

Журнал индексируется в международных наукометрических базах данных:
The journal is indexed in international Elsevier's abstract and citation databases:

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES

Том 97

6
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

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

 **Sirturo™**



Generium

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



Фармстандарт

ЛП-002281

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
6
2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешевич

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Казимирович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, г. Ереван, Армения

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУ, г. Ташкент, Узбекистан

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

д.м.н., профессор, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях
Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Шикина И. Б., Михайлов А. Ю. 8
- Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России
Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Нуликова О. Н., Нарвская О. В. 16
- Комплексное лечение больных внебольничной пневмонией
Чернеховская Н. Е., Коржева И. Ю., Мальцева И. М., Поваляев А. В. 24
- Опыт применения препарата рифапентин в фазе продолжения химиотерапии туберкулеза у взрослых
Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н. 31
- Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя
Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казанов А. В., Гордина А. В., Фатыхова Р. Х. 36

ОБЗОР

- Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*
Шовкун Л. А., Нудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Кампос Е. Д., Харсеева Г. Г. 44

МАТЕРИАЛЫ

XI съезда фтизиатров России, 30 мая – 1 июня 2019 г., г. Владикавказ

- Частота обнаружения микобактерий туберкулеза в операционном материале больных туберкулемами легких без бактериовыделения
Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Квасов Ю. В., Кабаева М. Н., Персиянцева Т. П. 50
- Характеристика туберкулезного процесса с множественной лекарственной устойчивостью и эффективностью его лечения у пациентов при наличииотягощающих факторов
Гельберг И. С., Алексю Е. Н., Вольф С. Б., Демидик С. Н., Шейфер Ю. А., Масилевич А. М., Арцукевич Я. З. 51
- Молекулярно-генетические методы исследования у больных с разным течением туберкулеза
Гурова Я. В., Мордын А. В., Гурова И. С. 52
- Клинико-бактериологическая характеристика туберкулеза легких с генотипом *S Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия)
Евдокимова Н. Е., Винокурова М. Н., Алексеева Г. И., Кравченко А. Ф., Жданова С. Н., Огарков О. Б., Савилов Е. Д. 54
- Опыт реализации современных стандартов лечения туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя
Жукова Е. М., Мышкова Е. П. 55

Эффективность различных скрининговых методов раннего выявления туберкулеза у детей 8-17 лет на примере Санкт-Петербурга <i>Захарова О. П., Жемков В. Ф., Михайлова С. В., Нергачева В. В.</i>	56
Двухэтапное эндопротезирование крупных суставов конечностей при туберкулезном и неспецифическом артрите с использованием цементных артикулирующих спейсеров, насыщенных антибиотиками <i>Зубинов В. С., Перецманас Е. О., Хромов Е. В., Хрисанов В. П., Герасимов И. А.</i>	57
Клиническая гипердиагностика деструктивного туберкулеза легких <i>Зюзя Ю. Р., Токаев Н. В.</i>	58
Опыт Орловской области в избавлении региона от бремени туберкулеза <i>Назенный Б. Я., Киселева Ю. Ю., Хорошутин В. В., Снимщикова И. А.</i>	60
Проблемы диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью <i>Назмирова Н. Е., Артемьев А. М., Амирова З. Р., Златоров А. М.</i>	61
Сравнительное изучение эффективности препаратов имунофан и тубосан у больных впервые выявленным туберкулезом легких <i>Малиев Б. М., Басиева О. З., Хетагурова С. Б., Туаллагова Э. Т.</i>	63
Определение минимальных ингибирующих концентраций бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза <i>Перетонина И. В., Крылова Л. Ю., Михайлова Ю. Д., Сафонова С. Г., Макарова М. В.</i>	64
Возможности диагностической лапароскопии в диагностике внутрибрюшной лимфаденопатии у больных ВИЧ-инфекцией <i>Решетников М. Н., Плоткин Д. В., Синицын М. В.</i>	66
Охват тестированием и частота туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в гражданском здравоохранении и в учреждениях уголовно-исполнительной системы <i>Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Тихонова Ю. В., Глебов Н. А., Панова А. Е.</i>	67
Генетическое разнообразие <i>M. tuberculosis</i> в Ямало-Ненецком автономном округе <i>Умпелева Т. В., Белоусова Н. В., Голубева Л. А., Ботева Т. Ю., Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В.</i>	69
Патогенетическая терапия туберкулезного цистита <i>Уртенев Р. Х., Тарасенко Л. Ю.</i>	70
Результаты проведения аудита случаев смертности от туберкулеза в Республике Саха (Якутия) за 2017-2018 гг. <i>Яновлева Л. П., Кондратьева О. Д.</i>	71

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

6
2019

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYEVA

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

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

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

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

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

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

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

Vladimir A. STAKHANOV

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

ORIGINAL ARTICLES

- Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases
Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. 8
- Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia
Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. 16
- Comprehensive treatment of patients with community-acquired pneumonia
Chernekhovskaya N.E., Korzheva I.Yu., Maltseva I.M., Povalyaev A.V. 24
- Experience of using rifapentine in continuation phase of treatment of adult tuberculosis cases
Morozova T.I., Otpuschennikova O.N. 31
- Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis
Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Gordina A.V., Fatykhova R.Kh. 36

REVIEW

- Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected
Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kampos E.D., Kharseeva G.G. 44

MATERIALS

The XIth Conference of Phthisiologists of Russia, May 30 - June 1, 2019, Vladikavkaz

- Frequency of detection of *M. tuberculosis* in surgical specimens of patients with pulmonary tuberculomas without bacillary excretion
Valiev R. Sh., Valiev N.R., Kvasov Yu. V., Kabaeva M. N., Persiyantseva T. P. 50
- Description of the course of multiple drug resistant tuberculosis and efficacy of its treatment in the patients with confounding factors
Gelberg I. S., Alekso E. N., Volf S. B., Demidik S. N., Sheyfer Yu. A., Masilevich A. M., Artsukevich Ya. Z. 51
- Molecular genetic tests in the patients with a various course of tuberculosis
Gurova Ya. V., Mordyk A. V., Gurova I. S. 52
- Clinical and bacteriological characteristics of pulmonary tuberculosis with genotype S of *Mycobacterium tuberculosis* in Sakha Republic (Yakutia)
Evdokimova N. E., Vinokurova M. K., Alekseeva G. I., Kravchenko A. F., Zhdanova S. N., Ogarkov O. B., Savilov E. D. 54
- Experience of implementation of modern treatment standards of multiple/extensive drug resistant tuberculosis
Zhukova E. M., Myshkova E. P. 55

Efficacy of various methods of screening for early detection of tuberculosis in children from 8 to 17 years old using St. Petersburg as an example <i>Zakharova O. P., Zhemkov V. F., Mikhaylova S. V., Nergacheva V. V.</i>	56
Two-stage endoprosthesis replacement of large joints of extremities in case of tuberculous and non-specific arthritis using cement antibiotic loaded articulating spacers <i>Zubikov V. S., Peretsmanas E. O., Khromov E. V., Khrisanov V. P., Gerasimov I. A.</i>	57
Clinical overdiagnosis of destructive forms of pulmonary tuberculosis <i>Zyuzya Yu. R., Tokaev K. V.</i>	58
Experience of Orel Region of the elimination of tuberculosis burden <i>Kazenny B. Ya., Kiseleva Yu. Yu., Khoroshutina V. V., Snimschikova I. A.</i>	60
Problems of diagnostics of tuberculosis in the patients with various co-morbidities <i>Kazimirova N. E., Artemiev A. M., Amirova Z. R., Zlatorev A. M.</i>	61
Comparative assessment of imunofan and tubosan efficacy in new pulmonary tuberculosis cases <i>Maliev B. M., Basieva O. Z., Khetagurova S. B., Tuallagova E. T.</i>	63
Determination of minimal inhibiting concentrations of bedaquiline for drug susceptibility testing <i>Peretokina I. V., Krylova L. Yu., Mikhaylova Yu. D., Safonova S. G., Makarova M. V.</i>	64
Opportunities of diagnostic laparoscopy when diagnosing abdominal lymphadenopathy in HIV patients <i>Reshetnikov M. N., Plotkin D. V., Sinitsyn M. V.</i>	66
Coverage with tests and frequency of multiple/extensive drug resistant tuberculosis in the civilian health services and penitentiary system <i>Testov V. V., Sterlikov S. A., Vasilieva I. A., Tikhonova Yu. V., Glebov K. A., Panova A. E.</i>	67
Genetic diversity of <i>M. tuberculosis</i> in yamalo-nenets autonomous district <i>Umpeleva T. V., Belousova K. V., Golubeva L. A., Boteva T. Yu., Ereemeeva N. I., Vakhrusheva D. V.</i>	69
Pathogenetic therapy of tuberculous cystitis <i>Urtenov R. Kh., Tarasenko L. Yu.</i>	70
Results of audit of lethal cases due to tuberculosis in Sakha Republic (Yakutia) for 2017-2018 <i>Yakovleva L. P., Kondratieva O. D.</i>	71

Фтизоэтам®

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

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



Фтизоэтам®

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

Фтизоэтам® B₆

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

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

РЕКЛАМА

Список литературы:

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.
2. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам®, утвержденные МЗ РФ.
3. Инструкции на лекарственные препараты Фтизоэтам® B₆, утвержденные МЗ РФ.
4. Перечень ЖНВЛП на 2016 год, утвержден распоряжением Правительства РФ N 2724-р «Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год».
5. Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
6. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, Е.Е. Воронина, В.В. Покровского, 14.03.2016 г.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых больных / Под ред. А.И. Мазуса. - М., 2013.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах



РЕСУРСЫ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИИ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ю. В. МИХАЙЛОВА¹, О. Б. НЕЧАЕВА^{1,2}, И. Б. ШИКИНА^{1,2}, А. Ю. МИХАЙЛОВ¹

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ», Москва, РФ

Цель исследования: дать оценку ресурсному обеспечению медицинских организаций России, оказывающих медицинскую помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях, в сопоставлении с эпидемической ситуацией.

Материалы и методы. Проанализированы данные форм ФГСН №№ 8, 14, 14 ДС, 33, 61, 30, 47 по РФ. Численность умерших представлена по данным Росстата.

Результаты. В трудоспособном возрасте на показатель смертности населения существенное влияние оказывают ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, сочетание этих социально значимых заболеваний (9,3%). При этом трудно определить причину смерти пациента при сочетанной патологии. Заболеваемость туберкулезом сокращается большими темпами, чем численность туберкулезных коек. В результате число пациентов с туберкулезом на 1 туберкулезную койку для взрослых сократилось с 4,0 в 2005 г. до 2,9 в 2017 г.; на 1 туберкулезную койку для детей в возрасте 0-17 лет – с 1,2 до 0,7. Среднее число пациентов на 1 занятую должность врача-фтизиатра участкового в РФ на 31.12.2017 г. составило: всего – 306 человек, в том числе с активным туберкулезом – 35 человек, с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя – 8 человек. Материальная база и кадровый состав медицинских противотуберкулезных организаций позволяют расширить их функции. Учитывая снижение заболеваемости туберкулезом, рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, высокую долю сочетания туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С, оптимальным является создание на базе медицинских противотуберкулезных организаций центров инфекционных социально значимых заболеваний.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, ресурсы медицинских организаций

Для цитирования: Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Шикина И. Б., Михайлов А. Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 8-14. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>

RESOURCES OF THE RUSSIAN MEDICAL UNITS PROVIDING CARE FOR THOSE WITH SOCIALLY IMPORTANT INFECTIOUS DISEASES

YU. V. MIKHAYLOVA¹, O. B. NECHAEVA^{1,2}, I. B. SHIKINA^{1,2}, A. YU. MIKHAYLOV¹

¹Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy by the RF President Administration, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess the provision of the Russian medical units with resources that provide medical care for infectious socially important diseases and compare this provision with the current epidemic situation.

Subjects and methods. Data from FGSN Forms no. 8, 14, 14 DS, 33, 61, 30, 47 for the Russian Federation were analyzed. The number of those died is presented as per the data of Rosstat.

Results. At the working age, the mortality rate of the population is significantly affected by HIV infection, tuberculosis, viral hepatitis B and C, and the combination of these socially significant diseases (9.3%). It is difficult to determine the cause of death of the patient with multiple co-morbidities. The incidence of tuberculosis is declining more rapidly than the number of tuberculosis beds. As a result, the number of patients with tuberculosis per 1 adult tuberculosis bed decreased from 4.0 in 2005 to 2.9 in 2017; and per 1 tuberculosis bed for children aged 0-17 years – from 1.2 to 0.7 respectively. As of December 31, 2017, the average number of patients per 1 position occupied by a district phthisiologist in the Russian Federation made 306 people, including 35 people with active tuberculosis, and 8 people with multiple drug resistant tuberculosis. The existing facilities and personnel of medical tuberculosis units allow expanding their functions. Given the reduction in tuberculosis incidence, growing incidence of HIV infection, a high proportion of concurrent tuberculosis, HIV infection and viral hepatitis B and C, the best option could be the establishment of Centers for socially important infectious diseases using the facilities of medical tuberculosis units.

Key words: tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis, resources of medical units

For citations: Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 8-14. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние десятилетия, туберкулез (ТБ) остается существенной проблемой общественного здравоохранения в большинстве стран – членов Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1, 2, 14, 15]. В 2016 г. в

Европейском регионе ВОЗ показатель заболеваемости ТБ был 32, а смертности от ТБ – 2,8 случая на 100 тыс. населения [16]. Число новых случаев ТБ в регионе сокращается в среднем на 4,3% в год. Это самые быстрые темпы снижения в мире. Тем не менее в странах региона отмечается самая высокая

в мире распространенность ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и с сочетанной инфекцией (ВИЧ-и/ТБ) [13, 16].

В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ТБ с тенденцией к ее улучшению, о чем свидетельствует динамика основных показателей по ТБ [3, 4]. Показатель заболеваемости ТБ постоянного населения, не инфицированного ВИЧ, в 2017 г. (33,4) ниже минимального показателя, который регистрировался в 1991 г., когда ВИЧ-инфекция не оказывала влияния на ситуацию по ТБ (34,0 на 100 тыс. населения). Показатель смертности от ТБ (практически не включает умерших от ТБ, инфицированных ВИЧ) в 2017 г. (6,5 на 100 тыс. населения) ниже минимального показателя, который был зафиксирован в 1989 г. (7,4 на 100 тыс. населения). В ближайшие 10 лет заболеваемость ТБ в России может сократиться еще в 2 раза.

В Российской Федерации (РФ) заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышает заболеваемость ТБ с 2014 г., распространенность на окончание года ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность ТБ с 2008 г., смертность от ВИЧ-инфекции превышает смертность от ТБ с 2015 г. Каждый пятый (20,9%) впервые выявленный и вставший на учет пациент с ТБ в 2017 г. был с ВИЧ-инфекцией, на окончание 2017 г. – 18,5% пациентов [4]. В перспективе на эпидемиологический процесс при ТБ будет отрицательно влиять развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции [6] с ростом числа и доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, а также рост доли пациентов с МЛУ-ТБ. ВИЧ-инфекция не позволит существенно снизить показатель «заболеваемость ТБ» и приведет к росту летальности пациентов с ТБ в ряде субъектов РФ.

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 [12] ТБ, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), входят в перечень социально значимых заболеваний и перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Все эти заболевания, кроме гепатитов, имеют свои формы ежегодной отчетности государственного статистического наблюдения (ФГСН).

В соответствии с Указом Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.» [7] Правительству РФ при разработке национального проекта в сфере здравоохранения необходимо исходить из того, что к 2024 г. нужно обеспечить снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста. На выполнение указа направлены: национальная стратегия развития здравоохранения; ежегодно утверждаемая программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [8] и письмо Минздрава России «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бес-

платного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг.» [9]; государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» [10], на обеспечение которых выделены существенные средства федерального бюджета.

При этом в структуре противотуберкулезных медицинских организаций стационарное звено существенно преобладает над внебольничным [5], что не отвечает современным требованиям к организации лечебного процесса. Стационарзамещающие технологии развиваются медленно. Существенной динамики показателей излечения впервые выявленного ТБ в 2010-2017 гг. не происходит, эффект наличия противотуберкулезных препаратов закончился, необходимы новые организационные мероприятия [3, 4]. Одновременно финансирование противотуберкулезных мероприятий в РФ – одно из самых высоких в мире: по данным 2017 г. общий объем финансирования противотуберкулезных мероприятий составил 84,9 млрд руб. (578,0 руб./чел.), что на 6,2 млрд руб. больше, чем в 2016 г. [4]. Это подтверждает высокую политическую приверженность государства делу борьбы с ТБ.

Материалы и методы

Изучены данные форм ФГСН № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (до 2015 г. включительно) / «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), № 30 «Сведения о медицинской организации», № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций», № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», № 14 ДС «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций». Численность умерших представлена по данным Росстата.

Результаты исследования

В 2017 г. в РФ в трудоспособном возрасте умерло 400 072 человека, без внешних причин смерти – 297 689. Из них умерло от ТБ – 7 080 человек (2,4% от числа умерших без учета причины смерти от внешних причин), от ВИЧ-инфекции – 19 277 (6,5%), от вирусных гепатитов В и С – 1 310 (0,4%), от сифилиса – 17 человек. На показатель смертности населения в трудоспособном возрасте существенное влияние оказывают: ВИЧ-инфекция, ТБ, вирусные гепатиты В и С, сочетание этих социально значимых заболеваний (9,3%). Если у пациента при смерти была ВИЧ-инфекция, то причиной смерти, как правило, устанавливалась ВИЧ-инфекция, а не гепатиты или ТБ. ИППП не оказывают существенного влияния на смертность населения, поэтому не будем показывать ресурсы кожно-венерологической службы.

Фактически свою материальную базу и самую значимую службу имеют только фтизиатры. Лица, живущие с ВИЧ, и лица, страдающие гепатитами, могут лечиться у врачей разных специальностей. В связи с передачей муниципальных учреждений здравоохранения в собственность субъектов РФ и проведением их реорганизации происходят сокращение численности юридических лиц и увеличение мощности медицинских противотуберкулезных организаций (рис. 1).

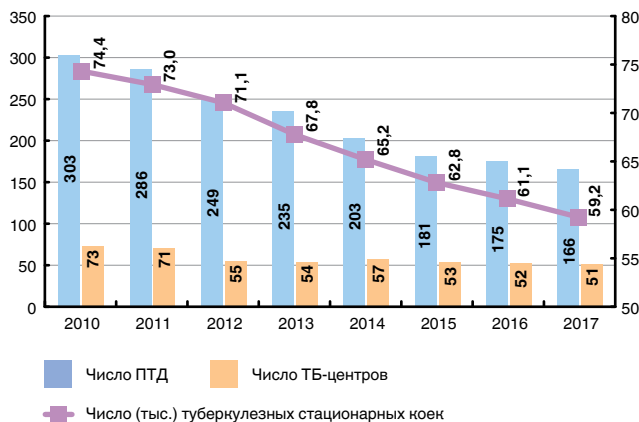


Рис. 1. Противотуберкулезные медицинские организации России

Fig. 1. Medical TB units of Russia

Численность туберкулезных коек ежегодно сокращается. Из 59 179 туберкулезных стационарных коек (на 31.12.2017 г.) в противотуберкулезных диспансерах расположены 67,2% коек, в туберкулезных больницах – 16,4%, в центрах фтизиатрии и пульмонологии – 7,7%, в прочих медицинских организациях – 6,0%, в вузах и научно-исследовательских институтах (НИИ) – 2,7%.

Сколько коек торакальной хирургии, для лечения внелегочных процессов, пациентов с МЛУ-ТБ и ВИЧ-и/ТБ, которые находятся на базе медицинских противотуберкулезных организаций, не известно, так как в отчетной форме ФГСН № 30 нет разбивки стационарных туберкулезных коек на подпрофили коек. Более того, койки торакальной хирургии фиксируются и как койки торакальной хирургии, и как койки туберкулезные. Невозможно подсчитать потребность в различных койках, расположенных на базе медицинских противотуберкулезных организаций и НИИ. Заболеваемость ТБ сокращается бóльшими темпами, чем численность туберкулезных коек. В результате число пациентов с ТБ на 1 туберкулезную койку для взрослых сократилось с 4,0 в 2005 г. до 2,9 в 2017 г.; на 1 туберкулезную койку для детей в возрасте 0-17 лет – с 1,2 до 0,7. Если число пациентов на 1 койку менее 4,0, то можно утверждать, что в туберкулезный стационар госпитализируются непоказанные пациенты, имеют место необоснованные повторные госпита-

лизации. Без учета коек, расположенных в вузах и НИИ, на 1 туберкулезную койку в среднем приходится 2,8 пациента с ТБ, в том числе 1,2 пациента с бактериовыделением; 0,6 пациента с МЛУ-ТБ; 0,5 пациента с ВИЧ-и/ТБ.

Меньше всего пациентов с ТБ на 1 туберкулезную койку в Центральном (2,0) и Северо-Западном (2,0) федеральных округах (ФО). Больше всего пациентов с ТБ на 1 туберкулезную койку в Дальневосточном ФО (3,3).

На окончание 2017 г. в России имелось: 5 федеральных НИИ туберкулезного профиля; в 2017 г. создан на базе бывшего НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова и Уральского НИИ фтизиопульмонологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России; 13 федеральных туберкулезных санаториев для взрослых; 3 федеральных туберкулезных санатория для детей; 9 центров фтизиатрии и пульмонологии в субъектах РФ; 166 противотуберкулезных диспансеров (ПТД); 42 туберкулезные больницы; 16 туберкулезных санаториев для взрослых в субъектах РФ; 59 туберкулезных санаториев для детей в субъектах РФ; 1 966 туберкулезных кабинетов.

В настоящее время из 166 ПТД 148 (89,2%) имеют стационары со средней мощностью 277,2 койки, в том числе 239,5 туберкулезной койки. Среднее число коек в 42 туберкулезных больницах – 254,1, в том числе 231,1 туберкулезной койки. В 9 центрах фтизиатрии и пульмонологии в среднем 516,2 стационарной койки, в том числе 509,6 туберкулезной. В 217 медицинских противотуберкулезных организациях имеется 56 339 стационарных коек, в том числе 54 041 туберкулезного профиля (91,3% от всех туберкулезных коек) и 2 298 (4,1%) нетуберкулезного профиля – торакальная хирургия, пульмонология, инфекционные болезни (ВИЧ-инфекция). В вузах и НИИ расположено 1 611 туберкулезных коек (1 400 – для взрослых, 211 – для детей). Кроме того, 3 527 туберкулезных коек расположено в туберкулезных отделениях общих больниц (6,0% от всех туберкулезных коек).

Наличие туберкулезных коек на 31.12.2017 г.: число туберкулезных стационарных коек всего – 59 179, в том числе для взрослых – 53 432, для детей – 5 747; без коек в вузах и НИИ – 57 568; число туберкулезных коек дневного стационара всего – 6 622, в том числе при стационаре – 3 117, при поликлинике – 3 505; число туберкулезных санаторных коек всего – 12 182, в том числе для взрослых – 4 292, для детей – 7 890.

Туберкулезная стационарная койка для взрослых в 2017 г. работала 315,3 дня; для детей – 315,6 дня. Средняя длительность госпитализации составила 80,2 дня на туберкулезной стационарной койке для взрослых и 87,8 дня – на койке для детей. На туберкулезной койке лечится существенная часть паци-

ентов, не имеющих ТБ (дифференциальная диагностика, пульмонология, онкология на торакальной койке, зарегистрированной как туберкулезная). При ТБ органов дыхания длительность лечения составляла: взрослых – 88,3 дня; детей – 128,1 дня. Оборачиваемость туберкулезной койки для взрослых составляет 3,9; туберкулезной койки для детей – 3,6.

Летальность в туберкулезном стационаре для взрослых в 2017 г. составила в целом по РФ 6,3%. В туберкулезных стационарах для детей умерло 0 детей (2005 г. – 18 детей, 2016 г. – 8 детей). В туберкулезных стационарах умерло 12 959 человек, в том числе от ТБ из числа постоянных жителей – 5 115 (39,5%). Летальность пациентов, выписанных в 2017 г. из стационаров, при ТБ органов дыхания составила 3,8%; в том числе взрослых – 3,9%; детей – 0,0%.

Вскрытие проведено (патологоанатомами и судебно-медицинскими экспертами) при смерти в стационаре пациентов с ТБ органов дыхания в 2017 г. в 81,9% случаев. Расхождение диагнозов при смерти от ТБ органов дыхания в стационаре в 2017 г. составило 3,6% от произведенных вскрытий. Практически не вскрываются пациенты в Северо-Кавказском ФО, менее половины умерших – в Республике Татарстан.

Работа туберкулезных коек дневного стационара при стационаре в 2017 г. составила 291,5 дня, в поликлинике – 306,9 дня. Средняя длительность пребывания пациентов составила: в стационаре 71,2 дня, в поликлинике – 70,5 дня.

Плохо работают туберкулезные санатории: санаторная койка для взрослых в 2017 г. работала 260,6 дня, для детей – 298,1 дня.

В структуре противотуберкулезной службы стационарное звено существенно преобладает над внебольничным, что не отвечает современным требованиям к лечебному процессу. Туберкулезных коек дневного стационара нет в Курской, Тульской и Тюменской областях, Камчатском крае, Кабардино-Балкарской и Чеченской республиках, городе Севастополе.

На 31.12.2017 г. в 42 туберкулезных больницах и 166 ПТД имелось: 48 (23,1%) кабинетов компьютерной томографии; 198 (95,2%) кабинетов/отделений рентгенологических; 87 (41,8%) кабинетов флюорографических; 123 (59,1%) кабинета ультразвуковой диагностики; 161 (77,4%) кабинет функциональной диагностики; 95 (45,7%) кабинетов эндоскопии; 163 (78,4%) физиотерапевтических кабинета; 6 (2,9%) кабинетов гемосорбции; 11 (5,3%) патолого-анатомических отделений; 103 (49,5%) лаборатории микробиологические бактериологические; 8 (3,8%) лабораторий биохимических; 201 (96,6%) лаборатория клинико-диагностическая; 1 (0,5%) лаборатория цитологическая; 5 (2,4%) лабораторий иммунологических-серологических; 21 (10,1%) АСУ; 75 (36,1%) аптек.

В 2017 г. в региональных медицинских противотуберкулезных организациях имелось 285 бактерио-

логических лабораторий (на 1 юридическое лицо может быть несколько лабораторий), выполняющих культуральные исследования на ТБ, в том числе 209 (73,3%) из них выполняли тесты на лекарственную чувствительность (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда. Остальные лаборатории работали как посевные пункты – применялся бактериологический (культуральный) метод выявления МБТ с передачей материала, в которых определялись колонии МБТ, в другие лаборатории для определения ЛЧ. Кроме того, бактериологические лаборатории функционировали в 10 федеральных учреждениях, из которых в 7 делали тесты на ЛЧ.

На окончание 2017 г. в региональных медицинских противотуберкулезных организациях было 120 лабораторий, применяющих быстрые методы культивирования МБТ (Bactec). Данная технология применялась в 6 федеральных организациях.

Система GeneXpert с картриджами Xpert MTB для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis* и его резистентности к рифампицину в образцах мокроты есть в 145 региональных лабораториях. Технология ТБ-биочип применялась в 13 региональных лабораториях, ЛРА – в 10 региональных лабораториях, другие ПЦР-технологии – в 73 региональных лабораториях.

Тесты на ЛЧ к ПТП резервного ряда (как минимум – к одному из фторхинолонов и одному из инъекционных ПТП резервного ряда) проводили 166 региональных лабораторий (79,4% от общего числа лабораторий, делающих тесты на ЛЧ).

Таким образом, в противотуберкулезных медицинских организациях до сих пор не создана полноценная диагностическая и лечебная база.

Обеспеченность врачами-фтизиатрами в РФ сокращается: 2005 г. – 6,3 на 100 тыс. населения, 2017 г. – 4,8 на 100 тыс. населения. В 2005 г. в РФ работало 9 027 врачей, в 2017 г. – 7 081 врач, то есть за 12 лет число врачей-фтизиатров сократилось на 21,6%. Большая часть врачей-фтизиатров имеют сертификаты (99,2%) и обладают аттестационными категориями (55,9%), чаще – высшей категорией (39,6%), так как имеют преимущественно пенсионный и предпенсионный возраст.

Среднее число пациентов на 1 занятую должность врача-фтизиатра участкового в РФ на 31.12.2017 г. составило: всего – 306 человек, в том числе с активным ТБ – 35 человека, с МЛУ-ТБ – 8 человек (рис. 2).

Таким образом, пациентов с ТБ недостаточно для выполнения функции врачебной должности врача-фтизиатра участкового. Функция врачебной должности врача-фтизиатра в 2017 г. составила 3 679 посещений, в том числе участковыми фтизиатрами – 3 407 посещений, фтизиатрами консультантами – 4 356 посещений. По заболеванию было сделано 54,2% посещений от числа всех посещений к врачам-фтизиатрам. Кроме того, были сделаны

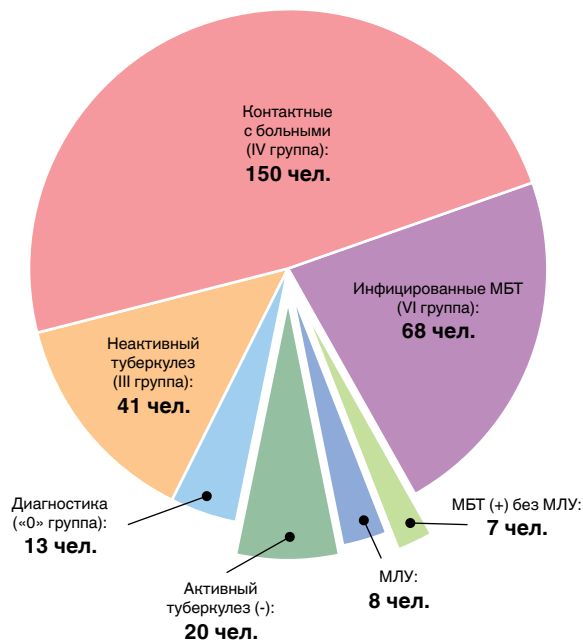


Рис. 2. Среднее число пациентов на 1 занятую должность врача-фтизиатра участкового в России на 31.12.2017 г.

Fig. 2. The average number of patients per 1 occupied position of a district phthisiologist in Russia as of 31.12.2017

посещения на дому, которые составили только 3,2% от суммы посещений в поликлинике и на дому. На дому делались посещения по заболеванию в 63,0% случаев.

Занято 85,9% должностей врачей-фтизиатров, в том числе: в стационаре – 86,3%; в поликлинике – 85,5% (участковые фтизиатры – 86,9%), в прочих подразделениях – 88,1%. Коэффициент совмещения врачей-фтизиатров в 2017 г. составил 1,6; в том числе в стационаре – 1,9; в поликлинике – 1,5 (участковые фтизиатры – 1,5); в прочих подразделениях – 1,4.

Таким образом, в настоящее время материальная база и кадровый состав медицинских противотуберкулезных организаций позволяют расширить их функции. Это важно при дальнейшем снижении заболеваемости ТБ в России. Учитывая рост

заболеваемости ВИЧ-инфекцией, высокую долю сочетания ТБ, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С, оптимальным является проведение в ближайшем будущем реорганизации медицинских противотуберкулезных организаций с созданием на их базе центров инфекционных социально значимых заболеваний. Это возможно сделать, так как в приказе Минздрава России от 06.08.2013 г. № 529-н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций» (зарегистрирован в Минюсте России 13.09.2013 г. № 29950) в разделе 1.17 есть центр специализированных видов медицинской помощи [11].

Выводы

1. В трудоспособном возрасте на показатель смертности населения существенное влияние оказывают ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты В и С, сочетание этих социально значимых заболеваний (9,3%). При этом трудно определить причину смерти пациента при сочетанной патологии.

2. Заболеваемость ТБ сокращается большими темпами, чем численность туберкулезных коек. Число пациентов с ТБ на 1 туберкулезную койку для взрослых сократилось с 4,0 в 2005 г. до 2,9 в 2017 г.; на 1 туберкулезную койку для детей в возрасте 0-17 лет – с 1,2 до 0,7. Среднее число пациентов на 1 занятую должность врача-фтизиатра участкового в РФ на 31.12.2017 г. составило: всего – 306 человек, в том числе с активным ТБ – 35 человек, с МЛУ-ТБ – 8 человек. Материальная база и кадровый состав медицинских противотуберкулезных организаций позволяют расширить их функции.

3. Учитывая снижение заболеваемости ТБ, рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, высокую долю сочетания ТБ, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С, хорошее ресурсное обеспечение медицинских противотуберкулезных организаций России, оптимальным является создание на базе медицинских противотуберкулезных организаций центров инфекционных социально значимых заболеваний.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 5. – С. 7-15.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>.
3. Михайлова Ю. В., Сошников С. С., Шикина И. Б., Бирагова О. К. Анализ влияния мероприятий противотуберкулезной службы на эпидемиологические показатели туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 6 (40) <http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/lang.ru/>
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
5. Нечаева О. Б., Гордина А. В., Стерликов С. А., Кучерявая Д. А., Сон И. М., Зайченко Н. М., Пономарев С. Б. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2016-2017 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 95 с.
6. Нечаева О. Б., Подымова А. С. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России // Медицинский альянс. – 2018. – № 1. – С. 6-16.
7. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204. URL: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (дата обращения 17 мая 2018 г.).
8. О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и плановый период 2020 и 2021 гг.: Постановление Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 г. № 1506. URL: <http://static.government.ru/media/files/Yyi7zVAG88B1PKbJSYZA4Z4ByzaofHwe.pdf> (дата обращения 22 января 2019 г.).
9. О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг.: письмо Минздрава России от 21.12.2018 г. № 11-7/10/1-511. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (дата обращения 23 января 2019 г.).
10. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 26.12.2017 г. № 1640. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=292189&fld=134&dst=1000001,0&rnd=0.6893034796267969#09612530498117695> (дата обращения 25.03.2018 г.).
11. Об утверждении номенклатуры медицинских организаций: приказ Минздрава России от 06.08.2013 г. № 529н. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/70453400/paragraph/66:0> (дата обращения 22.01.2019 г.).
12. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 г. № 715. URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12137881/paragraph/1:0> (дата обращения 22.01.2019 г.).
13. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // Clin. Inf. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. S201-S207.
14. Inter-country high-level meeting on health systems strengthening for enhanced tuberculosis prevention and care. – EURO.WHO. Copenhagen, 2016. – 41 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/320210/IHL-meeting-HSS-TBC-prevention-care-Copenhagen.pdf (дата обращения 22.01.2019 г.).
15. Report of the second meeting of the ERI-TB core group. EURO.WHO. Copenhagen, 2016. – 5 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/334068/ERI-TB-Second-Meeting-Report-2016.pdf (дата обращения 22.01.2019 г.).
16. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2018. EURO.WHO. Copenhagen, 2018. – 195 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364663/tb-report-2018.pdf (дата обращения 22.01.2019 г.).

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 5, pp. 7-15. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21>. (In Russ.)
3. Mikhaylova Yu.V., Soshnikov S.S., Shikina I.B., Biragova O.K. Analysis of tuberculosis control activities impact on the epidemiological rates of tuberculosis. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2014, no. 6 (40). <http://vestnik.mednet.ru/content/view/639/30/lang.ru/> (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24. (In Russ.)
5. Nechaeva O.B., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A., Son I.M., Zaychenko N.M., Ponomarev S.B. *Resursy i deyatel'nost' protivotuberkuleznoy organizatsii v 2016-2017 gg. (statisticheskiye materialy)*. [Resources and activities of TB units in 2016-2017. (Statistic materials)]. Moscow, RIO TSNIIOIZ Publ., 2018, 95 p.
6. Nechaeva O.B., Podymova A.S. Impact of HIV infection on the demographic situation in the Russian Federation. *Meditsinskiy Alyans*, 2018, no. 1, pp. 6-16. (In Russ.)
7. Edict no. 204 by the RF President as of May 07, 2018 On National Goals and Strategic Tasks for the Russian Federation Development till 2024. Available: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (Accessed as of 17.05.2018). (In Russ.)
8. On the programme of state guarantee of the free medical care provision for the population for 2019 and planned period of 2020 and 2021. Edict no. 1506 by the Russian President as of 10.12.2018. Available: <http://static.government.ru/media/files/Yyi7zVAG88B1PKbJSYZA4Z4ByzaofHwe.pdf> (Accessed as of 22.01.2019). (In Russ.)
9. Letter no. 11-7/10/1-511 by the Russian Ministry of Health as of 21.12.2018 On the Formation and Feasibility of Regional Program of the State Guarantee for Free Medical Care for Citizens for 2019 and the planned period of 2020 and 2021. Available: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (Accessed as of 23.01.2019). (In Russ.)
10. Order no. 1640 by RF Government as of 26.12.2017 On Approval of State Program of the Russian Federation on Health Care Development. Available: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=292189&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.6893034796267969#09612530498117695> (Accessed as of 25.03.2018). (In Russ.)
11. Edict no. 529n by the Russian Ministry of Health as of 06.08.2013 On Approval of Nomenclature of Medical Units. Available: <http://ivo.garant.ru/#/document/70453400/paragraph/66:0> (Accessed as of 22.01.2019). (In Russ.)
12. Edict no. 715 as of 1.12.2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. Available: <http://ivo.garant.ru/#/document/12137881/paragraph/1:0> (Accessed as of 22.01.2019). (In Russ.)
13. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin. Inf. Dis.*, 2010, vol. 50, pp. S201-S207.
14. Inter-country high-level meeting on health systems strengthening for enhanced tuberculosis prevention and care. EURO.WHO. Copenhagen, 2016, 41 p. Available: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/320210/IHL-meeting-HSS-TBC-prevention-care-Copenhagen.pdf (Accessed as of 22.01.2019).
15. Report of the second meeting of the ERI-TB core group. EURO.WHO. Copenhagen, 2016, 5 p. Available: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/334068/ERI-TB-Second-Meeting-Report-2016.pdf (Accessed as of 22.01.2019).
16. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe 2018. EURO.WHO. Copenhagen, 2018, 195 p. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/364663/tb-report-2018.pdf (Accessed as of 22.01.2019 g.).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.

Михайлова Юлия Васильевна

доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора.

Тел./факс: 8 (495) 618-32-68.

E-mail: mikhaylova@mednet.ru

Нечаева Ольга Брониславовна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в РФ.

E-mail: nechaeva@mednet.ru

Шикина Ирина Борисовна

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.

E-mail: shikina@mednet.ru

Михайлов Александр Юрьевич

кандидат экономических наук,
главный специалист отдела статистики.

E-mail: amikhaylov@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Central Research Institute for Public Health Organization and
Informatization,
11, Dobrolyubova St.,
Moscow, 127254

Yulia V. Mikhaylova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
First Deputy Director.

Phone/Fax: +7 (495) 618-32-68.

Email: mikhaylova@mednet.ru

Olga B. Nechaeva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Federal Center for Tuberculosis Control
in the Russian Federation.

Email: nechaeva@mednet.ru

Irina B. Shikina

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.

Email: shikina@mednet.ru

Aleksandr Yu. Mikhaylov

Candidate of Economic Sciences,
Chief Specialist of Statistics Department.

Email: amikhaylov@yandex.ru

Поступила 17.12.2018

Submitted as of 17.12.2018

ИННОВАЦИОННОЕ ПРОИЗВОДСТВО И БЕЗУПРЕЧНАЯ ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



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

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

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



ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ МИКОБАКТЕРИОЗОМ НА ТЕРРИТОРИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИИ*

Д. А. СТАРКОВА¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², А. А. ВЯЗОВАЯ¹, Н. С. СОЛОВЬЕВА², О. Н. КУЛИКОВА², О. В. НАРВСКАЯ^{1,2}

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

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

Цель исследования: анализ структуры и тенденций популяции нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), вызывающих заболевания, на территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведена идентификация 745 клинических штаммов НТМБ. Все клинические штаммы НТМБ выделены при культивировании клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, гной, кал, моча, операционный и биопсированный материал, венозная кровь при септических состояниях). В 23 случаях НТМБ выявлены посмертно. Культивирование микобактерий осуществляли на плотных питательных средах или в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 BD USA. Видовую идентификацию рекультивированных штаммов микобактерий осуществляли с использованием тест-системы для идентификации НТМБ GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Результаты исследования. Анализ структуры популяции НТМБ, выделенных от больных микобактериозом на Северо-Западе России, за период 2012-2018 гг. показал в целом доминирование вида *M. avium* (56,4%). Однако выявлены территориальные особенности видового разнообразия НТМБ: в Республике Коми и Архангельской области преобладали *M. lentiflavum* и *M. gordonae* соответственно. В отличие от других регионов России, на территории Северо-Запада отмечен стабильно низкий уровень выявляемости *M. kansasii* и *M. xenopi*. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области в течение последних 12 лет отмечено увеличение разнообразия НТМБ у пациентов с разным иммунным статусом, но доля *M. avium* остается стабильно высокой, превышая 50%.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, видовое разнообразие, распространенность на территориях

Для цитирования: Старкова Д. А., Журавлев В. Ю., Вязовая А. А., Соловьева Н. С., Куликова О. Н., Нарвская О. В. Видовое разнообразие нетуберкулезных микобактерий у больных микобактериозом на территориях Северо-Западного федерального округа России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 16-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>

SPECIES DIVERSITY OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN PATIENTS WITH MYCOBACTERIOSIS IN THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT OF RUSSIA

D. A. STARKOVA¹, V. YU. ZHURAVLEV², A. A. VYAZOVAYA¹, N. S. SOLOVIEVA², O. N. KULIKOVA², O. V. NARVSKAYA^{1,2}

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

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

The objective of the study: to analyze the structure and trends in non-tuberculous mycobacteria (NTBM) population causing diseases in the North-Western Federal District of the Russian Federation.

Subjects and methods. 745 clinical NTBM strains were identified. All clinical strains of NTBM were isolated by culture from clinical samples (sputum, bronchial washings, bronchoalveolar lavage fluid, pus, stool, urine, surgical and biopsy specimens, and venous blood in case of sepsis). In 23 cases, NTBM were detected post mortem. Mycobacteria were cultured on solid media or by the automated system of Bactec MGIT 960 BD USA. Species of re-cultured mycobacteria were identified using the test system of GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Germany).

Results. Analysis of the structure of the NTBM population isolated from patients with mycobacteriosis in the North-West of Russia, for the period of 2012-2018 showed overall dominance of *M. avium* (56.4%). However, certain NTBM species were found to be prevailing in some regions: *M. lentiflavum* and *M. gordonae* dominated in the Komi Republic and Arkhangelsk respectively. Unlike other regions of Russia, in the North-Western region, there was a consistently low level of detection of *M. kansasii* and *M. xenopi*. For the last 12 years in Saint Petersburg and Leningrad region, the variety NTBM in patients with different immune status has been growing but the portion of *M. avium* remains to be stably high exceeding 50%.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, species diversity, prevalence in certain areas

For citations: Starkova D.A., Zhuravlev V.Yu., Vyazovaya A.A., Solovieva N.S., Kulikova O.N., Narvskaya O.V. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria in patients with mycobacteriosis in the North-Western Federal District of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 16-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-16-22>

Около 30 видов медленно- и быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) считаются вирулентными для птиц, диких/домашних животных и способны вызывать инфекционное заболевание человека – микобактериоз [6, 11].

Согласно исследованиям ряда зарубежных авторов, наблюдаются территориальные различия в видовом разнообразии НТМБ. Так, в США [7, 13], Канаде [7, 10, 13], Австралии [7, 13, 15], Аргентине [7, 8, 13], Японии [11], Кореи [18], Китае [7, 9, 14]

* Посвящается памяти Татьяны Фердинандовны Оттен

и ряде стран Европы (Нидерланды, Германия, Дания, Швеция, Норвегия, Финляндия, Ирландия, Бельгия, Франция, Португалия, Испания, Италия, Австрия) [7, 13] среди других видов медленно растущих НТМБ преобладают представители *M. avium* complex (MAC) – самые распространенные возбудители микобактериоза человека. В Венгрии наиболее часто встречается *M. xenopi* [17], в Словакии и Польше – *M. kansasii* [7, 17]. В Рио-де-Жанейро также преобладает *M. kansasii*, тогда как на других территориях Бразилии наиболее распространен вид *M. avium* [8, 12, 13]. В Южной Африке на территориях с развитой золотодобывающей индустрией отмечают высокую распространенность *M. kansasii*, которая в большинстве случаев является типичным патогеном, вызывающим профессиональные заболевания легких у шахтеров [5]. В Великобритании, Греции [7, 13, 17], а также ряде азиатских стран (Тайвань [4, 7], Южная Корея [18], Индия [16]) доминируют быстрорастущие НТМБ (*M. abscessus*, *M. fortuitum*).

Активное использование современных аппаратных анализаторов для культивирования микроорганизмов (Bactec MGIT 320/960 BD) в бактериологической диагностике туберкулеза и внедрение молекулярно-генетических методов идентификации позволили увеличить количество верифицированных клинических случаев микобактериозов. В Российской Федерации микобактериозы до настоящего времени не подлежат официальной статистической регистрации, поэтому нельзя составить полную эпидемиологическую характеристику этого заболевания в стране. При этом данные, накопленные в отдельных регионах России, позволяют судить о распространении и видовом составе НТМБ, вызывающих в них заболевания.

Цель исследования: анализ структуры и тенденций популяции НТМБ, вызывающих заболевания на территориях Северо-Западного федерального округа Российской Федерации.

Материалы и методы

За период с 2012 по 2018 г. проведена идентификация 745 клинических штаммов НТМБ. Из 745 культур 160 получены для верификации из региональных противотуберкулезных диспансеров: 10 – из Вологды, 61 – из Калининграда, 31 – из Республики Карелия, 8 – из Новгорода, 25 – из Пскова, 25 – из Республики Коми. Все клинические штаммы НТМБ выделены при культивировании клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, гной, кал, моча, операционный и биопсированный материал, венозная кровь при септических состояниях) больных с клинико-рентгенологическими проявлениями, требующими дифференциальной диагностики с туберкулезом различных органов и систем. В 23 случаях НТМБ выявлены посмертно.

Культивирование микобактерий осуществляли в региональных бактериологических лабораториях фтизиатрических учреждений на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена, Финна II и в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 BD USA. Первичную идентификацию выделенных клинических штаммов микобактерий проводили с использованием иммунохроматографического теста (ТВ Ag MPT64 Rapid; Standard Diagnostics, Корея) и с помощью микроскопического исследования препаратов культур с окраской по Цилю – Нильсену. Видовую идентификацию рекультивированных штаммов микобактерий осуществляли в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с использованием молекулярного метода, основанного на множественной обратной гибридизации с ДНК-зондами [3]: тест-системы для идентификации НТМБ GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Приведены абсолютные данные за 2017 г. (годовая когорта) по выявлению и идентификации НТМБ в региональных бактериологических лабораториях фтизиатрической сети Северо-Западного федерального округа по формам (электронные таблицы), разработанным в ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и предоставленным руководителями лабораторных подразделений (табл.).

Результаты исследования

Ретроспективный анализ 745 штаммов НТМБ, выделенных от больных микобактериозом, показал преобладание среди них вида *M. avium* (56,4%).

В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России с 2012 по 2018 г. при обследовании пациентов, проживавших в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, выделено 585 штаммов НТМБ различных видов, из них 340 (58,1%) принадлежали к виду *M. avium*. Реже выявляли другие виды медленно- и быстрорастущих НТМБ: *M. intracellulare* (11,3%), *M. fortuitum* (6,7%), *M. chelonae* (5,8%) и *M. gordonae* (5,0%) и пр. В Калининградской области за тот же период структура была следующей: *M. avium* – 61%, *M. fortuitum* – 11%, *M. gordonae* – 10% и др. В Республике Карелия, а также в Вологодской, Псковской, Новгородской областях отмечена меньшая доля *M. avium* (рис. 1). В Республике Карелия за последние семь лет (2012-2018 гг.) обнаружены *M. avium* (39%), *M. gordonae* (26%), на третьем месте по частоте встречаемости – *M. fortuitum* (19%). В Псковской области за 2013-2018 гг. выделены 48% *M. avium*, 16% *M. fortuitum*, 12% *M. peregrinum* и др.; в Вологодской области (2012-2015 гг.) – 40% *M. avium*, *M. fortuitum* и *M. abscessus* по 20%, *M. intracellulare* и *M. peregrinum* по 10%; в Новгородской области (2017-2018 гг.) – 50% *M. avium*, по 25% *M. kansasii* и *M. intracellulare*. В отличие от данных регионов Северо-Запада, где доминирующим видом является *M. avium*, в Республике Коми и Архангель-

Таблица. Виды НТМБ, выделенные на территориях Северо-Западного федерального округа в 2017 г.
Table. Species of non-tuberculosis mycobacteria in the North-Western Federal District in 2017

Виды НТМБ	Республика Карелия	Псковская область	Вологодская область	Калининградская область	Мурманская область	Санкт-Петербург и Ленинградская область	Новгородская область	Архангельская область	Республика Коми	НАО
<i>M. avium</i>	5	5	4	14	17	206	-	8	-	-
<i>M. intracellulare</i>	1	-	-	-	3	-	-	2	1	-
<i>M. gordonae</i>	5	-	-	-	27	-	-	1	4	-
<i>M. kansasii</i>	-	1	-	2	6	-	1	-	-	-
<i>M. fortuitum</i>	2	1	-	3	5	48	-	1	5	-
<i>M. chelonae</i>	-	1	-	2	13	25	-	-	2	-
<i>M. abscessus</i>	-	1	-	-	-	16	-	-	1	-
<i>M. peregrinum</i>	-	-	-	1	5	1	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-
<i>M. malmoense</i>	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
<i>M. lentiflavum</i>	-	-	-	-	-	-	-	1	12	-

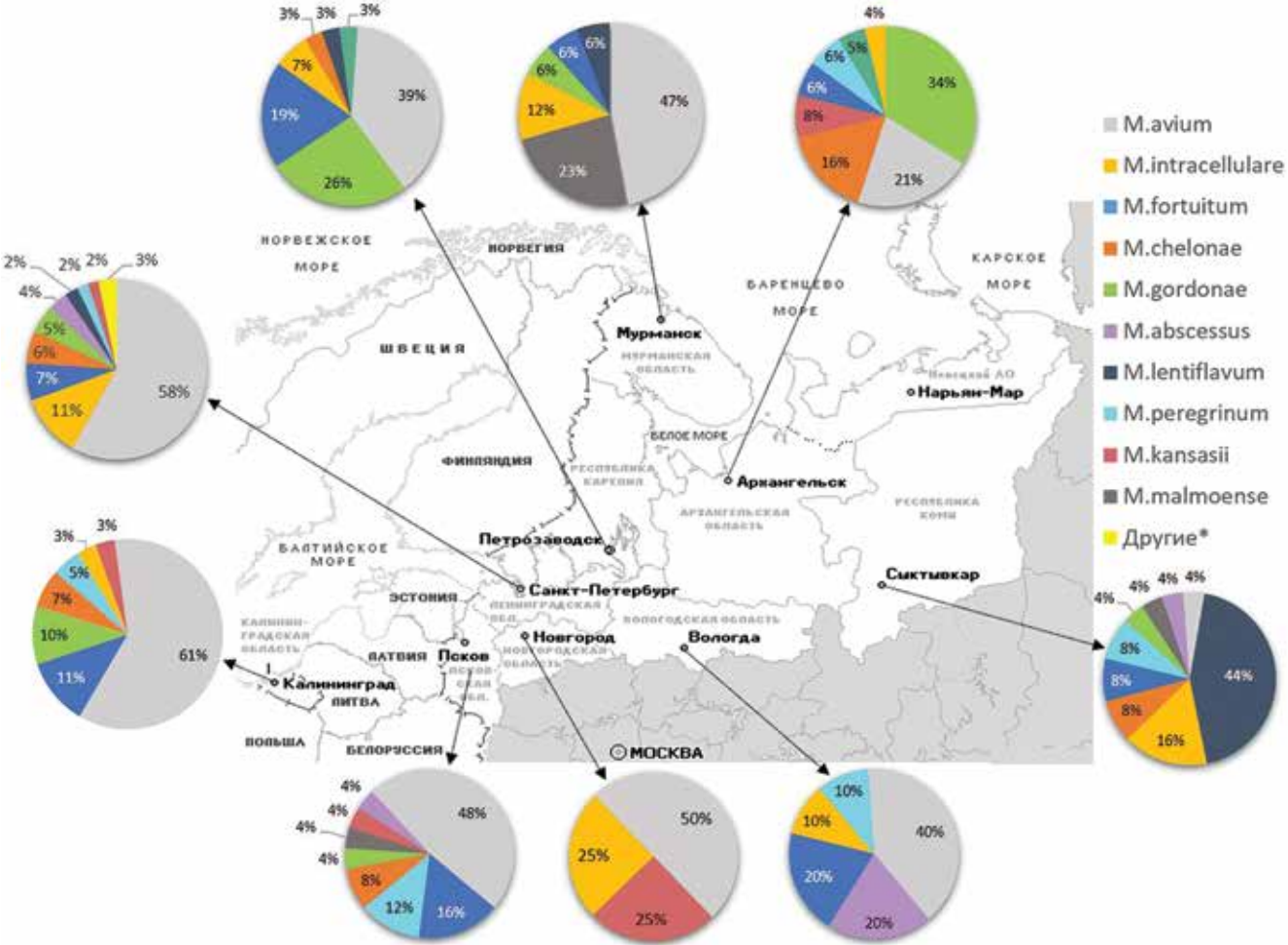


Рис. 1. Распределение видов НТМБ на территориях Северо-Западного федерального округа.
Примечание: * – другие: медленнорастущие микобактерии – *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*; быстрорастущие микобактерии – *M. smegmatis*
Fig. 1. Distribution of species of non-tuberculosis mycobacteria in the North-Western Federal District.
Note: * – other: slow growing mycobacteria – *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*; fast growing mycobacteria – *M. smegmatis*

ской области преобладают другие виды НТМБ. Так, в Республике Коми в 2012-2014 гг. наиболее часто выделяли *M. lentiflavum* (44%), в Архангельской области в 2017 г. – *M. gordonae* (34%).

Частота встречаемости различных видов НТМБ у больных микобактериозом на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2012 по 2018 г. представлена на рис. 2. Как видно из рис. 2, на протяжении семи лет доля *M. avium* оставалась стабильно высокой, превышая 50% ежегодно. Вместе с тем отмечен рост видового разнообразия НТМБ, вызывающих микобактериальные заболевания. При этом доминирование других видов НТМБ носило скачкообразный характер и зависело от периода наблюдения. Так, например, в 2012 г. *M. intracellulare* являлся следующим (11,2%) по значимости видом после *M. avium* (60,7%). Однако в 2018 г. доля *M. intracellulare* составила лишь 1,9%, в то время как доля *M. chelonae* возросла до 9,3%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменении распределения видов НТМБ на протяжении всего периода исследования, возможно, как отражение миграционных процессов или разный уровень обследования групп риска.

В Москве от больных микобактериозом наиболее часто выделяли медленнорастущие НТМБ: *M. avium*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. intracellulare* [1]. В Оренбургской области у пациентов с ВИЧ-инфекцией при неоднократном выделении НТМБ в 75% случаев это были *M. avium* и в 25% – *M. xenopi*. Неоднократное выделение НТМБ одного вида у больных без ВИЧ-инфекции распределилось следующим образом: *M. gordonae* – 37,5%, *M. avium* и

M. intracellulare – по 25%, *M. xenopi* – 12,5% [2]. На территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области отмечен стабильно низкий уровень выявляемости видов *M. kansasii* и *M. xenopi* (рис. 2).

В течение последних 12 лет в Санкт-Петербурге и Ленинградской области наблюдается рост частоты выявления НТМБ среди обследуемых лиц независимо от иммунного статуса. Так, если с 2006 по 2011 г. выделено лишь 22 культуры *M. avium* и 20 культур других видов (*M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. abscessus* и *M. peregrinum*), то с 2012 по 2018 г. выявлено и идентифицировано уже 306 клинических изолятов *M. avium* и 224 изолята группы НТМБ (*M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. abscessus*, *M. lentiflavum*, *M. peregrinum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*). Это можно объяснить тем, что врачи стали уделять больше внимания этиологической диагностике микобактериальных инфекций, особенно в связи с ростом распространенности иммуносупрессивных состояний. Немаловажную роль сыграло внедрение в клиническую лабораторную практику молекулярно-генетических методов идентификации микобактерий, что значительно упростило схему идентификации НТМБ.

Выводы

Анализ структуры популяции НТМБ, выделенных от больных микобактериозом на Северо-Западе России, за период 2012-2018 гг. показал в целом доминирование вида *M. avium* (56,4%). Однако выявлены территориальные особенности видового

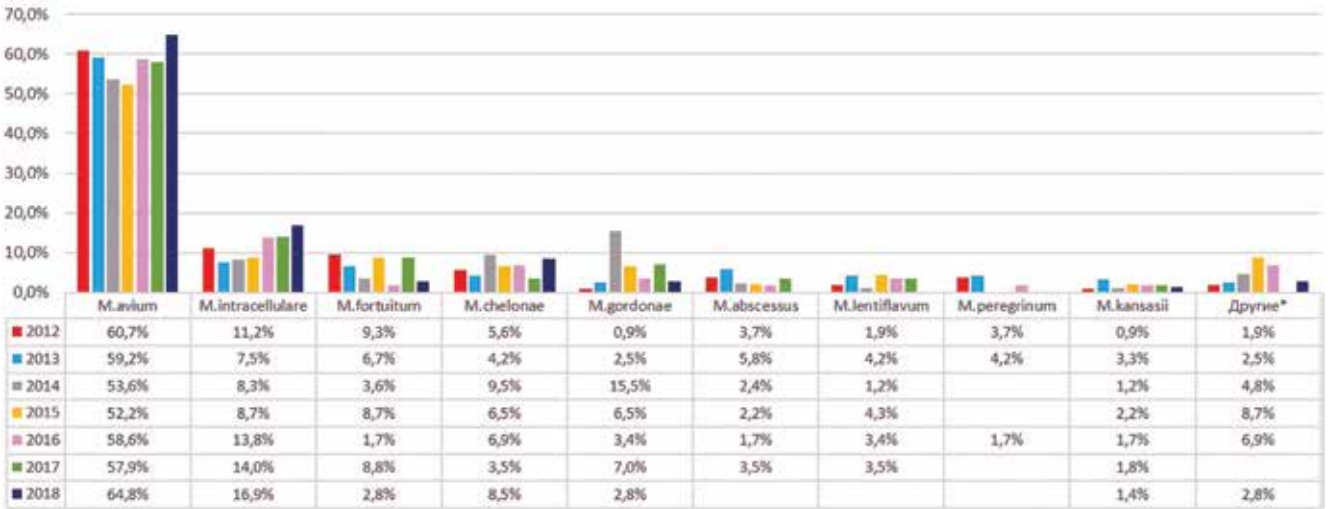


Рис. 2. Частота встречаемости видов НТМБ у больных микобактериозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (2012-2018 гг.)
Примечание: * – другие: медленнорастущие микобактерии – *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*; быстрорастущие микобактерии – *M. smegmatis*
Fig. 2. Frequency of certain species of non-tuberculosis mycobacteria in mycobacteriosis patients in St. Petersburg and Leningrad Region (2012-2018)
Note: * – other: slow growing mycobacteria – *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. celatum*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*; fast growing mycobacteria – *M. smegmatis*

разнообразия НТМБ: в Республике Коми и Архангельской области преобладали *M. lentiflavum* и *M. gordonae* соответственно.

В отличие от других регионов России, на территории Северо-Запада отмечен стабильно низкий уровень выявляемости видов *M. kansasii* и *M. xenopi*.

В Санкт-Петербурге и Ленинградской области в течение последних 12 лет отмечены рост частоты и разнообразия выявления НТМБ у обследуемых пациентов с разным иммунным статусом, изменение их видового состава и распределения. Вместе с тем доля *M. avium* остается стабильно высокой на

протяжении всего периода исследования, превышая 50% ежегодно.

Авторы выражают благодарность руководителям региональных бактериологических лабораторий за сотрудничество и предоставление данных: Тарасовой И. В. (Архангельск), Кузнецовой Ю. А. (Воркута), Тарашкевич Р. А. (Псков), Гончаренко Н. А. (Вологда), Ахмедовой Г. М. (Калининград), Жемковой Г. А. (Ленинградская обл.), Гавриловой Н. Ю. (Мурманск), Петровой А. Г. (В. Новгород), Матвеевой Н. Г. (Санкт-Петербург), Прошиной Е. Э. (Сыктывкар), Сунчалиной Т. В. (Петрозаводск). Особая благодарность д.м.н., профессору Б. И. Вишневскому.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гунтупова Л. Д., Борисов С. Е., Соловьева И. П., Макарова М. В., Хачатурьянц Е. Н. Микобактериозы во фтизиопульмонологической практике: обзор литературы и собственный опыт // *Практ. медицина*. – 2011. – Т. 3, № 51. – С. 39-50.
2. Михайловский А. М., Чуркин С. А., Пашкова Н. А., Лепеха Л. Н. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области) // *Туб. и болезни легких*. – 2016. – Т. 94, № 12. – С. 57-61.
3. Скорняков С. Н., Шульгина М. В., Ариэль Б. М., Баласанянц Г. С., Вахрушева Д. В., Владимиров А. В., Галкин В. Б., Гринберг Л. М., Журавлев В. Ю., Кравченко М. А., Красноборова С. Ю., Мордык А. В., Петренко Т. И. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза // *Медицинский альянс*. – 2014. – № 3. – С. 39-58.
4. Chen C. Y., Chen H. Y., Chou C. H., Huang C. T., Lai C. C., Hsueh P. R. Pulmonary infection caused by nontuberculous mycobacteria in a medical center in Taiwan, 2005-2008 // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 72, № 1. – P. 47-51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.009.
5. Corbett E. L., Blumberg L., Churchyard G. J., Moloi N., Mallory K., Clayton T., Williams B. G., Chaisson R. E., Hayes R. J., de Cock K. M. Nontuberculous mycobacteria: defining disease in a prospective cohort of South African miners // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 160, № 1. – P. 15-21. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9812080.
6. Falkinham III J. O. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment // *J. Appl. Microbiol.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 356-367. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.
7. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M. J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C. L., Dekhuijzen P. N., Domingo D., Drobniewski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvardsen D. B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P. R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W. J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsaker T., Marras T. K., Maugein J., Milburn H. J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventsis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M. J., Silva A., da Silva M. P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S. E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K. L., Wagner D. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1604-1613 doi: 10.1183/09031936.00149212.
8. Imperiale B., Zumárraga M., Gioffré A., Di Giulio B., Cataldi A., Morcillo N. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province // *Rev. Argent. Microbiol.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 3-9. doi: 10.1590/S0325-75412012000100002.
9. Liu H., Lian L., Jiang Y., Huang M., Tan Y., Zhao X., Zhang J., Yu Q., Liu J., Dong H., Lu B., Wu Y., Wan K. Identification of Species of Nontuberculous Mycobacteria Clinical Isolates from 8 Provinces of China // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – 2016:2153910. doi: 10.1155/2016/2153910.

REFERENCES

1. Guntupova L.D., Borisov S.E., Solovieva I.P., Makarova M.V., Khachatryan E.N. Mycobacterioses in phthisiopulmonary practice: literature review and personal experience. *Prakt. Meditsina*, 2011, vol. 3, no. 51, pp. 39-50. (In Russ.)
2. Mikhaylovskiy A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A., Lepekha L.N. Frequency of detection and specific morphology of non-tuberculosis mycobacteriosis in the patients with advanced stages of HIV (data from Orenburg Region). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 12, pp. 57-61. (In Russ.)
3. Skornyakov S.N., Shulgina M.V., Ariele B.M., Balasanyants G.S., Vakhrusheva D.V., Vladimirov A.V., Galkin V.B., Grinberg L.M., Zhuravlev V. Yu., Kravchenko M.A., Krasnoborova S.Yu., Mordyk A.V., Petrenko T.I. Clinical recommendations of etiological diagnostics of tuberculosis. *Meditsinskiy Alyans*, 2014, no. 3, pp. 39-58. (In Russ.)
4. Chen C.Y., Chen H.Y., Chou C.H., Huang C.T., Lai C.C., Hsueh P.R. Pulmonary infection caused by nontuberculous mycobacteria in a medical center in Taiwan, 2005-2008. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 72, no. 1, pp. 47-51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.009.
5. Corbett E.L., Blumberg L., Churchyard G.J., Moloi N., Mallory K., Clayton T., Williams B.G., Chaisson R.E., Hayes R.J., de Cock K.M. Nontuberculous mycobacteria: defining disease in a prospective cohort of South African miners. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 160, no. 1, pp. 15-21. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9812080.
6. Falkinham III J.O. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, vol. 107, no. 2, pp. 356-367. doi: 10.1111/j.1365-2672.2009.
7. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C., Angeby K., Bauriaud R., Bemer P., Beylis N., Boeree M.J., Cacho J., Chihota V., Chimara E., Churchyard G., Cias R., Daza R., Daley C.L., Dekhuijzen P.N., Domingo D., Drobniewski F., Esteban J., Fauville-Dufaux M., Folkvardsen D.B., Gibbons N., Gómez-Mampaso E., Gonzalez R., Hoffmann H., Hsueh P.R., Indra A., Jagielski T., Jamieson F., Jankovic M., Jong E., Keane J., Koh W.J., Lange B., Leao S., Macedo R., Mannsaker T., Marras T.K., Maugein J., Milburn H.J., Mlinkó T., Morcillo N., Morimoto K., Papaventsis D., Palenque E., Paez-Peña M., Piersimoni C., Polanová M., Rastogi N., Richter E., Ruiz-Serrano M.J., Silva A., da Silva M.P., Simsek H., van Soolingen D., Szabó N., Thomson R., Tórtola Fernandez T., Tortoli E., Totten S.E., Tyrrell G., Vasankari T., Villar M., Walkiewicz R., Winthrop K.L., Wagner D. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. 6, pp. 1604-1613 doi: 10.1183/09031936.00149212.
8. Imperiale B., Zumárraga M., Gioffré A., Di Giulio B., Cataldi A., Morcillo N. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province. *Rev. Argent. Microbiol.*, 2012, vol. 44, no. 1, pp. 3-9. doi: 10.1590/S0325-75412012000100002.
9. Liu H., Lian L., Jiang Y., Huang M., Tan Y., Zhao X., Zhang J., Yu Q., Liu J., Dong H., Lu B., Wu Y., Wan K. Identification of Species of Nontuberculous Mycobacteria Clinical Isolates from 8 Provinces of China. *Biomed. Res. Int.*, 2016, vol. 2016, 2016:2153910. doi: 10.1155/2016/2153910.

10. Marras T. K., Mendelson D., Marchand-Austin A., May K., Jamieson F. B. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 1889-1891. doi: 10.3201/eid1911.130737.
11. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. // *Front. Med.* – 2017. – Vol. 4, Article 27. doi: 10.3389/fmed.2017.00027.
12. Nunes-Costa D., Alarico S., Dalcolmo M. P., Correia-Neves M., Empadinhas N. The looming tide of nontuberculous mycobacterial infections in Portugal and Brazil. // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2016. – Vol. 96. – P. 107-119. doi: 10.1016/j.tube.2015.09.006.
13. Prevots D. R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. // *Clin. Chest Med.* – 2015. – Vol. 36, № 1. P. 13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
14. Tan Y., Su B., Shu W., Cai X., Kuang S., Kuang H., Liu J., Pang Y. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013-2016. // *BMC Pulm. Med.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 168. doi: 10.1186/s12890-018-0728-z.
15. Thomson R. M. NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 10. – P. 1576-1583. doi: 10.3201/eid1610.091201.
16. Umrao J., Singh D., Zia A., Saxena S., Sarsaiya S., Singh S., Khatoon J., Dhole T. N. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center. // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 288-293. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.008.
17. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria. // *Respiration*. – 2016. – Vol. 91, № 5. – P. 386-402. doi: 10.1159/000445906.
18. Yoon H. J., Choi H. Y., Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 432. doi: 10.1186/s12879-017-2532-4.
10. Marras T. K., Mendelson D., Marchand-Austin A., May K., Jamieson F. B. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, vol. 19, no. 11, pp. 1889-1891. doi: 10.3201/eid1911.130737.
11. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection sources of a common non-tuberculous mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Front. Med.*, 2017, vol. 4, Article 27. doi: 10.3389/fmed.2017.00027.
12. Nunes-Costa D., Alarico S., Dalcolmo M. P., Correia-Neves M., Empadinhas N. The looming tide of nontuberculous mycobacterial infections in Portugal and Brazil. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, vol. 96, pp. 107-119. doi: 10.1016/j.tube.2015.09.006.
13. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
14. Tan Y., Su B., Shu W., Cai X., Kuang S., Kuang H., Liu J., Pang Y. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013-2016. *BMC Pulm. Med.*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 168. doi: 10.1186/s12890-018-0728-z.
15. Thomson R.M. NTM working group at Queensland TB Control Centre and Queensland Mycobacterial Reference Laboratory. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010, vol. 16, no. 10, pp. 1576-1583. doi: 10.3201/eid1610.091201.
16. Umrao J., Singh D., Zia A., Saxena S., Sarsaiya S., Singh S., Khatoon J., Dhole T.N. Prevalence and species spectrum of both pulmonary and extrapulmonary nontuberculous mycobacteria isolates at a tertiary care center. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2016, vol. 5, no. 3, pp. 288-293. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.06.008.
17. Wassilew N., Hoffmann H., Andrejak C., Lange C. Pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Respiration*, 2016, vol. 91, no. 5, pp. 386-402. doi: 10.1159/000445906.
18. Yoon H.J., Choi H.Y., Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, – P. 432. doi: 10.1186/s12879-017-2532-4.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Старкова Дарья Андреевна

кандидат биологических наук,
научный сотрудник лаборатории молекулярной
эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

Вязовая Анна Александровна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории молекулярной
эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Нарвская Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной
эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел.: 8 (812) 775-75-55.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Darya A. Starkova

Candidate of Biological Sciences,
Researcher of Molecular Epidemiology and Evolutionary
Genetics Laboratory.
Email: dariastarkova13@gmail.com

Anna A. Vyazovaya

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Olga V. Narvskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone: +7 (812) 775-75-55.

Журавлев Вячеслав Юрьевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
координатор направления «Лабораторная диагностика»,
руководитель лаборатории этиологической диагностики.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Соловьева Наталья Сергеевна

кандидат медицинских наук, врач-бактериолог высшей
категории, заведующая бактериологической лабораторией.
E-mail: bacclab@spbniif.ru

Куликова Олеся Николаевна

врач-бактериолог бактериологической лаборатории.
E-mail: bacclab@spbniif.ru

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Coordinator of Laboratory Diagnostics Direction,
Head of Laboratory for Etiological Diagnostics.
Email: jouravlev-slava@mail.ru

Natalya S. Solovieva

Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist of Superior Merit,
Head of Bacteriological Laboratory.
Email: bacclab@spbniif.ru

Olesya N. Kulikova

Bacteriologist of Bacteriological Laboratory.
Email: bacclab@spbniif.ru

Поступила 11.01.2019

Submitted as of 11.01.2019



ФГБОУ ВО
«Российский национальный
исследовательский
медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России», г. Москва и
АО «Фармасинтез»

Приглашают Вас
**в Научно-практический клуб
«Врачей фтизиатров-
профессионалов», в рамках
которого проходит обобщение
опыта клинического
применения и научных
исследований препарата
Перхлозон® в 2018-2020 гг.**

**ПРЕМИИ
ЗА ЛУЧШУЮ РАБОТУ**

1 премия – **100 000** рублей,
2 премия – **60 000** рублей,
3 премия – **40 000** рублей.

Подробности на сайте
www.перхлозон.рф
в разделе «КЛУБ ВРАЧЕЙ»



КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Н. Е. ЧЕРНЕХОВСКАЯ¹, И. Ю. КОРЖЕВА², И. М. МАЛЬЦЕВА¹, А. В. ПОВАЛЯЕВ¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, РФ

²Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, РФ

Цель исследования: применение лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики нарушения микроциркуляторного кровотока у больных внебольничной пневмонией и определение возможности оксида азота в его регуляции.

Материалы и методы. Проведены обследование и комплексное лечение 146 пациентов с внебольничной пневмонией в возрасте от 21 года до 72 лет.

В 1-ю группу включено 49 пациентов, которым на фоне стандартной антимикробной терапии выполняли санационную бронхоскопию и интрабронхиальное региональное лимфатическое введение антибиотика; во 2-ю группу – 82 больных, которым проводили комплексное лечение – стандартную антимикробную терапию, санационную бронхоскопию, интрабронхиальное лимфорегиональное введение антибиотика и проводили дополнительно NO-терапию; 3-ю группу составили 15 больных, у которых применяли только стандартную антимикробную терапию и санационные бронхоскопии.

Эндобронхиальную лазерную доплеровскую флоуметрию провели 15 больным из каждой группы с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. Регистрировался показатель микрогемодикуляции (ПМ), далее рассчитывали его среднеквадратичное отклонение (СКО), коэффициент вариации. Определяли колебания кровотока и вычисляли индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Результаты. Все исследованные параметры микроциркуляции у больных пневмонией были снижены по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что на 7-е сут от начала лечения только у пациентов 2-й группы, получавших в комплексном лечении NO-терапию, отмечено достоверное повышение ПМ до $57,4 \pm 1,6$ пф. ед., СКО – до $8,4 \pm 1,2$ пф. ед., ИЭМ составил $0,9 \pm 0,02$ у. е. К 14-му дню лечения во 2-й группе показатели микрогемодикуляции достигли нормы, в то время как в других группах лишь наметилась положительная динамика. Это нашло свое отражение в сроках лечения пневмонии, наилучшие результаты (в среднем 14 дней) были в группе с использованием NO-терапии при комплексном лечении.

Ключевые слова: пневмония, бронхоскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, микрогемодикуляция, интрабронхиальное лимфорегиональное введение антибиотика, NO-терапия

Для цитирования: Чернеховская Н. Е., Коржева И. Ю., Мальцева И. М., Поваляев А. В. Комплексное лечение больных внебольничной пневмонией // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 24-30. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-24-30>

COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N. E. CHERNEKHOVSKAYA¹, I. YU. KORZHEVA², I. M. MALTSEVA¹, A. V. POVALYAEV¹

¹Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

²S. P. Botkin Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

The objective of the study: to use of laser Doppler flowmetry for the diagnosis of microcirculatory blood flow disorders in patients with community-acquired pneumonia and determine the possibility of nitric oxide in its regulation.

Subjects and methods. 146 patients with community-acquired pneumonia aged from 21 to 72 years were examined and comprehensively treated. Group 1 included 49 patients who along with standard chemotherapy had therapeutic bronchoscopy and intrabronchial regional lymphatic administration of antibiotics; Group 2 included 82 patients who received complex treatment - standard antimicrobial therapy, therapeutic bronchoscopy, intrabronchial lympharegional administration of antibiotics, and additional NO-therapy; Group 3 consisted of 15 patients in whom only standard antimicrobial therapy and therapeutic bronchoscopy were used.

15 patients from each group had endobronchial laser Doppler flowmetry; LAKK-0, the laser analyzer of capillary blood flow was used for this purpose. The microhemocirculation index (MI) was recorded, then its mean-square deviation (MSD) and variation coefficient were calculated. Blood flow fluctuations were determined and the microcirculation efficiency index (MEI) was calculated.

Results. All tested microcirculation parameters in patients with pneumonia were lower compared with healthy individuals. It was found out that on the 7th day from treatment start only in patients from Group 2, who received NO-therapy within comprehensive treatment, there was a significant increase in PM to 57.4 ± 1.6 pf. units, MSD - up to 8.4 ± 1.2 pf. units, MEI was 0.9 ± 0.02 s.u. By the 14th day of treatment in Group 2, microhemocirculation indices returned to normal, while in other groups there was only a positive trend. This was reflected in the time required of treatment of pneumonia, the best results (14 days on average) were in the group using NO-therapy as a part of comprehensive treatment.

Key words: pneumonia, bronchoscopy, laser Doppler flowmetry, microhemocirculation, intra-bronchial lympharegional administration of antibiotics, NO-therapy

For citations: Chernekhovskaya N.E., Korzheva I.Yu., Maltseva I.M., Povalyayev A.V. Comprehensive treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 24-30. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-24-30>

Пневмония – инфекционное заболевание, поражающее нижний отдел дыхательных путей, с вовлечением в воспалительный процесс альвеол

и образованием инфильтрата за счет депонирования в очаге воспаления значительного количества мигрирующих клеток, среди которых преобладают

нейтрофилы [12]. Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, лидируя уже более 20 лет в структуре заболеваний органов дыхания в России.

По классификации А. Г. Чучалина и др. выделяют внебольничную, госпитальную, аспирационную и пневмонию у больных с иммунодефицитом [5].

Несмотря на огромные усилия по совершенствованию медикаментозной терапии и большой арсенал средств, проблема лечения больных внебольничной пневмонией далека от разрешения. Все чаще пневмонии принимают затяжное течение, особенно у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями. Низкий уровень диагностики пневмоний увеличивает число больных с гнойными легочными заболеваниями. Ежегодно регистрируется свыше 40 тыс. подобных пациентов [5]. В комплексе обследования больных пневмонией важное место занимают лучевые и эндоскопические методы [8, 10].

Развитие воспалительного процесса в легочной ткани при пневмонии тесно связано с нарушениями микрогемоциркуляции, которые во многом определяют течение и исход патологического процесса.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) дает возможность регистрировать некоторые параметры микроциркуляторного кровотока, оценивая степень и характер нарушений, а также способность эндотелиоцитов к выработке вазодилатора – оксида азота [3]. Метод ЛДФ основан на анализе отраженного от зондируемого участка ткани излучения, состоящего из частотного спектра сигналов, исходящих от движущихся эритроцитов. Наименьшая скорость кровотока в капиллярах, наибольшая – в артериолах. Колебания кровотока, называемые еще осцилляциями или флуксуациями (flux motion), происходят в тканях и отражают изменчивость и приспособляемость кровотока к постоянно меняющимся условиям гемодинамики и потребности тканей в перфузии их кровью. Частота и амплитуда осцилляций кровотока в каждый данный момент времени переменны, эту изменчивость отражает ЛДФ-грамма.

Наряду с сосудами гемомикроциркуляции, закономерную динамику претерпевает и лимфатическое звено микроциркуляторного русла. Повышение гидростатического давления в веноулярном колене в условиях гемодинамической перегрузки приводит к пропотеванию жидкости и белков в интерстициальную ткань. При этом резко возрастает местное тканевое давление, следствием чего является усиленная реабсорбция жидкости и микромолекул лимфатическими капиллярами. Концентрация белков в лимфатических сосудах при этом увеличивается в 2 раза и более. Продолжающееся накопление отеочной жидкости постепенно изменяет местное лимфообращение, способствуя декомпенсации и этого отдела микроциркуляторного русла. Склероз и запустевание лимфатических терминалей с нару-

шением их дренажной функции ведут к значительным метаболическим нарушениям [11].

Исследования [2] показали, что эффективность различных лекарственных препаратов значительно повышается при их направленном введении в лимфатическую систему. Учитывая, что в стенке бронха имеется хорошо выраженная лимфоидная ткань, разработан способ интрабронхиального лимфорегионального введения антибактериальных препаратов [9]. Исходя из проведенных нами исследований, лимфорегиональное введение имеет преимущества перед внутривенным, так как обеспечивает терапевтическую концентрацию антибиотика в месте поражения на более длительный период времени.

В октябре 1998 г. Нобелевскую премию в области медицины и физиологии получили R. F. Furchgott, F. Murad и L. J. Ignarro за исследование роли оксида азота в регуляции сердечно-сосудистой системы [13]. Многие авторы считают, что NO – один из древних и универсальных регуляторов систем внутриклеточной и межклеточной сигнализации [7]. NO-терапия может быть включена в комплексное лечение самых разных заболеваний. Это связано с многообразием функций NO в норме и патологии и с тем, что при всех этих заболеваниях такие общепатологические процессы, как воспаление, регенерация и фиброз, являются определяющими. В 1997 г. в МГТУ им. Н. Э. Баумана создан аппарат «Плазон» для теплового (деструкция и коагуляция) воздействия на биологические ткани. Позже было установлено, что воздушно-плазменный аппарат «Плазон» вырабатывает из воздуха оксид азота.

Лечебная эффективность экзогенного оксида азота обусловлена следующими его свойствами [6]: нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантного и антикоагулянтного действия NO; бактерицидное действие как собственным, так и опосредованным – пероксинитритом, образующимся в тканях при взаимодействии NO с супероксид-анионом; индукция фагоцитоза бактерий нейтрофилами и макрофагами; активация антиоксидантной защиты; улучшение нервной проводимости (нейротрансмиссии); регуляция специфического и неспецифического иммунитета; прямая индукция пролиферации фибробластов, роста сосудов, синтеза коллагена, образования и созревания грануляционной ткани, пролиферации эпителия; образование пленки из тромбоцитов на кровотокающей поверхности и остановке кровотечения. Важнейшим преимуществом NO-терапии, в отличие от большинства физических и медикаментозных методов лечения, является полифункциональное воздействие на все фазы воспалительного процесса, возможность локального воздействия на патологический очаг.

Цель исследования: применение ЛДФ для диагностики нарушения микроциркуляторного кровотока у больных пневмонией и определение возможности оксида азота в его регуляции.

Материалы и методы

Проведены обследование и комплексное лечение 146 пациентов с внебольничной пневмонией. Мужчин было 95, женщин – 51 в возрасте от 21 года до 72 лет. Критерием включения было наличие внебольничной пневмонии. Критерии не включения: наличие ВИЧ-инфекции, проведение иммуносупрессивной терапии, нахождение в реанимационном отделении. Получено информированное согласие пациентов на проведение диагностических и лечебных манипуляций.

В зависимости от способа лечения все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю группу включено 49 пациентов, которым на фоне стандартной антимикробной терапии выполняли санационную бронхоскопию и интрабронхиальное региональное лимфатическое введение антибиотика; во 2-ю группу – 82 больных, которым проводили комплексное лечение – стандартную антимикробную терапию, санационную бронхоскопию, интрабронхиальное лимфорегиональное введение антибиотика и дополнительно – NO-терапию; 3-ю группу составили 15 больных, у которых использовали только стандартную антимикробную терапию и санационные бронхоскопии.

Ведущие клинические симптомы внебольничной пневмонии у обследованных пациентов: плохое самочувствие, температура 38,5–39°C, кашель со слизисто-гнойной или гнойной мокротой, слабость, одышка.

Всем 146 больным провели: комплексное лучевое исследование легких – полипозиционную рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки, бронхоскопию с забором бронхиального смыва для посева на микрофлору и определением ее чувствительности к антибиотикам.

Бронхоскопию выполняли видеобронхоскопами фирм Fujinon и Pentax (Япония) под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина в количестве 10 мл по общепринятой методике. Осложнений не было.

Эндобронхиальную ЛДФ провели 15 больным 1-й группы, 15 больным 2-й группы и 15 – 3-й группы, используя лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-01 (ЛАКК-01 в двухканальной модификации, изготавливаемый НПП «Лазма», регистрационный номер лицензии МЗ РФ 30 03/280 от 30.06.1996 г.). После осмотра бронхов во время бронхоскопии световодный зонд прибора проводили через биопсийный канал бронхоскопа и под контролем зрения устанавливали над слизистой оболочкой бронхов на 1 см выше шпоры бронха, сообщающегося с пневмоническим очагом, затем включали лазерное излучение с длиной волны 0,63 мкм на 2 мин и проводили запись колебаний для дальнейшего анализа. Регистрировался показатель микрогемодикуляции (ПМ) – считываемый показатель. Далее рассчитывали: его среднеквадра-

тичное отклонение СКО, коэффициент вариации $K_v = \text{СКО} / \text{ПМ} \times 100\%$, характеризующий соотношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней перфузией в зондируемом участке ткани. Чем выше K_v , тем лучше выражена вазомоторная активность микрососудов. Коэффициент вариации непосредственно зависит от соотношения метаболической, симпатической и парасимпатической регуляции микроциркуляции крови. Определяли колебания кровотока (А) и вычисляли индекс эффективности микроциркуляции – ИЭМ = $A^2 / \text{ПМ}$. Амплитудно-частотный анализ спектра колебаний кровотока проводили на основе использования математического аппарата фурье-преобразования и специальной компьютерной программы цифровой фильтрации регистрируемого ЛДФ-сигнала. Анализировали частоту и амплитуду колебаний в VLF-, LF-, HF- и CF-диапазонах. Каждая ритмическая компонента характеризуется двумя параметрами: частотой – F и амплитудой – А. Вклад различных ритмических составляющих оценивали по мощности их спектра в процентном отношении к общему спектру флаксомий. Среди колебаний тканевого кровотока физиологически значимыми являются: низкочастотные колебания (диапазон LF-ритма 0,05–0,15 Гц), обусловленные активностью гладких миоцитов в стенках артериол; высокочастотные (диапазон HF-ритма 0,2–0,4 Гц), обусловленные изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла; пульсовые зоны флаксомий (диапазон CF-ритма 0,8–1,5 Гц), обусловленные перепадами внутрисосудистого давления. Для определения нормальных показателей эндобронхиальную ЛДФ выполнили 20 здоровым добровольцам (получено информированное согласие).

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили методом вариационной статистики с определением средней арифметической (М) и ошибки средней арифметической (m), используя программу Statistica для Windows v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Санационную бронхоскопию начинали с удаления секрета из трахеобронхиального дерева с помощью аспиратора. После этого промывали пораженные бронхи санирующим раствором, в качестве которого использовали 0,2%-ный раствор, разводя 0,5%-ный раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида 0,9%-ным раствором натрия хлорида.

Санирующий раствор подогревали до температуры 37°C. При картине бронхита II степени интенсивности воспаления на одну санацию расходовали 60 мл санирующего раствора смеси, при бронхите III степени интенсивности воспаления – 80–100 мл, то есть не более 200 мг действующего вещества. Одномоментно вводили не более 20 мл санирующего раствора, чередуя с аспирацией. Аспирировали только ту часть санирующего раствора, которую из периферических бронхов вместе с мокротой от-

кашливал пациент. На этом бронхоскопию у пациентов 3-й группы заканчивали. У пациентов 1-й и 2-й групп при бронхоскопии проводили интра-бронхиальное лимфорегиональное введение антибиотика, к которому чувствительна флора большого (постановление Минздрава СССР от 20.12.1985 г., протокол № 22 на разрешение применения данного метода). Антибиотик использовали только в форме для парентерального (внутривенного) введения, предполагающей его разведение перед использованием. Это делалось для получения дневной дозировки в минимально возможном объеме 3-4 мл, чтобы ввести с помощью специального инъектора в подслизистую оболочку стенки или шпоры бронха, сообщающегося с очагом воспаления. После этого бронхоскопия у пациентов 1-й группы завершалась, а пациентам 2-й группы вводили в бронхи, дренирующие участок инфильтрации, оксид азота от аппарата «Плазон» в течение 1 мин с содержанием оксида азота в газовом потоке 300 ppm (регистрационное удостоверение № ФС-2007/197 от 11 сентября 2007 г. Приложение № 1 от 18.09.2007 г. Использование воздушной плазмы и экзогенного оксида азота для лечения раневых и воспалительных процессов. Пульмонология и фтизиатрия: неспецифическая и туберкулезная эмпиема плевры, неспецифический и туберкулезный бронхит, фиброзно-кавернозный и инфильтративный туберкулез).

Результаты исследования

У больных пневмонией во время бронхоскопии часто определяется картина бронхита, который может быть строго ограниченным, частично диффузным или диффузным (классификация J. M. Lemoine) [14]. Г. И. Лукомский и др. [4] дополнили эту классификацию и ввели понятие степени интенсивности воспаления слизистой бронхов. У всех 146 пациентов была II или III степень интенсивности воспаления бронхов. При этом бактериологическое исследование мокроты и аспирата из бронхов установило возбудитель лишь у 26/49 (53,0%) больных 1-й группы, 43/82 (52,4%) – 2-й группы и у 8/15 (53,3%) – 3-й группы. Наиболее часто встречались стафилококк, микопlasма, стрептококк.

При стафилококковой пневмонии у всех 23 пациентов эндоскопически диагностирована картина бронхита III степени интенсивности воспаления с большим количеством гнойного секрета с примесью крови (рис. 1).

При микоплазменной пневмонии (14 пациентов) во время бронхоскопии имела место картина бронхита II степени интенсивности воспаления с небольшим количеством слизистого или слизисто-гнойного секрета.

Рентгенологическая картина стрептококковой пневмонии у 34 пациентов характеризовалась наличием инфильтратов различных размеров, часто



Рис. 1. Стафилококковая среднедолевая пневмония: картина строго ограниченного правостороннего бронхита III степени интенсивности воспаления

Fig. 1. Staphylococcal middle lobe pneumonia: limited right side bronchitis of degree III of inflammation intensity

с наличием полостей распада с уровнем жидкости. У 19 из 34 больных диагностирована плевропневмония (рис. 2). При бронхоскопии стрептококковая пневмония проявлялась картиной бронхита II или III степени интенсивности воспаления с большим количеством слизисто-гнойного или гнойного секрета.



Рис. 2. Больной Ю., 43 года. Обзорная рентгенограмма грудной клетки. Среднедолевая стрептококковая плевропневмония. Воспалительная инфильтрация средней доли гомогенной структуры, с нечетким наружным контуром сливается с тенью средостения

Fig. 2. Patient Yu., 43 years old. Chest X-ray. Middle lobe streptococcal pleuropneumonia. Inflammatory infiltration of the middle lobe of a homogeneous structure, it has a fuzzy outer contour merging with mediastinum shadow

Во время бронхоскопии у всех больных пневмонией выявлено сужение просветов субсегментарных и сегментарных бронхов в зоне воспаления за счет отека слизистой оболочки, деформации устьев и шпор.

При выполнении лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ-метрии) у здоровых добровольцев ПМ составил $82,3 \pm 5,3$ пф. ед., СКО – $10,7 \pm 0,5$ пф. ед., ИЭМ – $1,2 \pm 0,5$ у. е.

Как видно из таблицы, у больных пневмонией среднее значение ПМ было статистически значимо снижено, что свидетельствовало о снижении компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла: уменьшение количества функционирующих капилляров и снижение скорости кровотока. Также зафиксировано статистически значимое снижение средних значений СКОс, что указывало на неэффективность тканевой перфузии. Для уточнения состояния различных звеньев микроциркуляции проводили анализ амплитудно-частотного спектра ПМ. Так, у больных пневмонией до лечения ALF повышена, что свидетельствует о повышении сократительной активности прекапилляров и изменении регуляции тонуса артериол, также препятствующих адекватному кровотоку по капиллярам. При изучении ACF-параметра, отражающего прежде всего состояние тонуса сосудов микроциркуляции, отмечено снижение показателей. Некоторые исследователи связывают снижение ACF с застоем крови в венозном отделе, стазами в капиллярах, нарушениями гемостаза [1]. Отмечены незначительное повышение амплитуды колебаний в диапазонах VLF, LF и HF, возрастание емкостной функции веноулярного звена микроциркуляторного русла и расслабление артериолярного звена микроциркуляторного русла. У больных определялось некоторое снижение среднего показателя ИЭМ, указывающее на нарушения вазомоторной активности прекапиллярных сфинктеров.

Таблица. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных пневмонией

Table. Results of laser Doppler flowmetry in proximal parts of bronchi in those healthy and pneumonia patients

Показатели	Здоровые лица, $M \pm m$ (n = 20)	Лица с пневмонией, $M \pm m$ (n = 30)	p
ПМ, ПЕ	$82,3 \pm 5,3$	$45,7 \pm 2,2$	< 0,01
СКОс, ПЕ	$10,7 \pm 0,5$	$7,6 \pm 1,6$	< 0,01
H_v , %	$13,8 \pm 1,2$	$62,8 \pm 18,7$	< 0,01
A VLF, ПЕ	$3,9 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,4$	< 0,05
A LF, ПЕ	$3,6 \pm 0,8$	$4,5 \pm 0,3$	> 0,05
A HF, ПЕ	$3,6 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,5$	> 0,05
A CF, ПЕ	$3,7 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,5$	> 0,05
ИЭМ, у. е.	$1,2 \pm 0,5$	$0,6 \pm 0,2$	> 0,05

Примечание: A VLF, A LF; A HF – амплитуда диапазонов; ПЕ – перфузионные единицы (пф.ед.)

Как видно из таблицы, все исследованные параметры микроциркуляции у больных пневмонией снижались по сравнению со здоровыми лицами, что

свидетельствовало о вовлечении микроциркуляторного русла в патологический процесс.

Лечебные бронхоскопии выполнены всем 146 пациентам с пневмонией, при картине бронхита II степени интенсивности воспаления на курс лечения выполняли 5-6 санационных бронхоскопий через день, при картине бронхита III степени интенсивности воспаления – 6-8 санационных бронхоскопий через день. Показанием к окончанию курса санационных бронхоскопий служило улучшение состояния больного (нормализация температуры, уменьшение или прекращение кашля, изменение характера секрета с гнойного на слизистый и уменьшение его количества). При контрольной рентгенографии органов грудной полости лишь у 21 пациента осталось уплотнение легочной ткани на месте инфильтрата (рис. 3). У остальных 125 пациентов 1, 2 и 3-й групп рентгенологически диагностировано полное рассасывание инфильтратов в легочной ткани. Клинически наступило разрешение пневмонии у всех 146 пациентов.

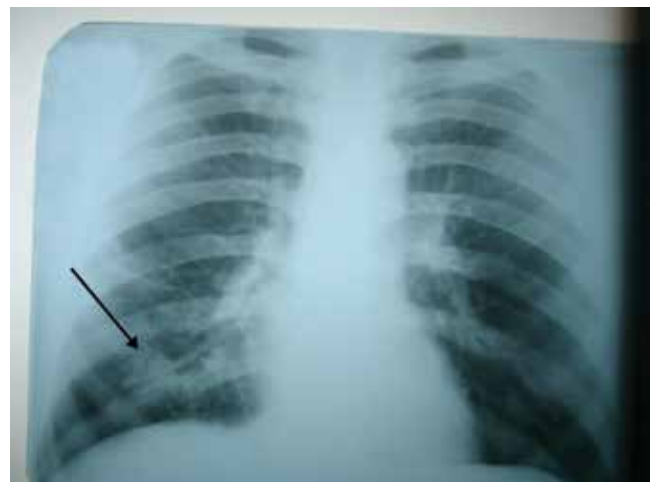


Рис. 3. Больной Ю., 43 года. Обзорная рентгенограмма грудной клетки. После клинического излечения среднедолевой плевропневмонии: на месте инфильтрата участок уплотнения легочной ткани с неровным контуром, уплотнение малой междолевой плевры

Fig. 3. Patient Yu., 43 years old. Chest X-ray. After clinical cure of middle lobe pleuropneumonia: in place of infiltration there is a pulmonary tissue with an uneven contour and thickening of the small interlobar pleura

Эффективность проводимого лечения мы оценивали методом ЛДФ-метрии, которую выполняли 15 больным 1-й группы, 15 – 2-й группы и 15 – 3-й группы в сроки перед началом лечения и затем на 7-е и 14-е сут. Нами установлено, что на 7-е сут от начала лечения у больных 1-й группы и пациентов 3-й группы не отмечено изменений ПМ, СКО и ИЭМ, тогда как у пациентов 2-й группы после применения эндобронхиальной НО-терапии отмечено достоверное повышение ПМ до

57,4 ± 1,6 пф. ед., СКО – до 8,4 ± 1,2 пф. ед., ИЭМ составил 0,90 ± 0,02 у. е.

На ЛДФ-граммах это выражалось увеличением LF-колебаний и уменьшением HF- и SF-колебаний. Эти данные свидетельствовали о нормализации тканевого кровотока за счет снятия застойных явлений в капиллярах, снижения отека тканей и повышения устойчивости кровотока.

На 14-е сут от начала лечения на ЛДФ-граммах у больных 1-й и 3-й групп отмечено повышение ПМ до 62,4 ± 1,3 пф. ед., СКО – до 8,1 ± 1,3 пф. ед., ИЭМ составил 0,8 ± 0,03 у. е. У пациентов 2-й группы отмечено приближение всех показателей микроциркуляции к нормальным значениям (здоровые лица): ПМ – 78,6 ± 1,8 пф. ед., СКО – 9,2 ± 0,5 пф. ед. ИЭМ – 1,16 ± 0,05 у. е.

Таким образом, применение эндобронхиальной NO-терапии в комплексном лечении больных пневмонией способствует восстановлению функции микроциркуляторного русла пораженной области, позволяет сократить сроки этого восстановления до 14 дней. У больных 1-й и 3-й групп, в лечении которых не использовалась NO-терапия, к 14-му дню не были восстановлены функции микроциркуляторного русла (в более отдаленные сроки эти параметры не определялись по условию данного исследования), у них, несмотря на положительную динамику, также сохранялись клинические и рентгенологические проявления воспалительного

процесса. У пациентов 1-й группы средний срок лечения составил уже 21 день. Это свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте NO-терапии при пневмонии. Больным 3-й группы сравнения не вводили интрабронхиальный лимфорегиональный антибиотик во время санационной бронхоскопии, а проводили только общую антимикробную терапию. Сроки обратного развития воспалительного процесса у них были более длительными и составили в среднем 29 дней.

Заключение

В условиях стационара в комплекс диагностических методов при тяжелой внебольничной пневмонии должна быть включена бронхоскопия для оценки состояния трахеобронхиального дерева, забора бронхиального содержимого для определения бронхиальной флоры и ее чувствительности к антибиотикам. Метод эндобронхиальной ЛДФ позволяет диагностировать нарушения микроциркуляции в очаге поражения у больных пневмонией. Для коррекции микроциркуляторных нарушений при пневмонии возможно использовать введение в бронхи экзогенного оксида азота. Санационные бронхоскопии в сочетании с интрабронхиальным лимфорегиональным введением антибиотика также положительно влияют на сроки лечения пневмонии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Н. М. Лазерная доплеровская флоуметрия в эндоскопии // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. – М.: Медицина, 2000. – С. 119.
2. Выренков Ю. Е., Есипов А. В., Москаленко В. И., Шишло В. К. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике. М.: ЗАО «Московские учебники – Сидипресс», 2011. – 286 с.
3. Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б. и др. Метод лазерной доплеровской флоуметрии. Пособие для врачей. – М., 2001. – 22 с.
4. Лукомский Г. И., Шулуто М. Л., Виннер М. Г., Овчинников А. А. Бронхопульмонология. – М.: Медицина, 1982. – 400 с.
5. Пульмонология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 171–201.
6. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической клинике / Под ред. Н. А. Ефименко. – М.: ФГПУ «Шербинская типография», 2003. – 96 с.
7. Северин Е. С., Муйжнек Е. Л., Северин С. Е. Концепция вторичных мессенджеров: от фундаментальных основ к клинической практике. – М.: Димитреа График Групп, 2005. – 336 с.
8. Тюрин И. Е. Значение компьютерной томографии в дифференциальной диагностике инфильтративных изменений в легких // Вестн. рентген. и радиологии. – 1997. – № 2. – С. 4–10.
9. Чернеховская Н. Е., Андреев В. Г., Поваляев А. В. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. Второе издание, дополненное. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 110–119.

REFERENCES

1. Aliev N.M. *Lazernaya doplerovskaya floumetriya v endoskopii. Primenenie lazernoy doplerovskoy floumetrii v meditsinskoj praktike*. [Laser Doppler flowmetry in endoscopy. Use of laser Doppler flowmetry in medical practice]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 119.
2. Vyrenkov Yu.E., Esipov A.V., Moskalenko V.I., Shishlo V.K. *Kompleksnaya NO- i limfaticeskaya terapiya v klinicheskoy praktike*. [Comprehensive NO and lymphatic therapy in clinical practice]. Moscow, ZAO Moskovskie Uchebniki – SiDipress Publ., 2011, 286 p.
3. Kozlov V.I., Mach E.S., Litvin F.B. et al. *Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii. Posobie dlya vrachey*. [Laser Doppler flowmetry. Doctors' Manual]. Moscow, 2001, 22 p.
4. Lukomskiy G.I., Shulutko M.L., Vinner M.G., Ovchinnikov A.A. *Bronkhopulmonologiya*. [Bronchopulmonology]. Moscow, Meditsina Publ., 1982, 400 p.
5. *Pulmonologiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Pulmonology. National Guidelines]. A.G. Chuchalin, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2013, pp. 171–201. (In Russ.)
6. *Rukovodstvo po primeneniyu apparata «Plazon» v khirurgicheskoy klinike*. [Guidelines for Plazon and its use in clinical practice]. N.A. Efimenko, eds., Moscow, FGPU Scherbinskaya Tipografiya Publ., 2003, 96 p.
7. Severin E.S., Muzyhnek E.L., Severin S.E. *Kontseptsiya vtorichnykh messenzherov: ot fundamentalnykh osnov k klinicheskoy praktike*. [The concept of secondary messengers: from fundamental basics to clinical practice]. Moscow, Dimitrea Grafik Grupp Publ., 2005, 336 p.
8. Tyurin I.E. The importance of computed tomography in the differential diagnostics of infiltrate changes in the lungs. *Vestn. Rentgen. i Radiologii*, 1997, no. 2, pp. 4–10. (In Russ.)

10. Чернеховская Н. Е., Федченко Г. Г., Андреев В. Г., Поваляев А. В. Рентгенография и эндоскопия органов дыхания. – М.: БИНОМ, 2017. С. 97-114.
11. Чернеховская Н. Е., Шишло В. К., Поваляев А. В. Лимфатическая терапия в практической медицине. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
12. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Чернеховская Н. Е. Пневмония. – М.: Экономика и информатика, 2002. – 480 с.
13. Ignarro L. J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide // *Kidney Intern.* – 1996. – Vol. 49. – P. 52-55.
14. Lemoine J. M. Le bronchites chroniques. *Bronchus*. – 1965. – Vol. 15, № 2. – P. 129-142.
9. Chernekhovskaya N.E., Andreev V.G., Povalyaev A.V. *Lechebnaya bronkhoskopiya v kompleksnoy terapii zabolevaniy organov dykhaniya*. [Curative bronchoscopy in the integrated treatment of respiratory diseases]. Second edition, reviewed and supplemented. Moscow, MEDpress-Inform Publ., 2011, pp. 110-119.
10. Chernekhovskaya N.E., Fedchenko G.G., Andreev V.G., Povalyaev A.V. *Rentgenografiya i endoskopiya organov dykhaniya*. [X-ray and endoscopy examination of respiratory organs]. Moscow, BINOM Publ., 2017, pp. 97-114. (In Russ.)
11. Chernekhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V. *Limfaticeskaya terapiya v prakticheskoy meditsine*. [Lymphatic therapy in practical medicine]. Moscow, MEDpress-inform Publ., 2011.
12. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Chernekhovskaya N.E. *Pnevmonii. [Pneumonia]*. Moscow, Ekonomika I Informatika Publ., 2002, 480 p.
13. Ignarro L.J. Physiology and pathophysiology of nitric oxide. *Kidney Intern.*, 1996, vol. 49, pp. 52-55.
14. Lemoine J.M. Le bronchites chroniques. *Bronchus*, 1965, vol. 15, no. 2, pp. 129-142.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»,
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5.

Чернеховская Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии.
E-mail: chernekhovskaya@mail.ru

Мальцева Ирина Михайловна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эндоскопии.
E-mail: imichailovna@mail.ru

Поваляев Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры эндоскопии.
E-mail: povalyaev.alexey@mail.ru

Коржева Ирина Юрьевна

Городская клиническая больница им. С. П. Боткина,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая эндоскопическим отделением.
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5.
E-mail: korg@rambler.ru

FOR CORRESPONDENCE:

*Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
5, 2nd Botkinsky Rd.,
Moscow, 125284.*

Natalya E. Chernekhovskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor of Endoscopy Department.
Email: chernekhovskaya@mail.ru

Irina M. Maltseva

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Endoscopy Department.
Email: imichailovna@mail.ru

Aleksey V. Povalyaev

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Endoscopy Department.
Email: povalyaev.alexey@mail.ru

Irina Yu. Korzheva

*S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Endoscopy Department.
5, 2nd Botkinsky Rd., Moscow, 125284.
Email: korg@rambler.ru*

Поступила 25.11.2018

Submitted as of 25.11.2018



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИФАПЕНТИН В ФАЗЕ ПРОДОЛЖЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВЗРОСЛЫХ

Т. И. МОРОЗОВА, О. Н. ОТПУЩЕННИКОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата рифапентин в фазе продолжения химиотерапии у взрослых больных туберкулезом легких.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование с включением 66 больных туберкулезом легких и ВИЧ-отрицательным статусом, переведенных на фазу продолжения I и III режимов химиотерапии. Пациенты рандомизированы на 2 группы. I группа – 36 пациентов, которым назначен препарат рифапентин в дозе 10 мг/кг массы тела 3 раза в неделю и изониазид в дозе 10 мг/кг массы тела ежедневно. Во II группе – 30 пациентов получали рифампицин 450-600 мг/сут (с учетом массы тела) и изониазид 10 мг/кг массы тела ежедневно. Пациенты обеих групп получили по 120 доз лечения в фазе продолжения химиотерапии.

Результаты. 1. В фазе продолжения химиотерапии у взрослых больных впервые выявленным туберкулезом легких схема лечения рифапентин + изониазид имеет эффективность, сравнимую со схемой рифампицин + изониазид.

2. Использование в фазе продолжения препарата рифапентин в дозе 10 мг/кг с частотой 3 раза в неделю не вызывает увеличения частоты нежелательных реакций по сравнению с ежедневным приемом рифампицина.

3. Противотуберкулезный препарат рифапентин может успешно применяться в фазе продолжения химиотерапии у больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя.

4. Назначение рифапентина уменьшает лекарственную нагрузку в связи с возможностью его приема 3 раза в неделю.

Ключевые слова: рифапентин, туберкулез легких, фаза продолжения химиотерапии

Для цитирования: Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н. Опыт применения препарата рифапентин в фазе продолжения химиотерапии туберкулеза у взрослых // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 31-35. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-31-35>

EXPERIENCE OF USING RIFAPENTINE IN CONTINUATION PHASE OF TREATMENT OF ADULT TUBERCULOSIS CASES

T. I. MOROZOVA, O. N. OTPUSCHENNIKOVA

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

The objective of the study: to estimate efficacy and safety of the drug of rifapentine in continuation phase of chemotherapy in adults suffering from pulmonary tuberculosis.

Subjects and methods. 66 HIV negative pulmonary tuberculosis patients transferred to continuation phase of treatment with regimens I and III were enrolled in a prospective randomized trial. The patients were randomly divided into 2 groups. Group I included 36 of patients who were prescribed with rifapentine at the dose of 10 mg per 1 kg of body mass, 3 of times per week, and isoniazid at the dose 10 mg per 1 kg of body mass daily. Group II included 30 of patients who were prescribed with rifampicin 450-600 mg/day (taking into account the body mass) and isoniazid, 10 mg per 1 kg of body mass daily. In continuation phase of treatment, patients from both groups received 120 doses of drugs.

Results. 1. In continuation phase of chemotherapy in new pulmonary tuberculosis adult cases, the regimen consisting of rifapentine + isoniazid demonstrated the efficacy compatible with the one of the regimen consisting of rifampicin + isoniazide.

2. Use of rifapentine at the dose of 10 mg/kg, 3 times a week in continuation phase of treatment did not cause an increase in adverse events compared to daily in-take of rifampicin.

3. The anti-tuberculosis drug of rifapentine can successfully be used in continuation phase of chemotherapy in drug susceptible tuberculosis patients.

4. The prescription of rifapentine reduces the drug burden since it can be taken 3 times a week.

Key words: rifapentine, pulmonary tuberculosis, continuation phase of chemotherapy

For citations: Morozova T.I., Otpuschennikova O.N. Experience of using rifapentine in continuation phase of treatment of adult tuberculosis cases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 31-35. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-31-35>

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом путем улучшения переносимости терапии и уменьшения лекарственной нагрузки является актуальным. Препарат рифапентин – циклопентиловое производное рифамицина со сходным механизмом действия, подобно рифампицину, рифапентин ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), обладает бактери-

цидной активностью в отношении внеклеточных и внутриклеточных микроорганизмов. Одним из преимуществ рифапентина является более длительный период выведения препарата, в 4-5 раз превышающий период выведения рифампицина. Относительная биодоступность препарата после однократного приема 600 мг рифапентина составляет 70%, максимальная концентрация препарата достигается через 5-6 ч, средний период полувыве-

ведения составляет 14-17 ч, последнее позволяет применять препарат в интермиттирующем режиме. При этом терапия рифапентином считается постоянной, так как препарат относится к разряду пролонгированных [8].

За рубежом рифапентин широко применяется в лечении больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью МБТ с 1995 г., что позволило накопить данные об его эффективности и безопасности [3]. Первоначально рифапентин применялся для лечения у больных туберкулезом без учета их ВИЧ-статуса, при анализе результатов была показана низкая эффективность препарата у ВИЧ-позитивных пациентов, и в дальнейшем рифапентин стали применять у ВИЧ-негативных пациентов. Большинство исследователей описывают результаты применения рифапентина у взрослых пациентов в интенсивную фазу химиотерапии [6, 9-11], реже – в фазу продолжения (ФП) [7, 13]. В ФП использовали разные дозировки и кратность приема рифапентина, от ежедневного до еженедельного. По результатам обзора клинических исследований S. Sonal et al. [12] были сделаны выводы об его удовлетворительной эффективности при приеме 1 раз в неделю.

В России рифапентин еще недостаточно распространен в клинической практике, в отечественной литературе результаты его использования встречаются редко и относятся к наблюдению за пациентами в интенсивную фазу лечения [2, 4]. В отечественных Федеральных клинических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией применение рифапентина регламентировано в качестве одного из препаратов химиопрофилактики туберкулеза в сочетании с изониазидом [5]. В Клинических рекомендациях Российского общества фтизиатров «Туберкулез органов дыхания у взрослых», утвержденных в 2018 г., впервые указана возможность применения рифапентина в ФП химиотерапии в дозе 10 мг/кг, максимально 600 мг в сутки, 3 раза в неделю [1].

В настоящее время в Российской Федерации с действующим веществом рифапентин зарегистрирован препарат рифапекс (производства Lupin Ltd, Индия) по 150 мг в 1 таблетке (Государственный реестр лекарственных средств). Согласно инструкции он назначается в дозе 10 мг/кг массы тела 2-3 раза в неделю.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности препарата рифапентин в ФП химиотерапии у взрослых больных туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование с наблюдением за 66 больными туберкулезом, лечившимися в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2015 г. В исследова-

ние включены взрослые пациенты в возрасте 18 лет и старше с впервые выявленным туберкулезом легких, протяженностью специфического процесса не более 1 доли легкого, переведенные на ФП I и III режимов химиотерапии. Критериями исключения служили: тяжелая сопутствующая патология, препятствующая проведению стандартной химиотерапии; ВИЧ-инфекция; беременность и период лактации; лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* хотя бы к одному из химиопрепаратов, входящих в выбранную схему терапии; непереносимость изониазида и/или рифампицина в анамнезе.

Лечение в ФП химиотерапии назначалось в соответствии с приказом МЗ РФ № 951. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: I группа – 36 пациентов, которым был назначен препарат рифапекс (рифапентин) в дозе 10 мг/кг массы тела 3 раза в неделю в сочетании с ежедневным приемом изониазида в дозе 10 мг/кг массы тела; II группа – 30 больных, получавших рифампицин 450-600 мг/сут (с учетом массы тела) и изониазид 10 мг/кг массы тела ежедневно.

Больные обеих групп получили 120 доз лечения в ФП химиотерапии. За этот период проведено стандартное обследование: осмотр, лабораторное, микробиологическое, рентгенологическое исследования в конце второго месяца и перед завершением лечения. Отсутствие лекарственной устойчивости МБТ к исследуемым препаратам подтверждено тестами на лекарственную чувствительность у больных, имеющих бактериовыделение, а у пациентов, не выделяющих МБТ, анамнестическими данными об отсутствии контакта с больными туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя. Лекарственная чувствительность МБТ определялась в начале интенсивной фазы лечения путем молекулярно-генетического анализа, посевами на жидкие питательные среды в системе Bactec и плотные среды Левенштейна – Йенсена.

Оценку безопасности лечения проводили по клиническим данным при каждом осмотре пациента и по результатам биохимических показателей крови один раз в два месяца. При необходимости назначалось внеочередное исследование печеночных проб. Оценку эффективности терапии по клиническим, лабораторным, микробиологическим и рентгенологическим показателям выполняли в контрольных точках – прием 60 и 120 доз.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью унифицированной компьютерной программы Statistica 99 Edition (Stat Soft, Inc). Проведен анализ качественных бинарных данных с построением таблиц сопряженности. Учитывая, что некоторые значения абсолютных частот были равны или меньше 5, сравнение групп по качественным бинарным признакам проводили с использованием критерия Фишера. Критическое значение уровня значимости для величины принимали равным 0,05.

Результаты

Оценка демографических характеристик в группах наблюдения показала их сопоставимость. Все пациенты были трудоспособного возраста. Средний возраст больных в I группе составил 38 ± 11 лет, во II группе 37 ± 15 лет, $p > 0,05$. В обеих группах преобладали лица мужского пола: 25 (69,4%) и 21 (70,0%) человек в I и II группе соответственно, $p > 0,05$.

Исследуемые имели различные формы туберкулеза легких: у 42 (63,6%) больных был инфильтративный туберкулез легких, у 11 (16,7%) – диссеминированный туберкулез, у 8 (12,1%) – туберкулемы, у 5 (7,6%) – очаговый туберкулез. Структура клинических форм туберкулеза в группах сравнения представлена на рисунке. В обеих группах у всех пациентов туберкулез локализовался в пределах одной доли легкого или не более двух сегментов с обеих сторон при двустороннем поражении.

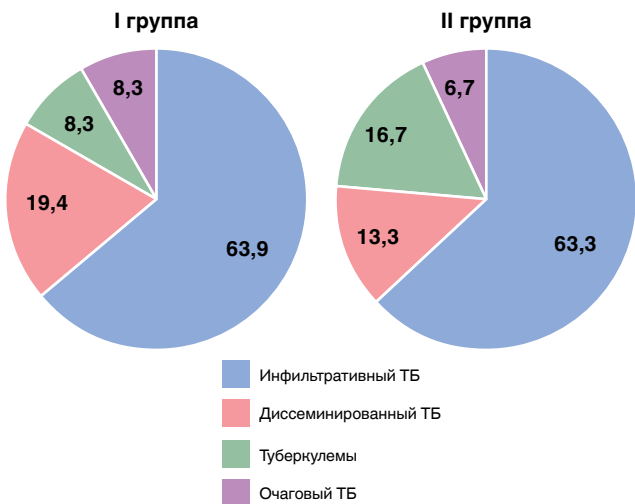


Рис. Структура клинических форм туберкулеза в группах сравнения, %

Fig. Structure of clinical forms of tuberculosis in the compared groups, %

При выявлении туберкулеза у 11/36 (30,6%) больных I группы и 8/30 (26,7%) – II группы туберкулезные процессы были деструктивными и в 14/36 (38,9%) и 11/30 (36,6%) случаях в I и II группах соответственно регистрировали бактериовыделение. К моменту перевода на ФП у всех пациентов были достигнуты негативация мокроты и заживление полостей распада.

При взятии в исследование все больные имели неизменные биохимические показатели (билирубин, трансаминазы).

В I группе пациентов нежелательные реакции наблюдались в 8/36 (16,7%) случаях, из них связь с исследуемым препаратом расценена как вероятная у 6 больных. У них нежелательные реакции проявлялись в виде повышения уровня трансаминаз не более чем в 2 раза от нормы (4 больных – 11,1%), диспепсических симптомов в виде снижения аппетита, тошноты (2 пациента). Наблюдаемые 2 случая периферической полинейропатии, более вероятно, были связаны с приемом изониазида. Все нежелательные явления были легкой степени тяжести и не требовали отмены препаратов.

Во II группе частота и спектр нежелательных реакций на препараты были сопоставимы с I группой (табл. 1). Нежелательные явления наблюдались у 6/30 (20,0%) пациентов, в 3 (10,0%) случаях отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ, без повышения уровня билирубина; по 1 (3,3%) случаю диспепсии (снижение аппетита) дистальной полинейропатии и повышение содержания эозинофилов в крови до 13%. У 1 пациента нежелательная реакция в виде повышения уровня трансаминаз выше нормы в 4 раза расценена как среднетяжелая и повлекла временную отмену лечения. Статистически значимой разницы в частоте нежелательных реакций между группами не получено.

Результативность схемы лечения с включением рифапентина оценивали по наличию положительной рентгенологической динамики в виде дальнейшего рассасывания инфильтрации, уплотнения очагов, формирования остаточных изменений, от-

Таблица 1. Частота нежелательных реакций в группах наблюдения, %

Table 1. Frequency of adverse events in the compared groups, %

Нежелательные реакции на химиопрепараты	I группа (рифапентин + изониазид), n = 36	II группа (рифампицин + изониазид), n = 30	p
Повышение уровня трансаминаз	11,1% (n = 4)	10,0% (n = 3)	> 0,05
Повышение уровня билирубина	0	0	> 0,05
Диспепсия	5,6% (n = 2)	3,3% (n = 1)	> 0,05
Гриппоподобный синдром	0	0	> 0,05
Периферическая полинейропатия	5,6% (n = 2)	3,3% (n = 1)	> 0,05
Эозинофилия	0	3,3% (n = 1)	> 0,05
Всего нежелательных реакций из них:	16,7% (n = 8)	20,0% (n = 6)	
- легкой степени тяжести	8	5	> 0,05
- средней степени тяжести	0	1	
- тяжелые	0	0	
Частота отмены препаратов	0	3,3% (n = 1)	> 0,05

сутствию отрицательной клинической и лабораторной динамики.

Ни у одного больного в обеих группах за время наблюдения не зарегистрировано прогрессирования туберкулеза. У всех пациентов сохранялось удовлетворительное общее состояние с отсутствием клинических и лабораторных симптомов интоксикации.

Рентгенологическая динамика была представлена продолжающимся уплотнением очагов и формированием ограниченного пневмофиброза. Дальнейшее рассасывание инфильтрации зарегистрировано после 60 доз в ФП у 33,3 и 36,7% больных I и II групп и у 47,2 и 46,7% соответственно к концу ФП, $p > 0,05$ (табл. 2).

Таблица 2. Рентгенологическая динамика туберкулезного процесса в исследуемых группах

Table 2. X-ray signs reflecting changes in tuberculosis disease in the studied groups

Рентгенологические проявления	Сроки	I группа (рифапентин + изониазид), n = 36	II группа (рифампицин + изониазид), n = 30	p
Рассасывание инфильтрации	60 доз ФП	33,3% (n = 12)	36,7% (n = 11)	> 0,05
	120 доз ФП	47,2% (n = 17)	46,7% (n = 14)	> 0,05
Уплотнение очагов, формирование остаточных изменений	60 доз ФП	83,3% (n = 30)	80,0% (n = 24)	> 0,05
	120 доз ФП	100% (n = 36)	100% (n = 30)	> 0,05
Отрицательная рентгенологическая динамика	60, 120 доз	0	0	
Рецидивы туберкулеза (отдаленное наблюдение в течение 3 лет)		0	0	

Выводы

- 1. В ФП химиотерапии у взрослых больных впервые выявленным туберкулезом легких схема лечения рифапентин + изониазид имеет эффективность, сравнимую со схемой рифампицин + изониазид.
- 2. Использование в ФП препарата рифапентин в дозе 10 мг/кг с частотой 3 раза в неделю не вызывает увеличения частоты нежелательных

- реакций по сравнению с ежедневным приемом рифампицина.
- 3. Противотуберкулезный препарат рифапентин может успешно применяться в ФП химиотерапии у больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя.
- 4. Назначение рифапентина уменьшает лекарственную нагрузку в связи с возможностью его приема 3 раза в неделю.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез органов дыхания у взрослых, 2018. URL <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/943> (доступ 24.04.2019 г.).

2. Литвинова Н. В., Иванушкина Т. Н., Слогоцкая Л. В., Иванова Д. А., Борисов С. Е. Безопасность и эффективность применения рифапентина при лечении туберкулеза органов дыхания с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 4. – С. 46-53.

3. Самойлова А. Г., Веселова Е. И., Ловачева О. В., Каминский Г. Д. Противотуберкулезный антибиотик рифапентин: перспективы клинического использования // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 55-59.

4. Соколова Г. Б., Краснов В. А., Рейхруд Т. А., Цибанев А. А. Новый противотуберкулезный препарат Рифапекс // Туб. и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 11. – С. 61-64.

5. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2016. URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (доступ 16.04.2019 г.).

6. Benator D., Bhattacharya M. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 528-534.

7. Bock N. N., Sterling T. R., Hamilton C. D., Pachucki C., Wang Y. C., Conwell D. S., Mosher A., Samuels M., Vernon A. and the Tuberculosis Trials Consortium. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – № 165. – P. 1526-1530.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii. Tuberkulez organov dykhaniya u vzroslykh.* [Clinical recommendations. Respiratory tuberculosis in adults]. 2018, Available: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/943> (Accessed as of 24.04.2019).

2. Litvinova N.V., Ivanushkina T.N., Slogotskaya L.V., Ivanova D.A., Borisov S.E. Safety and efficacy of rifapentine in the treatment of drug susceptible respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 4, pp. 46-53. (In Russ.)

3. Samoylova A.G., Veselova E.I., Lovacheva O.V., Kaminskiy G.D. The anti-tuberculosis antibiotic of rifapentine: perspectives of clinical use. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 12, pp. 55-59. (In Russ.)

4. Sokolova G.B., Krasnov V.A., Reykhurd T.A., Tsibaney A.A. The new anti-tuberculosis drug of Rifapex. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 11, pp. 61-64. (In Russ.)

5. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on prevention, diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. 2016, Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2016/rec2016.pdf (Accessed as of 16.04.2019 g.).

6. Benator D., Bhattacharya M. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet*, 2002, vol. 360, pp. 528-534.

7. Bock N.N., Sterling T.R., Hamilton C.D., Pachucki C., Wang Y.C., Conwell D.S., Mosher A., Samuels M., Vernon A. and the Tuberculosis Trials Consortium. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, no. 165, pp. 1526-1530.

8. Chunlan Zheng, Xiufen Hu, Li Zhao, Minhui Hu, Feng Gao Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we know enough? // *Dove Medical Press Limited*. - 2017. - № 11. - P. 2957-2968.
9. Dorman S. E., Savic R. M., Goldberg S., Stout J. E., Schluger N., Muzanyi G., Johnson J. L., Nahid P., Hecker E. J., Heilig C. M., Bozeman L., Feng P. J., Moro R. N., MacKenzie W., Dooley K. E., Nuermberger E. L., Vernon A., Weiner M. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial // *Send to Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 191, № 3. - P. 333-343.
10. Gao X. F., Li J., Yang Z. W. et al. Rifapentine vs. rifampicin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2009. - Vol. 13, № 7. - P. 810-819.
11. Marcus Conde B., Mello F. C., Duarte R. S., Cavalcante S. C., Rolla V., Dalcolmo M., Loredi C., Durovni B., Armstrong D. T., Efron A., Barnes G. L., Marzinke M. A., Savic R. M., Dooley K. E., Cohn S., Moulton L. H., Chaisson R. E., Dorman S. E. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Cond // PLoS One*. - 2016. - Vol. 11, № 5. - P. e0154778. Published online 2016 May 9.
12. Sonal S. Munsiff Chrispin Kambili Shama Desai Ahuja Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 2006. - Vol. 43, Is. 11. - P. 1468-1475.
13. Tam C. M., Chan S. L., Lam C. W., Leung C. C., Kam K. M., Morris J. S., Mitchison D. A. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis: initial report // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1998. - № 157. - P. 1726-1733.
8. Chunlan Zheng, Xiufen Hu, Li Zhao, Minhui Hu, Feng Gao Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we know enough? *Dove Medical Press Limited*, 2017, no. 11, pp. 2957-2968.
9. Dorman S.E., Savic R.M., Goldberg S., Stout J.E., Schluger N., Muzanyi G., Johnson J.L., Nahid P., Hecker E.J., Heilig C.M., Bozeman L., Feng P.J., Moro R.N., MacKenzie W., Dooley K.E., Nuermberger E.L., Vernon A., Weiner M. Daily rifapentine for treatment of pulmonary tuberculosis. A randomized, dose-ranging trial. *Send to Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 191, no. 3, pp. 333-343.
10. Gao X.F., Li J., Yang Z.W. et al. Rifapentine vs. rifampicin for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 7, pp. 810-819.
11. Marcus Conde B., Mello F.C., Duarte R.S., Cavalcante S.C., Rolla V., Dalcolmo M., Loredi C., Durovni B., Armstrong D.T., Efron A., Barnes G.L., Marzinke M.A., Savic R.M., Dooley K.E., Cohn S., Moulton L.H., Chaisson R.E., Dorman S.E. A Phase 2 Randomized Trial of a Rifapentine plus Moxifloxacin-Based Regimen for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Cond. PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, pp. e0154778. Published online 2016 May 9.
12. Sonal S. Munsiff Chrispin Kambili Shama Desai Ahuja Rifapentine for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 43, is. 11, pp. 1468-1475.
13. Tam C.M., Chan S.L., Lam C.W., Leung C.C., Kam K.M., Morris J.S., Mitchison D.A. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis: initial report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, no. 157, pp. 1726-1733.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел./факс: 8 (8452) 26-16-90, 8 (8452) 26-16-90.

Морозова Татьяна Ивановна

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

Отпущенникова Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: kafedra_ftiz@inbox.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
112, B. Kazachya St., Saratov, 410012.
Phone/Fax: +7 (8452) 26-16-90; +7 (8452) 26-16-90.

Tatyana I. Morozova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: dispans@san.ru

Olga N. Otpuschennikova

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: kafedra_ftiz@inbox.ru

Поступила 06.05.2019

Submitted as of 06.05.2019



ПРЕВЕНТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

В. А. АКСЕНОВА¹, Н. И. КЛЕВНО¹, А. В. КАЗАКОВ¹, А. В. ГОРДИНА², Р. Х. ФАТЫХОВА³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

³ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Казань, Республика Татарстан, РФ

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) с применением различных комбинаций противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. В исследование вошло 150 детей в возрасте от года до 17 лет включительно с высоким риском инфицирования *M. tuberculosis* с МЛУ. Все дети без клинико-рентгенологических признаков заболевания были из контактов с МЛУ-ТБ. Средний возраст детей составил $9,5 \pm 4,1$ (медиана 10) года, соотношение девочек и мальчиков 46,6 и 53,4%.

Дети разделены на две группы наблюдения: основная – 100 детей, которым назначали профилактическое противотуберкулезное лечение, контрольная – 50 детей, не получавших его по разным причинам.

В основной группе дети получали различные схемы превентивной химиотерапии: пиразинамид и этамбутол (ZE) – 30 человек; пиразинамид и протионамид (ZPt) – 40 пациентов; три препарата – пиразинамид, этамбутол и протионамид (ZEPT) – 30 детей. Комбинацию препаратов составляли с учетом лекарственной устойчивости предполагаемого источника инфекции. Лечение назначали на 3-4 мес.

Результаты: применение комбинации препаратов первого ряда (пиразинамид и этамбутол) и второго ряда (протионамид) свидетельствует о меньшей токсичности схемы, включающей пиразинамид и этамбутол, в сравнении со схемой пиразинамид и протионамид: ОШ 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6.

При схемах Z + Pt и Z + E + Pt нежелательные явления встречались в 22,5 и 20% случаев соответственно, при схеме Z + E – только в 6,6% случаев ($p < 0,05$).

Ключевые слова: очаг инфекции с МЛУ-ТБ, превентивная химиотерапия детей из контакта с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Для цитирования: Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Гордина А. В., Фатыхова Р. Х. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 36-43. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>

PREVENTIVE CHEMOTHERAPY IN CHILDREN EXPOSED TO MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

V. A. AKSENOVA¹, N. I. KLEVNO¹, A. V. KAZAKOV¹, A. V. GORDINA², R. KH. FATYKHOVA³

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

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

³Republican Clinical TB Dispensary, Kazan, Tatarstan Republic, Russia

The objective of the study: to assess the safety and efficacy of preventive anti-tuberculosis treatment of children exposed to multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) using different combinations of anti-tuberculosis drugs.

Subjects and methods. 150 children at the age from 1 to 17 years old inclusive were enrolled in the study, they all had a high risk of being infected with MDR *M. tuberculosis*. All children had been exposed to MDR TB and had no clinical or X-ray signs of active disease. The average age of children made 9.5 ± 4.1 (median 10) years old, girls and boys made 46.6% and 53.4% respectively.

Children were divided into two groups of observation: the main one included 100 children who were prescribed with preventive anti-tuberculosis treatment, while the control group consisted of 50 children who did not receive any preventive treatment for various reasons.

In the main group, children received various regimens of preventive chemotherapy: pyrazinamide and ethambutol (ZE) – 30 people; pyrazinamide and prothionamide (ZPt) – 40 patients; three drugs – pyrazinamide, ethambutol, and prothionamide (ZEPT) – 30 children. The combination of drugs was based on the drug resistance of the intended source of infection. Treatment was prescribed for 3-4 months.

Results: the use of a combination of first line (pyrazinamide and ethambutol) and second line (prothionamide) drugs demonstrated lower toxicity of the regimen consisting of pyrazinamide and ethambutol compared to pyrazinamide and prothionamide regimen: OR = 0.3; 95% CI – 0.2-0.6.

In Z + Pt and Z + E + Pt regimens, adverse events occurred in 22.5 and 20% of cases, respectively, and in Z + E regimen – only in 6.6% of cases ($p < 0.05$).

Key words: nidus of MDR TB infection, preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis

For citations: Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Gordina A.V., Fatykhova R.Kh. Preventive chemotherapy in children exposed to multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 36-43. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-36-43>

В настоящее время одним из основных мероприятий по профилактике туберкулеза является лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). ЛТИ определяется как состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза.

В обновленном сводном руководстве по программному ведению случаев ЛТИ Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. [6] определены приоритетные группы риска, в которых необходимо проводить тестирование, мониторинг и превентивное лечение ЛТИ для предупреждения развития заболевания (сильная рекомендация для всех стран):

- лица, живущие с ВИЧ (дети и взрослые);
- младенцы и дети в возрасте до 5 лет из контактов с больными легочным туберкулезом, подтвержденным бактериологическими методами;
- пациенты, которые начали лечение ингибиторами фактора некроза опухоли, находятся на диализе или готовятся к трансплантации органов.

Отдельный раздел в обновленном руководстве посвящен тестам для скрининга ЛТИ и исключения активной формы туберкулеза. Для тестирования на ЛТИ рекомендуют использовать туберкулиновую кожную пробу или анализ высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест). В отечественной практике для идентификации туберкулезной инфекции у детей и подростков используется, помимо кожной пробы с туберкулином (проба Манту с 2 ТЕ), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР: в качестве АТР используется препарат диаскинтест, производимый в России) [1-3, 6].

Установить наличие ЛТИ необходимо перед назначением профилактического противотуберкулезного лечения лицам из групп риска по заболеванию. Давно известно, что превентивная терапия снижает риск развития заболевания туберкулезом у детей в несколько раз [4]. По мнению зарубежных авторов, эффективность имеющихся на настоящий момент схем превентивного лечения достаточно высока и составляет от 60 до 90% [12].

Руководящие принципы обновленного руководства включают четыре варианта лечения ЛТИ [5]:

- изониазид в течение 6-9 мес. ежедневно в странах и с высокой, и с низкой заболеваемостью туберкулезом (сильная рекомендация);
- в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом рекомендуются варианты лечения ЛТИ (как альтернатива 6-9-месячному курсу монотерапии изониазидом): рифампицин или рифапентин в сочетании с изониазидом в течение 3 мес. (сильная рекомендация);
- в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом для лечения ЛТИ, помимо изониазида в сочетании с рифампицином или рифапентином в

течение 3 мес., рекомендовано применение монотерапии рифампицином в течение 3-4 мес. (сильная рекомендация, высокий уровень достоверности доказательств).

Следует заметить, что в настоящее время действует несколько рекомендаций ВОЗ (более 20) по лечению ЛТИ при условии сохраненной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам первого ряда у предполагаемого источника инфекции.

В нашей стране, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ у детей [7], регламентируется включение в схему лечения ЛТИ двух противотуберкулезных препаратов: изониазида в сочетании с рифампицином (HR) или пиразинамидом/этамбутолом (HZ/HE) в течение 3-6 мес.

В то же время не существует рекомендаций по профилактическому лечению лиц, контактировавших с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ).

В обновленном руководстве ВОЗ, как и в предыдущих, замечено лишь, что профилактическое лечение в этих случаях может рассматриваться на основе индивидуальной оценки риска пользы и вреда, то есть эффективности профилактики и возникновения нежелательных реакций на прием лекарственных средств.

Противоречивы данные публикаций, как и мнения экспертов, по поводу лечения ЛТИ у детей из контакта с больными МЛУ-ТБ.

Для определения пользы и вреда лечения лиц из контакта с больными МЛУ-ТБ, по заключению экспертов ВОЗ, необходимы клинические исследования с отработкой дозировок препаратов, продолжительности схемы лечения, изучением возможности применения более современных препаратов, частоты и характера нежелательных реакций на препараты.

В публикациях и обзорах рассматривается несколько схем для лечения инфекции с риском МЛУ-ТБ. Приоритетным направлением исследований является испытание схем превентивного лечения с включением новых препаратов и препаратов из группы фторхинолонов последнего поколения (левофлоксацин или моксифлоксацин), за исключением случаев, когда штаммы больного – источника инфекции устойчивы к ним (табл. 1) [13]. При этом во всех исследованиях сделан акцент на необходимости тщательного мониторинга нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов второй линии, поскольку лечение ЛТИ предлагается длительное, в течение 6-12 мес. В статье А. В. Younossian et al. [14] приведены данные о частоте нежелательных реакций, связанных с приемом пиразинамида (Z) в сочетании с этамбутолом (E). Так, из 12 пациентов в возрасте от 5 до 38 лет (в исследовании включено 5 детей от 5 до 12 лет) у 7/12 (58%) лечение было прекращено после медианы в 119 дней: в 6 случаях

Таблица 1. Схемы лечения ЛТИ у детей из очагов с МЛУ-ТБ* [13]**Table 1. Treatment of latent tuberculous infection in children exposed to MDR TB* [13]**

Препараты	Доза препарата (мг/кг)	Нежелательные реакции
Фторхинолоны (Fg)	Lev 15-20 мг (max 750 мг) Mfx 7,5-10 мг (max 400 мг)	артропатия, периферическая невралгия; удлинение интервала QT (чаще наблюдается на фоне приема Mfx)
Фторхинолоны + этамбутол (Fq + E)	Fq – см. выше. E 15-20 мг (max 1 600 мг); 40-55 кг: 800 мг; 56-75 кг: 1 200 мг; > 75 кг: 1 600 мг	Fq – см. выше. E: неврит зрительного нерва; коррекция дозировки необходима при почечной недостаточности
Фторхинолоны + этионамид (Fg + Et)	Fq – см. выше. Et: 15–20 мг (max 1 000 мг)	Fq – см. выше. Et: рвота, гепатит, гипотиреоз
Фторхинолоны + пипразинамид (Fq + Z)	Fq – см. выше. Z 30-40 мг (max 2 000 мг); 40-55 кг: 1 000 мг; 56-75 кг: 1 500 мг; > 75 кг: 2 000 мг	Fq – см. выше. Z: гепатотоксичность, тошнота, рвота, боль в суставах, сыпь, повышение уровня мочевой кислоты в крови
Фторхинолоны + этамбутол + высокие дозы изониазида (Fq + E + H)	Fq, E: см. выше H 15-20 (max 400 мг для детей < 5 лет; 500 мг для детей ≥ 5 лет)	Fq, E: см. выше H: гепатотоксичность, тошнота, рвота
Пипразинамид + этамбутол (Z + E):	см. выше	гепатотоксичность, тошнота, рвота, боль в суставах, сыпь
Бедаквалин	400 мг / день 2 нед., затем 200 мг 3 раза в неделю в течение 6 мес. (данные по дозированию для детей, масса тела которых < 33 кг, на основании экспертного мнения)	гепатотоксичность, тошнота, панкреатит; боль в суставах; удлинение интервала QT
Деламанид	20-34 кг: 50 мг два раза в день; ≥ 35 кг: 100 мг два раза в день; < 20 кг: 100 мг / доза два раза в день (консультация специалиста)	тошнота, рвота, головокружение; удлинение интервала QT

Примечание: * – таблица приведена в укороченном варианте. Оптимальная продолжительность терапии неизвестна. Хотя часто рекомендуются более длительные (~ 12 мес.) курсы

из-за токсических проявлений со стороны печени (повышение уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) более чем в 4 раза от нормы) и желудочно-кишечных симптомов в одном случае. В заключении предлагается рассматривать альтернативные схемы профилактического лечения лиц из контактов с МЛУ-ТБ. Поскольку авторы исследований предполагают, что у пациентов, получающих пипразинамидсодержащие режимы, в 2/3 случаев возникают побочные эффекты, то предпочтение отдается исследованию препаратов группы фторхинолонов в качестве монотерапии ЛТИ либо в сочетании их с другими препаратами. Несмотря на определенные опасения по поводу применения фторхинолонов у детей (в исследованиях на животных была показана их способность оказывать тормозящее действие на развитие хрящевой ткани), дальнейшие исследования у людей не подтвердили развития такого эффекта, что явилось основанием для возможности их применения с целью профилактики туберкулеза у детей.

Так, в одном из исследований приводятся данные о применении у детей комбинации левофлоксацина с этамбутолом/этионамидом, в 95% случаев успешно завершивших терапию [10]. В другом исследовании (Южная Африка) у детей, получавших левофлоксацин в сочетании с этамбутолом и изониазидом в высокой дозе, не зарегистрировано нежелательных явлений, требующих прекращения лечения [8].

Проведенные систематический обзор и мета-анализ исследований показали высокую эффек-

тивность (90%) превентивного лечения детей и взрослых из контактов МЛУ-ТБ по снижению риска заболеваемости туберкулезом [11]. Кроме того, установлено, что для детей применение монотерапии левофлоксацином является наиболее приемлемым. Между тем оптимальные критерии продолжительности профилактического лечения пока не установлены, наиболее часто применялись курсы продолжительностью 6-12 мес.

Многие авторы сходятся во мнении о безопасности применения фторхинолонов в лечении детей с ЛТИ. Тем не менее доля лиц, прекративших лечение из-за нежелательных явлений, во всех исследованиях составила 5,1% (межквартильный диапазон – 1,9-30,2%) [8].

Таким образом, в детской практике для химиотерапии и превентивного лечения экспертами ВОЗ рекомендовано использовать левофлоксацин, особенно у детей до 8 лет, либо моксифлоксацин у детей более старшего возраста.

Что касается детей младшего возраста, в настоящее время имеются ограниченные данные о фармакокинетике левофлоксацина в этой возрастной группе. Суточная доза левофлоксацина, рекомендуемая в настоящее время ВОЗ для лечения, в том числе и профилактического, у детей младше 5 лет составляет от 15 до 20 мг/кг массы тела, тогда как у детей старше 5 лет – 10-15 мг/кг [8]. Однако, как отмечают авторы, при применении высоких доз левофлоксацина правомочен вопрос безопасности: описаны случаи нарушения сна, внутричерепной гипертензии, галлюцинаций.

Исследования в этом направлении продолжают. С 2017 г. проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (Южная Африка, Вьетнам) по применению левофлоксацина у детей младше 5 лет из контактов с больными МЛУ-ТБ [13]. В исследование планируется включить 1 556 детей в течение 18-24 мес. Левофлоксацин в дозе 15-20 мг/кг или плацебо назначают курсом на 6 мес.

Помимо препаратов из группы фторхинолонов, в будущем планируется исследование по интегрированию в схемы превентивного лечения детей с ЛТИ из контактов МЛУ-ТБ новых препаратов – бедаквилина и деламаида, после определения оптимальной дозировки препаратов и безопасности их применения у детей младшего возраста [9].

Таким образом, в настоящее время нет определенных рекомендаций по лечению детей с ЛТИ из очагов с МЛУ-ТБ. Идет поиск оптимальных схем с учетом безопасности и эффективности применения препаратов второго ряда у детей.

Цель исследования: оценить безопасность и эффективность превентивного противотуберкулезного лечения детей из очагов с МЛУ-ТБ с применением различных комбинаций противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Дизайн исследования – контролируемые и неконтролируемые ретроспективные и проспективные наблюдения. В исследовании принимали участие медицинские работники ГАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» Республики Татарстан.

В исследование вошло 150 детей от года до 17 лет включительно с высоким риском инфицирования *M. tuberculosis* с МЛУ (из контактов с МЛУ-ТБ) без клинико-рентгенологических признаков заболевания. Средний возраст детей составил $9,5 \pm 4,1$ (медиана 10) года, соотношение девочек и мальчиков 46,6 и 53,4%.

Для оценки эффективности превентивной химиотерапии пациенты условно разделены на две группы наблюдения: основная – 100 детей, которым назначали профилактическое противотуберкулезное лечение, контрольная – 50 детей, не получавших профилактического лечения. Дети контрольной группы были изолированы от больного туберкулезом, находились в условиях туберкулезного санатория и получали симптоматическое и общеукрепляющее лечение. Превентивное противотуберкулезное лечение не назначали детям (контрольная группа) с наличием устойчивости МБТ у предполагаемого источника к рифампицину, изониазиду, пиразинамиду и этамбутолу (RHZE) одновременно либо при отказе родителей (законных представителей) от проведения профилактического лечения.

В основной группе наблюдения пациенты получали различные схемы превентивной химиотерапии: пиразинамид в сочетании с этамбутолом (ZE) – 30 человек, пиразинамид в сочетании с протионамидом (ZPt) – 40 пациентов, 30 детей получали 3 препарата – пиразинамид, этамбутол и протионамид (ZEPt). Комбинацию препаратов составляли с учетом лекарственной устойчивости и чувствительности МБТ у предполагаемого источника, лечение назначали на 3-4 мес.

Оценка безопасности применения противотуберкулезных препаратов при различных комбинациях включала анализ клинических симптомов, связанных с возможной токсичностью препаратов (тошнота, рвота), лабораторных признаков – повышение уровня АЛТ и АСТ. Лабораторные исследования проводили перед началом лечения и затем ежемесячно, при клинических показаниях – внепланово.

Дети обеих групп обследованы с использованием иммунодиагностических тестов (кожные пробы с туберкулином – Манту с 2 ТЕ и АТР), лучевых методов (мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки – МСКТ). Лечение проводили под контролем медицинского работника, более половины детей (63,2%) получали препараты в условиях санатория.

Кроме того, предварительно выполнен ретроспективный анализ данных, полученных по разработанной нами анкете-запросу, по организации профилактического лечения детей из контактов с больными МЛУ-ТБ на 83 территориях РФ.

Статистический анализ полученных данных осуществлен с помощью пакетов программы Microsoft Office Excel. Применяли методы описательной статистики с определением среднего значения, вычислением 95%-ного доверительного интервала. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значении статистических критериев $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам запроса на конец 2017 г. в РФ в контингентах по IV группе диспансерного учета наблюдался по контакту с больными-бактериовыделителями с МЛУ МБТ 15 261 человек в возрасте от 0 до 17 лет включительно (детей 0-14 лет – 12 729, подростков 15-17 лет – 2 532). Заболеваемость на 1 000 контактов с МБТ МЛУ – 3,41 (2,91 – среди детей, 5,92 – среди подростков). По форме федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» (далее – ф. № 33) по контакту с бактериовыделителями (МБТ+) на конец 2017 г. состояли на учете 92 986 детей и подростков, заболеваемость на 1 000 контактов с МБТ+ составила 3,8 (в контингентах) – что в 2 раза выше, чем у взрослых (1,85). Согласно ф. № 33 подлежало профилактическому противотуберкулезному лечению 47 756 детей 0-17 лет, получали лечение 44 110 (92,36%) пациентов. Доля

заболевших из контактов детей составила 0,38% (353/92 986 детей).

По данным с территорий (анкета-запрос) заболевших детей из контактов с больными туберкулезом с МЛУ МБТ (полицевой учет) зарегистрировано 465 человек: в возрасте 0-14 лет – 353 и 15-17 – 104 пациента (у 8 детей возраст не указан). Профилактическое противотуберкулезное лечение получали 256/465 (55,1%) пациентов, 108 (23,2%) – не получали и у 101 (21,7%) ребенка не было отметки о проведении профилактического лечения. Доля получивших превентивную химиотерапию среди детей и подростков примерно одинакова – 54,9 и 51,9% соответственно (рис.).

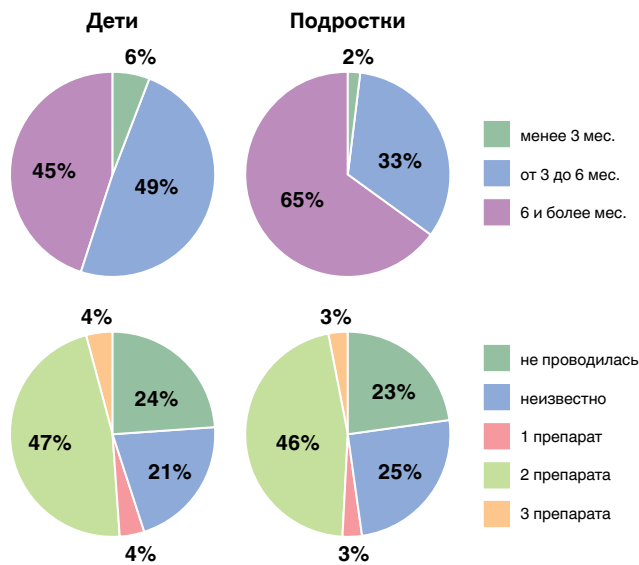


Рис. Превентивное лечение заболевших туберкулезом детей из контакта МЛУ-ТБ

Fig. Preventive treatment of children exposed to MDR TB who developed tuberculosis

Из 256 больных, получивших превентивное лечение до заболевания, в подавляющем большинстве случаев (86,2%) профилактическое лечение было проведено двумя противотуберкулезными препаратами (преимущественно изониазидом в сочетании с пиразинамидом) в течение 3-6 мес. Менее 3 мес. профилактическое лечение получали 6% детей и 2% подростков. Следует отметить, что в редких случаях (6,9%) дети и подростки получали 1 или 3 противотуберкулезных препарата. В отдельных случаях в схему профилактического лечения включали протионамид и ПАСК. Повторные курсы профилактического лечения проведены в 21,5% случаев.

Ниже приводим результаты исследования по испытанию различных схем профилактического противотуберкулезного лечения.

Характеристику очагов инфекции подробно не представляем, поскольку она идентична нашим опубликованным данным [2]. В настоящее исследование включены дети, которые в 96% случаев находи-

лись в условиях семейного контакта. До включения в исследование прежде состояли на учете у фтизиатра 56% детей. Длительность контакта в 54,3% случаев составляла более 2 лет в основной группе и в 30% – в контрольной. Очаги туберкулезной инфекции в обеих группах были представлены как впервые выявленными больными, так и больными с хроническим течением туберкулезного процесса.

У всех больных туберкулезом (предполагаемый источник инфекции) установлена устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину (HR). Кроме того, в 53,5% случаев определена устойчивость к канамицину (Km), в 21% – капреомицину (Cm), в 10,7% – к офлоксацину (OfI), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ зарегистрирована у 5,8% больных.

К пиразинамиду (Z) и протионамиду (Pt) чувствительность МБТ была либо сохранена, либо не определялась. Чувствительность МБТ к этамбутолу (E) была сохранена у 75% больных туберкулезом.

В контрольной группе детей контакт с больным туберкулезом с устойчивостью МБТ к канамицину зарегистрирован у 80,4% пациентов, к капреомицину – у 30% и к протионамиду – у 52% больных. Кроме того, в 12% случаев наблюдалась устойчивость к инъекционному препарату в сочетании с фторхинолоном (ШЛУ-ТБ).

Превентивное лечение получали ранее (более 2 лет назад до настоящего исследования) 43,8% детей основной группы. Как правило, назначали 1 или 2 препарата основного ряда (изониазид, изониазид + пиразинамид) в течение 3 мес. В контрольной группе профилактическое лечение детей ранее не проводили.

Детям, включенным в основную группу исследования, схему превентивной противотуберкулезной терапии назначали с учетом чувствительности и устойчивости МБТ у предполагаемого источника в каждом конкретном случае. До назначения превентивного лечения всем детям проведены общеклиническое обследование, тестирование на наличие ЛТИ. Локальный туберкулез во всех случаях исключен методом МСКТ органов грудной клетки.

Практически все дети были инфицированы МБТ. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной у 5% детей основной группы и 18% – контрольной. Отрицательный результат на пробу с АТР зарегистрирован у 32% пациентов основной группы и 98% – контрольной (у 2 из 50 детей). Гиперергия на кожные пробы среди детей с положительными пробами наблюдалась в основной группе в 11,3% (проба Манту) и 34,2% (проба с АТР), в контрольной группе у 2/41 и 1/2 ребенка соответственно. Профилактическое лечение проводилось под контролем медицинских работников, в 80% случаев – в условиях санатория.

В целом 88 (88%) детей из 100 успешно завершили превентивное лечение. Медиана продолжительности курса лечения составила 108 дней. Из 12 детей, не

завершивших лечение, 6 отказались в ходе исследования от продолжения профилактического лечения и 6 детей были исключены из исследования по причине выраженных токсических реакций. В целом нежелательные реакции на противотуберкулезные

препараты наблюдали у 17 (17%) детей из 100, однако доля их значительно варьировала в зависимости от схемы профилактического лечения. Схемы и результаты превентивного лечения детей из контактов с больными с МЛУ МБТ обобщены в табл. 2.

Таблица 2. Схемы превентивного лечения детей из очагов с МЛУ-ТБ (собственные исследования)

Table 2. Regimens of preventive treatment of children exposed to MDR TB (the authors' research data)

Препараты	Доза препарата (мг/кг)	Побочные реакции		Побочные реакции (клинические проявления)	<i>p</i> (по Фишеру)
		абс.	%		
Схема 1 Z + E (n = 30)	Z 25-30 (max 2 000 мг) E 20-25 (max 1 600 мг)	2	6,6	тошнота, сыпь	<i>p</i> * < 0,05
Схема 2 Z + Pt (n = 40)	Z – см. выше Pt 10-20 (max 750 мг)	9	22,5	тошнота, рвота, повышение уровня АЛТ, АСТ, эозинофилия	<i>p</i> > 0,05
Схема 3 Z + E + Pt (n = 30)	см. выше	6	20,0	тошнота, рвота, боли в животе, повышение уровня АЛТ, АСТ	<i>p</i> > 0,05

Примечание: *p** – достоверность различий в сравнении со схемами 2 и 3

Как следует из табл. 2, дети, получавшие схему, включающую изониазид и этамбутол (Z + E), перенесли лечение удовлетворительно, нежелательные реакции наблюдались в 6,6% случаев (у 2 из 30 детей).

При схеме превентивной химиотерапии, включающей пиразинамид и протионамид (Z + Pt), нежелательные реакции наблюдали в 22,5% случаев (у 9 из 40), которые проявлялись клинически (тошнота, слабость, плохой аппетит, реже – рвота) и лабораторно в виде эозинофилии в периферической крови, повышения уровня ферментов печени (АСТ и АЛТ). Исключены из исследования 4 (10%) ребенка, поскольку показатели трансаминаз превышали уровень нормы в 3 раза и более.

При схеме превентивной химиотерапии из 3 препаратов – пиразинамида в сочетании с этамбутолом и протионамидом (Z + E + Pt) – частота нежелательных реакций составила 20% (у 6 из 30 детей). Отмечали у детей слабость, тошноту, рвоту, боли в животе, повышение уровня АЛТ и АСТ. Исключены из исследования из-за токсических проявлений со стороны печени (повышение уровня АСТ, АЛТ более чем в 3 раза) 2 ребенка.

Таким образом, наиболее безопасной оказалась схема из двух препаратов, включающая пиразинамид и этамбутол (ZE), в сравнении со схемами, включающими одновременно пиразинамид и протионамид (отношение шансов (ОШ) 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6). Статистически достоверной разницы в частоте возникновения нежелательных реакций при схемах, включающих Z + Pt и Z + E + Pt, не получено (*p* > 0,05).

Эффективность превентивной химиотерапии оценивали предварительно при контрольном обследовании через 6 мес. после окончания курса превентивной химиотерапии. К этому моменту снизилась чувствительность к туберкулину – гиперергиче-

ская реакция на туберкулин (проба Манту с 2 ТЕ) отмечена лишь в 1 случае. Число положительных реакций на пробу с АТР уменьшилось в 2 раза, гиперчувствительность отмечена у 4 детей (против 13 до лечения). При МСКТ-исследовании локальных изменений не выявлено ни в одном случае. Эффективность схем превентивного курса лечения (по отсутствию или возникновению заболевания) окончательно будет оценена в конце 2019 г., начале 2020 г. (по прошествии двух лет).

В контрольной группе наблюдения положительная реакция на пробу Манту наблюдалась у 3 детей (против 9 до начала наблюдения), проба с АТР стала положительной у 6 детей (против 2 до начала наблюдения). Выявлен туберкулез у 1 подростка: очаговый туберкулез легких, фаза уплотнения, МБТ(-). Появление положительных реакций на туберкулин и АТР подтверждает необходимость мониторинга ЛТИ у детей из очагов туберкулезной инфекции и своевременного обследования для выявления локального туберкулеза.

Заключение

Вопросы превентивного противотуберкулезного лечения детей из контактов с больными МЛУ-ТБ заслуживают дальнейшего изучения, поскольку нет определенного методического подхода. Проведенные исследования по применению комбинации препаратов первого ряда (пиразинамид и этамбутол) и второго ряда (протионамид) свидетельствуют о меньшей токсичности схемы, включающей пиразинамид и этамбутол, в сравнении со схемой пиразинамид и протионамид: ОШ 0,3; 95%-ный ДИ 0,2-0,6.

В любом случае при назначении превентивной химиотерапии детям из контакта с МЛУ-ТБ необходимо взвешивать соотношение риск – польза.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Доктор.ру. – 2012. – Т. 76, № 8. – С. 27-29.
2. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенько Н. Ю., Курилла А. А. Методические рекомендации: «Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®». М.: Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 2011. – 12 с.
3. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавоннова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – № 1. – С. 11-17.
4. Лебедева Л. В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971.
5. Скрытая туберкулезная инфекция: обновленные и консолидированные руководства по программному управлению <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1>
6. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М., 2015. – 45с.
8. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L. M. et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012 // Internat. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18, № 8. – P. 912-918.
9. Cruz Andrea T., Garcia-Prats Anthony J., Furin J., Seddon James A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 831.
10. Denti P., Garcia-Prats A. J., Draper H. R., Wiesner L., Winckler J., Thee S., Dooley K. E., Savic R. M., McIlleron H. M., Schaaf H. S., Hesselning A. C. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol. 62, № 2.
11. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Law S., Schaaf H. S., Kredt T., Seddon J. A. et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis // PLoS Med. – 2018. – Vol. 15, № 7. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
12. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update // Respirology. – 2010. – Vol. 15. – P. 603-622.
13. Seddon et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP) // Trials. – 2018. – Vol. 19. – P. 693 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302301/>
14. Younossian A. B., Rochat T., Ketterer J.-P., Wacker J., Janssens J.-P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 462-464.
1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dolzhenko E.N., Kudlay D.A. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Doktor. ru*, 2012, vol. 76, no. 8, pp. 27-29. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N. Yu., Kurilla A.A. *Metodicheskie rekomendatsii: Vyavleniye tuberkuleza i taktika dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniyem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest®*. [Guidelines. Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen – Diaskintest®]. Moscow, Pervy MGIMU im. I.M. Sechenova Publ., 2011, 12 p.
3. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 1, pp. 11-17. (In Russ.)
4. Lebedeva L.V. *Khimioprofilaktika tuberkuleza u detey i podrostkov (pokazaniya, metodika, effektivnost)*. Diss. dokt. med. nauk. [Preventive chemotherapy of tuberculosis in children and adolescents (indications, methods, efficacy. Doct. Diss.]. Moscow, 1971,
5. *Skrayta tuberkuleznaya infektsiya: obnovenlye i konsolidirovannye rukovodstva po programmnomu upravleniyu*. [Latent tuberculous infection: updated and consolidated guidelines on the program management]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1>
6. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Peditricheskij Journal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
7. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, 2015, 45 p.
8. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M. et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Internat. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18, no. 8, pp. 912-918.
9. Cruz Andrea T., Garcia-Prats Anthony J., Furin J., Seddon James A. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis infection in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2018, vol. 37, no. 8, pp. 831.
10. Denti P., Garcia-Prats A.J., Draper H.R., Wiesner L., Winckler J., Thee S., Dooley K.E., Savic R.M., McIlleron H.M., Schaaf H.S., Hesselning A.C. Levofloxacin population pharmacokinetics in South African children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2018, vol. 62, no. 2.
11. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredt T., Seddon J.A. et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data metaanalysis. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 7, <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002591>
12. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*, 2010, vol. 15, pp. 603-622.
13. Seddon et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials*, 2018, vol. 19, pp. 693 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302301/>
14. Younossian A.B., Rochat T., Ketterer J.P., Wacker J., Janssens J.P. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 462-464.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
127473, Москва,
Достоевского, д. 4, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473.
Phone: +7 (495) 681-92-36.

Клевно Надежда Ивановна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: n.i.klevno@mail.ru

Nadezhda I. Klevno

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Children
and Adolescents Department.
Email: n.i.klevno@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая детско-подростковым отделом.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Казаков Алексей Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
детско-подросткового отдела.
E-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Гордина Александра Владимировна

ФГБУ «ЦНИОИЗ» МЗ РФ,
кандидат биологических наук, главный специалист
Федерального центра мониторинга противодействия
распространению туберкулеза в РФ.
127206, Москва, ул. Вучетича, д. 12.
E-mail: gordina.al@gmail.com

Фатыхова Рамзия Хамитовна

ГАЗ «Республиканский клинический
противотуберкулезный диспансер»,
заместитель директора по работе с детьми и подростками.
420049, г. Казань, ул. Шаяпина, д. 20.
E-mail: ramziya.fatyhova@tatar.ru

Valentina A. Aksenova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Email: v.a.aksenova@mail.ru

Aleksey V. Kazakov

Candidate of Medical Sciences,
Senior Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: alexeykazakov1982@yandex.ru

Aleksandra V. Gordina

Central Research Institute
for Public Health Organization and Informatization,
Candidate of Biological Sciences, Chief Specialist of RF Federal
TB Control and Monitoring Center.
12, Vucheticha St., Moscow, 127206
Email: gordina.al@gmail.com

Ramzia Kh. Fatykhova

Republican Clinical TB Dispensary,
Deputy Director for Pediatrics.
20, Shalyapina St.,
Kazan, 420049
Email: ramziya.fatyhova@tatar.ru

Поступила 23.02.2019

Submitted as of 23.02.2019



ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ С ВЫДЕЛЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*

Л. А. ШОВКУН¹, Д. А. КУДЛАЙ², Н. Ю. НИКОЛЕНКО³, Е. Д. КАМПОС¹, Г. Г. ХАРСЕЕВА¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, РФ

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, Москва, РФ

³ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ Москвы», Москва, РФ

В обзоре представлены данные литературы о формировании иммунного ответа при туберкулезе, об особенностях клеточного и гуморального звена в зависимости от выделения лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Показана роль цитокинов, генетических факторов при нарушениях иммунных реакций, влияющих на патоморфоз и клинические проявления туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез легких, иммунный ответ

Для цитирования: Шовкун Л. А., Кудлай Д. А., Николenco Н. Ю., Кампос Е. Д., Харсеева Г. Г. Особенности формирования иммунного ответа при туберкулезе с выделением лекарственно-чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 44-49. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49>

SPECIFIC FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE TO TUBERCULOSIS WHEN DRUG SUSCEPTIBLE AND DRUG RESISTANT STRAINS OF *M. TUBERCULOSIS* ARE DETECTED

L. A. SHOVKUN¹, D. A. KUDLAY², N. YU. NIKOLENKO³, E. D. KAMPOS¹, G. G. KHARSEEVA¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

³Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

The review presents literature data on the formation of the immune response to tuberculosis, features of the cellular and humoral link depending on detection of drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis*. It describes the role of cytokines and genetic factors in disorders of immune reactions affecting pathomorphosis and clinical manifestations of tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, immune response

For citations: Shovkun L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Campos E.D., Kharseeva G.G. Specific features of the immune response to tuberculosis when drug susceptible and drug resistant strains of *M. tuberculosis* are detected. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 6, P. 44-49. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-44-49>

Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза легких (ТЛ) в целом и выявление их особенностей при воздействии лекарственно-чувствительных (ЛЧ) и лекарственно-устойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) в частности являются важным аспектом современной фтизиатрии.

В последние годы в лечении больных ТЛ доминирующее значение приобретает преодоление лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Сопряженность иммунодепрессии и лекарственной устойчивости возбудителя при тяжелых проявлениях туберкулезной интоксикации обосновывает применение новых технологий комплексного лечения ТЛ [1-3, 8, 10].

Существует тесная взаимосвязь количественных изменений микобактериальной популяции и биологических свойств МБТ, одной из которых является лекарственная устойчивость. В активно размножающейся бактериальной популяции всег-

да имеется некоторое количество ЛУ-мутантов, которые практического значения не имеют. Но по мере сокращения бактериальной популяции под влиянием химиотерапии изменяется соотношение между количеством ЛЧ- и ЛУ-МБТ: происходит размножение главным образом устойчивых МБТ, эта часть бактериальной популяции увеличивается. Туберкулезная инфекция сопровождается формированием вторичной иммунной недостаточности, значительным нарушением метаболизма и функциональной активности иммунокомпетентных клеток с выраженными изменениями в цитокиновой сети [5, 7, 20, 35]. На этом фоне формируется дефект антигенспецифического Т-клеточного ответа вследствие повышенного или пониженного апоптоза и анергии Т-клеток. Пациенты с нарушениями противoinфекционной защиты, аллергическими, аутоиммунными, иммунопролиферативными синдромами составляют группу риска по туберкулезу [14, 15, 36].

Основным путем проникновения туберкулезных микобактерий в организм человека является аэрогенный. Первой линией защиты после того, как МБТ достигли нижнего отдела респираторного тракта, служат альвеолярные макрофаги. Эти клетки подавляют рост микобактерий, фагоцитируя их, при этом участвуя в реакциях клеточного противотуберкулезного иммунитета: через презентацию антигена и стимуляцию накопления Т-лимфоцитов в очаге воспаления. При фагоцитозе МБТ процесс формирования фагосомы опосредован прикреплением микроорганизма к рецепторам комплемента CR1, CR3, CR4 или маннозным рецепторам (МР) [4, 5, 21, 25, 33]. Экспрессия рецепторов комплемента и МР-макрофагами регулируется рядом медиаторов, включая простагландин (ПГ) E2, интерферон- γ (ИФН- γ) и интерлейкин (ИЛ)-4. Цитокины Т-хелперов типа 2 (Th2) – ПГЕ2 и ИЛ-4 – стимулируют экспрессию CR и МР, а ИФН- γ , синтезируемый Th1, наоборот, угнетает экспрессию и функцию этих рецепторов, что приводит к понижению прилипания МБТ к лимфоцитам. Однако ИФН- γ обладает способностью активировать микробицидные функции лимфоцитов – подавление роста микобактерий и, вероятно, киллинг [27]. Взаимодействию МБТ с альвеолярными макрофагами способствуют и рецепторы CD14. Коррецептором этого взаимодействия являются Toll-подобные рецепторы (ТПР) двух семейств: ТПР-2 и ТПР-4, которые играют важную роль в антибактериальной защите [31].

В фагосоме МБТ попадают под воздействие целого ряда неблагоприятных факторов: лизосомальных ферментов, активных радикалов кислорода и азота. Уклонение от влияния этих механизмов является ключевым этапом установления очага инфекции, способного позже привести к развитию активного заболевания. МБТ могут продуцировать аммиак, который способен ингибировать слияние фагосом с лизосомами и снижать ферментативную активность лизосомальных ферментов. Таким же образом действуют и сульфатиды, вырабатываемые МБТ. Вирулентные МБТ обладают способностью покидать фаголизосому и продолжать внутриклеточное размножение, что также является одним из способов защиты МБТ от фагоцитоза [6, 29]. Гибель МБТ внутри макрофага происходит в результате сложных, опосредованных цитокинами, взаимодействий лимфоцитов и фагоцитов. Активация процессов фагоцитоза осуществляется за счет воздействия ИФН- γ на лимфоциты. ИФН- γ способен улучшать презентацию антигена, ведущую к накоплению CD4⁺ Т-лимфоцитов и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов, способных участвовать в киллинге микобактерий [22, 26]. Важную роль в антимикубактериальной защите играет и продуцируемый моноцитами трансформирующий фактор роста (ТФР- β), который стимулирует усиление хемотаксиса моноцитов и экспрессии Fc-рецепторов; ингибирует продукцию моноцитами реак-

тивных соединений азота и кислорода; подавляет пролиферацию Т-клеток, препятствуя функции естественных киллеров (ЕК) и цитотоксических лимфоцитов; угнетает синтез ИФН- γ , ИЛ-1 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [24, 28, 32, 34]. Учитывая эти данные, представляется вероятным, что способность макрофагов подавлять рост МБТ в очаге инфекции частично зависит от баланса ТФР- β и ИФН- γ .

Важную роль в противотуберкулезной защите играет и ФНО- α , который стимулирует рост микобактерий, и в то же время способствует индукции формирования гранулемы в очаге туберкулезного поражения [37]. Межклеточное взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами играет важную роль в формировании гранулемы и противоинфекционной защиты при туберкулезе. Ключевым в формировании клеточного иммунитета является способность Т-лимфоцитов синтезировать ИФН- γ и ИФН- α , которые активируют макрофаги [21, 35].

CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты распознают антигены главного комплекса гистосовместимости (англ. МНС – Major Histocompatibility Complex) II и I классов. Благодаря участию этих двух субпопуляций лимфоцитов осуществляется транспорт антигена из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум. Помимо указанных механизмов, CD8⁺ Т-лимфоциты могут оказывать протективный эффект прямым действием, направленным против макрофагов, находящихся в тканях и захвативших МБТ. CD8⁺ Т-лимфоциты обладают способностью секретировать перфорины, с помощью которых разрушается мембрана макрофага, и через образовавшиеся поры внутрь клетки проникают токсические пептиды (гранзимы), ускоряющие процесс апоптоза макрофага [13, 23].

Интересен факт обнаружения у больных прогрессирующим инфильтративным ТЛ повышенного уровня противотуберкулезных антител, что свидетельствует об угнетении клеточного иммунитета на фоне усиливающегося гуморального ответа [12].

Исследователи по-разному оценивают уровни противотуберкулезных антител в качестве маркеров туберкулезного воспаления. Так, некоторые авторы указывают, что высокие уровни присущи больным с тяжелыми распространенными формами ТЛ, а низкие уровни отражают положительную динамику процесса на фоне антибактериальной терапии [12]. Многие авторы приходят к выводу, что уровни антител к антигенам микобактерий отражают степень активности заболевания [27]. Считается, что при туберкулезе и заболеваниях, вызываемых другими внутриклеточными микроорганизмами, гуморальный иммунитет имеет вторичное значение [30, 36].

При туберкулезной инфекции в организме формируется аллергическая реакция по двум типам: гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) и гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). Ведущая роль в защите от туберкулеза принадлежит

ГЗТ, осуществляемой с помощью Th1-типа, вырабатывающих ИФН- γ . В то же время в экспериментах на животных отмечено, что в легких, пораженных туберкулезом, сосуществуют оба функциональных типа лимфоцитов, продуцирующих цитокины, реализующих оба типа иммунного ответа. Регуляторное влияние ответа типа II проявляется выработкой специфических IgE на антигены МБТ. Присутствие антител класса IgE в сыворотке крови сопровождается каскадом атонических реакций, приводящих к негативным сосудистым и некротическим нарушениям. Повышение уровня специфических IgE характерно для инфильтрации и распада и связано с активностью туберкулезного процесса, отражая остроту патологического процесса в местах концентрации туберкулезных антигенов.

Повышение содержания противотуберкулезных IgE носит динамический характер и наблюдается ограниченное время, которое совпадает с обострением туберкулезного процесса. Быстрое снижение концентрации IgE связано, с одной стороны, с положительным разрешением заболевания, а с другой – с функциональными особенностями самих IgE – их быстрым распадом. Больные туберкулезом с наличием процессов распада и инфильтрации имеют более значительные концентрации противотуберкулезных IgE.

Указания многих авторов свидетельствуют о том, что на течение туберкулезной инфекции большое влияние оказывают свойства МБТ, такие как вирулентность, жизнеспособность, а также лекарственная устойчивость [3, 11, 19]. В таких случаях отмечается угнетение клеточного иммунного ответа за счет снижения уровня Т-хелперов. Показано, что повышение жизнеспособности микобактерий и нарастание их лекарственной устойчивости сочетаются со снижением пролиферативной активности лимфоцитов, значительным угнетением продукции ИЛ-2, что свидетельствует о снижении активности Th1-лимфоцитов, а также со значительным усилением синтеза противотуберкулезных антител и увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови [19, 21]. Выявлены корреляционные связи продукции ИЛ-2 с характером иммунного ответа и динамикой специфического процесса. Установлено, что гипопродукция ИЛ-2 является генетически детерминированной и ассоциирована с носительством «низкопродуцирующего» аллеля G и генотипа GG гена ИЛ-2. Еще одним механизмом таких нарушений является прямое ингибирующее действие на продукцию ИЛ-2 супрессорных цитокинов антагонистов ИЛ-10 и ТФР- β [19].

ИЛ-2 является основным аутокринным ростовым фактором и стимулятором Т-лимфоцитов. Он отвечает за пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, цитотоксичность ЕК, продукцию ИФН- γ и других цитокинов. Уникальная роль ИЛ-2 в регуляции иммунитета связана не только с выполнением им

функции ростового фактора, но и контролем за гиперактивацией иммунной системы путем влияния на пролиферацию и дифференцировку субпопуляции Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью [24, 29].

Состояние иммунной системы организма может явиться причиной развития ЛУ-форм МБТ [3]. Назначение стандартных схем химиотерапии у одних больных приводит к развитию лекарственной устойчивости МБТ, тогда как у других МБТ продолжают оставаться чувствительными к антибактериальным препаратам. Если защитные механизмы макроорганизма достаточно активны, немногочисленные ЛУ-МБТ, появляющиеся в процессе лечения, могут быть подавлены и лечение оказывается эффективным. Если естественные защитные механизмы угнетены, то в процессе лечения происходит постоянное увеличение количества устойчивых форм, так как они беспрепятственно размножаются. То есть не само появление устойчивых форм, а их способность интенсивно размножаться в организме может являться причиной неэффективности антибактериальной терапии при появлении лекарственной устойчивости. При этом ЛУ-формы МБТ чаще встречаются у больных с различными осложнениями туберкулеза на фоне сниженного иммунитета [4, 6, 7, 12, 19].

У больных, выделяющих ЛУ-МБТ, выявлена четкая взаимосвязь между наличием нарушений иммунитета и лекарственной устойчивостью микобактерий. Это проявляется снижением количества CD3, CD4/CD8, РБТЛ с фитогемагглютинином, РБТЛ с ППД по сравнению с больными, выделяющими ЛЧ-МБТ. У пациентов, выделяющих ЛУ-МБТ, низкие показатели Т-клеточного иммунитета встречаются чаще, чем у больных с ЛЧ-МБТ [1, 3, 7]. В динамике наблюдения у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя хотя и происходит нормализация количества Т-лимфоцитов и соотношения CD4⁺/CD8⁺, функциональная активность Т-лимфоцитов остается ниже, чем у больных, выделяющих ЛЧ-штаммы МБТ [3, 29].

Более детальное изучение механизмов формирования устойчивости в зависимости от дефектов иммунных реакций позволило установить, что у половины больных с активным ТЛ выявлялся дефект антиген-специфического Т-клеточного ответа, что проявляется угнетением пролиферации Т-лимфоцитов и продукции ИФН- γ и ИЛ-2 при стимуляции МБТ или ППД. Более выраженное развитие туберкулиновой анергии выявляют у больных ТЛ с подтвержденной устойчивостью к ПТП [9, 16-18, 21]. Указанные данные позволяют предположить, что своеобразие патогенеза туберкулезной инфекции, вызванной ЛУ-штаммами МБТ, обусловлено особыми свойствами возбудителя в отношении индукции Т-клеточной анергии. Следует отметить возможность восстановления ППД-ответа в присутствии экзогенного ИЛ-2, что может быть обуслов-

лено преодолением состояния анергии Т-клеток, а также нивелированием супрессорной активности регуляторных Т-клеток [20].

Патогенез иммунной гипо- и анергии при туберкулезе может быть обусловлен и индуцированной возбудителем дезорганизацией хромосомного аппарата иммунокомпетентных клеток. Нарушения структурной организации хромосомного аппарата лимфоцитов имеют однонаправленный характер и характеризуются увеличением содержания клеток с изменениями структуры и качества хромосом. При этом отмечается снижение активности системы ДНК-репарации в лимфоидных клетках с последующей ее нормализацией после химиотерапии [26].

Таким образом, при туберкулезной инфекции в организме формируется сложный комплекс иммунных реакций. При анализе иммунного статуса больных с выделением ЛУ- и ЛЧ-МБТ установлен однонаправленный характер их иммунного

ответа. Однако у больных с выделением ЛЧ-МБТ показатели изменяются в меньшей степени. Для диагностики степени выраженности нарушений в системе внутриклеточной сигнальной трансдукции рекомендуется определять в периферической крови количество Т-лимфоцитов CD3⁺, соотношение CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов, уровень ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН-γ, ТФР-β. Выявленная у больных туберкулезом гиперсекреция ТФР-β с иммуносупрессорной активностью на фоне гипосекреции фактора роста иммунокомпетентных клеток ИЛ-2 может быть генетически детерминирована и служить predisposing фактором в развитии иммунной недостаточности, которая формирует супрессорный режим иммунорегуляции. ИЛ-4, являясь антагонистом ИФН-γ, перенаправляет иммунный ответ по Th2-типу, усиливая вторичную иммунную недостаточность, что способствует увеличению популяции мутантных МБТ и переходу туберкулезного процесса в ЛУ-форму.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О. Н., Гагарина С. Г., Калуженина А. А., Попкова Н. Л. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65). – С. 23-25.
2. Беляева Е. Н., Дьякова М. Е., Эсмедьяева Д. С., Сапожникова Н. В., Старшинова А. А. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 31-36.
3. Бердюгина О. В., Ершова А. В. Дифференцированный подход в оценке реакции иммунной системы на присутствие возбудителя туберкулеза с разной лекарственной чувствительностью // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 2. – С. 103-106.
4. Гончаров А. Е., Титов Л. П., Романова И. В., Солодовникова В. В., Ветушко Д. А. Состояние системы мононуклеарных фагоцитов (моноцитов, дендритных клеток) у пациентов с разными формами лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Весті Національної академії наук України. Серія медико-біологічних наук. – 2012. – № 4. – С. 4-15.
5. Гурова Я. В., Мордык А. В. Инфильтративный туберкулез легких: иммунопатогенетические механизмы развития и нарушение метаболизма ксенобиотиков // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 8-13.
6. Елипашев А. А., Никольский В. О., Шпрыков А. С. Морфологические признаки активности воспаления при различных клинических формах лекарственно-устойчивого туберкулеза // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 4. – С. 13-17.
7. Зиновьев И. П., Коковикхина И. А., Новиков В. Г. Состояние иммунитета в интенсивную фазу химиотерапии больных инфильтративным туберкулезом легких с первичной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 44-48.
8. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Демин А., Максумова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналогов лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 21-36.
9. Кадыров А. С., Китаев М. И., Дуденко У. В., Сыдыкова С. С., Токторгазиева К. А., Абдырасулов И. А. Изменение параметров системы цитокинов при химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 2. – С. 36-38.

REFERENCES

1. Barkanova O.N., Gagarina S.G., Kaluzhenina A.A., Popkova N.L. Contemporary drug resistant pulmonary tuberculosis. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2018, no. 1 (65), pp. 23-25. (In Russ.)
2. Belyaeva E.N., Dyakova M.E., Esmedyaeva D.S., Sapozhnikova N.V., Starshinova A.A. Markers of the inflammatory response in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal Infektologii*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.)
3. Berdyugina O.V., Ershova A.V. Differential approach to assessment of immune system response to the causative agent of tuberculosis with various drug resistance patterns. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2017, vol. 11 (20), no. 2, pp. 103-106. (In Russ.)
4. Goncharov A.E., Titov L.P., Romanova I.V., Solodovnikova V.V., Vetushko D.A. State of mononuclear phagocytes (monocytes, dendritic cells) in the patients suffering from various forms of drug resistant pulmonary tuberculosis. *Vesti Natsyonalnay Akademii Navuk Belarusi. Seryya Medytsynskikh Navuk*, 2012, no. 4, pp. 4-15. (In Russ.)
5. Gurova Ya.V., Mordyk A.V. Infiltrate pulmonary tuberculosis: immune pathogenetic mechanisms of its development and disorders of xenobiotic metabolism. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2017, vol. 15, no. 2, pp. 8-13. (In Russ.)
6. Elipashev A.A., Nikolskiy V.O., Shprykov A.S. Morphological signs of inflammatory activity in various clinical forms of drug resistant tuberculosis. *Arkhiv Patologii*, 2017, vol. 79, no. 4, pp. 13-17. (In Russ.)
7. Zinoviev I.P., Kokovikhina I.A., Novikov V.G. The immune state during the intensive phase of chemotherapy in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with primary drug resistance. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2011, vol. 28, no. 1, pp. 44-48. (In Russ.)
8. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Demin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaytsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Rules for trials of biosimilar medicines (biosimilars). *Farmakokinetika i Farmakodinamika*, 2014, no. 1, pp. 21-36. (In Russ.)
9. Kadyrov A.S., Kitaev M.I., Dudenko U.V., Sydykova S.S., Toktorgazieva K.A., Abdyrasulov I.A. Changes in the system of cytokines during chemotherapy of multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Nauka, Novye Tekhnologii i Innovatsii Kyrgyzstana*, 2016, no. 2, pp. 36-38. (In Russ.)

10. Комиссарова О. Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 290 с.
11. Кононова Т. Е., Уразова О. И., Серебрякова В. А., Новицкий В. В., Васильева О. А., Наследникова И. О., Воронкова О. В., Хасанова Р. Р., Колосова А. Е. Влияние противотуберкулезных препаратов резервного ряда на продукцию противовоспалительных цитокинов у больных туберкулезом легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 64-71.
12. Новицкий В. В., Стрелис А. К., Серебрякова В. А., Уразова О. И., Воронкова О. В., Филинук О. В. Иммунный статус больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 1. – С. 27-31.
13. Новицкий В. В., Уразова О. И., Филинук О. В., Теплова Н. В., Есимова И. Е., Чурина Е. Г. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к *M. tuberculosis* // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 119-126.
14. Санталова Г. В., Бородулина Е. А., Кудлай Д. А., Бадаева Д. С., Бородулин Б. Е., Гасилина Е. С. Ревматические заболевания и туберкулезная инфекция у детей и взрослых // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 2. – С. 50-55.
15. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 207-213.
16. Тарасова Л. Г., Стрельцова Е. Н., Кантемирова Б. И., Галимзянов Х. М., Касимова Н. Б. Цитокиновый профиль у больных туберкулезом легких // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 84-92.
17. Ташпулатова Ф. К., Босимов М. Ш., Бобониязов К. К. Биохимические и иммунологические показатели при неблагоприятном течении туберкулеза легких // *Juvenis Scientia*. – 2017. – № 1. – С. 16-18.
18. Уразова О. И., Новицкий В. В., Чурина Е. Г. Цитокиновый статус у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5 (14), № 3-4. – С. 244-253.
19. Хасанова Р. Р., Уразова О. И., Воронкова О. В., Новицкий В. В., Хаитова З. К., Есимова И. Е., Чурина Е. Г., Кошкина А. А. Продукция IL-12B мононуклеарными лейкоцитами крови у больных туберкулезом легких в зависимости от спектра лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 2. – С. 115-118.
20. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Есимова И. Е. Вторичная иммунологическая недостаточность у больных туберкулезом легких. Иммунодиагностика и иммунотерапия. – Томск: Печатная мануфактура, 2013. – 84 с.
21. Чурина Е. Г., Уразова О. И., Новицкий В. В., Есимова И. Е., Кононова Т. Е., Филинук О. В., Колобовникова Ю. В., Дмитриева А. И. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 166-177.
22. Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Франчук И. М., Константинова А. В. Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной) // Медицинский вестник юга России. – 2016. – № 2. – С. 79-81.
23. Barth K., Remick D. G., Genco C. A. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation // *J. Cell. Physiol.* – 2013. – Vol. 228, № 7. – P. 1413-1422.
24. Behar S. M., Carpenter S. M., Booty M. G. et al. Orchestration of pulmonary T cell immunity during *Mycobacterium tuberculosis* infection: immunity interrupted // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 559-577.
25. Flynn J., Chan J., Lin P. L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis // *Mucos. Immunol.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 271-278.
26. Fraga A. G., Barbosa A. M., Ferreira C. M., Fevereiro J., Pedrosa J., Torrado E. Immune-evasion strategies of mycobacteria and their implications for the protective immune response // *Curr. Iss. Molec. Biology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 169-198.
27. Mattos A. M., de Almeida C. S., Franken K. L. et al. Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 775-782.
28. Ndlovu H., Marakalala M. J. Granulomas and inflammation: host-directed therapies for tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 434.
10. Komissarova O.G. *Osobennosti techeniya protsesssa i effektivnost lecheniya u bolnykh leikarstvenno ustoychivym tuberkulezom legkikh pri razlichnoy intensivnosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta*. Diss. dokt. med. nauk. [Specific course and treatment efficacy in the patients with drug resistant pulmonary tuberculosis with various intensity of system inflammatory response. Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 290 p.
11. Kononova T.E., Urazova O.I., Serebryakova V.A., Novitskiy V.V., Vasilieva O.A., Naslednikova I.O., Voronkova O.V., Khasanova R.R., Kolosova A.E. Impact of second line anti-tuberculosis drugs on the production of anti-inflammatory cytokines in pulmonary tuberculosis patients. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2010, vol. 9, no. 5, pp. 64-71. (In Russ.)
12. Novitskiy V.V., Strelis A.K., Serebryakova V.A., Urazova O.I., Voronkova O.V., Filinyuk O.V. Immune status of drug resistant infiltrate pulmonary tuberculosis patients during anti-tuberculosis chemotherapy. *Immunologiya*, 2007, vol. 28, no. 1, pp. 27-31. (In Russ.)
13. Novitskiy V.V., Urazova O.I., Filinyuk O.V., Teplova N.V., Esimova I.E., Churina E.G. Apoptosis and proliferative activity of lymphocytes in those suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 1-2, pp. 119-126. (In Russ.)
14. Santalova G.V., Borodulina E.A., Kudlay D.A., Badaeva D.S., Borodulin B.E., Gasilina E.S. Rheumatic diseases and tuberculous infection in children and adults. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 2, pp. 50-55. (In Russ.)
15. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups facing an advanced risk to develop tuberculosis in children population in order to undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Journal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
16. Tarasova L.G., Streltsova E.N., Kantemirova B.I., Galimzyanov Kh.M., Kasimova N.B. Cytokine profile in pulmonary tuberculosis patients. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Journal*, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 84-92. (In Russ.)
17. Tashpulatova F.K., Bosimov M.Sh., Boboniyazov K.K. Biochemical and immunological rates in the unfavorable course of pulmonary tuberculosis. *Juvenis Scientia*, 2017, no. 1, pp. 16-18. (In Russ.)
18. Urazova O.I., Novitskiy V.V., Churina E.G. Cytokine status in pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Rossiyskiy Immunologicheskii Journal*, 2011, vol. 5 (14), no. 3-4, pp. 244-253. (In Russ.)
19. Khasanova R.R., Urazova O.I., Voronkova O.V., Novitskiy V.V., Khaitova Z.K., Esimova I.E., Churina E.G., Koshkina A.A. Production of IL-12B by mononuclear leukocytes in pulmonary tuberculosis patients depending on *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance profile. *Immunologiya*, 2013, vol. 34, no. 2, pp. 115-118. (In Russ.)
20. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova E.I. Vtorichnaya immunologicheskaya nedostatochnost u bolnykh tuberkulezom legkikh. Immunodiagnostika i immunoterapiya. [Secondary immune insufficiency in pulmonary tuberculosis patients. Immune diagnostics and immunotherapy]. Tomsk, Pechatnaya Manufaktura Publ., 2013, 84 p.
21. Churina E.G., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Esimova I.E., Kononova T.E., Filinyuk O.V., Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. Factors of immune response dysregulation (at its various stages) in pulmonary tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 166-177. (In Russ.)
22. Shovkun L.A., Campos E.D., Franchuk I.M., Konstantinova A.V. Differential diagnostic signs of infiltrate pulmonary tuberculosis depending on tissue inflammatory response (productive or exudative one). *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2016, no. 2, pp. 79-81. (In Russ.)
23. Barth K., Remick D.G., Genco C.A. Disruption of immune regulation by microbial pathogens and resulting chronic inflammation. *J. Cell. Physiol.*, 2013, vol. 228, no. 7, pp. 1413-1422.
24. Behar S.M., Carpenter S.M., Booty M.G. et al. Orchestration of pulmonary T cell immunity during *Mycobacterium tuberculosis* infection: immunity interrupted. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 559-577.
25. Flynn J., Chan J., Lin P.L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucos. Immunol.*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 271-278.
26. Fraga A.G., Barbosa A.M., Ferreira C.M., Fevereiro J., Pedrosa J., Torrado E. Immune-evasion strategies of mycobacteria and their implications for the protective immune response. *Curr. Iss. Molec. Biology*, 2018, vol. 25, pp. 169-198.
27. Mattos A.M., de Almeida C.S., Franken K.L. et al. Increased IgG1, IFN-gamma, TNF-alpha and IL-6 responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with tuberculosis are lower after chemotherapy. *Int. Immunol.*, 2010, vol. 22, no. 9, pp. 775-782.
28. Ndlovu H., Marakalala M.J. Granulomas and inflammation: host-directed therapies for tuberculosis. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7, pp. 434.

29. Rajaram M. V., Ni B., Dodd C. E., Schlesinger L. S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis // *Semin. Immunol.* – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 471-485.
30. Rao M., Valentini D., Poirer T. et al. B in TB: B cells as mediators of clinically relevant immune responses in tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, S. 3. – P. S225–S234.
31. Richardson E. T., Shukla S., Sweet D. R. et al. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells // *Infect. Immunity*. – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 2242-2254.
32. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T cells in pulmonary disorders // *Respir. Med.* – 2011. – Vol. 105, Suppl. 1. – P. S20- S25.
33. Sande O. J., Karim A. F., Li Q. et al. Mannose-capped Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces CD4⁺ T cell anergy via GRAIL // *J. Immunology*. – 2016. – Vol. 196, № 2. – P. 691-702.
34. Scriba T. J., Coussens A. K., Fletcher H. A. Human immunology of tuberculosis // *Microbiological Spectrum*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 213-237.
35. Shovkun L. A., Campos E. D., Harseeva G. C. The cytokine status among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the type of inflammatory reaction // *Japan-Russia International Workshop, Infectious Diseases (New Aspects of Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Prevention)*, 2013. – P. 106-107.
36. Simmons J. D., Stein C. M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection // *Nature Reviews Immunology*. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 575-589.
37. Slightm S. R., Khader S. A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 105-113.
29. Rajaram M.V., Ni B., Dodd C.E., Schlesinger L.S. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis. *Semin. Immunol.*, 2014, vol. 26, no. 6, pp. 471-485.
30. Rao M., Valentini D., Poirer T. et al. B in TB: B cells as mediators of clinically relevant immune responses in tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 61, S. 3, pp. S225–S234.
31. Richardson E.T., Shukla S., Sweet D.R. et al. Toll-like receptor 2-dependent extracellular signal-regulated kinase signaling in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages drives anti-inflammatory responses and inhibits Th1 polarization of responding T cells. *Infect. Immunity*, 2015, vol. 83, no. 6, pp. 2242-2254.
32. Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K. et al. Natural killer T cells in pulmonary disorders. *Respir. Med.*, 2011, vol. 105, suppl. 1, pp. S20- S25.
33. Sande O.J., Karim A. F., Li Q. et al. Mannose-capped Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces CD4⁺ T cell anergy via GRAIL. *J. Immunology*, 2016, vol. 196, no. 2, pp. 691-702.
34. Scriba T.J., Coussens A.K., Fletcher H.A. Human immunology of tuberculosis. *Microbiological Spectrum*, 2017, vol. 5, no. 1, pp. 213-237.
35. Shovkun L.A., Campos E.D., Harseeva G.C. The cytokine status among patients with infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the type of inflammatory reaction. *Japan-Russia International Workshop, Infectious Diseases (New Aspects of Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Prevention)*, 2013, pp. 106-107.
36. Simmons J.D., Stein C.M., Seshadri C. et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nature Reviews Immunology*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 575-589.
37. Slightm S.R., Khader S.A. Chemokines shape the immune responses to tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 105-113.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»,
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Шовкун Людмила Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой туберкулеза.

Кампос Елена Диеговна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры туберкулеза.

Харсеева Галина Георгиевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой микробиологии № 2.

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115478, Москва, Каширское ш., д. 24.

Николенко Николай Юрьевич

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»,
научный сотрудник научно-клинического отдела.
107014, Москва,
Стромынка, д. 10.

FOR CORRESPONDENCE:

Rostov State Medical University,
29, Nakhichevanskiy Lane,
Rostov-on-Don, 344022.

Lyudmila A. Shovkun

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

Elena D. Kampos

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Tuberculosis Department.

Galina G. Kharseeva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Microbiology Department no. 2.

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
for Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478

Nikolay Yu. Nikolenko

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis
Control, Moscow Health Department,
Researcher of Research Clinical Department.
10, Stromynka St., Moscow, 107014

МАТЕРИАЛЫ
XI съезда фтизиатров России
30 мая – 1 июня 2019 г., г. Владикавказ

MATERIALS
The XIth Conference of Phthisiologists of Russia
May 30 - June 1, 2019, Vladikavkaz



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-50-51](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-50-51)

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ОПЕРАЦИОННОМ МАТЕРИАЛЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕМАМИ ЛЕГКИХ БЕЗ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ

Валиев Р. Ш.¹, Валиев Н. Р.¹, Квасов Ю. В.², Кабаева М. Н.², Персиянцева Т. П.²

¹Назанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова, г. Самара, РФ

FREQUENCY OF DETECTION OF M. TUBERCULOSIS IN SURGICAL SPECIMENS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOMAS WITHOUT BACILLARY EXCRETION

Valiev R. Sh.¹, Valiev N. R.¹, Kvasov Yu. V.², Kabaeva M. N.², Persiyantseva T. P.²

¹Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy for Professional Development, Kazan, Russia

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

Туберкулема легких – форма туберкулеза, характеризующаяся обычно редким бактериовыделением, даже при наличии деструкции. Вероятность обнаружения микобактерий туберкулеза (МБТ) методом посева у впервые выявленных больных в Самарской области составила в 2018 г. 60,4%, остальным больным, в том числе с туберкулемами, назначают терапию по III режиму. Первичная множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ среди бактериовыделителей в 2018 г. в Самарской области составила 45,1%. Больные без бактериовыделения и, соответственно, с неизвестной чувствительностью МБТ в такой ситуации могут получать неадекватное лечение.

Цель исследования: оценить частоту обнаружения МБТ в операционном материале у больных туберкулемами легких, леченных по III режиму химиотерапии (ХТ), в регионе с высокой первичной МЛУ МБТ.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты обнаружения МБТ из резекционного материала 122 впервые выявленных больных с туберкулемой(ами) легких без бактериовыделения. Мужчин было 85, женщин – 37. Возраст пациентов – от 19 до 66 лет. До операции больные получали III режим ХТ. Для исследования операционного материала использовались в 122 случаях посева на жидкие питательные среды, в 99 – полимеразная цепная реакция с определением устойчивости к изониазиду

и рифампицину, в 110 случаях выполнена бактериоскопия по Цилю – Нильсену. При обнаружении МБТ методом посева проведен тест на лекарственную устойчивость (ТЛЧ) в системе Bactec 960.

Результаты исследования. Среди оперированных больных МБТ методом бактериоскопии обнаружены у 71 из 110 (64,5%), молекулярно-генетическими методами (МГМ) – у 74 из 99 (74,7%), методом посева у 18 из 122 (14,7%) пациентов. Это показывает, что у большинства пациентов МБТ в туберкулемах не способны к росту и показания к операции были относительными. Среди больных, у которых МГМ в туберкулемах обнаружено наличие ДНК МБТ, получены сведения о чувствительности к изониазиду и рифампицину: устойчивость к изониазиду установлена у 13/74 (17,6%), МЛУ – у 38/74 (51,3%). Несмотря на высокую частоту МЛУ МБТ, как минимум у 20 из 38 не получен рост МБТ после проведения ХТ по III режиму.

Среди 18 больных с положительным посевом по результатам ТЛЧ в операционном материале резистентность к стрептомицину определена в 100% случаев. Чувствительность МБТ ко всем остальным противотуберкулезным препаратам (ПТП) в операционном материале сохранена только у 5 из 18 (27,8%) больных с положительным посевом, т. е. только у них терапия по III режиму была адекватной. В остальных случаях определена устойчивость как к основным, так и резервным ПТП. При этом установ-

лена МЛУ МБТ у 13/18 (72,2%) больных (в виде пре-ШЛУ – в 8/18 (44,4%) случаях, ШЛУ МБТ – у 5/18 (27,7%) человек). Из 7 случаев наличия устойчивости к капреомицину только в 1 имелась одновременная устойчивость к амикацину и капреомицину, что не подтверждает устоявшееся мнение о полной перекрестной устойчивости амикацина и канамицина. Установлено, что при МЛУ МБТ устойчивость к этамбутолу была в 2/13 случаев (15,4%), к пиразинамиду – в 1/13 (7,7%), одновременно к этамбутолу и пиразинамиду – в 4/13 (30,7%) случаях. Среди 5 случаев ШЛУ МБТ к этамбутолу установлена в 4 (80%), к пиразинамиду – в 1 (20,0%), к ПАСК – в 1 (20,0%), к капреомицину – в 1 (20%), к моксифлоксацину – в 2 (40,0%) случаях, что ограничивало возможность выбора схемы для V режима ХТ после проведенной операции.

Заключение. Среди 122 больных с туберкулемами легких без бактериовыделения, пролеченных по

III режиму ХТ, а затем прооперированных, в резецированном материале методом бактериоскопии обнаружены МБТ у 71 из 110 (64,5%), МГМ – у 74 из 99 (74,7%), методом посева у 18 из 122 (14,7%) пациентов. Это показывает, что у большинства пациентов МБТ в туберкуле не способны к росту и показания к операции были относительными. При анализе 18 случаев обнаружения роста МБТ в операционном материале установлена пре-ШЛУ МБТ в 8/18 (44,4%) случаях, ШЛУ МБТ – в 5/18 (27,7%). Среди 5 случаев с ШЛУ МБТ устойчивость к этамбутолу установлена в 4, к пиразинамиду – в 1, к ПАСК – в 1, к капреомицину – в 1, к моксифлоксацину – в 2 (40,0%) случаях, что ограничивало возможность выбора схемы для V режима ХТ после проведенной операции.

Валиев Равиль Шамилович

(Ravil Sh. Valiev)

E-mail: ravil.valiev@tatar.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-51-52](http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-51-52)

ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ НАЛИЧИИ ОТЯГОЩАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Гельберг И. С., Алексю Е. Н., Вольф С. Б., Демидик С. Н., Шейфер Ю. А., Масилевич А. М., Арцукевич Я. З.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

DESCRIPTION OF THE COURSE OF MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS AND EFFICACY OF ITS TREATMENT IN THE PATIENTS WITH CONFOUNDING FACTORS

Gelberg I. S., Alekso E. N., Volf S. B., Demidik S. N., Sheyfer Yu. A., Masilevich A. M., Artsukevich Ya. Z.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Наличие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя является в настоящее время основным фактором неблагоприятного течения туберкулеза и неудачи его терапии. Но, кроме этого, имеются и другие факторы, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на данные процессы.

Цель работы: охарактеризовать течение туберкулеза с МЛУ возбудителя (МЛУ-ТБ) и оценить эффективность его лечения в группах больных, имеющих разные отягощающие факторы (ОФ).

Материалы и методы. Обследовано 535 пациентов с МЛУ-ТБ, находившихся на стационарном лечении в Гродненском областном клиническом центре «Фтизиатрия». Среди них не было лиц с наличием широкой лекарственной устойчивости МБТ. Преобладали мужчины – 84,7%, лица трудоспособного возраста – 88,0%. Из клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 58,3%. Бактериовыделение различными методами обнаружено у 97,6%. Все пациенты разделены в зависимости от

наличия ОФ на группы: без отягощающих факторов (БОФ) – 87 пациентов; с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА) – 122 пациента; бытовое пьянство (БП) – лица, злоупотребляющие алкоголем, не состоящие на учете у нарколога, – 104; с сахарным диабетом (СД) – 43; с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания (ХНЗОД), преимущественно ХОБЛ – 40; прибывшие из мест лишения свободы (МЛС) – 53; с наличием нескольких отягощающих факторов одновременно (НОФ) – 86 пациентов. Пациенты обследованы согласно действующим в республике протоколам. Выявление МБТ осуществлялось бактериоскопическим и культуральными методами, в последние 3 года использовались молекулярно-генетические методы. Химиотерапия осуществлялась согласно существующим инструкциям, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты. Как видно из таблицы, между группой пациентов БОФ и остальными группами

Таблица. Основные проявления туберкулеза и непосредственные результаты его лечения в группах
Table. Main manifestations of tuberculosis and immediate outcomes of its treatment in the groups

Показатели	Группы пациентов						
	БОФ	СЗА	БП	СД	ХНЗОД	МЛС	НОФ
	n = 87	n = 122	n = 104	n = 43	n = 40	n = 53	n = 86
Наличие деструкции (%)	31,0	54,0*	58,3*	22,5*	52,5*	58,5*	53,5*
Фиброзно-кавернозный ТБ (%)	2,3	17,2*	9,6*	12,5*	17,5*	9,4*	16,3*
Распространенный процесс (более двух сегментов) (%)	50,6	77,0*	64,2	77,5*	82,5*	67,9	81,4*
Работает (%)	72,1	25,4*	28,8*	23,7*	50,0*	35,3*	17,6*
Инвалид (%)	1,1	14,7*	9,6*	30,0*	17,5*	3,8	17,4*
Прекращение бактериовыделения (%)	90,5	67,5*	68,3*	65,1*	75,0*	62,3*	60,5*
Закрытие полости (%)	70,4	22,4*	33,9*	31,0*	31,8*	32,2*	23,9*
Успешное лечение (%)	89,6	65,6	67,9*	60,5*	67,5*	69,1*	59,3*
Летальность от ТБ (%)	2,3	13,1*	2,6	23,3*	4,6	7,5	14,0*

Примечание: * – статистически значимая разница с группой БОФ, $p < 0,05$; t-критерий Стьюдента

имелись статистически значимые различия как в характере туберкулезного процесса, так и в эффективности стационарного лечения. Так, во всех группах с наличием ОФ чаще определялись полости распада и распространенные процессы (более двух сегментов). Во всех группах был выше процент инвалидов (кроме МЛС) и неработающих, а также фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Прекращение бактериовыделения у пациентов с МЛУ-ТБ из группы БОФ достигнуто у 90,5%, успешное лечение – у 89,6%. При наличии ОФ (во всех группах) показатель заживления полостей был статистически значимо ниже, самый низкий в группе НОФ – с несколькими ОФ одновременно (23,9%) и в группе СЗА (22,4%). Статистически значимое повышение летальности отмечено в группах НОФ, СЗА и СД в сравнении с группой БОФ.

Закключение. Результаты свидетельствуют о негативной роли таких ОФ, как синдром зависимости от алкоголя, сахарный диабет и наличие нескольких факторов риска одновременно, в генезе клинических проявлений, заживления МЛУ-ТБ, что проявляется снижением эффективности химиотерапии. В этих группах необходимы дополнительные мероприятия, в частности применение патогенетических методов лечения, возможно, более широкое использование хирургических и кол-лапсотерапевтических вмешательств, интенсификация работы с пациентами, особенно из социально неблагополучных, по повышению приверженности лечению.

Алексо Елена Николаевна
(Elena N. Alekso)
E-mail: alex_helen2001@mail.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-52-53](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-52-53)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА

Гурова Я. В.¹, Мордык А. В.², Гурова И. С.²

¹ГБУЗ «Магаданский областной противотуберкулезный диспансер», г. Магадан, РФ
²ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, РФ

MOLECULAR GENETIC TESTS IN THE PATIENTS WITH A VARIOUS COURSE OF TUBERCULOSIS

Gurova Ya. V.¹, Mordyk A. V.², Gurova I. S.²

¹Magadan Regional TB Dispensary, Magadan, Russia
²Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Цель исследования: определить протективные генотипы по изученным локусам у больных туберкулезом разных групп.

Материалы и методы. В исследование включено 568 пациентов. Группу I составили 43 пациента с очаговым туберкулезом легких, группу II – 279 пациен-

тов с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), 159 больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) легких из ПА группы диспансерного учета (ГДУ) и 89 пациентов с ФКТ из ПБ ГДУ. В группу контроля включено 132 здоровых добровольца. Средний возраст пациентов составил $51,6 \pm 17,4$ года. Проведен анализ генетической изменчивости гена CYP 2C19 G681 A(*2) и MDR1 G 2677 T. Методической основой генотипирования явилась аллель-специфическая тетрапраймерная полимеразная цепная реакция. Материалом исследования была сыворотка венозной крови. Метод позволял в одной пробирке амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Подбор гена-кандидата осуществлялся с учетом функционального характера полиморфизма, наличием сопряженности с изменением активности и/или количества соответствующего фермента, а также ассоциаций с различными биологическими эффектами и заболеванием. Статистический анализ количественных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6.0.

Результаты исследования. Сравнительный анализ распространенности аллельных вариантов генов CYP 2C19 G 681 A(*2) и MDR1 G 2677 T показал, что G-аллель гена CYP 2C19 в гомо- или гетерозиготном варианте и гомозиготы локуса MDR1 (генотип T/T) достоверно чаще встречаются у здоровых добровольцев ($OR = 0,66$ при $p = 0,005$), что трактовали как протективный эффект. При сочетании протективных генотипов эффект усиливается (табл.). Наиболее значим в этом отношении вариант CYP 2C19 G/* – MDR1 T/T, который ассоциирован с уменьшением шансов заболеваемости туберкулезом (очаговым и инфильтративным) в 2 раза по сравнению с генотипом «риска» CYP 2C19 G681 A(*2) A/A – MDR1G/* ($OR = 0,50$ при $p = 0,003$). Необходи-

димо отметить, что протективный эффект генотипа 681G/G гена CYP 2C19 в гомозиготном варианте проявился лишь в случаях с ИТЛ ($OR = 0,50$ при $p = 0,001$), тогда как гетерозиготный вариант CYP 2C19 G681 A(*2) A/G встречается достоверно реже как при ИТЛ, так и при ФКТ ($OR = 0,50$ при $p = 0,003$).

Еще более значителен этот эффект у пациентов комбинации генотипов:

MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G ($p < 0,01$);
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G ($p < 0,01$);
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G ($p < 0,001$).

Протективный эффект по локусам CYP 2C19 G681 A(*2) A/G и MDR1 наиболее убедителен в группе «отрицательного» контроля (ФКТ легких). В группе ФКТ ПБ ГДУ были больные с различными воспалительными заболеваниями, которые при поступлении имели интрапульмональные осложнения (гидроторакс, пневмо- и/или гемоторакс, плеврит, различные стадии острой дыхательной недостаточности), но в дальнейшем процент летальных исходов в этой группе был значительно ниже. Носителей протективных генотипов в этой группе было 65,17%, в том числе сочетаний – 30,34%.

Закключение. Результаты генотипирования позволяют прогнозировать неудачу лечения впервые выявленных пациентов с вторичными формами туберкулеза. Установлено, что однолокусные эффекты усиливаются в случаях комбинации генотипов (предрасположенности к риску возникновения туберкулеза, протективного влияния) и сопряжены с эффективностью противотуберкулезной терапии.

Гурова Я. В.
(Gurova Ya. V.)
E-mail: YANA_GUROVA@mail.ru

Таблица. Частота встречаемости протективных генотипов в исследованных группах

Table. Frequency of protective genotypes in the examined groups

Локус, сайт	Частота встречаемости генотипа в исследованных группах, (абс/%)				
	контроль, $n = 132$	очаговый туберкулез, $n = 43$	инфильтративный туберкулез, $n = 279$	ФКТ, ГДУ ПА, $n = 159$	ФКТ, ГДУ ПБ, $n = 89$
CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	63 (47,01) ##	11 (25,0)	81 (33,3)	14 (8,92)	48 (53,93) *
CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	25 (18,66) #	3 (6,82)	28 (11,5)	70 (44,59)	10 (11,24) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) G/G	14 (10,45)	2 (4,55)	11 (3,97)	4 (2,53)	8 (8,99) *
MDR1 T/T – CYP 2C19 G681 A(*2) A/G	33 (24,63) #	5 (11,36)	33 (11,91)	8 (5,06)	19 (21,35) *

Примечание: # $p < 0,05$ – относительно контроля; ## $p < 0,01$ – относительно контроля; * $p < 0,01$ – внутригрупповое сравнение (при сравнении ПА и ПБ ГДУ)



КЛИНИКО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ГЕНОТИПОМ *S* *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Евдокимова Н. Е.¹, Винокурова М. К.¹, Алексеева Г. И.¹, Кравченко А. Ф.¹, Жданова С. Н.², Огарков О. Б.², Савилов Е. Д.²

¹ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, РФ

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH GENOTYPE *S* OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

Evdokimova N. E.¹, Vinokurova M. K.¹, Alekseeva G. I.¹, Kravchenko A. F.¹, Zhdanova S. N.², Ogarkov O. B.², Savilov E. D.²

¹Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

²Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

В Республике Саха (Якутия) в последние годы ведутся работы по изучению молекулярной эпидемиологии туберкулеза. В большинстве случаев в регионе выявляются *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) генотипа *Beijing*, который признан эпидемически значимым для данного региона Крайнего Севера. Вместе с тем выявляются МБТ генотипа *S* с большей частотой, чем в других регионах России. Особый интерес представляет подтип *S256*, выявляемый крайне редко в России, но встречающийся достаточно часто у аборигенов Северной Америки.

Цель исследования: изучить клинико-бактериологическую характеристику туберкулеза, вызванного МБТ генотипа *S*, у впервые выявленных больных туберкулезом легких в северном регионе.

Материалы и методы. Исследование проводилось при комплексировании ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» с ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (г. Иркутск). В исследование включено 44 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Выявление МБТ выполнялось на плотных и жидких питательных средах. Тесты лекарственной чувствительности проводили методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Группы лекарственной чувствительности формировали по характеристикам: множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ), монорезистентность, полирезистентность. Молекулярно-генетические методы исследования применяли на базе НЦ ПЗСРЧ: экспресс-генотипирование ДНК возбудителя в чистой культуре по регионам дифференцировки генома МБТ RD105 и RD207 до уровня ответа «генотип Пекин» или генотип «не-Пекин»; углубленное молекулярно-биологическое исследование штаммов МБТ, выделенных от пациентов, проводили методом MIRU-VNTR-генотипирования по 12 и 24 локусам. Для идентификации генетических семейств использовали открытую базу данных и пакет программ MIRU-VNTRplus и SITVIT (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/index.jsp).

Результаты. У всех 44 пациентов в мокроте определены МБТ, относящиеся к представителям семейства *S*. У 27 (61,4%) из них определен субтип *S256*. Среди 44 пациентов преобладали (88,6%) лица в возрасте до 50 лет и мужчины (68,2%). МБТ кластера *S* выявлены у пациентов во всех зонах Якутии, проживающих в г. Якутске было подавляющее большинство (75,0%). При этом субтип *S256* не обнаружен у жителей Арктической и Южной зон.

По этническому составу преобладало коренное население – якуты (65,9%), представители малочисленных народов Севера (МНС) составили 2,3%. При субтипе *S256* коренные жители региона – якуты и МНС – составили 81,5%.

Среди клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез легких (72,8%). Частота диссеминированной и очаговой форм туберкулеза составила по 9,1%, казеозная пневмония – 6,8%, фиброзно-кавернозная форма наблюдалась в 1 случае и только при субтипе *S256*. Изучение данных лекарственной чувствительности МБТ выявило, что лекарственная чувствительность МБТ сохранена только в 4,5% случаев, полирезистентность определена в 13,5%, МЛУ – в 63,7%, ШЛУ – в 18,3% случаев. Наибольший интерес представляло изучение известного субтипа *S256*, который был определен в 27 (61,4%) случаях среди своего кластера, при этом установлено значительное преобладание туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Из 27 штаммов субтипа *S256* МЛУ определена в 16 (59,3%), ШЛУ – в 7 (25,9%), в 4 случаях (14,8%) – полирезистентность, лекарственно-чувствительных штаммов МБТ не выявлено. МЛУ и ШЛУ МБТ при субтипе *S256* определялись в 85,2% случаев, что значительно выше, чем 29,5% (5/17) – других субтипов кластера *S* ($\chi^2 = 14,02$; $p < 0,01$).

Выводы

1. При выявлении МБТ кластера *S* определены характеристики пациентов: постоянное прожива-

ние в Республике Саха (Якутия), чаще в г. Якутске (75,0%), чаще это лица мужского пола (68,2%), молодого и среднего возраста (88,6%), коренные жители Севера (65,9%), чаще всего (72,8%) с инфильтративной формой туберкулеза, с МЛУ (63,7%) и ШЛУ (18,3%) возбудителя.

2. В северном регионе России субтип *S256* определяется в 61,4% случаев среди своего кластера и в 85,2% характеризуется МЛУ и ШЛУ.

Евдокимова Надежда Евстафьевна
(*Nadezhda E. Evdokimova*)

E-mail: nadya_evdok@mail.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-55-56](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-55-56)

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ СТАНДАРТОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ/ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Жукова Е. М., Мышкова Е. П.

ФГБУ «ННИИТ» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

EXPERIENCE OF IMPLEMENTATION OF MODERN TREATMENT STANDARDS OF MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

Zhukova E. M., Myshkova E. P.

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

Цель исследования: сравнить эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ) до и после внедрения современных стандартов лечения и быстрых методов микробиологической диагностики, прописанных приказом МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование проведено по данным о 801 пациенте с МЛУ/ШЛУ-ТБ, пролеченном в Новосибирском НИИ туберкулеза (ННИИТ) в 2014-2018 гг. Проведено сравнение результатов химиотерапии пациентов, лечившихся в 2014 и в 2018 г. (годы до и после внедрения рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приказа № 951). Больные были направлены на лечение в ННИИТ с территорий курации – Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Всем пациентам при поступлении и во время лечения проводили контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами. При микробиологическом исследовании использовали люминесцентную микроскопию, посев на плотную среду Левенштейна – Йенсена и жидкие среды системы Bactec MGIT 960, проводили определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, в том числе используя молекулярно-генетические методы (преимущественно GeneXpert MTB/Rif).

Пациентам назначали лечение, основанное на индивидуальных результатах ускоренных методов определения лекарственной чувствительности воз-

будителя. Пациентам с МЛУ-ТБ назначали IV режим химиотерапии, в схемах лечения пациентов с устойчивостью к офлоксацину использовали бедаквилин и линезолид.

Результаты. Для лечения в ННИИТ с территорий курации направляются, как правило, самые сложные больные туберкулезом. У впервые выявленных больных, поступивших на лечение в 2014 и в 2018 г., преобладал инфильтративный туберкулез легких (ТЛ) – 44,8 и 59,8%, диссеминированный ТЛ составил 20,2 и 12,6%. Доля фиброзно-кавернозного ТЛ в 2014 и в 2018 г. составила 16,7 и 20%, что для впервые выявленных больных недопустимо много и свидетельствует о поздней диагностике заболевания на курируемых территориях. Фазу распада диагностировали у большинства впервые выявленных пациентов: в 67,9 и 82,7% случаев (2014 и 2018 г. соответственно), что показывает их эпидемическую опасность и свидетельствует о поздней диагностике. Бактериовыделение наблюдали практически во всех случаях, причем МЛУ и ШЛУ МБТ выявляли у 85,7 и 92% больных (2014 и 2018 г.). В процессе стационарного лечения в ННИИТ нарастания резистентности МБТ у этих пациентов не отмечено.

Положительным моментом можно считать более чем трехкратное снижение числа больных с прогрессирующим течением туберкулезного процесса: с 35,0% в 2014 г. до 9,7% в 2018 г., что, по-видимому, обусловлено появившейся в регионах курации возможностью проведения быстрых методов микробиологической диагностики и адекватной химиотерапии в результате внедрения приказа № 951. Позитивным фактором является также снижение

частоты встречаемости туберкулеза бронхов: если в 2014 г. этот диагноз выставляли 41,3% пациентов, то в 2018 г. только 27,9% больных ТЛ.

По клиническим характеристикам туберкулеза (фаза распада, число пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ) контингент впервые выявленных пациентов, поступивших на лечение в 2018 г., был более тяжелым (в сравнении с 2014 г.), а результаты лечения – лучше. Так, частота прекращения бактериовыделения (бактериоскопически) значительно возросла в 2018 г. (91,7%) по сравнению с 2014 г. (75,0%). Частота прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева, у впервые выявленных пациентов в 2018 г. составила 90,9% (в 2014 г. лишь 77,3%). Различие по этому показателю отмечено и у пациентов с рецидивом заболевания. Частота прекращения бактериовыделения в 2018 г., выявленного методами микроскопии и посева, соста-

вила 77,8 и 81,8% (в 2014 г. – лишь 58,3 и 66,7%). В 2018 г. на фоне проводимой в клинике института химиотерапии средний срок прекращения бактериовыделения, подтвержденного методами бактериоскопии и посева, составил 3,2 и 4,5 мес. соответственно.

Заключение. Улучшение результатов лечения больных ТЛ с МЛУ и ШЛУ МБТ, направленных на лечение в клинику ННИИТ из регионов курации – Сибирского и Дальневосточного федерального округов, обусловлено прежде всего накопленным опытом по реализации современных стандартов и подходов к выявлению, диагностике и лечению больных туберкулезом, основанных на рекомендациях ВОЗ и приказе МЗ РФ № 951.

Жукова Елена Михайловна
(Elena M. Zhukova)
E-mail: zhukovaem@ngs.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-56-57](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-56-57)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СКРИНИНГОВЫХ МЕТОДОВ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ 8-17 ЛЕТ НА ПРИМЕРЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Захарова О. П.¹, Жемков В. Ф.¹, Михайлова С. В.², Нергачева В. В.³

¹СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16», Санкт-Петербург, РФ

³СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 17», Санкт-Петербург, РФ

EFFICACY OF VARIOUS METHODS OF SCREENING FOR EARLY DETECTION OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM 8 TO 17 YEARS OLD USING ST. PETERSBURG AS AN EXAMPLE

Zakharova O. P.¹, Zhemkov V. F.¹, Mikhaylova S. V.², Nergacheva V. V.³

¹Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

²TB Dispensary no. 16, St. Petersburg, Russia

³TB Dispensary no. 17, St. Petersburg, Russia

Во исполнение приказа Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» в Санкт-Петербурге с 2018 г. внедрен скрининг туберкулезной инфекции у детей в возрасте 8-17 лет с применением аллерегена туберкулезного рекомбинантного (АТР) вместо традиционной пробы Манту с 2 ТЕ.

Цель исследования: определить в условиях мегаполиса эффективность двух методов раннего выявления туберкулеза у детей 8-17 лет с применением пробы Манту с 2 ТЕ (2017 г.) и АТР (2018 г. – первый год перехода на новый скрининг).

Материалы и методы. Обследовано в общей лечебной сети (ОЛС) в 2017 г. с помощью пробы Манту с 2 ТЕ 424 615 детей 8-17 лет; в 2018 г. с использованием пробы с АТР – 401 962 ребенка. Изучены численность и структура контингентов детей при разных схемах иммунодиагностики.

Результаты:

- подлежало обследованию у фтизиатра в связи с измененной чувствительностью к туберкулину по результатам пробы Манту с 2 ТЕ в 2017 г. 8 554 ребенка (2,0% от проведенных проб в ОЛС); по результатам пробы с АТР (сомнительный и положительный ответ) в 2018 г. – 3 022 ребенка (0,8% соответственно);

- обследовано у фтизиатра по результатам массовой туберкулинодиагностики в 2017 г. 8 238 детей (96,3% от подлежащих), положительной проба с АТР была у 1 027 детей, из них охвачены компьютерной томографией (КТ) 905 детей; по результатам пробы с АТР в 2018 г. обследовано у фтизиатра 2 866 детей (94,8% от подлежащих), из них подтвержден положительный результат пробы с АТР у 2 334 детей, охвачены КТ 1 925 детей; таким образом, при использовании скрининга с АТР в поле зрения фтизиопедиатров оказалось в 2,3 раза больше де-

тей с положительным результатом пробы с АТР, как следствие, проведено в 2,1 раза больше КТ;

- выявлен активный туберкулез по результатам массовой туберкулинодиагностики в 2017 г. у 20 детей, выявляемость составила 5 на 1 000 обследованных в ОЛС; по результатам с АТР в 2018 г. – 28 детей (7 на 1 000 обследованных), показатель заболеваемости туберкулезом в возрастной группе 8-17 лет увеличился в отчетном году на 35% (8,9 на 100 тыс. по сравнению с 6,6 в прошлом году), при этом частота малых форм туберкулеза выросла до 64,0% против 50,0% в 2017 г.;

- выявлены остаточные посттуберкулезные изменения (ППА группа диспансерного учета) в 2017 г. у 26 детей, выявляемость составила 6 на 1 000 обследованных в ОЛС; в 2018 г. – у 39 детей (10 на 1 000 обследованных).

Заключение. Внедрение в Санкт-Петербурге в 2018 г. скринингового метода раннего выявления

туберкулеза с использованием пробы с АТР среди детей 8-17 лет уменьшило число подлежащих обследованию у фтизиатра в 2,5 раза. При этом выявляемость активного туберкулеза среди детей увеличилась с 5 до 7 на 1 000 обследованных в ОЛС, что обусловило рост заболеваемости туберкулезом в данной возрастной группе на 31,5%. Выполнение КТ при положительном результате пробы с АТР значительно увеличило в структуре клинических форм долю процессов с минимальными проявлениями. Число выявленных пациентов с посттуберкулезными изменениями (ППА группа диспансерного учета) после скрининга по пробе с АТР увеличилось в 1,5 раза по сравнению со скринингом по пробе Манту с 2 ТЕ.

Захарова Ольга Павловна

(Olga P. Zakharova)

E-mail: zakharova-olga@mail.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-57-58](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-57-58)

ДВУХЭТАПНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ АРТРИТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕМЕНТНЫХ АРТИКУЛИРУЮЩИХ СПЕЙСЕРОВ, НАСЫЩЕННЫХ АНТИБИОТИКАМИ

Зубиков В. С., Перецманас Е. О., Хромов Е. В., Хрисанов В. П., Герасимов И. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

TWO-STAGE ENDOPROSTHESIS REPLACEMENT OF LARGE JOINTS OF EXTREMITIES IN CASE OF TUBERCULOUS AND NON-SPECIFIC ARTHRITIS USING CEMENT ANTIBIOTIC LOADED ARTICULATING SPACERS

Zubikov V. S., Peretsmanas E. O., Khromov E. V., Khrisanov V. P., Gerasimov I. A.

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

Цель исследования: изучить возможности эндопротезирования суставов конечностей при туберкулезном и неспецифическом артрите в деструктивной стадии при применении двухэтапной тактики с использованием цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками (ЦСНА).

Материалы и методы. Начиная с 2010 г. проведено лечение 35 пациентов. По поводу патологии тазобедренного сустава пролечены 27 пациентов с 28 случаями заболевания (у 1 пациента – двусторонний процесс), в 5 из которых имел место туберкулезный процесс. Септический артрит коленного сустава с деструкцией суставного хряща и костной ткани имел место у 6 пациентов, у одного из которых диагностирован туберкулез. По поводу септического артрита плечевого сустава пролечены 2 пациента, в одном случае – с туберкулезной этиологией заболевания. Среди 35 пациентов преоб-

ладали лица мужского пола (22 человека). Возраст больных – от 32 до 78 лет. В основу лечения больных положена двухэтапная хирургическая тактика с использованием ЦСНА (патент РФ на изобретение № 2480175 от 2011 г. «Способ эндопротезирования тазобедренного сустава»). В дальнейшем эту тактику лечения применяли также при патологии коленного и плечевого суставов. На первом (санитизирующем) этапе выполняли резекцию пораженного сустава и дебридмент с установкой артикулирующего ЦСНА, проводя общую антибактериальную терапию. Последняя в случае неспецифического процесса сочеталась с локальным антибактериальным лечением за счет постепенного элюирования антибиотика (гентамицина) из цемента. При этом в случаях неспецифического артрита ЦСНА использовался и как временный эндопротез, и как депо антибиотика для локальной пролонгированной те-

рации. В случаях же туберкулеза ЦСНА выполнял лишь биомеханическую функцию, а антибактериальный эффект достигался приемом внутрь противотуберкулезных химиопрепаратов.

На тазобедренном суставе в 15 случаях использовались ЦСНА промышленного производства (Spacer-G Tesres). Была разработана технология имплантации этих изделий с применением конических римеров «Mallory Head» и определением в ходе операции необходимого размера головки спейсера по сравнению с удаленной головкой или использованным последним ацетабулярным римером. В 12 случаях применены индивидуальные армированные спейсеры, которые интраоперационно формировались в специально изготовленных силиконовых формах из цемента, насыщенного гентамицином или гентамицином и клиндамицином. На коленном суставе премоделированный Spacer-K Tesres применен лишь в одном случае и потребовал слишком обширной резекции кости. Поэтому в дальнейшем в 5 случаях на коленном суставе и в 2 случаях при гнойном артрите плечевого сустава спейсеры изготовлены интраоперационно по собственной технологии.

Результаты. Во всех представленных случаях цикл хирургического лечения (2 этапа) завершен полностью с максимальными сроками наблюдения до 8 лет. В 4 случаях пациентам вынужденно выполнялась ревизионная операция с заменой тазобедренного спейсера: из-за нестабильности сустава (2 случая); наличия инфекции в диагностических пунктатах (2 случая). Проведена повторная ревизионная операция одному пациенту в связи с асептической нестабильностью ножки эндопротеза, установленного на втором этапе.

Перипротезная инфекция после окончательного эндопротезирования возникла у 3 пациентов (2 случая – туберкулез), оперированных по поводу артрита тазобедренного сустава, у двух из них установленный эндопротез был удален. В остальных 27 случаях получен как по эрадикации инфекции, так и достижении функциональных результатов. В процессе клинического наблюдения 3 пациента умерли в отдаленные сроки после проведенного лечения от причин, связанных с коморбидными факторами.

Заключение. Эффективность применения двухэтапного метода эндопротезирования с использованием ЦСНА при туберкулезном и неспецифическом артрите после ликвидации осложнений составила 91,7%. Главным отличием использования артикулирующих цементных спейсеров при септическом деструктивном артрите крупных суставов является относительное сохранение костных анатомических образований сустава. Тактика индивидуального изготовления цементных спейсеров во время операции, кроме своей экономичности, позволяет сократить объем удаляемой костной ткани при резекции артритического сустава и создать более выгодные условия для последующего эндопротезирования. В то же время следует отметить, что положительные результаты при лечении туберкулезного артрита получены только в 3 случаях из 5. Это можно связать с невозможностью проведения локальной противотуберкулезной химиотерапии с помощью ЦСНА, изготовленных из цемента, насыщенных лишь антибиотиками широкого спектра действия (гентамицином, клиндамицином, ванкомицином).

Зубиков В. С.

(Zubikov V.S.)

E-mail: zubikoviadimir@gmail.com



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-58-60](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-58-60)

КЛИНИЧЕСКАЯ ГИПЕРДИАГНОСТИКА ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Зюзя Ю. Р.¹, Токаев К. В.²

¹ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», Москва, РФ

²ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

CLINICAL OVERDIAGNOSIS OF DESTRUCTIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Zyuzya Yu. R.¹, Tokaev K. V.²

¹Infectious Diseases Clinical Hospital no.2, Moscow Health Department, Moscow, Russia

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

Цель исследования: морфологическая характеристика патологических изменений легких, ошибочно принятых за деструктивный туберкулез при клиническом обследовании.

Материалы и методы. Изучены макро- и микропрепараты (секционный, операционный ма-

териал и микропрепараты, представленные для повторного пересмотра) от 35 больных с клиническим диагнозом «кавернозный или фиброзно-кавернозный туберкулез легких». Исследование проведено с помощью гистологического, гистобактериоскопического, цитологического,

иммуногистохимического, молекулярно-биологического методов.

Результаты. При морфологическом исследовании установлено, что из 35 случаев с клиническим диагнозом «кавернозный или фиброзно-кавернозный туберкулез» в 10 (28,6%) случаях выявлены пороки развития легкого (кисты); в 5 (14%) наблюдениях – бактериальная пневмония с абсцедированием; в 4 (11,4%) – микобактериоз; по 3 (8,7%) случая – полостная форма рака легкого и микотическое поражение с развитием микотических абсцессов; по 2 (5,8%) случая – буллезная эмфизема легкого и ревматоидное поражение легкого; по 1 (2,8%) наблюдению – эхинококкоз легкого, гистиоцитоз Х, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и ВИЧ-ассоциированные поражения легких – криптококкоз легкого, пневмоцистная пневмония, микобактериоз, вызванный *M. avium complex* (MAC).

В случаях со злокачественными новообразованиями при морфологическом исследовании трудностей не возникало, микроскопически выявляли полости распада, выстланные атипичными клетками эпителия, перифокально располагались опухолевые узлы. В 2 случаях установлен плоскоклеточный рак, в 1 – аденокарцинома легкого.

При нетуберкулезных микобактериозах у больных без ВИЧ-инфекции были установлены кавернозная или фиброзно-кавернозная форма микобактериоза, диагноз «микобактериоз» был подтвержден позднее полученными результатами бактериологических исследований с выявлением роста культуры нетуберкулезных микобактерий с их видовой идентификацией.

Морфологический анализ случаев порока развития выявил в 8 из 10 случаев наличие бронхогенных кист различных размеров, которые имели характерное микроскопическое строение с наличием в фиброзной стенке элементов бронха. В 2 наблюдениях фиброзная стенка кисты была выстлана однорядным уплощенным или кубическим эпителием. В кистах не найдено микроскопических признаков, характерных для стенки туберкулезной каверны. В 5 случаях, помимо кист, в легких выявлена туберкулезная диссеминация. Учитывая объем поражения легкого, она была расценена как очаговый туберкулез, туберкулемы легкого, диссеминированный туберкулез, посттуберкулезные изменения с кальцинатами. Уточнение формы туберкулеза имело важное значение для определения группы диспансерного учета и длительности последующей противотуберкулезной химиотерапии. У 2 пациентов в стенке кисты найдено реактивное воспаление подострого и хронического характера, сопровождающееся формированием саркоидной реакции, что было ошибочно принято за туберкулезное воспаление. Гранулемы мелкие нечеткие, нессливающиеся, без некроза и без лейкоцитов в центре, без формирования кольцевидного фиброза. Провели комплексное морфологическое исследование

материала. При гистобактериоскопии по Цилю – Нильсену и иммуногистохимическом исследовании кислотоустойчивых бактерий и микобактерий не обнаружено. ПЦР-исследование материала из парафинового блока из участков гранулематозного воспаления для выявления ДНК *M. tuberculosis* дало отрицательный результат. В 1 случае бронхогенная киста осложнилась грибковым поражением с формированием аспергиллемы с гранулематозным воспалением в прилежащих участках легкого. Применение дополнительных гистологических окрасок позволило микроскопически подтвердить микотическую этиологию гранулематозного процесса, при этом результаты вышеописанного комплексного морфологического исследования на туберкулез были отрицательными.

Дифференциальная диагностика микотических поражений легких с формированием микотических абсцессов и деструктивных форм туберкулеза легких проводилась по такому же морфологическому алгоритму с выявлением структур мицелия гриба в содержимом и стенке полостей распада, в стенках сосудов, участках гранулематозного воспаления (ШИК-реакция, окраска по Грококотту) с отрицательными результатами на наличие возбудителя туберкулеза.

В случаях с абсцессами легких при бактериальной фибринозно-гнойной пневмонии отсутствовали признаки гранулематозного воспаления. Но поскольку у лиц со сниженным иммунным статусом (иммуносупрессивная терапия, старческий возраст и пр.) формирование продуктивных тканевых реакций с гранулемами может быть угнетено, требовалось выявление различными методами возбудителя инфекционного процесса. Бактериальная флора (золотистый стафилококк, клебсиелла и пр.), характерная для пневмоний, была идентифицирована с помощью цитологического, бактериологического и гистобактериоскопического методов исследования.

Течение эхинококкоза обычно сопровождается формированием гранулематозного воспаления, некроза и выраженной эозинофильной реакции. Эти признаки вызвали подозрение на паразитарный характер поражения легкого. Обнаружение стенки эхинококковой кисты, имеющей характерное микроскопическое строение, явилось основным диагностическим признаком, но это потребовало выполнения серийных гистологических срезов.

Для системных васкулитов деструктивные изменения в легких не очень характерны, при ревматоидном поражении легких и гранулематозе с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) развивается обычно гранулематозно-некротическое воспаление с вовлечением в патологический процесс сосудов. Вид некроза, особенности перифокальной клеточной реакции, характерное поражение сосудов при этих заболеваниях обнаруживались при микроскопическом исследовании. При этом морфологическими

методами были исключены признаки туберкулезного воспаления.

Для таких ВИЧ-ассоциированных инфекций, как пневмоцистная пневмония, криптококкоз, микобактериоз, вызванный МАС, формирование полостей распада нетипично и отмечается в единичных случаях, в связи с чем клинически эти процессы были ошибочно диагностированы как деструктивная форма туберкулеза. Кроме того, при пневмоцистной пневмонии в случае разрушения межальвеолярных перегородок образуются обширные фокусы эозинофильного экссудата с единичными гигантскими многоядерными макрофагами и мелкими кальцинами, которые микроскопически можно принять за очаги казеозного некроза. В этих случаях наиболее достоверно обнаружение возбудителя инфекций в тканях с применением гистобактериоскопического

метода и иммуногистохимического исследования с антителами к микобактериям, пневмоцистам, а также молекулярно-биологических методов для видовой идентификации микобактерий.

Заключение. Спектр деструктивных поражений легких, ошибочно принимаемых за туберкулез, довольно широк. Комплексное морфологическое исследование операционного материала (как полостей распада, так и прилежащей легочной ткани) позволяет корректно верифицировать характер патологического процесса. При ВИЧ-ассоциированных процессах с формированием полостей распада целесообразно морфологическое выявление в очагах поражения инфекционных агентов.

Зюзя Юлия Рашидовна

(Yuliya R. Zyuzya)

E-mail: zuzaju@mail.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-60-61](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-60-61)

ОПЫТ ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ИЗБАВЛЕНИИ РЕГИОНА ОТ БРЕМЕНИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Казенный Б. Я.^{1,2}, Киселева Ю. Ю.^{1,2}, Хорошутин В. В.^{1,2}, Снимщикова И. А.²

¹БУЗ Орловской области «Орловский противотуберкулезный диспансер», г. Орел, РФ

²ФГБОУ ВО «ОГУ им. И. С. Тургенева», г. Орел, РФ

EXPERIENCE OF OREL REGION OF THE ELIMINATION OF TUBERCULOSIS BURDEN

Kazenny B. Ya.^{1,2}, Kiseleva Yu. Yu.^{1,2}, Khoroshutina V. V.^{1,2}, Snimschikova I. A.²

¹Orel Regional TB Dispensary, Orel, Russia

²Orel State University Named After I. S. Turgenev, Orel, Russia

Цель исследования: анализ эффективности международных, федеральных и региональных программ и проектов, реализуемых в Орловской области с 1999 по 2018 г., направленных на улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу.

Материалы и методы. Проанализированы формы государственной статистической отраслевой отчетности по туберкулезу: форма № 7-ТБ «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом», ФСН № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за период с 2000 по 2018 г., а также данные годовых отчетов фтизиатрической службы Орловской области с 2000 по 2018 г.

Результаты. Методичное следование внедренным алгоритмам и подходам к выявлению, диагностике, лечению и профилактике туберкулеза привело к значительному улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу в Орловской области, о чем свидетельствует неуклонное снижение основных эпидемиологических показателей. Так, заболеваемость

туберкулезом сократилась на 69,8% – с 81,0 в 2000 г. до 24,5 на 100 тыс. населения в 2018 г. Темпы снижения заболеваемости в Орловской области опередили в 1,8 раза таковые в целом по России на 2018 г. Абсолютное число впервые выявленных больных в области уменьшилось в 4 раза: с 729 в 2000 г. до 183 в 2018 г. В структуре заболеваемости зарегистрировано снижение всех показателей: заболеваемости туберкулезом органов дыхания – на 61,9% (с 47,5 в 2004 г. до 18,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.); заболеваемости туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением – на 63,9% (с 36,0 в 2004 г. до 13,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.); заболеваемости деструктивными формами – на 71,9% (с 26,0 в 2004 г. до 7,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.); заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом – на 91,7% (с 1,2 в 2004 г. до 0,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). На низком уровне остается заболеваемость туберкулезом лиц, находившихся в контакте с больным туберкулезом: за анализируемые годы показатель не превышал 1,2 на 1 000 контактных. За 15 лет показатель заболеваемости среди детей снизился на 48,5% (с 6,8 в 2004 г. до 3,5 на 100 тыс. детского насе-

ления в 2018 г.). За 19-летний период наблюдалось неуклонное снижение распространенности туберкулеза, по сравнению с 2000 г. этот показатель уменьшился на 82,4% – с 211,1 в 2000 г. до 37,2 на 100 тыс. населения в 2018 г. Абсолютное число больных, состоящих в активных группах диспансерного учета, сократилось на 1 616 человек: с 1 894 пациентов в 2000 г. до 278 в 2018 г. Уровень «резервуара» туберкулезной инфекции в Орловской области уменьшился еще более значительно – на 85,1% (распространенность туберкулеза с бактериовыделением в 2018 г. составила 15,8 на 100 тыс. населения против 106,0 на 100 тыс. населения в 2000 г.). Показатель распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза снизился на 96,8% – с 15,7 в 2000 г. до 0,5 на 100 тыс. населения в 2018 г. Распространенность внегочечных форм туберкулеза снизилась на 42,5% (с 8,7 в 2004 г. до 5,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.), распространенность туберкулеза органов дыхания среди детей уменьшилась на 57,8% (с 8,3 в 2004 г. до 3,5 на 100 тыс. детского населения в 2018 г.), показатель распространенности туберкулеза органов дыхания среди подростков также сократился на 42,3% (с 26,5 в 2004 г. до 15,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Темпы снижения смертности превышают все остальные показатели, в том числе и в целом по РФ. За анализируемые 19 лет в Орловской области смертность снизилась на 86,4% – с 11,8 в 2000 г. до 1,6 на 100 тыс. населения в 2018 г. Безусловными индикаторами эффективности реализуемых в области программ по снижению бремени туберкуле-

за являются высокие результаты лечения больных: эффективность лечения больных туберкулезом с положительной микроскопией мокроты в 2004 г. составляла 75,0%, уже в 2017 г. – 90%. Особое внимание ввиду длительности, сложности и высокой стоимости лечения уделяется эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, за анализируемые 13 лет удалось повысить ее с 55,1% в 2004 г. до 61,3% в 2016 г.

Общероссийская тенденция к увеличению частоты первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, в том числе МЛУ, имеет место и в Орловской области: в течение анализируемого периода отмечен рост на 6,2% первичной лекарственной устойчивости и первичной МЛУ на 8,7%, что в целом сопоставимо с общероссийскими и мировыми трендами. Однако уровень первичной лекарственной устойчивости в области (12,2%) значительно ниже, чем в целом в РФ (27,4%), данные 2017 г.

Заключение. Приведенные данные свидетельствуют, что реализация государственных и международных программ по борьбе с туберкулезом привела к значительному снижению бремени туберкулеза в Орловской области. В области достигнут и превышен целевой показатель успешного лечения туберкулеза, установленный Всемирной организацией здравоохранения.

*Казенный Б. Я.
(Kazenny B.Ya.)*



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-61-62)

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

Казимирова Н. Е., Артемьев А. М., Амирова З. Р., Златорев А. М.

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

PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS IN THE PATIENTS WITH VARIOUS CO-MORBIDITIES

Kazimirova N. E., Artemiev A. M., Amirova Z. R., Zlatorev A. M.

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

Персонифицированный подход к лечению больных базируется на знании всего спектра патологических изменений в системах и органах пациента и его коморбидного статуса. Этому способствует интенсивное внедрение в практическое здравоохранение принципов масштабной диспансеризации населения, создающей объективную картину популяционного здоровья. В этих условиях особого внимания заслуживает изучение проблемы повышения восприимчивости к туберкулезной инфекции лиц с разным коморбидным статусом, что может служить

основой разработки адресного алгоритма выявления туберкулеза в определенных медико-социальных группах населения.

Цель исследования: изучение качества выявления и диагностики туберкулеза у пациентов с разной коморбидностью на примере дифференциально-диагностического отделения противотуберкулезного стационара.

Материалы и методы. Проанализированы клинические истории болезни пациентов дифференциально-диагностического отделения Областной

клинической туберкулезной больницы г. Саратова. Клиническое обследование проводилось в соответствии со стандартами обследования больных туберкулезом, основой диагностического процесса являлось получение объективных критериев (морфологические, бактериологические данные). Морфологическая верификация осуществлялась при цитологическом и гистологическом анализе материала, полученного при эндоскопических методиках (видеобронхоскопия и видеоторакоскопия), определение возбудителя – традиционными и молекулярно-генетическими методами; заключительное экспертное решение выносилось коллегиально с участием ведущих специалистов кафедры фтизиопульмонологии и больницы.

Результаты исследования. За 25-летний период работы дифференциально-диагностического отделения диагностический поиск проведен у 9 058 пациентов с поражениями органов дыхания неясной этиологии, направленных на госпитализацию как из учреждений противотуберкулезной службы, так и общей лечебной сети (ОЛС), что подтверждает высокую востребованность диагностического потенциала противотуберкулезной службы. Туберкулез подтвержден у 42,6% (3 859 пациентов), на долю нетуберкулезных поражений пришлось 57,4% (5 199 пациентов). Из 3 859 пациентов с туберкулезом основным являлся туберкулез органов дыхания; у 1 501 (38,9%) выявлен инфильтративный туберкулез, у 749 (19,4%) – диссеминированный; у 645 (16,7%) – очаговый; у 428 (11,1%) – туберкулема; у 320 (8,3%) – туберкулезный плеврит; у 108 (2,8%) – кавернозный туберкулез; у 54 (1,4%) – первичный туберкулез; на долю иных локализаций туберкулеза пришлось 1,4% (54) случаев. Среди 5 199 пациентов с неспецифическими процессами доминировали пневмонии – у 3 204 (62,1%) больных; реже встречались опухоли – у 1 424 (27,6%); саркоидоз – у 320 (6,2%) и прочие заболевания – у 211 (4,1%). Основные диагностические трудности на догоспитальном этапе возникали у пациентов старших возрастных групп. Так, если доля пациентов до 30 лет составила 8,3%; 30-40 лет – 22,2%; 40-40 лет – 13,9%, то на долю лиц старше 50 лет пришлось 51,4% случаев. Только у лиц моложе 30 лет отсутствовала сопутствующая патология; средний возраст больных, имевших 1-2 заболевания, составил $44,3 \pm 2,5$ года; 3-4 заболевания – $49,8 \pm 2,8$ года; 5 и более сопутствующих заболеваний – $66,0 \pm 3,9$ года. Структура коморбидности у пациентов была следующей: ВИЧ-инфекция – в 14,4% случаев (в группе больных с установленным туберкулезом – 23,6%); гепатиты – 7,3 и 18,1% соответственно; хроническая обструктивная болезнь легких – 13 и 38,9%; сахарный диабет – 6,6 и 12,6%; ишемическая болезнь

сердца – 8 и 26,4%; заболевания желудочно-кишечного тракта – 10,4 и 23,6%; заболевания почек – 3,3 и 12,5%; оперированы по поводу злокачественных новообразований – 2,8 и 5,6%.

Имели сопутствующую патологию 45,4% пациентов, направленных в диагностическое отделение, при этом среди 3 859 больных с подтвержденным туберкулезом доля их достигла 94,4%. По степени коморбидности больные с установленным туберкулезом распределялись следующим образом: 1 сопутствующее заболевание – у 805 (22,1%) пациентов; 2 – у 1 180 (32,4%); 3 – у 965 (26,5%); 4 – у 321 (8,8%) и 5 и более – у 372 (10,2%) больных.

Предшествующий лечебный маршрут пациентов показывает, что по мере нарастания степени коморбидности возрастает доля больных туберкулезом, получавших ошибочное лечение в амбулаторных и/или стационарных учреждениях ОЛС: от 23,3 до 41,7% случаев, при этом в схемы лечения всегда включались антибиотики широкого спектра действия. Длительность такого лечения варьировала от 1-4 нед. у 37% пациентов; 4-8 нед. у 41,8% больных и превышала 8 нед. у 21,2% больных.

Анализ факторов, препятствовавших установлению диагноза туберкулеза в учреждениях ОЛС, выявил: у 88,2% больных проводились динамические лучевые исследования, качество и кратность которых не позволяли вынести решение об инволюции поражения на фоне проводимого лечения; в 32% случаев качество рентгеновской документации не соответствовало стандартам, у 40,7% пациентов отсутствовал анализ флюороархива, КТ проведена лишь у 40% больных; также была недостаточна кратность бактериологических исследований: так, у 26,2% больных после перевода из ОЛС в туберкулезное учреждение в первые 1-3 дней в мокроте бактериоскопически были обнаружены МБТ; увеличивало частоту этиологической верификации процесса еще на 7,1% исследование полученных при бронхоскопии аспирата из бронхов и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что также могло быть выполнено в условиях ОЛС.

Использование в качестве диагностического инструмента пробы с диаскинтестом показало, что положительные результаты были только у 50% больных туберкулезом без сопутствующей патологии, 59,2% – при наличии 1, 50% – 2 и 58,8% – 3 и более сопутствующих заболеваний.

Заключение. Высокая коморбидность и ее тяжелые проявления, недостатки выполнения стандартов обследования больных отрицательно влияют на диагностику туберкулеза в ОЛС.

Казимирова Н. Е.

(Kazimirova N. E.)

E-mail: kazimiroff@inbox.ru



СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИМУНОФАН И ТУБОСАН У БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Малиев Б. М.^{1,2}, Басиева О. З.^{1,2}, Хетагурова С. Б.¹, Туаллагова Э. Т.²

¹ФГБОУ ВО «СОГМА» МЗ РФ, г. Владикавказ, РФ

²ГБУЗ «РПТД» МЗ РСО-Алания, г. Владикавказ, РФ

COMPARATIVE ASSESSMENT OF IMUNOFAN AND TUBOSAN EFFICACY IN NEW PULMONARY TUBERCULOSIS CASES

Maliev B. M.^{1,2}, Basieva O. Z.^{1,2}, Khetagurova S. B.¹, Tuallagova E. T.²

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²Republican TB Dispensary, North Ossetia - Alania, Vladikavkaz, Russia

Стратегия борьбы с туберкулезом предполагает поиск новых средств с иммуномодулирующей направленностью для уменьшения сроков лечения. К таким препаратам относятся имунофан (ИФ) (ООО НПП «Бионокс», Россия), а также тубосан (ТС) (BioPharm, Россия). ИФ является гексапептидом с иммунорегулирующим, антиоксидантным, гепатопротекторным и дезинтоксикационным свойствами. ТС – представитель класса иммунохимо-терапевтических средств, обладающих противотуберкулезным эффектом.

Цель: оценка эффективности препаратов ТС и ИФ в комплексной терапии больных впервые выявленным туберкулезом легких (ВВТЛ) без множественной и широкой лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. В исследование включен 131 больной ВВТЛ в возрасте от 18 до 65 лет. Критерии включения: больные ВВТЛ, находящиеся на круглосуточном стационарном пребывании с одинаковыми условиями больничной среды. Методом рандомизации пациенты разделены на три группы: при лечении 40 пациентов использовалась только химиотерапия туберкулеза (группа «ХТ»), у 49 пациентов дополнительно к ХТ применялся ИФ (группа «ХТ + ИФ»), у 42 – ТС (группа «ХТ + ТС»). Во всех группах использовался стандартный комплекс диагностики: клинические, лабораторные, бактериологические, лучевые, эндоскопические, функциональные методы. Параметры иммунитета определяли в динамике. В группах с включением иммуномодулирующей терапии нежелательных явлений на их прием не отмечено. ИФ назначался в фазе интенсивной ХТ в дозе 50 мкг (внутримышечно, через день, курс – 15 инъекций). ТС – перорально в суточной дозировке 800 мг (400 мг, дважды в сутки, в течение 4 нед. интенсивной фазы ХТ). Показателями эффективности лечения больных ВВТЛ служили: исчезновение клинических и лабораторных признаков респираторного и интоксикационного синдромов; прекращение бактериовыделения, подтвержденное бактериологическими исследованиями; регресс проявлений туберкулеза (очаговых,

инфильтративных, деструктивных), оцененный лучевыми методами. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакетных программ Microsoft Excel 2010, Statistika 10.0 (StatSoft Inc.). Статистическая значимость различий (p) определялась с помощью χ^2 Пирсона, при необходимости с поправкой Йетса. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты. Гендерных и возрастных различий между исследуемыми группами не было. Также не статистически значимо не отличалась структура туберкулеза по клиническим формам. Эффективность терапии в группах отслеживалась по параметрам, представленным в таблице.

Как видно из таблицы, применение препаратов ИФ и ТС на фоне ХТ позволило через 2 мес. получить лучшую динамику, чем в группе «ХТ». Так, интоксикационный синдром сохранялся только у 11 (22,4%) пациентов группы «ХТ + ИФ», у 14 (33,3%) больных группы «ХТ + ТС». В группе сравнения «ХТ» эндогенная интоксикация сохранялась у 30 (75,0%) пациентов. Статистически значимой разницы не было между группами «ХТ + ИФ» и «ХТ + ТС», но была между каждой из этих групп и группой «ХТ». Респираторные проявления туберкулеза органов дыхания ранее всего также устранялись на фоне лечения ИФ (40; 81,7%), в основном за счет выраженного бронхолитического эффекта препарата. Иммуномодулирующие эффекты ИФ и ТС проявляются в виде реставрации с одинаковой частотой (41; 83,6% и 30; 71,4%) сниженных до начала лечения значений Т-клеточного звена. Воздействие ИФ на гуморальное звено иммунитета проявилось в умеренном увеличении содержания В-лимфоцитов (CD19), нормализации иммуноглобулинового спектра у 44 (89,7%) пациентов. Использование ИФ у 39 (79,5%) пациентов приводило к регрессу инфильтративных изменений. В группе «ХТ + ТС» наблюдалось более раннее (через 2 мес. от начала терапии) прекращение бактериовыделения (21; 50,0%), нежели в группе «ХТ» (7; 17,5%) и в группе «ХТ + ИФ» (10; 20,4%), что, вероятно,

Таблица. Эффективность терапии больных ВВТЛ в группах после 2 мес. лечения

Table. Treatment efficacy of new pulmonary tuberculosis cases in the groups after 2 months of treatment

Параметры и единицы измерения	Группы			p; χ^2
	ХТ (n = 40)	ХТ + ИФ (n = 49)	ХТ + ТС (n = 42)	
	1	2	3	
Интоксикационный синдром (сохранение)	30 (75,0%)	11 (22,4%)	14 (33,3%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
Респираторные симптомы (сохранение)	28 (70,0%)	9 (18,3%)	19 (45,2%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Иммунограмма (нормализация CD3, CD4, CD8)	19 (47,5%)	41 (83,6%)	30 (71,4%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Иммунограмма (нормализация CD19, IgG, IgM, IgA, ЦИК)	4 (10%)	44 (89,7%)	10 (23,8%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Уменьшение размеров инфильтрации легочной ткани	18 (45,0%)	39 (79,5%)	17 (40,0%)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Закрытие полостей распада и уменьшение размеров деструкций	2 (0,05%)	7 (14,2%)	11 (26,1%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Прекращение бактериовыделения	7 (17,5%)	10 (20,4%)	21 (50,0%)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$

обусловлено собственными антимикобактериальными эффектами тубосана.

Заключение. Результаты клинического исследования свойств препаратов ИФ и ТС в составе комплексного лечения больных ВВТЛ без множественной и широкой лекарственной устойчивости демонстрируют повышение результативности химиотерапии, проявляющееся более ранним купированием клинических и рентгенологических манифе-

стаций туберкулезного процесса. Установленными эффектами этих фармацевтических средств является их иммуноплейотропная направленность действия. Антимикобактериальное бактериостатическое действие тубосана определило более ранние сроки прекращения бактериовыделения у больных с ВВТЛ.

Басиева Ольга Заурбековна
(Olga Z. Basieva)
E-mail: d-rola@rambler.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-64-65)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИНИМАЛЬНЫХ ИНГИБИРУЮЩИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ
БЕДАКВИЛИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Перетокина И. В., Крылова Л. Ю., Михайлова Ю. Д., Сафонова С. Г., Макарова М. В.

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

DETERMINATION OF MINIMAL INHIBITING CONCENTRATIONS OF BEDAQUILINE FOR DRUG
SUSCEPTIBILITY TESTING

Peretokina I. V., Krylova L. Yu., Mikhaylova Yu. D., Safonova S. G., Makarova M. V.

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

Новый противотуберкулезный препарат (ПТП) из группы диарилхинолинов – бедаквилин – в настоящее время получил широкое применение во всем мире в составе комбинированной терапии туберкулеза орга-

нов дыхания при наличии множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) возбудителя. Использование ПТП должно сопровождаться исследованием на чувствительность возбудителя с ним.

Цель исследования: определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) бедаквилина для оценки лекарственной чувствительности (ЛЧ) клинических штаммов *M. tuberculosis*.

Материалы и методы. В исследование включены: 100 штаммов, чувствительных к ПТП, выделенных от 100 впервые выявленных больных туберкулезом, не получавших бедаквилин; 302 штамма с различным профилем лекарственной устойчивости к ПТП (с монорезистентностью – 0,7%, полирезистентностью – 3,0%, МЛУ – 44,4%, ШЛУ – 51,9%), выделенных от 302 больных до начала лечения бедаквилином, и 20 штаммов от больных, сохранивших бактериовыделение после завершения лечения. Выделение культур из диагностического материала и определение их ЛЧ к ПТП проводили в автоматизированной системе Bactec™MGIT™ 960 (Bactec 960), на плотной среде Левенштейна – Йенсена, а также молекулярно-генетическими методами. Определение значений МИК бедаквилина выполняли методом серийных разведений на агаровой среде Middlebrook 7H11 (M7H11) и в жидкой среде M7H9 с помощью Bactec 960 и с использованием 96-луночного планшета (планшет). В качестве контрольного штамма использовали референс-штамм *M. tuberculosis* H37Rv. Диапазон исследуемых концентраций бедаквилина выбрали от 0,008 до 8,0 мкг/мл.

Результаты исследования. Значения МИК бедаквилина, полученные для 100 чувствительных штаммов *M. tuberculosis* на среде M7H11, распределились в области от 0,015 до 0,03 мкг/мл, в среде M7H9 (Bactec 960 и планшет) – от 0,03 до 0,25 мкг/мл. Для контрольного штамма H37Rv значение МИК бедаквилина, полученное на среде M7H11 составило 0,03 мкг/мл, в среде M7H9 в системе Bactec 960 – 0,12 мкг/мл, на планшете – 0,06 мкг/мл. В отношении чувствительных к ПТП штаммов *M. tuberculosis* установлено пограничное значение МИК бедаквилина как самое высокое значение МИК препарата для всех изученных чув-

ствительных штаммов *M. tuberculosis* на разных питательных средах: на среде M7H11 – 0,03 мкг/мл, в среде M7H9 в Bactec 960 и на планшете совпали (0,25 мкг/мл). Значения МИК, полученные на среде M7H11, для 302 штаммов с ЛУ к ПТП в 85,4% случаев были ниже либо равны пограничному значению, установленному в отношении чувствительных штаммов (0,03 мкг/мл), у 14,6% штаммов значения МИК превышали пограничное значение до 0,06-0,25 мкг/мл. Границы распределения МИК, полученных в среде M7H9, в 99,4% случаев находились в таком же диапазоне, как для чувствительных штаммов от 0,03 до 0,25 мкг/мл, и лишь у двух (0,6%) штаммов значения МИК были выше пограничного значения: в Bactec 960 до 0,5-1,0 мкг/мл, на планшете – до 0,5 мкг/мл. В отношении 20 штаммов от 20 пациентов, сохранивших бактериовыделение после завершения лечения, выявлено повышение значений МИК бедаквилина: на среде M7H11 от 0,06 до $\geq 1,0$ мкг/мл, на среде M7H9 с помощью Bactec 960 от 0,5 до $\geq 8,0$ мкг/мл и на планшете от 0,25 до $\geq 8,0$ мкг/мл.

Заключение. В результате определения МИК бедаквилина методом серийного разведения установлены пограничные значения для 100 чувствительных к ПТП клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от 100 впервые выявленных больных туберкулезом, не получавших бедаквилин. С помощью Bactec 960 и планшета в жидкой среде M7H9 пограничное значение составило 0,25 мкг/мл, на агаровой среде M7H11 – 0,03 мкг/мл. При значительном увеличении значений МИК бедаквилина у штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных в процессе лечения бедаквилином, по сравнению со значениями МИК, полученными до начала лечения, можно высказать предположение о начале формирования устойчивости возбудителя к данному препарату.

Перетоккина Ирина Витальевна
(Irina V. Peretokina)

Тел./Phone: 8 (903) 540-62-59



ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Решетников М. Н.¹, Плоткин Д. В.^{1,2}, Синицын М. В.¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

OPPORTUNITIES OF DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY WHEN DIAGNOSING ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY IN HIV PATIENTS

Reshetnikov M. N.¹, Plotkin D. V.^{1,2}, Sinitsyn M. V.¹

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Источники литературы указывают на полиэтиологичность внутрибрюшной лимфаденопатии у больных ВИЧ-инфекцией, до верификации диагноза, как правило, проходит значительное время. В связи с неспецифической клинической картиной лучевые методы диагностики и малоинвазивные хирургические методы играют ключевую роль в выявлении этой патологии и верификации диагноза. Ультразвуковое исследование (УЗИ) обладает высокой разрешающей способностью в визуализации объемных и воспалительных заболеваний органов брюшной полости. Также высокоинформативным методом визуализации является мультиспиральная компьютерная томография. Однако при использовании лучевых методов можно лишь предположительно определить этиологию заболевания, вызвавшего увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов. Лапароскопия является наиболее щадящим и в то же время высокоэффективным методом, позволяя осмотреть поражения мезентериальных лимфатических узлов и осуществить их прицельную биопсию, аспирировать имеющийся в брюшной полости экссудат для лабораторных исследований.

Цель исследования: изучение эффективности видеолапароскопии с биопсией лимфатических узлов при диагностике этиологии внутрибрюшной лимфаденопатии у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 97 пациентов с ВИЧ-инфекцией: мужчин – 71 (73,2%), женщин – 26 (26,8%). Возраст пациентов – от 20 до 52 лет, в среднем $33,9 \pm 7,9$ года. У всех пациентов ВИЧ-инфекция была в стадии 4Б, 4В. Показаниями к их госпитализации послужили симптомы острой абдоминальной хирургической патологии или необходимость уточнения в плановом порядке выявленных патологических изменений в брюшной полости. Проведено комплексное диагностическое обследование, включавшее: лучевые методы диагностики, лабораторные исследования крови и мочи, иммунного статуса, исследование мокроты, мочи, каловых масс и биопта-

тов лимфатических узлов на предмет обнаружения микобактерий туберкулеза методами люминесцентной микроскопии, полимеразную цепную реакцию, цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала.

Результаты. Клинические проявления внутрибрюшной лимфаденопатии характеризовались тяжестью в животе и абдоминальным болевым синдромом, интенсивность боли варьировала от незначительной до выраженной. Также больные отмечали лихорадку, слабость, тошноту, расстройства стула. У 74 (76,3%) пациентов преобладал симптом хронической абдоминальной боли различной степени выраженности на фоне умеренной интоксикации. Боли локализовались в глубине живота, в эпигастральной области, несколько влево и книзу от пупка или по ходу брыжейки тонкой кишки. Клиническая картина симулировала такие заболевания, как воспалительные заболевания кишечника, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические заболевания придатков матки. У 23 (23,7%) пациентов клиническая картина развивалась остро, с появления нарастающих болей в животе, чаще возникающих в эпигастральной области и затем распространяющихся по всему животу, симулируя острую хирургическую патологию, такую как перитонит, острый панкреатит, острый деструктивный аппендицит, что приводило к экстренному оперативному вмешательству. В 27 (27,8%) наблюдениях в брюшной полости пальпировались инфильтраты, состоящие из конгломератов увеличенных лимфатических узлов, расположенных в околопупочной и правой подвздошной области, у 39 (40,2%) определялся асцит. Туберкулез легких верифицирован у 57/97 (58,8%) больных. При УЗИ брюшной полости в 82/97 (84,5%) наблюдениях визуализировались увеличенные лимфатические узлы, расположенные в корне брыжейки тонкой кишки и парааортально, при КТ-исследовании с внутривенным и пероральным контрастированием в 94/97 (96,9%) случаях также определялись увеличенные лимфатические

узлы, расположенные преимущественно вдоль аорты, подвздошных сосудов и в корне брыжейки кишечника. Полученные данные позволили установить увеличение размеров и изменение структуры мезентериального и забрюшинного лимфатического аппарата. Для этиологической верификации поражения произведена видеолaparоскопия с биопсией лимфатических узлов. Брюшина над лимфатическими узлами рассекалась с помощью коагуляционного крючка и ножниц, биопсированные ткани извлекались с помощью зажима или диссектора. В результате осмотра и комплексного лабораторного исследования биоптатов установлено следующее.

У 55/97 (56,7%) пациентов подтвержден туберкулезный мезаденит. Гистологическое исследование лимфатических узлов выявляло субтотальное или тотальное казеозно-некротическое поражение с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией некротических масс, вплоть до абсцедирования, секвестрации некротических масс и формирования острых туберкулезных лимфоузелов.

У 13/97 (13,4%) пациентов диагностирован микобактериоз внутрибрюшных лимфатических узлов, при котором микроскопическая картина показала полное замещение ткани лимфатического узла мноморфными макрофагами. Гистобактериоскопия по Цилю – Нильсену выявила кислотоустойчивые микобактерии в огромном количестве, не поддающемуся подсчету, локализованные в цитоплазме макрофагов.

Лимфопролиферативное поражение лимфатического аппарата брюшной полости удалось подтвердить у 10/97 (10,3%) больных. Микроскопическая картина характеризовалась стертой фолликулярной картиной вплоть до полной его утраты, пролиферацией лимфобластных и лимфоцитоподобных клеток при неходжкинских лимфомах, с инвазией капсулы лимфатического узла и прилежащей жировой клетчатки.

Еще у 4/97 (4,1%) пациентов выявлены клетки аденокарциномы (метастазы железистого рака).

У 8/97 (8,3%) пациентов визуально установлена причина болевого синдрома. Перитонит на почве прикрытых перфораций туберкулезных язв тонкой кишки – у 2, флегмонозно-измененный червеобразный отросток – у 1, псевдомембранозный колит – у 3 пациентов.

У 7/97 (7,2%) пациентов гистологическая картина в биопсированной ткани не имела специфических для какой-либо патологии изменений.

Заключение. Клиническая картина поражения лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных ВИЧ-инфекцией неспецифична. Дифференциальная диагностика обязательно требует выполнения диагностической лапароскопии с биопсией и последующей лабораторной и патоморфологической верификацией.

*Решетников Михаил Николаевич
(Mikhail N. Reshetnikov)
E-mail: taxol@bk.ru*



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-67-68](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-67-68)

ОХВАТ ТЕСТИРОВАНИЕМ И ЧАСТОТА ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В ГРАЖДАНСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ И В УЧРЕЖДЕНИЯХ УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Тестов В. В.¹, Стерликов С. А.², Васильева И. А.¹, Тихонова Ю. В.³, Глебов К. А.¹, Панова А. Е.¹

¹Научно-исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, РФ

²Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, РФ

COVERAGE WITH TESTS AND FREQUENCY OF MULTIPLE/EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE CIVILIAN HEALTH SERVICES AND PENITENTIARY SYSTEM

Testov V. V.¹, Sterlikov S. A.², Vasilieva I. A.¹, Tikhonova Yu. V.³, Glebov K. A.¹, Panova A. E.¹

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

²Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Цель исследования: на генеральной совокупности изучить охват тестами на лекарственную чувствительность (ЛЧ) и установить долю туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью у больных различных регистрационных групп; проверить гипотезу о боль-

шей частоте туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в учреждениях уголовно-исполнительной системы (УИС).

Материалы и методы. Данные о выявлении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя у больных различных регистрационных групп за 2017 г. со-

браны в соответствии с письмом Минздрава России № 17-10/3300 от 08.05.2018 г. и письмом Управления медико-санитарного обеспечения ФСИН России № исх-22-35165 от 21.05.2018 г. Источником первичной информации для составления таблиц служил журнал 03-ТБ/у, ведение которого регламентировано приказом Минздрава России № 50 от 13.02.2004 г. В процессе сбора информации осуществлялся контроль качества путем сопоставления с ранее представленными отчетами и логическими условиями контроля. Охват тестами на ЛЧ микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда (как минимум к изониазиду и рифампицину) рассчитывали как процентное отношение числа тестированных лиц к числу лиц, имевших положительный результат культуральной диагностики на МБТ. Охват тестами на ЛЧ к ПТП резервного ряда [к любому фторхинолону (Fq) и одному из ПТП – амикацину (Am), канамицину (Km), капреомоцину (Cm)] рассчитывали как процентное отношение числа тестированных лиц к числу лиц с выявленной устойчивостью МБТ как минимум к рифампицину. Долю МЛУ-ТБ рассчитывали как процентное отношение числа случаев МЛУ МБТ к числу тестированных на ЛЧ МБТ к ПТП основного ряда, долю случаев с ШЛУ МБТ – как процентное отношение случаев с устойчивостью МБТ к изониазиду, рифампицину, Fq и одному из инъекционных препаратов: Am, Km, Cm. Рассчитывали 95%-ные доверительные интервалы (95%ДИ), определяли статистическую значимость различий (p).

Результаты. Охват случаев туберкулеза тестами на ЛЧ МБТ к ПТП основного ряда в медицинских организациях гражданского здравоохранения составил в целом для всех случаев лечения туберкулеза 97,6% [95%ДИ 97,5-98,5], а в пенитенциарном – 92,8% [95%ДИ 92,0-93,5] ($p < 0,01$). Несмотря на то что показатель охвата в учреждениях УИС России достаточно высок, имеется неравномерность по субъектам: в 6 регионах он составляет менее 50%. Охват тестами на ЛЧ МБТ к ПТП резервного ряда лиц с устойчивостью к рифампицину был ниже и составил 87,7% [95%ДИ 87,3-88,1] для медицинских организаций гражданского здравоохранения и 77,0% [95%ДИ 75,2-78,8] для учреждений УИС России ($p < 0,01$). В целом в Российской Федерации имеются возможности для обеспечения фенотипического тестирования на ЛЧ МБТ к ПТП как основного, так и резервного рядов всех пациентов, которым это показано (за исключением случаев роста единичных колоний МБТ). Для этого необходимы укрепление межведомственного взаимодействия, расширение аутсорсинга услуг, для ряда регионов – привлечение региональной бактериологической лаборатории гражданского здравоохранения на безвозмездной основе.

Частота туберкулеза с МЛУ МБТ в учреждениях гражданского здравоохранения и УИС составила соответственно: для впервые выявленных больных

28,3% [95%ДИ 27,8-28,8] и 29,6% [95%ДИ 27,2-32,1] ($p = 0,3$), для случаев рецидива – 48,1% [95%ДИ 46,8-49,4] и 43,2% [95%ДИ 39,4-47,0] ($p = 0,02$), для случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии 67,2% [95%ДИ 66,3-68,1] и 69,6% [95%ДИ 67,0-72,1] ($p = 0,08$), для случаев лечения после прерывания курса химиотерапии 56,8% [95%ДИ 55,0-58,6] и 52,8% [95%ДИ 47,7-57,8] ($p = 0,2$), для «прочих» случаев лечения 52,7% [95%ДИ 50,8-54,5] и 52,6% [95%ДИ 47,5-57,7] ($p = 0,9$). Таким образом, гипотеза о большей частоте туберкулеза с МЛУ МБТ в пенитенциарных учреждениях для однородных групп не подтверждается.

Частота туберкулеза с ШЛУ МБТ в учреждениях гражданского здравоохранения и УИС составила соответственно: для впервые выявленных больных – 9,9% [9,3-10,6] и 8,5 [5,7-11,6] ($p = 0,4$), для случаев рецидива – 13,5% [95%ДИ 12,2-14,8] и 9,2% [95%ДИ 5,9-13,2] ($p = 0,08$), для случаев лечения после неэффективного курса химиотерапии – 21,1% [95%ДИ 20,2-22,0] и 16,3% [95%ДИ 13,7-19,1], для случаев лечения после прерывания курса химиотерапии – 19,8% [95%ДИ 17,9-21,8] и 14,8% [95%ДИ 10,1-20,4] ($p = 0,1$), для «прочих» случаев лечения – 21,7% [95%ДИ 19,7-23,8] и 18,0% [95%ДИ 12,7-23,9] ($p = 0,3$). Таким образом, гипотеза о большей частоте туберкулеза с ШЛУ МБТ в пенитенциарных учреждениях для однородных групп не подтверждается. Вместе с тем в учреждениях УИС преобладает регистрация повторных случаев лечения. В данном исследовании доля впервые выявленных больных (обладающих наименьшим уровнем лекарственной резистентности) среди тестированных на ЛЧ МБТ к ПТП основного ряда составила в гражданском здравоохранении 55,9% [95%ДИ 55,4-56,5], а в УИС – 33,5% [95%ДИ 31,6-35,4] ($p < 0,01$). Аналогичным образом, среди пациентов с лекарственной устойчивостью как минимум к рифампицину доля тестированных на ЛЧ МБТ к ПТП резервного ряда впервые выявленных больных, обладающих наименьшим уровнем ШЛУ МБТ, в гражданском секторе составила 36,5% [95%ДИ 35,7-37,4], а в УИС – 20,9% [95%ДИ 18,4-23,6] ($p < 0,01$). Таким образом, впечатление о более высокой доле больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя в учреждениях УИС России обусловлено только более неблагоприятной структурой самих пациентов, а не наличием более высокого риска туберкулеза с лекарственной устойчивостью как такового.

Заключение. Частота туберкулеза с МЛУ и ШЛУ у пациентов гражданского и пенитенциарного здравоохранения в однородных группах совпадает. Более высокая частота туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя в учреждениях УИС обусловлена меньшей долей новых случаев лечения и большей долей повторно леченных пациентов.

Стерликов Сергей Александрович
(Sergey A. Sterlikov)
E-mail: sterlikov@list.ru



ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ *M. TUBERCULOSIS* В ЯМАЛО-НЕНЕЦКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ

Умпелева Т. В., Белоусова К. В., Голубева Л. А., Ботева Т. Ю., Еремеева Н. И., Вахрушева Д. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

GENETIC DIVERSITY OF *M. TUBERCULOSIS* IN YAMALO-NENETS AUTONOMOUS DISTRICT

Umpeleva T. V., Belousova K. V., Golubeva L. A., Boteva T. Yu., Eremeeva N. I., Vakhrusheva D. V.

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ekaterinburg, Russia

Цель исследования: анализ распространенности генетических линий *M. tuberculosis*, выделенных у больных туберкулезом Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), и генетических детерминант их лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. Проведено исследование 141 изолята, выделенного от впервые выявленных больных туберкулезом, находившихся на лечении в ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной противотуберкулезный диспансер» (г. Салехард) в 2018 г. Мутации, обуславливающие лекарственную устойчивость к пяти противотуберкулезным препаратам, и принадлежность к генетической линии определяли с использованием тест-системы «ТБ-ТЕСТ» (ИМБ-БИОЧИП, Москва). Изоляты, принадлежащие к группе (non-Beijing), дополнительно генотипированы с использованием набора «Сполигочип» (ИМБ-БИОЧИП, Москва).

Результаты. Мутации, обуславливающие множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), выявлены у 98 (69,5%) образцов. У 69 (70,4%) изолятов выявлены замены *rpoB* S531L и *katG* S315T1, ответственные за устойчивость к рифампицину и изониазиду соответственно. Комбинация мутаций, определяющих высокую степень устойчивости к изониазиду: *katG* S315T1 и *inhA*_T15 и замена *rpoB* S531L, выявлены у 17 (17,3%) изолятов. Для 40 (28,4%) образцов определены мутации в гене *gyrA* и для одного – в гене *gyrB* (устойчивость к фторхинолонам). Наиболее часто замены возникали в 94-м кодоне гена *gyrA* – 31 (77,5%) изолят, для 8 (20%) образцов определена замена *gyrA*AA90V. Для 16 (11,3%) изолятов определены замены в гене *rrs* – устойчивость к аминогликозидам и циклическим

пептидам, еще для 55 (39,0%) – в гене *eis* – устойчивость к аминогликозидам. Замены, ассоциированные с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), выявлены у 19 (13,5%) изолятов.

Генотипирование позволило установить доминирование изолятов Beijing 101 (71,6%), среди которых 39 (27,6%) принадлежали варианту Beijing B0/W148. Большинство изолятов Beijing – 81 (80,2%) – содержали мутации, ассоциированные с МЛУ, только 17 (16,8%) не содержали замен. Среди изолятов Beijing B0/W148 38 (95%) были МЛУ и 16 (40%) ШЛУ.

Сполиготикирование 43 изолятов группы non-Beijing позволило выделить 23 сполиготипа (SIT). Самый большой кластер H4(URAL)/SIT 262 объединял 11 (7,8%) изолятов, 10/11 (90,9%) были с МЛУ и 3/11 (27,3%) – с ШЛУ. По 2-3 изолята принадлежали кластерам H1/SIT47, T1/SIT243, T1/SIT53, T4_CEU1/SIT39. 17 изолятов имели уникальные сполигографы. Всего среди группы non-Beijing выделено 17/43 (39,5%) изолятов с МЛУ и 17/43 (39,5%), не содержащих мутаций лекарственной устойчивости.

Заключение. В данном исследовании впервые проведена молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M. tuberculosis*, выделенных на территории ЯНАО. Установлено доминирование изолятов Beijing, обладающих МЛУ. Также в регионе идет трансмиссия возбудителя туберкулеза с МЛУ, принадлежащего к кластеру H4(URAL)/SIT 262.

Умпелева Татьяна Валерьевна
(Tatyana V. Umpeleva)
E-mail: tumpeleva@ya.ru



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЦИСТИТА

Уртенев Р. Х., Тарасенко Л. Ю.

ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

PATHOGENETIC THERAPY OF TUBERCULOUS CYSTITIS

Urtenov R. Kh., Tarasenko L. Yu.

Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

Туберкулез мочевого пузыря – одно из самых грозных осложнений урогенитального туберкулеза, в ряде случаев плохо поддающееся специфической антибактериальной терапии и существенно снижающее качество жизни больного.

Цель: изучение эффективности м-холиноблокаторов в комплексной терапии туберкулезного цистита.

Материалы и методы. Проведен анализ 32 историй болезни пациентов (4 мужчины и 28 женщин), наблюдавшихся в урогенитальном отделении Краевого клинического противотуберкулезного диспансера (ККПТД) с 2016 по 2018 г., у которых туберкулез почек осложнился специфическим поражением мочевого пузыря. Возраст больных колебался от 32 до 70 лет. Комплекс обследования включал рентгенологические методы (экскреторную урографию, мультиспиральную компьютерную томографию почек, мочевых путей, цистографию), морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря, исследование мочи, слизи мочевого пузыря на микобактерии туберкулеза бактериологическими, бактериоскопическими, молекулярно-генетическими методами, туберкулинодиагностику, а также анализ дневников мочеиспускания.

Результаты. Выявлено, что от момента манифестации заболевания до установления диагноза проходило от нескольких месяцев до 6 лет. При поступлении в стационар все пациенты предъявляли жалобы на учащенное болезненное мочеиспускание, 6 (18,8%) человек отмечали макрогематурию, 11 (34,5%) – боли в поясничной области и гипертермию. Причем дизурия носила более интенсивный характер при деструктивных процессах в почках (кавернозный и поликавернозный туберкулез). У 1 (3,1%) больного выявлен туберкулез почечной паренхимы, у 12 (37,5%) больных – туберкулезный папиллит, у 19 (59,4%) – кавернозный туберкулез почек. В лечении туберкулезного цистита использовали весь современный спектр противотуберкулезных препаратов согласно клиническим рекомендациям. Через 3-4 нед. стихали воспалительные изменения в мочевом пузыре, что являлось показанием для назначения физио-, лазеротерапии, антифиброзирующих средств. Из пролеченных пациентов у 40,6% выявлялась неспецифическая

бактериурия, поэтому параллельно проводилась борьба с вторичной микрофлорой с учетом ее чувствительности к антибактериальным препаратам. По данным обследования емкость мочевого пузыря у 17 (53,1%) больных составила более 200 мл, у 13 (40,6%) – около 150-100 мл, у 2 (6,2%) – менее 50 мл. Причиной уменьшения резервуарной емкости мочевого пузыря при туберкулезе были не только склеротическая трансформация детрузора, но и повышение его тонуса. У 9 (28,1%) больных на фоне длительной контролируемой этиотропной и патогенетической терапии, хирургической санации верхних мочевых путей при отсутствии гистологических признаков активного туберкулезного воспаления развился синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), сопровождавший urgency, учащенным, в том числе ночным, мочеиспусканием. В лечении больных этой категории использовали м-холиноблокирующие препараты, расслабляющие гладкую мускулатуру детрузора за счет антихолинергического эффекта. М-холиноблокаторы назначали при истинной емкости мочевого пузыря не менее 100 мл. Мы наблюдали 8 пациентов женского пола, получающих в составе комплексной терапии м-холиноблокаторы. У одной пациентки имелись противопоказания для его назначения (глаукома). Эффективность лечения оценивали через 2 мес. по субъективной оценке больными, визуальной аналоговой шкале боли, а также дневников мочеиспускания пациентов. У большинства достигнута положительная динамика. Симптом учащенного мочеиспускания нивелирован у 6 (75%) больных и у 2 (25%) человек он остался, но был гораздо менее выражен. Боль и жжение в мочевом пузыре после лечения не отмечают 7 (87,5%) человек. Нормальный позыв на мочеиспускание отметили 5 человек, редкие императивные позывы сохранялись у 3 человек. Также под наблюдением за последние три года находилось 7 мужчин, имевших сочетанную патологию: доброкачественную гиперплазию простаты и туберкулезное поражение нижних мочевых путей. Длительная противотуберкулезная и патогенетическая терапия альфа-адреноблокаторами была малоэффективной – сохранялось urgency и учащенное мочеиспускание. Поэтому они получали дополнительное лечение м-холиноблокаторами,

позволившее практически полностью устранить у них симптомы опорожнения и накопления.

Заключение. Деструктивные распространенные формы урогенитального туберкулеза в 90% случаев осложняются туберкулезом мочевого пузыря. Клиническое излечение туберкулезного цистита на фоне стандартной полихимиотерапии достигается только у 65,6% больных. В 28,1% случаев форми-

руется ГАМП, приводящий к социальной дезадаптации больных. Использование м-холиноблокаторов показало достаточно высокую эффективность в комплексной терапии ГАМП как исхода туберкулезного цистита.

Уртенков Руслан Халитович
(*Ruslan Kh. Urtenov*)
E-mail: otbut@yandex.ru



[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2019-97-6-71-72](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-71-72)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕНИЯ АУДИТА СЛУЧАЕВ СМЕРТНОСТИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА 2017-2018 ГГ.

Яковлева Л. П., Кондратьева О. Д.

ГБУ Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр "Фтизиатрия"», г. Якутск, РФ

RESULTS OF AUDIT OF LETHAL CASES DUE TO TUBERCULOSIS IN SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA) FOR 2017-2018

Yakovleva L. P., Kondratieva O. D.

Scientific Practical Phthisiology Center, Yakutsk, Russia

Цель исследования: оценка результатов проведения ежемесячного аудита случаев смертности от туберкулеза за 2017-2018 гг. в Республике Саха (Якутия) – РС (Я).

Материалы и методы. В РС (Я) за 8 мес. 2017 г. умерло от туберкулеза 39 человек, т. е. на 9 больше, чем за аналогичный период 2016 г., показатель смертности повысился на 29,0% – с 3,1 до 4,0 на 100 тыс. населения. В связи с приказом МЗ РС (Я) создана постоянно действующая комиссия для ежемесячного аудита случаев смертности от туберкулеза в РС (Я) и принятия мер организационного плана. Материалами исследования послужили акты аудита случаев смерти от туберкулеза в РС (Я) за 8 мес. 2017 г. и далее – ежемесячных аудитов с сентября 2017 г. по декабрь 2018 г.

Результаты. В 7 из 61 зарегистрированного случая смертности от туберкулеза за 2017 г. на основании проверки медицинской документации, повторного гистологического исследования секционного материала окончательной причиной смерти было признано нетуберкулезное заболевание. Из 54 подтвержденных случаев смертности от туберкулеза в 4 (7,4%) случаях туберкулез выявлен посмертно; до одного года наблюдения в противотуберкулезном диспансере (ПТД) умерло 18 (33,3%), от рецидива туберкулеза – 3 (5,5%), от хронически текущего заболевания – 29 (53,7%) больных. Показатель смертности в РС (Я) в 2017 г. повысился на 14,3% – с 4,9 до 5,6 на 100 тыс. населения.

Патолого-анатомические/судебно-медицинские вскрытия проведены в 35 (64,8%) случаях. В 19 случаях вскрытие не выполняли в связи с ясностью

диагноза при длительном сроке диспансерного наблюдения по поводу туберкулеза (свыше 5 лет), полнотой клинического обследования перед смертью, наличием множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

В ходе аудита случаев смерти от туберкулеза в РС (Я) за 2017 г. выявлено 34 дефекта оказания медицинской помощи и ведения медицинской документации, в том числе:

- неудовлетворительная организация выявления туберкулеза в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) – 15 (44,1%);
- дефекты оказания медицинской помощи в медицинских организациях общей лечебной сети – 4 (11,8%);
- дефекты оказания медицинской помощи в противотуберкулезных медицинских организациях (отделениях) – 7 (20,6%);
- дефекты при проведении патолого-анатомического вскрытия – 7 (20,6%);
- несвоевременное предоставление информации о случае смерти от туберкулеза из медицинской организации в ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» – 1 (2,9%).

В 2018 г. в 3 из 50 зарегистрированных случаев смерти от туберкулеза окончательной причиной смерти признано нетуберкулезное заболевание. Из 47 подтвержденных случаев смерти от туберкулеза 4 (8,5%) выявлены посмертно; до одного года наблюдения в ПТД умерло 11 (23,4%) пациентов. Доля умерших от рецидива туберкулеза составила 4,3% (2 человека), от хронически теку-

щего туберкулеза – 63,8% (30 человек). Таким образом, в 2018 г. в республике отмечается снижение смертности от туберкулеза на 12,5% – с 5,6 до 4,9 на 100 тыс. населения, число сохраненных жизней составило 7. В структуре умерших от туберкулеза снизилась доля впервые выявленных пациентов при увеличении доли больных с хроническим течением туберкулеза легких. При этом доля посмертной диагностики туберкулеза (0,8%) и доля умерших на первом году наблюдения в ПТД (2,1%) среди впервые выявленных больных превышают индикативные показатели (не более 0,5 и 2,0% соответственно). В 2017 г. данные показатели составляли 0,7 и 3,5% соответственно. Это указывает на сохраняющиеся недостатки в организации выявления больных туберкулезом в медицинских организациях ПМСП.

Процент проведения патолого-анатомических/судебно-медицинских вскрытий увеличился до 70,2% (33 случая).

При проведении аудита случаев смерти от туберкулеза за 2018 г. выявлено 22 дефекта оказания медицинской помощи и ведения медицинской документации, в том числе:

- неудовлетворительная организация выявления туберкулеза в медицинских организациях ПМСП – 6 (27,3%);
- дефекты оказания медицинской помощи в медицинских организациях общей лечебной сети – 6 (27,3%);
- дефекты оказания медицинской помощи в противотуберкулезных медицинских организациях (отделениях) – 5 (22,7%);
- несвоевременное предоставление информации о случае смерти от туберкулеза из медицинских организаций в ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» – 5 (22,7%).

Таким образом, число дефектов оказания медицинской помощи и ведения медицинской документации, выявленных при аудите, снизилось на 35,3%, но остается высоким.

Во исполнение решений постоянно действующей Комиссии для проведения ежемесячного аудита случаев смертности от туберкулеза в РС (Я) в 2018 г. проведены следующие организационные мероприятия:

- на заседании региональной общественной организации «Ассоциация фтизиатров Республики Саха (Якутия)» рассмотрен вопрос «Смертность от туберкулеза в РС (Я) в 2017 г. Дефекты при регистрации смерти от туберкулеза» с принятием резолюции;

- разработана и утверждена приказом Управления Роспотребнадзора по РС (Я) и Минздрава РС (Я) Инструкция по выявлению туберкулеза среди населения в Республике Саха (Якутия);

- издан приказ Минздрава РС (Я) «О взаимодействии противотуберкулезной, патолого-анатомической и судебно-медицинской служб Республики Саха (Якутия) при установлении первоначальной причины смерти от туберкулеза»;

- подготовлено и подписано Соглашение между МУ МВД России «Якутское», ЯГО Службы судебных приставов России по РС (Я), ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"», ГКУ РС (Я) «Управление здравоохранения г. Якутска при МЗ РС (Я)», МКУ по управлению административными территориями ГО город Якутск на 2018-2022 гг. по совершенствованию организации профилактических обследований на туберкулез, постановке на диспансерный учет лиц, освобождающихся из учреждений УФСИН России по РС (Я), профилактике правонарушений в туберкулезных стационарах, исполнению решений судов о принудительной госпитализации больных туберкулезом с бактериовыделением, умышленно уклоняющихся от обследования на туберкулез и от лечения туберкулеза;

- организованы профилактические флюорографические обследования мигрантов и социально уязвимых групп населения в местах их временного пребывания в г. Якутске;

- начато формирование электронной флюорокартотеки социально уязвимых групп населения г. Якутска;

- специалистами ГБУ РС (Я) «НПЦ "Фтизиатрия"» составлены и направлены в адрес медицинских организаций ПМСП и республиканских медицинских организаций информационные письма: «О случаях посмертного и позднего выявления туберкулеза кишечника» и «О выявлении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом»;

- проведен обучающий семинар по клинической классификации туберкулеза и формулировке диагноза туберкулеза для врачей судебно-медицинских экспертов.

Закключение. Проведение ежемесячных аудитов случаев смерти от туберкулеза в РС (Я) позволило проанализировать структуру смертности, выявить основные дефекты оказания медицинской помощи больным туберкулезом и оперативно разработать организационные мероприятия в целях снижения смертности от туберкулеза.

*Яковлева Людмила Петровна
(Lyudmila P. Yakovleva)
E-mail: lpyak95@mail.ru*

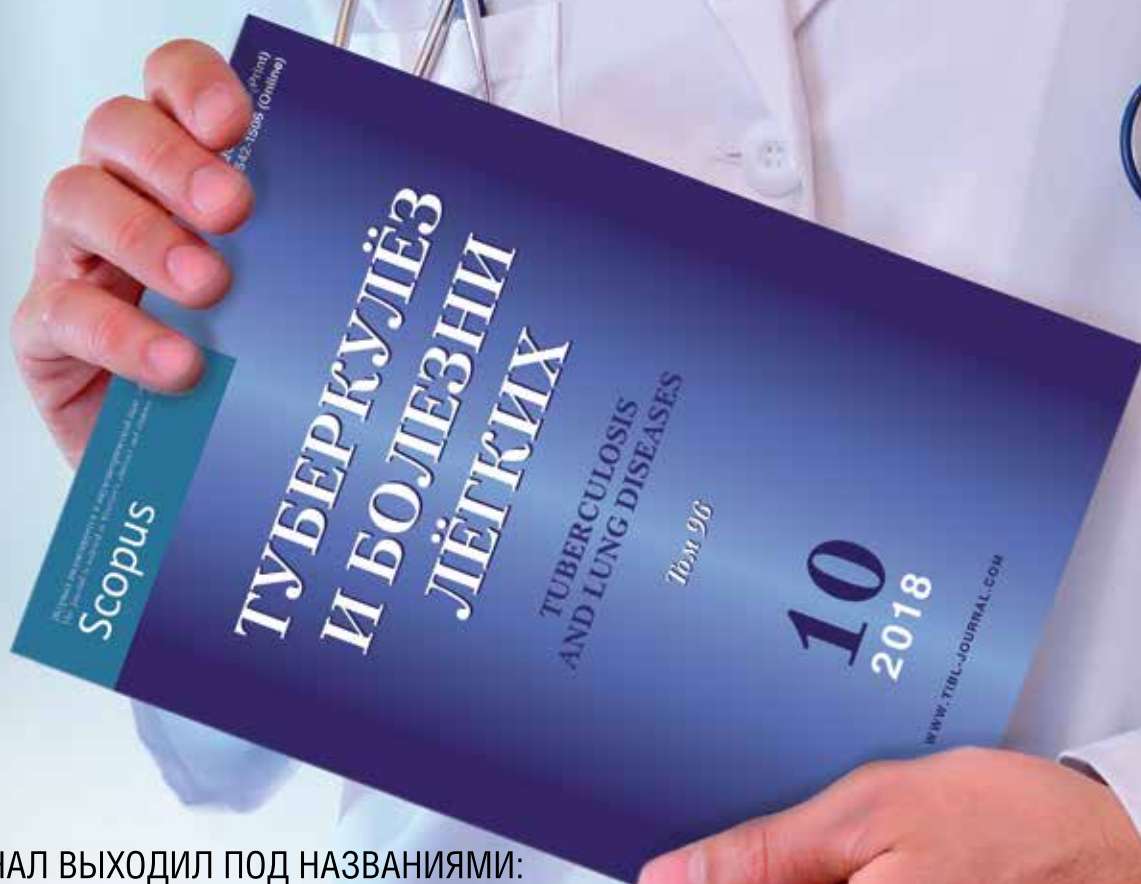
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

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

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.

Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)

Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

ISSN 2075-1230 (Print)
ISSN 2542-1506 (Online)

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.tibl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 97, № 6, 2019

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 10 июля 2019 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

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

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 97, no. 6, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: July 10, 2019

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.



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

Витамин В6 – предотвращает развитие изониазид-ассоциированной полиневропатии³

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

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

1. Рекомендации ВОЗ, 4 издание 2011

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

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

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №/ICP-006435/08



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

www.diaskintest.ru

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