doc

5. Черноусова Л. Н., Васильева И. А., Исаева Т. Х. Особенности течения впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis* // Инф. болезни. – 2011. – № 2. – С. 68-72.

6. Cox H. S., Kubica T., Doshetov D. et al. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia // Respir. Res. – 2005. – Vol. 6. – P. 134.

7. Demay C., Liens B., Burguière T. et al. SITVITWEB – a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infect. Genet. Evol. – 2012. – Vol. 12. – P. 755-766.

8. Dubiley S., Kirillov E., Ignatova A. et al. Molecular characteristics of the *Mycobacterium tuberculosis* LAM-RUS family prevalent in Central Russia // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 4036-4038.

9. Gilman J., Myatt M. EpiCalc 2000. version 102. London, UK: Brixton Books; 1998.
10. Global tuberculosis control: WHO report 2011. www.who.int/tb
11. Hunter P., Gaston M. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26. – P. 2465-2466.
12. Jiao W. W., Mokrousov I., Sun G. Z. et al. Molecular characteristics of rifampin and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Beijing, China // Chin. Med. J. – 2007. – Vol. 120. – P. 814-819.
13. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A. et al. Rapid detection and simultaneous strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and tuberculosis control // J. Clin. Microbiol. – 1997. – Vol. 35. – P. 907-914.
14. Kubica T., Agzamova R., Wright A. et al. The Beijing genotype is a major cause of drug-resistant tuberculosis in Kazakhstan // Int. J. Tuberc Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 646-653.
15. Mokrousov I. Human migratory history: Through the looking-glass of genetic geography of *Mycobacterium tuberculosis* // In: Causes and Consequences of Human Migration (Eds. M.H. Crawford and B. Campbell). Cambridge University Press, – 2012. – P. 317-341.
16. Mokrousov I. The quiet and controversial: Ural family of *Mycobacterium tuberculosis* // Infect. Genet. Evol. 2012. – Vol. 12. – P. 619-629.
17. Mokrousov I., Valcheva V., Sovhozova N. et al. Penitentiary population of *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyzstan: exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype // Infect. Genet Evol. – 2009. – Vol. 9. – P. 1400-1405.
18. van Soolingen D., L. Qian, P. E. W. de Haas et al. Predominance of a single genotype of *M. tuberculosis* in countries of East Asia // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33 – P. 3234-3238.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исакова Жайнагуль Толоновна

Институт молекулярной биологии и медицины,
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.
Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, д. 3.
Тел./факс: +996-312-663856; +996-312-660387.
E-mail: jainagul@mail.ru

Поступила 29.11.2013

РОЛЬ ГАММА-ДЕЛЬТА-Т-КЛЕТОК В ИММУННОМ ОТВЕТЕ НА *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

Е. Г. ЧУРИНА, О. И. УРАЗОВА, В. В. НОВИЦКИЙ, Т. Е. КОНОНОВА

ROLE OF GAMMA DELTA T CELLS IN THE IMMUNE RESPONSE TO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

E. G. CHURINA, O. I. URAZOVA, V. V. NOVITSKY, T. E. KONONOVA

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Исследовано количество $\gamma\delta$ T-клеток в периферической крови у больных с впервые выявленным туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания, чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам и характера реакции на внутрикожное введение туберкулина (проба Манту). Показано, что численность $\gamma\delta$ T-клеток снижается при всех клинических формах туберкулезной инфекции, однако наиболее значительно снижение их числа отмечается при диссеминированном и фиброзно-кавернозном туберкулезе легких, а также в случае наличия множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (при инфильтративной и фиброзно-кавернозной формах заболевания) и при отрицательной реакции на пробу Манту у больных инфильтративным туберкулезом легких. Продемонстрированное снижение численности циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток в крови у больных туберкулезом легких способствует ослаблению первичного протективного иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis*.

Ключевые слова: туберкулез легких, гамма-дельта-T-клетки, иммунный ответ.

The peripheral blood count of $\gamma\delta$ T cells was investigated in patients with new-onset pulmonary tuberculosis depending on the clinical form of the disease, on *Mycobacterium tuberculosis* susceptibility to antituberculosis drugs, and on the response to intradermal tuberculin administration (Mantoux test). The count of $\gamma\delta$ T cells was shown to decrease in all clinical forms of tuberculosis infection; however, the most significant increase in their count was noted in disseminated and fibrocavernous pulmonary tuberculosis, as well as in the presence of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (in infiltrative and fibrocavernous forms of the disease) and a negative response to the Mantoux test in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. The demonstrated decrease in the count of circulating $\gamma\delta$ T cells in the blood of patients with pulmonary tuberculosis promotes a reduction in the protective immune response to *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: pulmonary tuberculosis, gamma delta T cells, immune response.

В иммунопатогенезе туберкулеза легких (ТБ) тесно взаимосвязаны механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, посредниками которых являются $\gamma\delta$ T-клетки. Они играют решающую роль не только в реализации ответа первой линии иммунной защиты на патоген, но и выполняют регуляторные и иммуносупрессорные функции.

Проникновение *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) во внутреннюю среду организма ведет к их локальному размножению и распространению до регионарного лимфатического узла. Однако длительный период генерации возбудителя обуславливает возможность формирования антигенспецифического адаптивного клеточного иммунитета до того момента, когда число макрофагов, инфицированных МБТ,

достигнет критической величины, обуславливающей повреждение тканей.

Известно, что $\gamma\delta$ T-клетки непосредственно участвуют в реализации противотуберкулезного иммунного ответа. Высокая активность по отношению к фосфоантигенам МБТ позволяет $\gamma\delta$ T-клеткам определять клетки-мишени, инфицированные даже одной микобактерией. Цитокиновым и контактным взаимодействием они вовлекают макрофаги и дендритные клетки в антигенспецифический иммунный ответ, главный феномен которого – сдерживание размножения возбудителя. Возможно, что именно этот механизм препятствует развитию заболевания у человека при первом контакте с инфекцией. Очевидно, что при недостаточном количестве субпопуляций резидентных и циркулирующих $\gamma\delta$ T-лимфоцитов

* Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (НШ-614.2012.7).

Авторы выражают благодарность за помощь в организации исследований главному врачу ОГБУЗ «Томская областная туберкулезная клиническая больница», ассистенту кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России, врачу высшей категории, канд. мед. наук Г. В. Яновой, заведующей кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России, доценту, д-ру мед. наук О. В. Филинук.

в организме возрастает риск диссеминации МБТ и клинической манифестации туберкулезной инфекции.

Цель исследования – определение количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в периферической крови у больных ТБ в зависимости от клинической формы заболевания, характера реакции на пробу Манту и чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП).

Материалы и методы

Обследовано 140 больных с распространенным деструктивным впервые выявленным ТБ (90 мужчин и 50 женщин в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст – 47 ± 11 лет). Диагноз ТБ устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты. Все больные были разделены на 3 группы по клинической форме заболевания: группу с инфильтративным туберкулезом легких (ИТБ) составили 75 человек, группу с диссеминированным туберкулезом легких (ДТБ) – 40 человек, с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТБ) – 25 человек. При делении больных ТБ на группы учитывали лекарственную чувствительность возбудителя к основным ПТП: группу пациентов, выделяющих МБТ, чувствительные к основным ПТП, составили 83 человека; группу пациентов, выделяющих МБТ, устойчивые к ПТП основного ряда (изониазиду и рифампицину, а также стрептомицину, этамбутолу), – 57 человек; а также учитывали характер реакции на внутрикожное введение туберкулина: группу пациентов с положительной реакцией на пробу Манту составили 102 пациента, с отрицательной реакцией на пробу Манту – 38 пациентов.

В группу сравнения включили 75 здоровых добровольцев с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Исследовали периферическую венозную кровь, взятую утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл у здоровых добровольцев и у больных ТБ до назначения специфической химиотерапии.

Для определения количества $\gamma\delta$ TCR-позитивных лимфоцитов в периферической крови применяли метод лазерной проточной трехцветной цитометрии с использованием моноклональных антител к лимфоцитарным рецепторам Anti-TCR- γ/δ -1, меченных PE (кат. № 333141) («Becton Dickinson», США). Процедуры пробоподготовки и окрашивания лимфоцитов, экспрессирующих TCR- γ/δ , проводили согласно протоколу фирмы производителя («Becton Dickinson», США). Измерение выполняли на проточном цитометре FACSCalibur («Becton Dickinson», США), укомплектованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. Анализ

полученных данных осуществляли при помощи программного приложения BD CellQuest for Mac OS® X. Результаты выражали в процентах. Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием стандартного пакета программ SPSS v.11.0.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования позволили установить, что содержание $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови у больных ТБ независимо от клинической формы заболевания снижалось по сравнению с их количеством у здоровых доноров. Наиболее существенное снижение числа клеток этой субпопуляции лимфоцитов регистрировали у пациентов с ДТБ и ФКТБ (табл., рис. 1-3). Содержание $\gamma\delta$ Т-клеток в крови у больных ИТБ с отрицательной реакцией на пробу Манту было сниженным в большей степени, чем у больных с положительной реакцией на пробу Манту с аналогичной клинической формой туберкулезной инфекции. В то же время у пациентов с ДТБ и ФКТБ содержание в крови $\gamma\delta$ Т-клеток, напротив, при отрицательной реакции на внутрикожное введение туберкулина было выше, чем при положительной реакции на пробу Манту (табл.). Кроме того, у туберкулин-положительных пациентов с ФКТБ данный показатель оказался ниже не только по сравнению с туберкулинотрицательными пациентами (в 1,7 раза), но и со здоровыми донорами (в 1,9 раза) (табл.).

Содержание $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови у больных ИТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя было ниже нормы и по сравнению с таковым при ТБ с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) возбудителя (у пациентов с ТБ с ЛЧ возбудителя оно не отличалось от контрольных значений). У пациентов с ДТБ, напротив, содержание $\gamma\delta$ Т-клеток существенно снижалось при лекарственно-чувствительном варианте заболевания. При ФКТБ количество $\gamma\delta$ Т-клеток в крови было сниженным у всех пациентов – и с ЛЧ МБТ и с МЛУ МБТ, но в последнем случае в большей степени (табл.).

Регуляция иммунного ответа является сложным и многокомпонентным процессом, при этом попытка отделить врожденный иммунитет от адаптивного выглядит по меньшей мере искусственной [2, 5]. На протяжении длительного времени иммунологи пытаются установить природу взаимосвязей между этими двумя механизмами, целью взаимодействия которых является обеспечение иммунного гомеостаза в организме человека.

Впервые $\gamma\delta$ Т-клетки были описаны в середине 1980-х годов японским иммунологом Н. Saito как гетерогенная субпопуляция Т-лимфоцитов с Т-клеточным рецептором, состоящим из γ - и δ -цепей ($\gamma\delta$ TCR) [7]. Принято считать, что эта минорная

Относительное содержание $\gamma\delta$ T-клеток в периферической крови у больных туберкулезом легких в зависимости от клинической формы заболевания, характера реакции на пробу Манту и чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам (%), Ме (Q1 – Q3)

Группы исследования		Показатели		
Здоровые доноры		5,38 (4,42-6,74)		
Больные ТБ		ИТБ	ДТБ	ФКТБ
С учетом клинической формы заболевания		3,35 (2,86-4,15) $p_1 = 0,029$	2,34 (2,11-3,06) $p_1 = 0,014$ $p_2 = 0,046$	1,72 (1,20-2,21) $p_1 = 0,012$ $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,044$
С учетом характера реакции на пробу Манту	Отрицательная реакция на пробу Манту	1,34 (1,20-2,09) $p_1 = 0,012$	5,12 (4,05-7,36)	4,80 (2,13-7,05)
	Положительная реакция на пробу Манту	3,38 (2,58-4,68) $p_1 = 0,032$ $p_5 = 0,018$	3,71 (2,66-4,21) $p_1 = 0,033$ $p_5 = 0,041$	2,84 (1,55-3,12) $p_1 = 0,039$ $p_5 = 0,048$
С учетом чувствительности возбудителя	ЛЧ ТБ	4,55 (3,00-5,56)	2,14 (1,03-3,45) $p_1 = 0,036$	2,84 (2,02-4,91) $p_1 = 0,032$
	МЛУ ТБ	3,35 (2,91-4,50) $p_1 = 0,046$ $p_4 = 0,041$	4,68 (3,44-6,89) $p_4 = 0,038$	2,19 (1,77-2,79) $p_1 = 0,027$

Примечание: ТБ – туберкулез легких; ИТБ – инфильтративный туберкулез легких; ДТБ – диссеминированный туберкулез легких; ФКТБ – фиброзно-кавернозный туберкулез легких; ЛЧ ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез легких; МЛУ ТБ – туберкулез легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя; p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых доноров; p_2 – у больных ИТБ; p_3 – у больных ДТБ; p_4 – у больных с ЛЧ ТБ; p_5 – у больных ТБ с отрицательной реакцией на пробу Манту.

субпопуляция Т-лимфоцитов сочетает в себе свойства как клеток врожденного, так и приобретенного иммунитета. Относительно недавно $\gamma\delta$ T-клетки рядом авторов были отнесены к естественным регуляторным Т-клеткам с иммуносупрессорной активностью [9, 10]. Выделяют циркулирующие и резидентные $\gamma\delta$ T-лимфоциты. Циркулирующие $\gamma\delta$ T-лимфоциты составляют в среднем 1-10% от мононуклеаров периферической крови и экспрессируют Т-клеточный рецептор CD3⁺Vg9Vd2⁺TCR. Численность Vg9Vd2⁺ Т-клеток во время их постнатальной экспансии и селекции определяется факторами окружающей среды, главным образом инфекционными агентами. Для циркулирующих $\gamma\delta$ T-лимфоцитов более характерен тимусзависимый способ развития. Основной биологической функцией этих клеток является элиминация патогенов [3, 4, 6]. Резидентные $\gamma\delta$ T-лимфоциты экспрессируют CD3⁺Vd1⁺ или CD3⁺Vd3⁺TCR и доминируют в слизистых оболочках желудочно-кишечного, респираторного и урогенитального трактов. Большинство резидентных $\gamma\delta$ T-клеток развиваются тимуснезависимым способом. Помимо выполнения эффекторной цитотоксической функции, резидентные $\gamma\delta$ T-лимфоциты играют большую роль в иммунорегуляции и иммунологическом надзоре организма [3, 10].

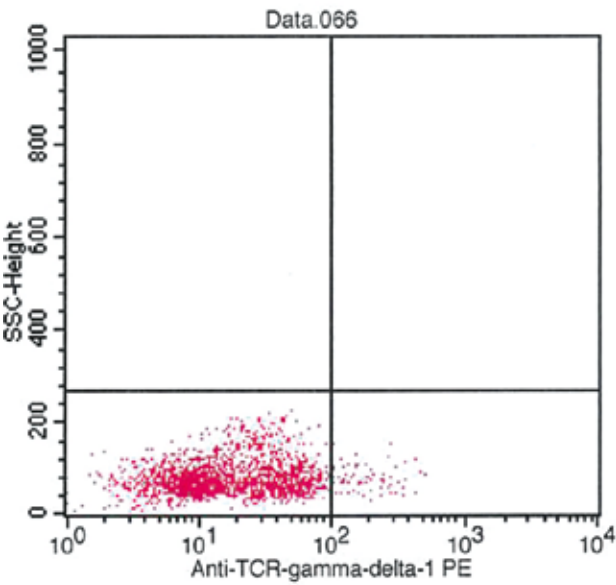


Рис. 1. Индивидуальная гистограмма распределения $\gamma\delta$ T-клеток, экспрессирующих $\gamma\delta$ TCR, у больного инфильтративным туберкулезом легких [больной С., 53 года, диагноз: инфильтративный туберкулез S1-2 правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+)]. Относительное содержание $\gamma\delta$ T-клеток (правый нижний квадрант) 6,21%

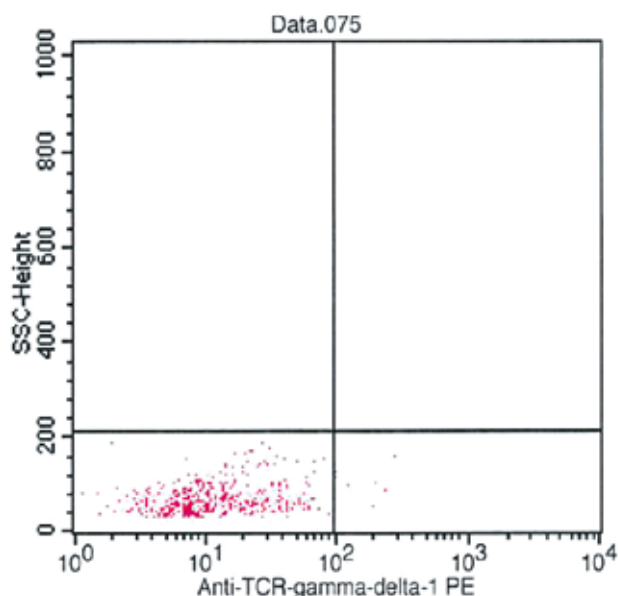


Рис. 2. Индивидуальная гистограмма распределения $\gamma\delta$ T-клеток, экспрессирующих $\gamma\delta$ TCR, у больного диссеминированным туберкулезом легких [больной К., 33 года, диагноз: подострый диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+)]. Относительное содержание $\gamma\delta$ T-клеток (правый нижний квадрант) 3,32%

$\gamma\delta$ T-клетки являются основным составляющим компонентом лимфоидной ткани бронхоальвеолярного тракта (*Bronchus-associated lymphoid tissue*), которая не является постоянным образованием: она есть не у всех людей и может исчезать или, напротив, появляться в зависимости от антигенной нагрузки. Не вызывает сомнений, что при ТБ антигенная нагрузка на респираторный тракт очень высока и локальный эффективный иммунный ответ в данном случае весьма актуален. При проникновении *M. tuberculosis* в организм человека в первую очередь инициируется иммунитет слизистых оболочек (мукозальный иммунитет) в лимфоидной ткани респираторного тракта, после чего возможна миграция альвеолярных макрофагов и дендритных клеток в регионарные лимфатические узлы, и развитие во вторичных лимфоидных органах специфического иммунного ответа с формированием эффекторных клеток и клеток памяти. То есть иммунный ответ на патоген разворачивается в нескольких местах, соединенных между собой путями рециркуляции (миграции). Выявленный дефицит циркулирующих $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у больных ТБ может быть обусловлен пополнением пула резидентных $\gamma\delta$ T-клеток в ткани респираторного тракта для поддержания локального иммунного ответа, репарации и интегративности альвеолярного эпителия [6, 9]. Гибель циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток можно связать с активацией антиген-индуцированного рецепторного апоптоза при ДТБ, в том числе и опосредованного иммуносупрессорными эффектами регуляторных T-клеток [1, 8].

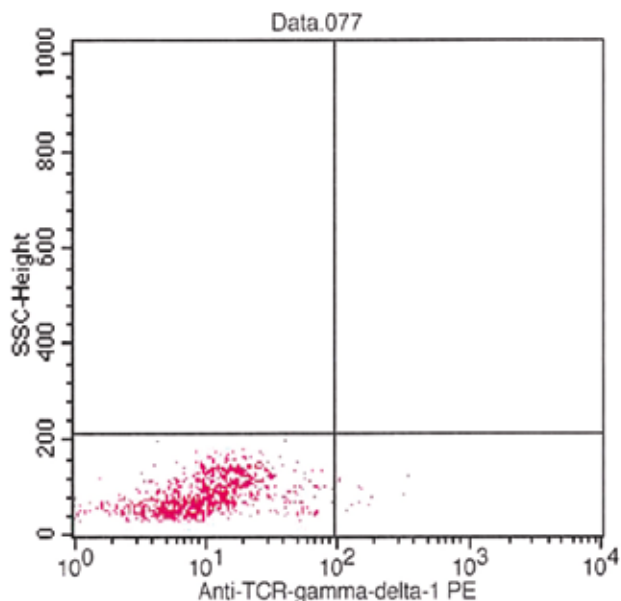


Рис. 3. Индивидуальная гистограмма распределения $\gamma\delta$ T-клеток, экспрессирующих $\gamma\delta$ TCR, у больного фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [больной Ф., 50 лет, диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ (+)]. Относительное содержание $\gamma\delta$ T-клеток (правый нижний квадрант) 1,96%

У пациентов с ТБ минимальное количество циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток зафиксировано у больных ИТБ с отрицательной реакцией на пробу Манту, а также в случае ИТБ с МЛУ МБТ. Не исключается, что отсутствие эффективного протективного иммунного ответа на фоне ограниченных возможностей применения противотуберкулезных препаратов у этих больных в дальнейшем может привести к быстрому распаду туберкулезных инфильтратов и диссеминации инфекции.

Интересен тот факт, что при ДТБ и ФКТБ у туберкулиннегативных пациентов и у пациентов с ДТБ с МЛУ возбудителя численность циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток не отличалась от таковой у здоровых доноров. Вполне вероятно, что при тяжелых и осложненных вариантах течения туберкулезной инфекции количество резидентных $\gamma\delta$ T-клеток в респираторном тракте уже не играет принципиальной защитной роли и они частично мигрируют в циркуляцию. Фосфоантигены микобактерий являются активаторами $\gamma\delta$ T-лимфоцитов [5], при этом для ДТБ и ФКТБ в большинстве случаев характерна бактериемия. Следовательно, присутствие $\gamma\delta$ T-клеток в периферической крови в этой ситуации необходимо для сдерживания распространяющейся инфекции. Логично предположить, что пополнение пула циркулирующих $\gamma\delta$ T-лимфоцитов у больных ТБ с МЛУ возбудителя и пациентов с отрицательной реакцией на пробу Манту в определенной степени является компенсаторным механизмом, который способ-

ствуется оптимальному функционированию иммунной системы в сложившихся неблагоприятных условиях.

Заключение

Подводя итог, отметим, что $\gamma\delta$ T-клетки представляют собой популяцию T-лимфоцитов, которой присущи свойства и функции как клеток врожденного, так и адаптивного иммунитета, свидетельствующие об уникальной биологической роли $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в регуляции иммунного ответа и его эффекторных реакциях. Исследования в области врожденного иммунитета за последние годы дали новую информацию о специфичности, способе активации и функциях $\gamma\delta$ T-клеток *in vitro* и *in vivo*. Абсолютно доказанным является тот факт, что эффективная реализация антигенспецифического адаптивного иммунитета невозможна без предварительной активации врожденного иммунитета. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ТБ снижение количества циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток обуславливает неэффективный иммунологический надзор на уровне врожденного иммунитета. Отметим, что клинические формы туберкулезной инфекции, сочетанные с МЛУ возбудителя и туберкулиновой анергией, ассоциированы с минимальной численностью $\gamma\delta$ T-лимфоцитов в крови у больных ТБ. Таким образом, дефицит количества циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток способствует ослаблению первичного протективного иммунного ответа на *Mycobacterium tuberculosis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В. Регуляторные T-клетки. Иммуносупрессорные эффекты при туберкулезе легких. Saarbrücken, LAPLAMBERT Academic Publishing. – GmbH & Co. KG. 2012.
2. Beutler B., Hoffmann J. What infections actually are // J. Innate. Immun. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 2-3.
3. Bonneville M., Fournié J. Sensing cell stress and transformation through V γ 9V δ 2⁺T-cell mediated recognition of the isoprenoid pathway metabolites // Microbes Infection. – 2005. – Vol. 7. – P. 503-509.
4. Han G., Geng S., Li Yu et al. $\gamma\delta$ T-cell function in sepsis is modulated by C5a receptor signaling // Immunology. – 2011. – № 133. – P. 340-349.
5. Meraviglia S., El Daker S., Dieli F. et al. $\gamma\delta$ T Cells cross-link innate and adaptive immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Developm. Immunol. – 2011. Article ID 587315, 11 p.
6. Morita C. T., Jin C., Sarikonda G., Wang H. Nonpeptide antigens, presentation mechanisms, and immunological memory of human V γ 2V δ 2⁺T cells: discriminating friend from foe through the recognition of prenyl pyrophosphate antigens // Immunol. Rev. – 2007. – № 215. – P. 59-76.
7. Saito H., Kobayashi H., Takeno S. et al. Fetal toxicity of benzodiazepines in rats // Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. – 1984. – Vol. 46, № 3. – P. 437-447.
8. Shevach E. M., Davidson T. Regulatory T cells. 2012. Posters. Nat. // Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 146-147.
9. Witherden D. A., Havran W. L. Molecular aspects of epithelial $\gamma\delta$ T cell regulation // Trends. Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 6. – P. 265-271.
10. Xi X., Han X., Li L., Zhao Z. $\gamma\delta$ T cells response to *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis patients using preponderant complementary determinant region 3 sequence // Indian J. Med. Res. – 2011. – Vol. 134. – P. 356-361.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Чурина Елена Георгиевна

Сибирский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук, ассистент кафедры
патофизиологии.

634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Тел.: 8 (3822) 55-36-13.

E-mail: lena1236@yandex.ru

Поступила 16.10.2013

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Е. И. ЛЮТИНА, Ф. К. МАНЕРОВ

A CASE OF CONGENITAL TUBERCULOSIS

E. I. LYUTINA, F. K. MANEROV

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 4,4 млн людей на планете коинфицированы микобактерией туберкулеза и вирусом ВИЧ. Начиная с 2000 г. ежегодно туберкулез является причиной смерти 1 млн человек с ВИЧ-инфекцией. По данным статистики США, около 100 тыс. больных ВИЧ-инфекцией инфицированных являются носителями микобактерий туберкулеза. Туберкулез – это наиболее частая инфекция, с которой сталкиваются пациенты с ВИЧ-инфекцией [1]. По данным ряда авторов, в России в структуре оппортунистических инфекций у больных с ВИЧ-инфекцией туберкулез занимает 2-3-е место [2].

Передача туберкулезной инфекции в подавляющем большинстве происходит воздушно-капельным путем, в связи с этим случай внутриутробного заражения ребенка туберкулезом представляет собой редкий вариант в клинической практике.

Приводим наблюдение случая:

Ребенок родился (15.05.13 г.) от 4-й недоношенной беременности (32 нед.), 2-х родов от женщины с ВИЧ-инфекцией в возрасте 31 года (ВИЧ-статус последние 5 лет). Отцу 38 лет, также с ВИЧ-инфекцией. За 4 нед. до родов в связи со стойкой фебрильной лихорадкой была госпитализирована в городской противотуберкулезный диспансер, где получала лечение: изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол, а также антиретровирусную терапию (АРТ) (невирапин и видекс). В связи с начавшейся родовой деятельностью была переведена в родильный дом с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4В стадия (CD4 – 55 в мкл). Милиарный туберкулез легких, туберкулез периферических лимфоузлов, МВТ(+), гепатит С, токсический гепатит, панкреатит, нефрит, анемия, энцефалопатия. В СПИД-центре не наблюдалась.

Роды преждевременные на фоне фебрильной лихорадки до 40°C, анемии (гемоглобин 80 г/л), гуморальной активности (лейкоцитоз – $26,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофиллез – 93%). Родилась девочка с массой 1 500 г, длиной 41 см, по шкале Апгар 5/6 баллов. Привита от гепатита В. С рождения тяжелый респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН), искусственная вентиляция легких, риск

внутриутробной инфекции. Антибиотикотерапия – ампициллин с гентамицином, а также ретровир (зидовудин) + вирамун. В 1-е сут. выполнили рентгенографию органов грудной клетки: обогащение легочного рисунка с его деформацией за счет мелкоочаговых теней. Структурность корней снижена. В возрасте 2 суток ребенка перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. С 3-х сут – респираторная поддержка в виде НСРАР, после 2 нед. переведена на спонтанное дыхание. В терапии получала максипим (на 12-й день жизни отмечалась лихорадка, повышение уровня С-реактивного белка – 39,6 мг/л, прокальцитонин – 25 нг/мл), курс педиа (в связи с гемодинамически значимым ОАП), инфузионную терапию, трансфузию эритроцитарной массы, рекормон и мальтофер, дифлюкан, эутирокс. По УЗИ органов брюшной полости от 18.06.13 г. в сравнении от 04.06.13 г. появилась гепатоспленомегалия.

Мать ребенка умерла на 4-е сут после родов.

Патолого-анатомический диагноз матери:

ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний: генерализованный ВИЧ-ассоциированный туберкулез с двусторонним диссеминированным поражением легких, милиарным поражением печени, очаговым поражением поджелудочной железы, селезенки, вовлечением оболочек головного мозга. Казеозная деструкция бронхиальных бифуркационных лимфоузлов. ВИЧ 4В стадия (CD4 – 55 в мкл), гепатоспленомегалия. Субтотальная гипоплазия лимфоидной ткани. Кахексия. Наркомафия. Отек головного мозга с дислокацией вклиниванием ствола.

Ребенок в возрасте 1 месяца с массой 2 240 г (+ 740 г) выписан из отделения патологии новорожденных на педиатрический участок с рекомендациями продолжить АРТ до 6 нед., наблюдение в СПИД-центре (14.06.13 г. ДНК HIV методом ПЦР не обнаружена). В диагнозе было отмечено о перинатальном контакте по туберкулезу. Гистологическое исследование плаценты выявило гематогенную инфекцию: продуктивный очаговый виллузит, интервиллузит.

В возрасте 2 месяцев (18.07.13 г.) на приеме фтизиатра у ребенка выявлены повышение температуры в течение последних 3 дней, а также очаговые тени в легких на рентгенограмме. Рекомендовано неспецифическое лечение двухсторонней пневмонии. Участковым педиатром девочка госпитализируется в инфекционное отделение городской больницы. Масса к тому времени 2 800 г (за 2-й месяц + 560 г). По гемограмме гиперлейкоцитоз до $51,6 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин – 77 г/л, эритроциты $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$). На терапии максимум в течение 4 сут состояние ухудшилось, ребенка перевели в реанимационное отделение. Провели смену антибиотиков на меропенем и бисептол, а также антифунгицидную терапию микосистом. По тяжести состояния – инфузионная терапия, парентеральное питание, гемотрансфузии с заместительной целью эритроцитарной массой и трансфузии СЗП. На 10-е сут пребывания в реанимационном отделении состояние ребенка ухудшилось за счет абдоминальных симптомов: вздутие живота, гепатоспленомегалия, асцит. 01.08.13 г. по УЗИ органов брюшной полости определяется неоднородная структура печени и селезенки за счет гипоехогенных очагов до 5 мм. Органы, особенно селезенка, значительно увеличены. Проведены лапароцентез и дренирование брюшной полости. Морфология жидкости из брюшной полости – 90% лимфоцитов, анализ на КУМ – отрицательный. В то же время бактериальный посев жидкости, взятой из брюшной полости 01.08.13 г., через 1 мес. после смерти ребенка 04.09.13 г. дал рост МБТ (+) 20 КОЕ.

Очередной раз смена антибактериальной терапии на сульперазон и эдицин. 02.08.13 г. по рентгенограмме выявлен левосторонний плеврит. При плевральной пункции удалено 50 мл геморрагического экссудата. В составе экссудата – цитоз представлен на 90% лимфоцитами, глюкоза – 2,8 ммоль/л, белок – 34 г/л. При этом результаты бактериальных посевов из всех локусов (в том числе стерильных: плевральный экссудат, жидкость брюшной полости) – отрицательные. С этого времени отмечается стойкая тромбоцитопения (менее $50 \times 10^9/\text{л}$).

Ребенок 02.08.13 г. консультирован специалистом СПИД-центра: данных за ВИЧ-инфекцию нет (ДНК HIV ПЦР методом дважды, в возрасте 5 суток и 1 месяца – отрицательные). Иммунный статус в 2 месяца 1 неделю (23.07.13 г.): CD4 – 2 000 в мкл, CD8 – 586 в мкл. В проведении АРТ ребенок не нуждался. Дополнительно в 3-м анализе от 05.08.13 г. ДНК ВИЧ методом ПЦР в крови также не обнаружена. При этом количество лимфоцитов через 2 нед. в возрасте 2 месяца 3 недели (05.08.13 г.) снизилось: CD4 – 591 в мкл, CD8 – 127 в мкл.

К концу 2-й нед. госпитализации в клинику прогрессировала СПОН: почечно-печеночная не-

достаточность, ДВС-синдром, сердечно-сосудистая недостаточность. 05.08.13 г. фтизиатром высказано предположение о высокой вероятности туберкулезного процесса в виде туберкулеза внутригрудных лимфоузлов. Провели диаскинтест, результаты которого отрицательные. В терапии рекомендовано назначить рифампицин 10 мг/кг в сутки. 06.08.13 г. по УЗИ органов брюшной полости выявили отрицательную динамику: в печени увеличилось количество гипоехогенных очагов с гиперэхогенными включениями до 3 мм. В селезенке также значительно увеличилось количество очагов и их размеры, появилась тенденция к сливанию. Кроме этого, увеличены в размере обе почки с утолщением паренхимы и значительным повышением эхогенности коркового слоя. Анализы мочи на КУМ 3-кратно 26.07.13 г., 06.08.13 г., 07.08.13 г. – отрицательные.

06.08.13 г. выполнили люмбальную пункцию: ликвор светло-желтого цвета, вытекает под давлением. КУМ в ликворе не найдены, цитоз 4 в мкл (12/3), белок 1,3 г/л, морфология: 62% лимфоцитов, низкие показатели глюкозы 1,6 ммоль/л (при сахаре в крови 4,7 ммоль/л), результаты бактериального посева на флору – отрицательные, исследований на КУМ также отрицательные. Вместе с тем 08.08.13 г. (за сутки до *ex. letalis*) обследование ликвора методом ПЦР выявило ДНК микобактерий туберкулеза.

В последующие 2 дня нарастала клиника высокой кишечной непроходимости, поэтому 08.08.13 г. провели срединную лапаротомию. При ревизии брюшной полости в печени, селезенке, лимфоузлах обнаружены множественные милиарные очаги. Смерть ребенка наступила 09.08.13 г. при прогрессировании синдрома полиорганной недостаточности. Окончательный клинический диагноз генерализованного туберкулеза был оформлен только в день смерти ребенка на основании данных осмотра брюшной полости и положительного анализа ПЦР на ДНК. Клинический и патолого-анатомический диагнозы совпали.

Патолого-анатомический диагноз ребенка:

Основной. Врожденный генерализованный туберкулез: менингоэнцефалит, милиарный туберкулез легких, печени, почек, селезенки, поджелудочной и слюнных желез, грудных, паратрахеальных, забрюшинных, мезентериальных лимфоузлов, лимфоузлов корня печени и селезенки. МБТ (+).

Осложнения. Отек головного мозга. Очаговый кальциноз миокарда. Ваккольная дистрофия миокарда. Холестатический синдром. Эрозии слизистой желудка. Желудочно-кишечное кровотечение. Динамическая кишечная непроходимость. Состояние после операции лапаротомии, ревизии органов брюшной полости, лапаростомии.

Фон. ВИЧ-ассоциированный генерализованный туберкулез у матери. Открытое овальное окно.

Таким образом, врожденный туберкулез является большой редкостью: опубликовано менее 300 случаев. Средний возраст его проявления у детей – 24-й день жизни (1-84 дня), а наиболее частые признаки: гепатоспленомегалия (76%), респираторный дистресс-синдром (72%), лихорадка (48%), лимфаденопатия (38%), увеличение живота (24%), угнетение или возбудимость (21%), выделения из ушей (17%), папулезные высыпания на коже (14%). Большинство новорожденных имеют изменения на рентгенограмме легких, результаты кожных тестов, как правило, отрицательны. Смертность высокая: 38% среди новорожденных без лечения; среди детей, получавших лечение, – 22% [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.privivka.ru/ru/illness/?id=22>
2. <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/26.php>
3. Furin J. J., Johnson J. L. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 189-194.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лютинa Елена Ивановна

*Новокузнецкий государственный институт
усовершенствования врачей, профессор кафедры
педиатрии и неонатологии.*

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5.

Тел.: 8 (384-3) 734691.

E-mail: elenalutina@mail.ru

Поступила 02.10.2013

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

¹М. В. ПАВЛОВА, ¹Н. В. САПОЖНИКОВА, ^{1,2}Л. И. АРЧАКОВА, ¹П. В. ГАВРИЛОВ,
¹А. А. СТАРШИНОВА, ¹Э. К. ЗИЛЬБЕР

THE SPECIFIC FEATURES OF THE COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND ITS THERAPEUTIC EFFICIENCY IN A PREGNANT WOMAN

¹M. V. PAVLOVA, ¹N. V. SAPOZHNIKOVA, ^{1,2}L. I. ARCHAKOVA, ¹P. V. GAVRILOV,
¹A. A. STARSHINOVA, ¹E. K. ZILBER

¹Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский государственный университет

Терапия беременных женщин, больных туберкулезом, всегда представляет определенные трудности и заставляет учитывать не только состояние матери, но и ребенка. Совсем недавно туберкулез и беременность считались несовместимыми. Представленный клинический случай доказывает возможность проведения терапии во время беременности, получение хорошего клинического результата по течению специфического процесса у матери и адекватного внутриутробного развития ребенка. Необходима адекватная комплексная терапия с учетом чувствительности выделенной микобактерии туберкулеза, состояния матери и ребенка, а также постоянный контроль пациентки со стороны фтизиатра и акушера-гинеколога.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, терапия.

Therapy in pregnant women with tuberculosis always presents certain difficulties and sets regarding not only the status of the mother, but also that of her baby. Tuberculosis and pregnancy have been mostly recently considered to be incompatible. The presented clinical case provides evidence that therapy can be performed during pregnancy and can yield a good clinical result in the course of a specific process in the mother and in the adequate intrauterine development in the baby. There is a need for adequate combination therapy with regard to the susceptibility of isolated *Mycobacterium tuberculosis*, the status of the mother and the baby, and the constant patient monitoring by a phthisiatrician and an obstetrician/gynecologist.

Key words: tuberculosis, pregnancy, therapy.

Сочетание заболевания туберкулезом с беременностью издавна привлекает внимание и ставит перед врачами целый ряд вопросов. С одной стороны, как влияет беременность, роды, послеродовый период, лактация на развитие и течение туберкулеза, с другой – как туберкулез влияет на течение беременности и родов, здоровье новорожденных и родильниц. Совсем недавно туберкулез и беременность считались несовместимыми.

В доантибактериальном периоде публикации Grisolle (1850) и Maragliano (1899) указывали на негативное влияние беременности на клиническое течение туберкулеза. На фоне беременности нередко туберкулез прогрессировал и заканчивался смертью. Это связано, как правило, с эндокринной перестройкой организма, увеличением нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную и выделительную системы материнского организма. Наибольшая опасность возникновения или обострения туберкулеза наблюдается в начале беременности (на 2-м мес.), в середине (на 5-м мес.), в последние недели перед родами и в первые 6 мес. после них. Построение костной системы плода требует повышенного расхода кальция будущей матерью. В ее организме происходит деминерализация, способная привести к «размягчению»

старых туберкулезных изменений (очагов Гона в легочной ткани или кальцинатов в лимфатических узлах) и активации латентного туберкулезного процесса. Для беременных с активным туберкулезом особенно критическими являются роды и послеродовой период. Именно в послеродовом периоде существует риск развития рецидива туберкулеза и ухудшения его клинического течения. Этому способствуют транзиторный иммунодефицит, анемия и лактация, при которой организм женщины ежедневно теряет жиры, белки, углеводы, витамины и микроэлементы. Две трети всех случаев обострения туберкулеза приходится на первое полугодие после родов [1]. При неактивном туберкулезном процессе ухудшение течения заболевания во время беременности возникает крайне редко. В первые месяцы беременности туберкулез, как правило, имеет такие же клинические проявления, как и у небеременных женщин. При этом клиника заболевания часто насаивается на похожие симптомы раннего токсикоза (слабость, снижение аппетита, потливость, субфебрилитет и др.), что может быть основной причиной поздней диагностики болезни. Некоторые авторы при малейшем подозрении на туберкулез, независимо от сроков беременности, рекомендуют провести рентгенологиче-

ское обследование органов грудной клетки пациентки [4, 5]. Во второй половине беременности организм уже приспособился к новым условиям, поэтому туберкулез часто протекает малосимптомно даже при распространенных инфильтративных и диссеминированных деструктивных процессах в легких. Однако возможно и прогрессирование туберкулеза с развитием множественных полостей распада, очагового обсеменения легочной ткани, образованием дополнительных инфильтратов в легких. Могут развиваться такие тяжелейшие формы заболевания, как туберкулезный менингит и милиарный туберкулез [3, 6]. Возникает вопрос о необходимости прерывания беременности. В этой ситуации для врача важен тщательный анализ состояния пациентки: проведение бактериологического исследования мокроты, при необходимости – рентгенографии органов грудной клетки с экранированием живота [2].

Существует мнение, что прерывание беременности часто не облегчает состояние здоровья женщин, а наоборот, еще более ухудшает течение основного заболевания. Принимая во внимание наличие антибактериальных препаратов и современных методов наблюдения за пациентками, повысилась возможность вынашивания беременности у женщин с туберкулезом легких. Примеры успешного лечения туберкулеза у беременной женщины и рождение здорового ребенка представляют особый интерес для фтизиатров и педиатров.

Больная Х., жительница г. Мичуринска Тамбовской области, 1982 г. р., поступила в клинику ФГБУ «СПБНИИФ» 30.09.10 г. с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез легких в фазе

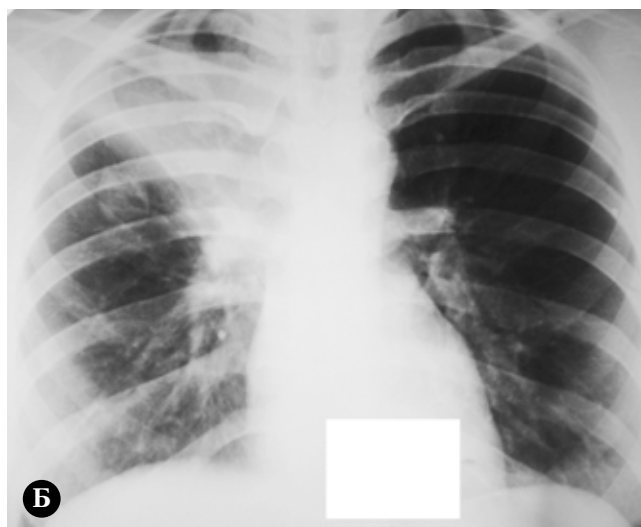
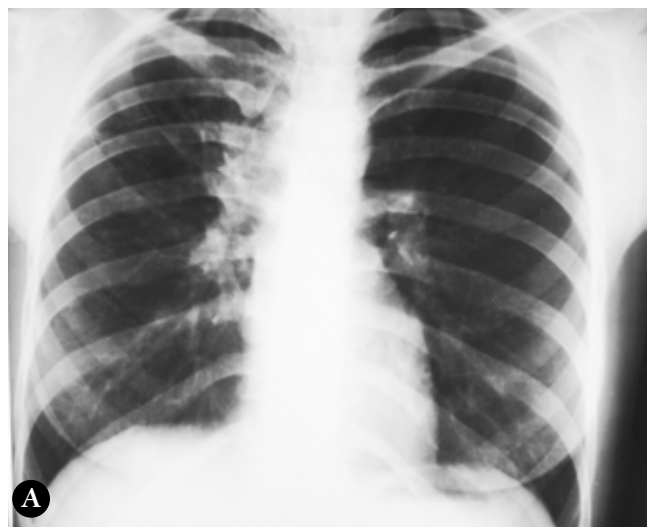
инфильтрации и обсеменения, МБТ (+); беременность 12-14 нед.

Из анамнеза известно, что впервые заболела туберкулезом легких в июле 2006 г. Диагностирован очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, МБТ(+). Лечение противотуберкулезными препаратами (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) в стационаре по месту жительства (рис. 1А).

В августе 2007 г. при рентгеновском исследовании [спиральная компьютерная томография (СКТ)] грудной клетки установлены нарастающие изменений в верхней доле и S6 правого легкого, появление полости распада. При фиброbronхоскопии (ФБС) выявлен стеноз правого верхнедолевого бронха. После обследования в стационаре диагностирован инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), чувствительность МБТ сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам. Терапия: изониазид (0,6 г), пиразинамид (1,5 г), рифампицин (0,6 г), этамбутол (1,2 г) и канамицин (1,0 г) – интенсивная фаза 3 мес., фаза продолжения – 9 мес., общий курс специфической терапии – 12 мес.

На фоне проводимой терапии МБТ не выявлены с помощью бактериологических методов, однако в S6 правого легкого сохранялся отграниченный специфический фокус с полостью распада.

С сентября 2007 г. до июля 2008 г. больной была продолжена консервативная терапия по ПБ режиму и предложено оперативное лечение, от которого пациентка отказалась. К июлю 2008 г. (рис. 1Б) на обзорной рентгенограмме определяли



А. Обзорная рентгенограмма легких в передней проекции при выявлении процесса (21.07.2006). В верхней доле правого легкого определяется округлый инфильтрат, в окружении полиморфные очаги

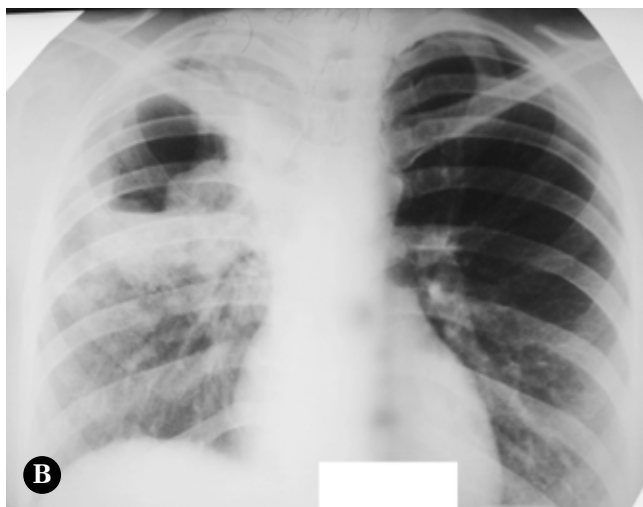
Б. Обзорная рентгенограмма легких в передней проекции (27.07.2008). Прогрессирование процесса с уменьшением объема верхней доли правого легкого за счет частичного ателектаза с тотальной ее инфильтрацией. Полиморфные очаги и специфические фокусы с распадом в S6 правого легкого

Рис. 1 (А, Б). Данные рентгенологического обследования пациентки Х., 28 лет. Диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ (+)

уменьшение объема верхней доли правого легкого за счет частичного ателектаза с тотальной ее инфильтрацией, полиморфные очаги и специфические фокусы с распадом в S6 правого легкого. С этого периода больная самостоятельно прервала лечение и не обследовалась.

В августе 2010 г. состояние больной резко ухудшилось: появились слабость, отсутствие аппетита, фебрильная температура, кашель с отделением слизистой мокроты до 10,0-30,0 мл в сутки. Обследована в Тамбовском противотуберкулезном диспансере. На обзорной рентгенограмме легких в передней проекции (рис. 1В) регистрируется дальнейшее прогрессирование процесса с формированием гигантской полости распада с уровнем жидкости в проекции верхней доли правого легкого. Обнаружены нарастание специфической инфильтрации и увеличение полости деструкции в S6 правого легкого. Исследование мокроты методом бактериоскопии выявило бактериовыделение – до 5 КУМ в поле зрения. Установлен диагноз инфильтративного туберкулеза верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). Гинекологический анамнез: роды – 1, абортов не было, месячные – с 13 лет, по 7 дней. С августа месяца состояла на учете в женской консультации по поводу беременности 10-12 недель. Перинатальный скрининг (генетические маркеры аномалий развития плода) не проводили. Пациентка – глубоко верующий человек, и вопрос о прерывании беременности не возникал. Больная прибыла в Санкт-Петербург самостоятельно, без направления из ПТД. Больная консультирована в ФГБУ «СПбНИИФ», и рекомендована госпитализация в терапевтическое отделение.

При поступлении: состояние пациентки удовлетворительное, жалобы на снижение аппетита, кашель со слизисто-гнойной мокротой до 30-50 мл в сутки. При объективном обследовании – правильного телосложения, пульс 90 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, тоны сердца ритмичные, чистые. При аускультации над верхней долей правого легкого выслушивается ослабленное дыхание, в средних и нижних отделах на фоне жесткого дыхания проводятся мелкопузырчатые влажные и рассеянные сухие хрипы, частота дыханий – 18 в минуту. В мокроте с помощью метода бактериоскопии от 04.10.2010 г. КУМ не обнаружены. При молекулярно-генетическом исследовании с использованием ТБ системы Биочип от 07.10.2010 г. выделена ДНК микобактерии туберкулезного комплекса, выявлена устойчивость к изониазиду. В анализе мокроты от 04.10.2010 г. методом посева в жидких средах автоматизированной системы Bactec получен рост культуры МБТ до 50 колоний, чувствительность сохранена ко всем противотуберкулезным препаратам, кроме стрептомицина. В клиническом анализе крови: СОЭ – 44 мм/ч, лейкоциты – $12,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты – 7%, лимфоциты – 15,0%, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 116 г/л. В биохимическом анализе крови уровень АлТ (аланин-трансаминаза) – 14 ед/л и АсТ (аспартат-трансаминаза) – 18,0 ед/л, билирубин – 13,0 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, альбумины – 29 г/л, глобулины – 35 г/л, А/Г коэффициент – 0,83, креатинин – 29 мкмоль/л, мочевины – 1,4 ммоль/л, уровень глюкозы – 4,47 ммоль/л, холестерин –



- В. Обзорная рентгенограмма легких в передней проекции (27.09.2010). Дальнейшее прогрессирование процесса с формированием гигантской полости распада с уровнем жидкости в проекции верхней доли правого легкого. Нарастание специфической инфильтрации и увеличение полости деструкции в S6 правого легкого
- Г. Обзорная рентгенограмма легких в передней проекции (08.02.2011). Отмечается закрытие полости деструкции с формированием фиброателектаза верхней доли правого легкого. Выраженная регрессия специфических изменений в S6 правого легкого, с сокращением полости деструкции

Рис. 1 (В, Г). Данные рентгенологического обследования пациентки Х., 28 лет. Диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения МБТ (+)

4,95 ммоль/л. В общем анализе мочи: удельный вес – 1010 г/л, глюкоза – отрицательный, белок – отрицательный, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – 5 в поле зрения. По данным коагулограммы: фибриноген – 3,96, АПТВ – 53 с, ЧТВ – 106 с, МНО – 1,39, протромбиновое отношение – 1,29, тромбиновое время – 26 с (норма – 20 с). При исследовании функции внешнего дыхания: проходимость дыхательных путей не нарушена, форсированная ЖЕЛ выдоха в пределах нормы. Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС – 96 в минуту, нормальное положение ЭОС, снижение процессов реполяризации в области нижней стенки левого желудочка. ФБС: диффузный трахеобронхит, рубцовый стеноз III ст. Б6 и субсегментов Б7 справа. Втянутый рубец на стенке левого верхнедолевого бронха. На основании клинико-рентгенологического и лабораторного обследования установлен диагноз фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). Пациентка в клинике консультирована гинекологом, подтверждена беременность, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, развитие плода соответствовало сроку гистации. С пациенткой проведена беседа о возможных последствиях для матери и ребенка в случае сохранения беременности. От прерывания беременности женщина отказалась. Таким образом, диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ(+). Беременность 14-16 нед.

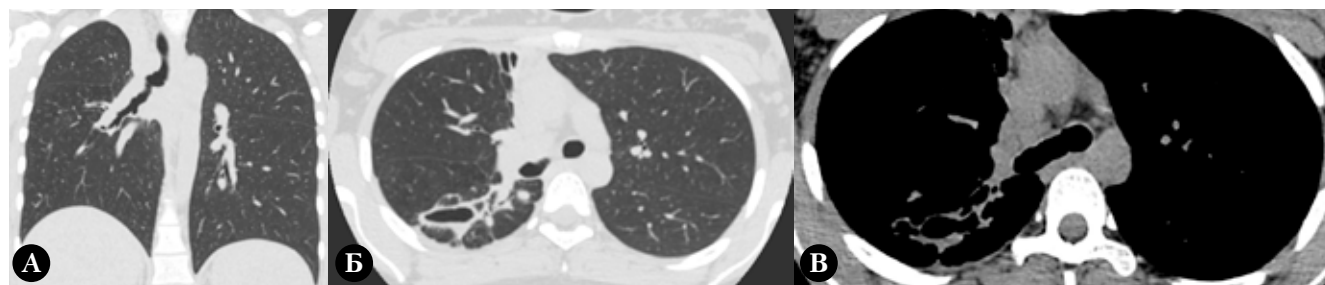
В стационаре больная получала противотуберкулезную терапию по I режиму: изониазид (0,6 г), пиразинамид (1,5 г), этамбутол (1,2 г), рифампицин (0,6 г) энтерально. Препараты наиболее безопасны для плода.

На фоне комплексной терапии к концу 1-го мес. терапии отмечена положительная клиническая динамика: уменьшение симптомов интоксикации, кашель прекратился, мокрота перестала выделяться, улучшился аппетит. В клиническом анализе крови к 17.01.2011 г. СОЭ снизилась до 5 мм/ч, лейкоци-

ты – до $9,9 \times 10,0^9$ /л и палочкоядерные нейтрофилы – до 2,0%, увеличилось количество лимфоцитов до 22,0%. В анализе мокроты к этому сроку методом микроскопии МБТ не определялись. Больная неоднократно осмотрена гинекологом: беременность прогрессирующая, сердцебиение плода отчетливое, ритмичное. Пациентке дополнительно назначен курс курантила (25 мг) 3 раза в день 2 нед. Повторно консультирована гинекологом 25.01.11 г.: матка в тонусе, легко возбудима, окружность 97 см, головка плода находится над входом в малый таз, сердцебиение плода ясное, ритмичное 140-145 ударов. Патологических выделений из половых путей нет. Пастозность голеней и стоп.

УЗИ плода (25.01.11 г.): в полости матки один живой плод в головном предлежании, сердцебиение отчетливое, ритмичное. По размерам – беременность 35/36 нед. По задней стенке матки отслойка плаценты, сосудистые рts d = 1,5-2,0 см. Рекомендован перевод в родильное отделение. Больная переведена в родильное отделение больницы им. С. П. Боткина. Роды вторые срочные. Рубцовая деформация шейки матки. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Роды 04.02.11 г., в 10 часов, родилась девочка, масса тела – 3 380 г, рост – 52 см, по шкале Апгар – 8/9 б. Ребенок изолирован от матери, находился на искусственном вскармливании. На 3-й день сделана прививка от гепатита В, на 5-й день – прививка БЦЖ. Из родильного отделения ребенок выписан по месту жительства. Состояние роженицы удовлетворительное. Проведено рентгенологическое обследование (рис. 1Г): отмечается закрытие полости деструкции с формированием фиброателектаза верхней доли правого легкого. Выраженная регрессия специфических изменений в S6 правого легкого с сокращением полости деструкции. Больная переведена для продолжения лечения на 11-й день после родов в отделение терапии.

При поступлении состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляла. Дыхание в легких справа над верхней долей ослабленное, над остальной поверхностью легких везикулярное, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, живот при паль-



А. Легочное окно. Ателектаз верхней доли правого легкого. Просвет правого верхнедолевого бронха не визуализируется
Б. Легочное окно. В S6 правого легкого определяется каверна неправильной формы размером 3,9 × 1,8 см. В окружении полиморфные очаги

В. Мягкотканое окно. Лимфатические узлы правой трахеобронхиальной группы размером до 1,8 см и ателектаз верхней доли правого легкого. Тотальная обтурация правого верхнедолевого бронха

Рис. 2. Данные МСКТ пациентки Х., выполненной после разрешения беременности. Диагноз: фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ (+)

пации мягкий безболезненный. В клиническом анализе крови: СОЭ – 21 мм/ч, лейкоциты – $7,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты – 3%, лимфоциты – 42,0%, эритроциты – $4,93 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 145 г/л. В биохимическом анализе крови уровень АлТ – 41,5 ед/л и АсТ – 22,0 ед/л, билирубин – 10,3 мкмоль/л, общий белок – 68 г/л, альбумины – 36 г/л, глобулины – 32 г/л, А/Г коэффициент – 1,13, креатинин – 61 мкмоль/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, уровень глюкозы – 4,8 ммоль/л, холестерин – 5,78 ммоль/л. В общем анализе мочи: удельный вес – 1013 г/л, глюкоза – отрицательный, белок – отрицательный, лейкоциты 1-2 в поле зрения, эритроциты – 0-1 в поле зрения.

При МСКТ грудной клетки от 15.02.11 г. определяется ателектаз верхней доли правого легкого (рис. 2). Просвет правого верхнедолевого бронха не визуализируется. В S6 правого легкого каверна неправильной формы размером $3,9 \times 1,8$ см. В окружении полиморфные очаги.

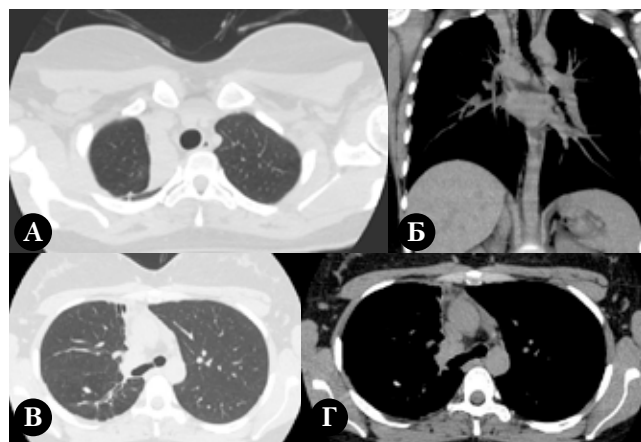
Пациентке продолжена противотуберкулезная терапия по I режиму: изониазид (0,6 г), пирразинамид (1,5 г), этамбутол (1,2 г), рифампицин (0,6 г). Переносимость препаратов удовлетворительная. При контрольном обследовании через 2 мес. на фоне терапии состояние больной удовлетворительное, жалоб нет. При аускультации сохраняется ослабленное дыхание в области верхней доли, над остальной поверхностью легких дыхание везикулярное. В клиническом анализе крови без патологии. В анализе мокроты МБТ не определяются всеми методами (микроскопия, посев). По МСКТ грудной клетки от 15.04.11 г. – картина стабильна, в S6 сохраняется тонкостенная полость. От оперативного лечения отказалась. 20.04.11 г. пациентка выписана в удовлетворительном состоянии по месту жительства для проведения лечения на фазе продолжения.

Больная консультирована и обследована в институте в 2012 и 2013 г. Состояние больной оставалось удовлетворительным, стойко абациллирована. При контрольном обследовании СКТ грудной клетки: полость деструкции не определяется, в остальном рентгеновская картина стабильна. У больной клиническое излечение туберкулеза легких (рис. 3).

Развитие ребенка соответствует возрасту. Поствакцинный рубец сформирован – 5 мм на правом плече, что указывает на эффективную вакцинацию. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ – нормегическая чувствительность к туберкулину, на пробу с Диаскинтестом – отрицательная. Ребенок практически здоров, болеет ОРЗ-ОРВИ 1-2 раза в год, сопутствующей патологии не выявлено. Мезосоматический тип, гармоничное развитие.

Заключение

Представленный клинический пример свидетельствует о том, что лечение больных с туберкулезом и беременностью может быть



А. Легочное окно. Фиброателектаз верхней доли правого легкого

Б. Мягкотканое окно, фронтальная реконструкция. Фиброателектаз верхней доли правого легкого. Тотальная обтурация правого верхнедолевого бронха

В. Легочное окно. Зона уплотнения легочной ткани и фиброзной деформации легочного рисунка с немногочисленными четко отграниченными очагами в S6 правого легкого (на месте ранее визуализированной каверны)

Г. Мягкотканое окно. Субтотальная кальцинация очаговых изменений в S6 правого легкого

Рис. 3. МСКТ пациентки X., выполненной через 2 года после родов, клиническое излечение туберкулеза легких

успешным и безопасным как для матери, так и для ребенка. Необходимы адекватная комплексная терапия, наблюдение фтизиатра и акушера-гинеколога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайков С. В. Беременность и туберкулез // Туб. – 2010. – № 3. – С. 5-11.
2. Калачевская Е. П., Воротникова Л. А. Туберкулез и беременность // Пробл. туб. – 1994. – № 5. – С. 48-51.
3. Макаров О. В., Каюкова С. М., Стаханов В. А. Беременность и туберкулез // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
4. Савула М. М. Туберкульоз і вагітність // Мистецтво лікування. – 2004. – № 4. – С. 54-57.
5. Савула М. М., Сахелашвілі М. І., Сливка Ю. І. Туберкульоз і материнство // Укр. пульмонологічний ж. – 2008. – № 4. – С. 14-16.
6. Addis A., Blowley D. Tuberculosis during pregnancy // Motherisk Interesting Links. – 2001. – P. 1-2.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павлова Мария Васильевна

Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения терапии
туберкулеза легких.

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Тел.: 8 (812) 579-25-01.

E-mail: mv@spbniif.ru

Поступила 11.08.2013

ПАМЯТИ ЛЕБЕДЕВОЙ НАТАЛИИ ОЛЕГОВНЫ

IN MEMORY OF
NATALIA OLEGOVNA LEBEDEVA



В 2013 г. ушла из жизни Наталия Олеговна Лебедева. Она родилась 9 апреля 1955 г. в семье потомственных врачей: мама – педиатр, папа – военврач. В 1978 г. окончила педиатрический факультет Куйбышевского медицинского института им. Д. И. Ульянова. Интернатуру Наталия Олеговна закончила по педиатрии, но не остановилась в выборе только одной специальности и освоила рентгенологию, фтизиатрию. Свой трудовой путь она прошла от рядового врача детской поликлиники, врача-рентгенолога, заведующей рентгенологическим кабинетом взрослой поликлиники, заведующей рентгенологическим кабинетом туберкулезного диспансера, заместителя главного врача по фтизиатрии объединенной поликлиники до главного врача крупного противотуберкулезного учреждения.

В 2006 г. Н. О. Лебедева успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Оценка эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких» в Центральном НИИ туберкулеза РАМН в г. Москве. Ею опубликовано свыше тридцати печатных работ, зарегистрировано рационализаторское предложение «Метод формирования мотивации к лечению больных туберкулезом».

В 2009 г. под руководством Наталии Олеговны сформирован Самарский городской противотуберкулезный диспансер в виде единого крупного учреждения, объединившего пять районных диспансеров и детский туберкулезный стационар, вы-

строена единая структура диспансерного наблюдения за больными туберкулезом на территории г. о. Самара. В апреле 2010 года Н. О. Лебедева назначена главным внештатным специалистом по фтизиатрии Департамента здравоохранения администрации г. о. Самара, в октябре 2010 г. – главным внештатным специалистом по фтизиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области. В 2011 г. Н. О. Лебедева заступила на должность главного врача Самарского областного противотуберкулезного диспансера, в состав которого в том же году вошел Самарский городской противотуберкулезный диспансер. В 2012 г. ею было продолжено объединение противотуберкулезных учреждений в виде присоединения еще двух стационаров г. Самары и четырех диспансеров, расположенных в городах Самарской области. Под руководством Н. О. Лебедевой при поддержке Министерства здравоохранения Самарской области противотуберкулезная служба в Самарской области получила новое развитие.

Следуя исторической справедливости, Наталия Олеговна добилась присвоения объединенному учреждению имени Нестора Васильевича Постникова – основоположника противотуберкулезной помощи и применения кумыса при лечении больных туберкулезом в Самарской губернии. С этой целью после длительной работы с архивами Наталья Олеговна познакомилась с правнуком известного доктора – Н. В. Постниковым, получив его согласие на увековечивание имени основателя учреждения. В 2012 г. Н. О. Лебедевой присвоено звание «Женщина Самарской области – 2012 г.».

Как опытный организатор здравоохранения Н. О. Лебедева способствовала профессиональному росту персонала, активно взаимодействовала с кафедрой фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ, создавала благоприятные условия для научной и педагогической деятельности сотрудников на базе диспансера.

Большое внимание Наталия Олеговна уделяла организации эффективного лечебного процесса для больных туберкулезом в стационарных и амбулаторных условиях. Ею была разработана система сетевого принципа с формированием зон ответственности структурных подразделений. Активно начали использоваться меры социальной поддержки больных, получило широкое развитие волонтерское движение.

На всем протяжении своей профессиональной деятельности Н. О. Лебедева уделяла особое внимание решению кадровых вопросов, привлечению молодых специалистов.

Результаты деятельности Н. О. Лебедевой, как руководителя, всегда получали высокую оценку Министерства здравоохранения Самарской области, руководства города. Она неоднократно награждалась почетными грамотами администрации г. о. Самара и Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области, районной администрации. За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд Наталия Олеговна в 2012 г. награждена Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Наталия Олеговна Лебедева являлась членом ас-

социации врачей Самарской области и активно выступала за участие в этой организации всех врачей диспансера.

Высокий уровень компетенции, требовательность к себе и окружающим, талант организатора, необычайная сила характера, интеллект, выдержка, уважительное отношение к подчиненным, умение прислушиваться к их мнению и спокойно решать трудные вопросы всегда вызывали уважение, привлекали коллег любого возраста, были и остаются примером для подражания.

Имя Н. О. Лебедевой по праву занимает заслуженное место в ряду выдающихся деятелей специалистов-фтизиатров РФ.

*Сотрудники противотуберкулезной службы
Самарской области*

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 3

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

Свидетельство о регистрации в Федераль-
ной службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых коммуни-
каций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.



ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

НЬЮ ТЕРРА

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова

Редактор Е. Н. Курючина
E-mail: tuberculez@fiot.ru
Корректор Е. Г. Николаева
Оригинал-макет,
А. В. Антипова

Служба рекламы А. В. Кулагина
E-mail: anna@fiot.ru
Тел.: (495) 223 71 01

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.
8,21 уч-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография
ПАРАДИЗ»

Адрес редакции: 107564, Москва,
Яузская аллея, 2, ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Главный редактор
чл.-корр. РАМН, профессор **В. В. ЕРОХИН**

Ответственный секретарь
проф. **О. В. ЛОВАЧЕВА**
телефон: (499) 785 91 76

Зав. редакцией
Г. П. ПОСТНИКОВА
телефон: (499) 785 90 79

**Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несут
рекламодатели.**

Все права защищены. Ни одна часть этого изда-
ния не может быть занесена в память компьютера
либо воспроизведена любым способом без пред-
варительного письменного разрешения издателя.

ISSN 2075-1230