

# ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

4

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

- Добин В. Л.  
Множественная (смешанная) туберкулезная инфекция 5

### Оригинальные статьи

- Тестов В. В., Стерликов С. А., Васильева И. А., Ерохин В. В., Кесаева Т. Ч.  
Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации 9
- Глотова Е. В., Чеботарева Т. В., Облогина Л. И., Абдуллаев Р. Ю.  
Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях 14
- Валиев Р. Ш., Валиев Н. Р., Иксанов И. Я., Филатова М. С.  
Эпидемическое значение туберкулем легких, результаты их хирургического и нехирургического лечения по данным Республики Татарстан 18
- Салина Т. Ю., Морозова Т. И.  
Молекулярно-генетические особенности лекарственной устойчивости к рифампицину и распространенность мутаций в гене *rpoB* на территории Саратовской области 22
- Фролова О. П., Щукина И. В., Новоселова О. А., Волик М. В., Стаханов В. А., Казенный А. Б.  
Состояние контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, межсекторальное и межведомственное взаимодействие при организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией 26
- Папков В. Г., Солдатов В. А., Папков А. В.  
Анализ корреляции между показателями функционального состояния эндокринных элементов гипоталамо-гипофизарной системы при остро прогрессирующем туберкулезе 32
- Мотанова Л. Н., Коваленко Г. Е., Попова Ю. В.  
Опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией 34
- Гуревич Г. Л., Астровко А. П., Скрягина Е. М., Климух Д. А., Калечиц О. М., Скрягин А. Е.  
Результаты внедрения принципов инфекционного контроля в практику работы противотуберкулезной службы Республики Беларусь 40
- 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 46
- Стогова Н. А., Печерских А. И., Руснак А. С.  
Кожная проба с диаскинестом в диагностике туберкулезно-го экссудативного плеврита 54
- Суханов Д. С., Артюшкова Е. Б., Дудка В. Т., Оковитый С. В.  
Эффективность ремаксола и адеметниона при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем 59

### Клиническое наблюдение

- Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Файзуллин Д. Р., Шергина Е. А., Сивокозов И. В.  
Клапанная бронхоблокация при лечении рецидивирующего спонтанного пневмоторакса у больного с парасептальной эмфиземой легких 64

### Информация

- Информационное письмо 71

### Памятные даты

- Алексеева Л. П.  
К 75-летию создания Государственного казенного учреждения здравоохранения города Москвы «Туберкулезная больница № 11 Департамента здравоохранения города Москвы» 72
- Ерохин В. В., Чуканова В. П.  
К 100-летию со дня открытия первой лечебницы для больных туберкулезом жителей Москвы (позже вошедшей в состав Государственного туберкулезного института, ныне ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН») 74

## CONTENTS

### Review

- Dobin V. L.  
Multiple (mixed) tuberculosis infection 5

### Original Articles

- Testov V. V., Sterlikov S. A., Vasilyeva I. A., Erokhin V. V., Kesaeva T. Ch.  
Results of chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis in the regions of the Russian Federation 9
- Glotova E. V., Chebotareva T. V., Oblogina L. I., Abdullaev R. Yu.  
Efficiency of combination treatment in outpatients with new-onset pulmonary tuberculosis 14
- Valiev R. Sh., Valiev N. R., Iksanov I. Ya., Filatova M. S.  
Epidemical importance of lung tuberculoma, the efficiency of their surgical and non-surgical treatment based on data from the Republic of Tatarstan 18
- Salina T. Yu., Morozova T. I.  
The molecular genetic features of rifampicin resistance and the prevalence of *rpoB* gene mutations in the Saratov region 22
- Frolova O. P., Shchukina I. V., Novoselova O. A., Volik M. V., Stakhanov V. A., Kazennyi A. B.  
The status of a contingent of patients with tuberculosis concurrent with HIV-infection in the Russian Federation, intersectoral and interdepartmental interaction in organizing antituberculosis care to HIV-infected patients 26
- Papkov V. G., Soldatov V. A., Papkov A. V.  
Analyzing the correlation between the indicators of the functional state of endocrine elements of the hypothalamic-pituitary system in acutely progressive tuberculosis 32
- Motanova L. N., Kovalenko G. E., Popova Yu. V.  
Experience in using diaskintest in an unfavorable epidemic situation area 34
- Gurevich G. L., Astrovko A. P., Skryagina E. M., Klimuk D. A., Kalechits O. M., Skryagin A. E.  
Results of introducing the principles of infection control into the practice of the Belarus republican tuberculosis service 40
- Litvinova N. V., Ivanushkina T. N., Slogotskaya L. V., Ivanova D. A., Borisov S. E.  
The safety and efficacy of rifapentine used to treat drug-susceptible pulmonary tuberculosis 46
- Stogova N. A., Pecherskikh A. I., Rusnak A. S.  
Skin test diaskintest for the diagnosis of tuberculous exudative pleuritis 54
- Sukhanov D. S., Artyushkova E. B., Dudka V. T., Okovityi S. V.  
Efficacy of remaxol and ademethionine in experimental liver damage caused by a combination of reserve-series antituberculosis drugs and alcohol 59

### Clinical Case

- Lovacheva O. V., Shumskaya I. Yu., Faizullin D. R., Shergina E. A., Sivokozov I. V.  
Valvular bronchial blocking in treatment of relapsing spontaneous pneumothorax in the patient with paraseptal pulmonary emphysema 64

### Information

- Information Letter 71

### Memorable Dates

- Alekseeva L. P.  
To the 75<sup>th</sup> anniversary of foundation of the State public healthcare institution of the city of Moscow «Tuberculosis hospital No. 11 of the Moscow City Health Department». 72
- Erokhin V. V., Chukanova V. P.  
To the 100<sup>th</sup> anniversary of the first clinic for the Moscow residents with tuberculosis (later on it was incorporated in the State Tuberculosis Institute, currently - the Federal State Budgetary Institution «The Central TB Research Institute of the RAMS») 74

# ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

## Компрессорные ингаляторы (небулайзеры)

могут создавать крупнодисперсные и мелкодисперсные аэрозоли водных, спиртовых, масляных растворов лекарственных средств при их минимальных потерях во время ингаляции, что позволяет использовать их для лечения туберкулеза, других заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей.

ДЕЛЬФИН



ЛЕЛЛА



Вай-Неб



БОРЕАЛ



ДокНеб



НЕБ-ЭЙД



**FLAEM** 

Произведено  
в Италии

Гарантия 5 лет

АЭРМИСТ



Супер-Эко



## Мобильная 4-местная ингаляционная установка НИКО

Имеет 5 степеней защиты пациентов  
от перекрестной инфекции.

Оборудована противопылевыми,  
бактерицидными фильтрами,  
УФ-лампами.

Не требует помещений  
с приточно-вытяжной вентиляцией  
и устройствами очистки воздуха.

Дополнительная комплектация  
нагревающими приставками PARI  
позволяет проводить тепловую  
ингаляционную терапию.



**ООО «ИНТЕР-ЭТОН»**

105005 г.Москва, ул. Бауманская 56/17, стр. 1

Тел./факс: (499) 261-7984, 261-8532. E-mail: pulmo@inter-eton.ru



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

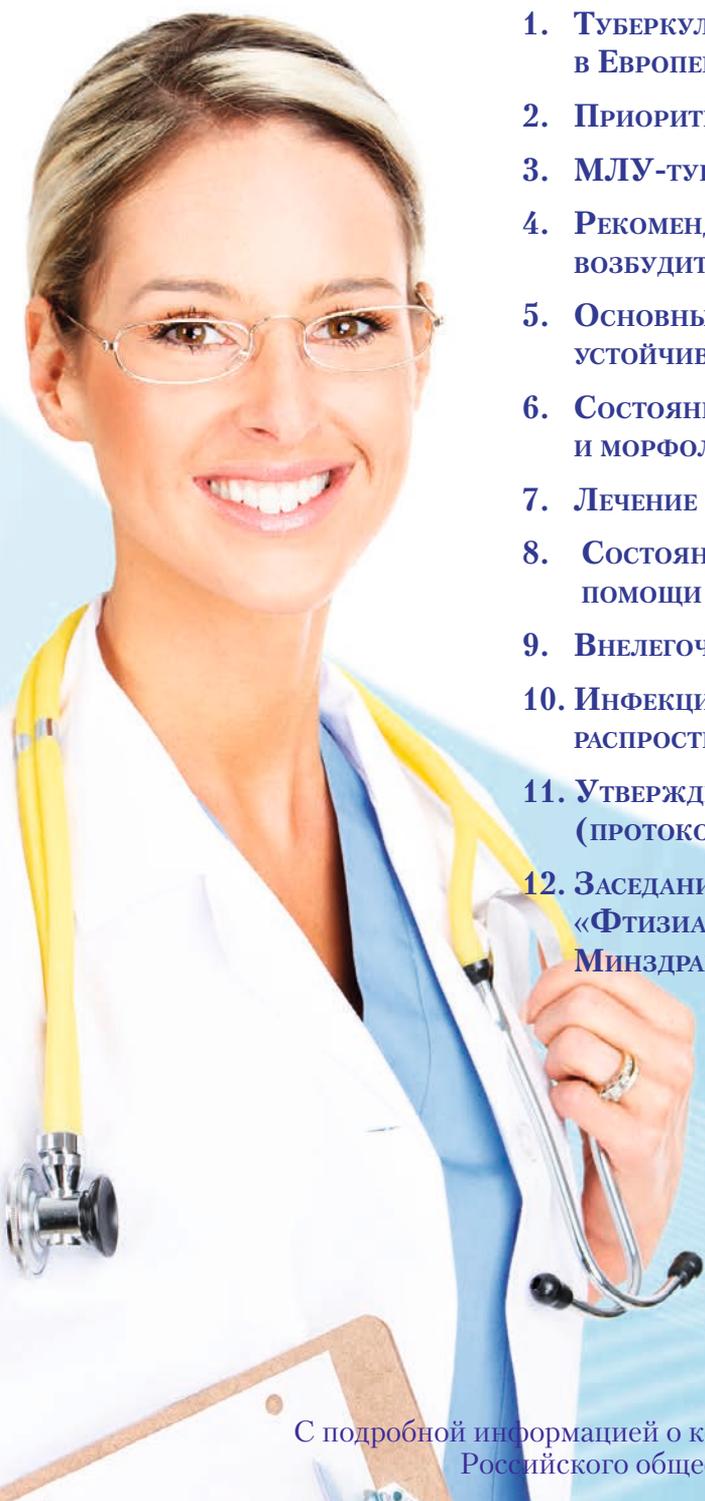
**«ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ  
ВОЗБУДИТЕЛЯ: СИТУАЦИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ»  
и Пленум Российского общества фтизиатров**

**29-30 мая 2014 г., Москва**

ГК «Измайлово», корпус «Альфа», конгресс-центр

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ:**

1. **ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОЗ – ТРУДНОСТИ И СЛЕДУЮЩИЕ ШАГИ.**
2. **ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РОССИИ.**
3. **МЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИИ.**
4. **РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ЛЕЧЕНИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА С МЛУ/ШЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ.**
5. **ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МБТ.**
6. **СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ МЛУ-ТБ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЛУ- ТУБЕРКУЛЕЗА.**
7. **ЛЕЧЕНИЕ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА В РФ.**
8. **СОСТОЯНИЕ И ОСНОВНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РФ.**
9. **ВНЕЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.**
10. **ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ, КАК ОДНА ИЗ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МЛУ ТУБЕРКУЛЕЗА.**
11. **УТВЕРЖДЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (ПРОТОКОЛОВ).**
12. **ЗАСЕДАНИЕ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ МЗ РФ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФТИЗИАТРИЯ» ПРИ ГЛАВНОМ ВНЕШТАТНОМ ФТИЗИАТРЕ Минздрава России.**



С подробной информацией о конференции можно ознакомиться на сайте  
Российского общества фтизиатров [www.roftb.ru](http://www.roftb.ru)

**Организаторы:** РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ,  
ФГБУ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» РАМН

**МНОЖЕСТВЕННАЯ (СМЕШАННАЯ) ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

В. Л. ДОБИН

**MULTIPLE (MIXED) TUBERCULOSIS INFECTION**

V. L. DOBIN

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова»

Концепция существования множественных (смешанных) туберкулезных инфекций получает все большее признание.

Впервые они были описаны Е. Mankiewicz и М. Liivak еще в 1975 г. [8]. В работе авторы использовали фаготипирование для анализа неоднородности среди индивидуальных колоний, полученных из культур, изолированных от 233 эскимосов, и пришли к заключению, что 14,1% протестированных пациентов были одновременно инфицированы более чем одним штаммом микобактерий туберкулеза (МБТ).

Во все большем числе статей описывается обнаружение множественных популяций МБТ в одном и том же образце мокроты или в образцах мокроты и других клинических образцах одновременно [2, 5-7, 9, 10, 13-16, 19, 21].

Довольно долго предполагалось, что больные туберкулезом инфицировались только одним штаммом МБТ, и подразумевалось, что инфекция способствовала иммунитету к дополнительным инфекциям МБТ. Таким образом, долгое время считалось, что обострение болезни после лечения вызывалось в результате эндогенных реактиваций тем же штаммом, что вызвал и первую инфекцию. Однако в последующем были описаны случаи реинфекции вторым (другим) штаммом. Точная оценка вклада эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции в развитие туберкулеза до недавнего времени была невозможна, поскольку она зависит от нашей способности точно различать штаммы МБТ, которая до недавнего времени была недостаточной.

Развитие международного стандартизованного метода ДНК-фингерпринтинга способствовало генотипической классификации штаммов МБТ с высоким уровнем чувствительности и специфичности. В конечном итоге в последние годы молекулярно-генетические методы высветили обширное генетическое разнообразие среди клинических изолятов МБТ, превратив точную классификацию разных причинных штаммов в сложную науку. Проанализировано много хромосомальных полиморфизмов, включая штаммоспецифические IS6110 инсерционные и другие полиморфизмы,

хромосомальных делеций, для идентификации возможных корреляций между гено- и фенотипом [1, 3, 4, 11, 12, 14, 22].

С использованием этой методологии ранние молекулярно-эпидемиологические исследования показали наличие единственного штамма в большинстве культур, собранных от больных туберкулезом, и, таким образом, как бы подтвердили прежнее предположение о том, что болезнь вызывается одним штаммом.

В противоположность этому в результате некоторых более поздних исследований показано, что пациенты могут быть инфицированы более чем одним штаммом в течение одного и того же эпизода болезни (множественная инфекция) или в течение последующих эпизодов (реинфекция), поэтому сейчас необходимы исследования каждого эпизода болезни с точки зрения возможности появления новых штаммов.

Развитие молекулярных генетических методов – ДНК-фингерпринтинга, сполиготипирования и типирования варибельности tandemных повторов (включая MIRU VNTR) – значительно способствовало изучению смешанных инфекций.

Среди этих инструментов RFLP стандартный метод сравнения изолятов МБТ. Сполиготипирование и VNTR – полезная альтернатива для анализа генотипического родства изолятов МБТ, особенно когда RFLP неприменим или его результаты трудны для толкования. Вначале использовали только RFLP, позднее сполиготипирование и VNTR. Сейчас последовательность применения этих методов варьирует в зависимости от уже известных генетических особенностей изучавшихся МБТ и целей исследований.

В высокоэпидемичных областях по туберкулезу для всех маркеров существуют дискриминаторные ограничения [14, 21].

Под смешанными туберкулезными инфекциями понимают одновременную инфекцию двумя штаммами и более у больных с легочным или с легочно-внелегочным туберкулезом. В противоположность этому бактериальные субпопуляции определяются как изоляты от больного (первоначально инфицированного одним штаммом)

с незначительными генетическими отличиями (микроэволюты) вследствие эволюционных событий.

Представляется, что субпопуляции МБТ являются следствием постепенных эволюционных изменений изолятов МБТ, которые случаются после инфекции, вследствие адаптации в организме нового хозяина. Обычно у больных туберкулезом с наличием субпопуляций МБТ имело место или запоздалое выявление, или длительное лечение (вплоть до 72 мес.) [4, 9, 21].

Два изолята от одного и того же больного считаются клональными вариантами, когда они делаются на высокоподобные генотипы (отличия в одном или двух MIRU VNTR-локусах, при том что изоляты разделялись на идентичные или высокоподобные RFLP-типы с различием лишь в одной полосе в виде дополнения, отсутствия или смещения ее) и неродственными (разными штаммами), когда их MIRU VNTR-типы отличались в трех локусах и более и их RFLP-типы были заметно отличающимися (различия более 3-6 полос).

По мнению одного из наиболее авторитетных исследователей проблемы множественных МБТ-инфекций С. Shamputa [14], анализ изолятов из единственного образца мокроты может недооценивать их частоту. Шанс обнаружения смешанной инфекции ограничивается соотношением в изолятах штаммов между собой и совпадением выбора исследователем правильных колоний. По его расчетам, когда соотношение в смеси 1 : 1, для идентификации обоих штаммов необходимо проанализировать лишь 5 колоний с 95%-ным доверительным интервалом. Однако если соотношение в смеси 1 : 10, с такой же достоверностью уже следовало бы проанализировать для определения 29 колоний. Соотношение смешанных инфекций может быть менее сбалансированным в клинических образцах. Особенности штаммы могут преобладать над другими штаммами в соотношении 1 : 100, 1 : 1 000 и даже меньше. Поэтому исследование нескольких изолятов (чем больше, тем лучше) может дать более точную оценку реальной пропорции смешанных (множественных) инфекций [14].

Известна одновременная инфекция 4 штаммами [14]. При обнаружении множественных туберкулезных инфекций обязательно должна быть исключена возможность лабораторной ошибки вследствие загрязнения образца в результате возможной кросс-контаминации [18].

В нескольких работах [2, 6, 7, 10, 14, 19] по смешанным туберкулезным инфекциям наряду с генотипическими одновременно проводили и фенотипические исследования с определением лекарственной чувствительности МБТ и МИК для каждого из выделенных штаммов или клонов. Преобладающие штаммы и первичные изоляты

всегда имели конкордартную лекарственную чувствительность и МИК-результаты.

По данным С. Shamputa [14], пропорция в 10% устойчивых бактерий (1 из 10 клонов) у некоторых больных с поликлональным туберкулезом может на самом деле составлять такую маленькую пропорцию остальной бактериальной популяции, что ее не определить с помощью рутинного теста на лекарственную чувствительность.

Уже сообщалось, что генотипические варианты МБТ были причиной независимых (несовпадающих) данных о лекарственной чувствительности МБТ. Поскольку разные субпопуляции МБТ при множественной инфекции могут иметь разные профили лекарственной чувствительности, понятно, что неудача или недооценка их разнообразия будет приводить к использованию ненадлежащей комбинации антибактериальных препаратов для лечения туберкулеза.

А. van Rie et al. [18] сообщали, что у больных со смешанными инфекциями лечение антибактериальными препаратами II ряда может приводить к появлению лекарственно-чувствительных штаммов.

Если смешанные инфекции в местах с высокой распространенностью туберкулеза обыкновенны, то может быть так, что лекарственно-устойчивые не определяются и вызывают обострение лишь после соответствующего успешного лечения. В соответствии с сегодняшним пониманием такой случай, по-видимому, следовало бы считать экзогенной инфекцией, потому что репрезентативных сочетанных исследований по смешанным инфекциям в течение первого эпизода болезни и наличию обострений после лечения у тех же больных пока не предпринималось.

Инфекции множественными штаммами могут серьезно запутывать трактовку результатов бактериограмм на чувствительность к антибактериальным препаратам и выявление эпидемических цепочек. Наличие двух независимых штаммов в одном и том же эпизоде туберкулезного случая позволяет предполагать: 1) одновременную коинфекцию, 2) суперинфекцию или 3) реактивацию старой инфекции, совпадающей со свежей инфекцией (вследствие утраты защиты от предшествовавшей инфекции у иммуноскомпроментированных больных или иммунного поражения, связанного с новой инфекцией). Однако понимание воздействия смешанных инфекций на фенотипические свойства первичных изолятов остаются малоизвестными в основном потому, что все еще недостаточно систематических исследований по неоднородности популяций МБТ от одного пациента.

Число исследований по клональной сложности туберкулезной инфекции увеличилось в последнее время. При этом если ранние из них сообщали о редких случаях или анализировали этот феномен только для специфических фенотипов,

последующие (основанные на популяционном подходе) проводились с целью определения пропорциональности клонально сложных случаев туберкулеза в эпидемиологическом контексте высокой заболеваемости туберкулезом и/или в местах, где возможность суперэкспозиции наиболее возможна. Так, R. M. Warren et al. [21] при проведении исследования в Кейптауне 192 больных туберкулезом легких установили, что 19% из них были инфицированы одновременно *Beijing* и *non-Beijing* штаммами МБТ, а среди *Beijing*-инфицированных 57% были заражены МБТ и *non-Beijing* линии. Они установили, что множественные инфекции чаще выявляли в случаях повторного лечения (23%) сравнительно с впервые выявленными больными (17%). R. Stavrum et al. [16] исследовали разнообразие генотипов МБТ в Южной Африке и выявили 10 различных линий, среди которых самыми частыми были ST53 (11,1%) и ST1 (10,3%), при этом было установлено, что примерно 54% ST53 изолятов являлись смешанными субпопуляциями МБТ. Больные из мест с высокой заболеваемостью чаще имели более одного штамма в одном и том же образце, и смешанные инфекции служили причинами осложнений при лечении туберкулеза.

В последнее время началось изучение множественных инфекций в регионах с умеренной заболеваемостью туберкулезом. Y. Navarro et al. [9] в Испании среди 774 больных с легочным и легочно-внелегочным туберкулезом обнаружили 9 случаев смешанных инфекций независимыми штаммами (причем все – двухштабмовые). На основании клинических и эпидемиологических данных 5 из 9 случаев были отнесены к коинфекции/суперинфекции. 12 больных показали наличие двух клональных вариантов, у 2 из которых были обнаружены 4 и 5 клонов. В случаях коинфицированных двумя независимыми штаммами и с разделенной инфекцией штамм, поражающий внелегочный очаг, имел большую заразность на *in vitro*- и *in vivo*-моделях. Y. Navarro et al. показали, что множественные инфекции нередки, особенно в случаях с одновременным поражением в нескольких органах.

Множественные инфекции могут тормозить защитный иммунитет от первоначальной инфекции [14].

Как видно из приведенных данных, клональная сложность все больше и больше признается отличительной особенностью туберкулезной инфекции, поэтому с эпидемиологической точки зрения для обеспечения оценки динамики недавней трансмиссии в эпидемиологических молекулярных программах весьма важно идентифицировать случаи, коинфицированные более чем одним штаммом или клональным вариантом. Также следует предположить и возможность участия в клонально сложных инфекциях штаммов с фенотипическими различиями (в вирулентности, заразности и лекарственной чувствительности), которые могут

иметь влияние на диагностику, клиническую картину и терапию.

Вслед за признанием проблемы множественных туберкулезных инфекций на повестку дня встают следующие вопросы: составляют ли больные, страдающие от смешанных инфекций, гиперчувствительную человеческую популяцию, что касается их иммунологического и/или генетического фона? Как множественные инфекции тормозят эффективный защитный иммунитет от первоначальной инфекции? Каким должен быть в будущем подход к созданию противотуберкулезных вакцин? Как организовать ТБ-контроль?

На них предстоит получить ответы в будущем.

В заключение следует отметить, что проблема смешанных инфекций требует систематического изучения, текущие наблюдения заслуживают более репрезентативных исследований, чтобы определить теоретические и практические рамки этой проблемы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Aga R. S. et al. Microevolution of the direct repeat locus of *Mycobacterium tuberculosis* in a strain prevalent in San Francisco // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1558-1560.
2. Andrade M. K. et al. Phenotypic and genotypic variant of MDR-*Mycobacterium tuberculosis* multiple isolates in the same tuberculosis episode, Rio de Janeiro, Brazil // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42. – P. 433-437.
3. de Boer J. et al. Analysis of rate of change of IS6110 RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* based on serial patient isolates // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 180. – P. 1238-1244.
4. de Boer J. et al. Genetic heterogeneity in *Mycobacterium tuberculosis* isolates reflected IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns as low-intensity bands // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 4478 - 4484.
5. Garcia de Viedma D. et al. Complex clonal features in an *Mycobacterium tuberculosis* infection in a two-year-old child // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2006. – Vol. 25. – P. 457-459.
6. Garcia de Viedma D. et al. Polyclonal and compartmentalized infection by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with both respiratory and extrapulmonary involvement // J. Infect. Dis. – 2003.
7. Huang H. Y. et al. Mixed infection with Beijing and non-Beijing strains and drug resistance pattern of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – P. 4474-4480.
8. Mankiewicz E. et al. Phage types of *Mycobacterium tuberculosis* in cultures isolated from Eskimo patients // Am. Rev. Respir. Dis. – 1975. – Vol. 111. – P. 307-312.
9. Navarro Y. et al. Systematic survey of clonal complexity in tuberculosis at a populational level and detailed characterization of the isolates involved // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 12. – P. 4131-4137.
10. Niemann S. et al. Double infection with a resistant and a multidrug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 6. – P. 548-551.
11. Niemann S. et al. Stability of IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns of *Mycobacterium tuberculosis* strains

in actual chains of transmission // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2563-2567.

12. Niemann S. et al. Stability of *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 restriction fragment length polymorphism patterns and spoligotypes determined by analyzing serial isolates from patients with drug-resistant tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37. – P. 409-412.

13. Richardson M. et al. Multiple *Mycobacterium tuberculosis* strains in early cultures from patients in a high-incidence community setting // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 2750-2754.

14. Shamputa C. et al. Genotypic and phenotypic heterogeneity among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pulmonary tuberculosis patients // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 5528-5536.

15. Shamputa C. et al. Mixed infection and clonal representativeness of a single sputum sample in tuberculosis patients from a penitentiary hospital in Georgia // Respir. Res. – 2006. – Vol. 7. – P. 99.

16. Stavrum R. et al. High diversity of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in South Africa and preponderance of mixed infections among ST53 isolates // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 1848-1856.

17. van Duin J. M. et al. Investigation of cross contamination in a *Mycobacterium tuberculosis* laboratory using IS6110 DNA fingerprinting // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1998. – Vol. 2. – P. 425-429.

18. van Rie A. et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1174-1179.

19. van Rie A. et al. Reinfection and mixed infection cause changing *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance patterns // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 636-642.

20. Verver S. Proportion of tuberculosis transmission that takes place in households in a high-incidence area // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 212-214.

21. Warren R. M. et al. Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 610-614.

22. Yeh R. W. et al. Stability of *Mycobacterium tuberculosis* DNA genotypes // J. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 177. – P. 1107-1111.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Добин Виталий Лазаревич**

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный  
медицинский университет»,

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.  
390046, г. Рязань, Голенченское ш., д. 15.

Тел.: 8 (4912) 92-01-51.

E-mail: kafedra@rokptd.ryazan.ru

Поступила 15.04.2013

**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ***<sup>1</sup>В. В. ТЕСТОВ, <sup>2</sup>С. А. СТЕРЛИКОВ, <sup>1</sup>И. А. ВАСИЛЬЕВА, <sup>1</sup>В. В. ЕРОХИН, <sup>3</sup>Т. Ч. КЕСАЕВА***RESULTS OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION***<sup>1</sup>V. V. TESTOV, <sup>2</sup>S. A. STERLIKOV, <sup>1</sup>I. A. VASILYEVA, <sup>1</sup>V. V. EROKHIN, <sup>3</sup>T. CH. KESAEVA*<sup>1</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,<sup>3</sup>Министерство здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

---

Проанализированы результаты лечения 5 396 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, получавших лечение в регионах Российской Федерации в рамках международного проекта, поддерживаемого 4-м раундом Глобального фонда и основанного на рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения принципах программного ведения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Общая эффективность химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составила 49,6%, а эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составила 59,5%. Основным неблагоприятным исходом химиотерапии являлся исход «прерывание курса химиотерапии», составивший 21,8%. Эффективность химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации соответствует эффективности лечения больных в мире и европейских странах.

*Ключевые слова:* химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость возбудителя.

The paper analyzes the results of treatment in 5,396 patients with multidrug-resistant tuberculosis who were treated in the regions of the Russian Federation under the Global Fund Round 4 project based on the recommended World Health Organization principles in the software management of drug-resistant tuberculosis. In the patients with multidrug-resistant tuberculosis, the total efficiency of chemotherapy was 49.6% and the efficiency of treatment in new multidrug-resistant tuberculosis cases was 59.5%. The main poor outcome of chemotherapy was its discontinuation that was 21.8%. The efficiency of chemotherapy in patients with multidrug resistant tuberculosis in the regions of the Russian Federation corresponds to that of treatment in the countries of the world and Europe.

*Key words:* chemotherapy, multidrug resistant tuberculosis.

---

При возрастающем значении проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ), ежегодном увеличении числа этих больных [1, 3] эффективность химиотерапии у больных МЛУ ТБ, проводимой в регионах РФ, изучена недостаточно. Это связано с ограничениями национальной системы мониторинга туберкулеза, которая не предусматривает регистрации исходов лечения больных МЛУ ТБ.

В отдельных публикациях по химиотерапии МЛУ ТБ в регионах РФ приведен показатель эффективности лечения от 58,5 до 66,0% [2, 5].

Согласно данным, представленным в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по туберкулезу за 2013 г. [4, 5], эффективность химиотерапии у больных МЛУ ТБ, зарегистрированных для лечения в 2010 г., в 107 странах мира составила 48%, при этом 28% больных были потеряны для наблюдения ввиду прерывания лечения и прочих причин.

В 2007-2010 гг. 26 субъектов РФ приняли участие в проекте по лечению больных МЛУ ТБ, проводимого в рамках инициативы Комитета зеленого света (КЗС) при финансовой поддержке проекта по борьбе с туберкулезом 4-го раунда Глобального фонда в РФ. Лечение больных было организовано в соответствии с техническими и клиническими протоколами региональных проектов, основанных на международных рекомендациях по программному ведению МЛУ ТБ и одобренных экспертами КЗС [2, 6]. Одним из основных условий участия в проекте было внедрение в практику рекомендованной ВОЗ системы мониторинга результатов лечения больных МЛУ ТБ.

Цель проведения исследования – оценить результаты химиотерапии у больных МЛУ ТБ, проживающих в регионах Российской Федерации, участвовавших в проекте 4-го раунда Глобального фонда.

## Материалы и методы

Использован когортный метод анализа результатов лечения больных МЛУ ТБ. Проанализированы отчеты по регистрации больных МЛУ ТБ и по результатам лечения больных МЛУ ТБ, составленные через 24, 30 и 36 мес. после регистрации последнего больного в когорте. Для уточнения окончательных данных по результатам химиотерапии у больных, включенных в когорты 2007, 2008 и 2009 г. в более поздние сроки, запрашивали дополнительные сведения о больных, которые в отчете, полученном через 36 мес. лечения, были указаны как продолжающие лечение.

Изучены результаты лечения 5 396 больных МЛУ ТБ, начавших лечение в гражданском секторе здравоохранения 26 регионов – участников инициативы КЗС в 2007-2010 гг. Отчеты о результатах лечения когорты 2007 г. получены из 2 субъектов, когорты 2008 г. – из 17 субъектов, когорты 2009 г. – из 23 субъектов, когорты 2010 г. – из 26 субъектов Федерации. У всех зарегистрированных больных бактериовыделение и МЛУ возбудителя были подтверждены результатами посевов диагностического материала и тестов на лекарственную чувствительность, проведенными на плотных и жидких питательных средах.

В соответствии с международными рекомендациями при регистрации для лечения пациенты в зависимости от истории предшествующего заболевания и лечения были разделены на следующие группы: впервые выявленный больной – случай лечения пациента, который ранее не принимал противотуберкулезные препараты (ПТП) в виде курса лечения туберкулеза или принимал их менее 1 мес.; рецидив туберкулеза – случай лечения пациента, у которого предыдущий курс лечения был завершен эффективно, а затем был зарегистрирован повторный эпизод туберкулеза;

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

Число больных в годовых когортах, число и доля пациентов каждой группы больных представлены в табл. 1.

Среди случаев лечения больных МЛУ ТБ 34,1% составляли впервые выявленные больные, больные с рецидивом туберкулеза – 16,3%, больные ПКХТ – 4,1%, после НКХТ I – 15,6%, после НКХТ II – 10,8%, больные внелегочным туберкулезом – 0,3%, пациенты из группы «прочие» – 18,9%.

Результаты курса химиотерапии были оценены в соответствии со следующими определениями: эффективный курс химиотерапии (ЭКХТ) – сумма исходов «излечен» (больные, лечившиеся не менее 18 мес. и имевшие не менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения при наличии удовлетворительной клинико-рентгенологической динамики) и «лечение завершено» (больной, лечившийся не менее 18 мес., но имевший менее 5 отрицательных результатов посева, взятых с интервалом в 30 дней в течение последних 12 мес. лечения, поскольку необходимое число исследований не выполнено, но имелась удов-

Таблица 1

**Годовые когорты больных МЛУ ТБ, зарегистрированных для лечения в гражданском секторе здравоохранения в рамках проекта 4-го раунда Глобального фонда в Российской Федерации**

Когорта	Число больных	Группы больных						
		Впервые выявленный ТБ, абс. (%) [ДИ]	Рецидивы туберкулеза, абс. (%) [ДИ]	ПКХТ, абс. (%) [ДИ]	НКХТ I, абс. (%) [ДИ]	НКХТ II, абс. (%) [ДИ]	Внелегочный ТБ, абс. (%) [ДИ]	Прочие, абс. (%) [ДИ]
2007 г.	190	71 (37,4%) [30,5-44,3]	48 (25,3%) [19,1-31,5]	9 (4,7%) [1,7-7,8]	8 (4,2%) [1,3-7,1]	10 (5,3%) [2,1-8,5]	1 (0,5%) [-0,5...-1,6]	43 (22,6%) [16,6-28,6]
2008 г.	1 074	388 (36,1%) [33,3-39,0]	199 (18,5%) [16,2-20,9]	36 (3,4%) [2,3-4,4]	132 (12,3%) [10,3-14,3]	103 (9,6%) [7,8-11,4]	6 (0,6%) [0,1-1,0]	210 (19,6%) [17,2-21,9]
2009 г.	2 664	929 (34,9%) [33,1-36,7]	403 (15,1%) [13,8-16,5]	117 (4,4%) [3,6-5,2]	434 (16,3%) [14,9-17,7]	323 (12,1%) [10,9-13,4]	5 (0,2%) [0,0-0,4]	453 (17,0%) [15,6-18,4]
2010 г.	1 468	453 (30,9%) [28,5-33,2]	228 (15,5%) [13,7-17,4]	58 (4,0%) [3,0-5,0]	266 (18,1%) [16,2-20,1]	149 (10,1%) [8,6-11,7]	2 (0,1%) [-0,1...-0,3]	312 (21,3%) [19,2-23,4]
Итого	5 396	1 841 (34,1%) [32,9-35,4]	878 (16,3%) [15,3-17,3]	220 (4,1%) [3,6-4,6]	840 (15,6%) [14,6-16,5]	585 (10,8%) [10,0-11,7]	14 (0,3%) [0,1-0,4]	1 018 (18,9%) [17,8-19,9]

летворительная клинико-рентгенологическая динамика); неэффективный курс химиотерапии (НКХТ) – отсутствие эффекта от проводимой химиотерапии, когда сохранялись положительные результаты бактериологического исследования не менее чем в 2 из 5 исследований, проведенных за последние 12 мес. лечения. К этой же группе относились больные, у которых лечение было прекращено из-за непереносимости ПТП; умер – больной умер в ходе курса химиотерапии от любых причин; ПКХТ – больной самовольно не принимал ПТП 2 мес. и более; выбыл – больной выбыл из-под наблюдения; не оценен – на момент сбора информации курс лечения не был завершен.

Использовали стандартные статистические методы обработки информации: рассчитывали экстенсивные показатели, 95%-ные доверительные интервалы [ДИ], достоверность различий ( $p$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты химиотерапии у больных МЛУ ТБ представлены в табл. 2. Из больных, пролеченных в рамках проекта, ЭКХТ был зарегистрирован у 2 679 (49,6%) [излечены 2 342 (43,4%) и лечение завершено у 337 (6,3%)]. Эффективность химиотерапии в когорте больных 2007 г. составила 47,4%, в когорте 2008 г. – 54,0%, когорте 2009 г. – 49,4%, когорте 2010 г. – 47,2%. Основным исходом, снижающим эффективность химиотерапии, являлся исход ПКХТ, отмеченный в 21,8% случаев. За исключением малочисленной когорты 2007 г., где этот исход достиг 26,8%, в 2008-2010 гг. доля больных, прервавших курс лечения, увеличилась с 19,5 до 24,1% ( $p = 0,005$ ). Умерло от всех причин 11,0% больных, без существенных различий этой доли среди больных, включенных в разные когор-

ты. НКХТ составил 14,5%, также без существенных изменений в годовых когортах больных. Среди больных когорты 2010 г. 16 (0,3%) человек продолжали лечение на момент подготовки отчетов.

При анализе результатов химиотерапии среди регистрационных групп больных выявлены следующие статистически значимые различия (табл. 3). Доля больных с ЭКХТ у впервые выявленных больных МЛУ ТБ составила 59,5% за счет меньшей летальности, составившей 8,1% [различия с группами случаев лечения внелегочного туберкулеза и НКХТ I были статистически малозначимыми ( $p > 0,1$ ), различия с остальными группами значимыми ( $p < 0,05$ )] и меньшей долей исходов НКХТ, составившей 8,5% (различия со всеми группами были значимыми ( $p < 0,05$ )).

Доля исходов ЭКХТ у больных с рецидивом туберкулеза и НКХТ I, впрочем как и доля остальных исходов лечения, различалась несущественно ( $p > 0,05$ ) и составила 53,3 и 53,1% соответственно.

У пациентов группы НКХТ II доля исхода ЭКХТ составила 40,0% за счет существенной летальности (15,7%) и исхода НКХТ (19,8%).

У прочих случаев лечения доля исхода ЭКХТ составила 34,9% при высокой летальности (14,5%), ПКХТ (25,6%) и максимальной доле больных, у которых был зарегистрирован НКХТ (21,7%).

Через 24 мес. после начала химиотерапии в разных годовых когортах от 6,3 до 8,1% больных продолжали лечение, через 30 мес. доля составляла от 1,8 до 3,6%, а через 36 мес. – от 0,7 до 1,1%. В когортах 2007, 2008 и 2009 г. исход химиотерапии у всех зарегистрированных больных был получен только через 40 мес. после начала лечения последнего больного в когорте. При этом у 82,0% больных, получавших химиотерапию свыше 24 мес., был зарегистрирован ЭКХТ.

Таблица 2

**Исходы химиотерапии больных МЛУ ТБ, зарегистрированных для лечения в гражданском секторе здравоохранения в рамках проекта 4-го раунда Глобального фонда в Российской Федерации в годовых когортах**

Когорта	Излечен, абс. (%) [ДИ]	Лечение завершено, абс. (%) [ДИ]	Умерло, абс. (%) [ДИ]	Неэффективный курс химиотерапии, абс. (%) [ДИ]	Прерывание курса химиотерапии, абс. (%) [ДИ]	Выбыло, абс. (%) [ДИ]	Продолжают лечение, абс. (%) [ДИ]	Итого, абс. (%) [ДИ]
2007 г.	80 (42,1%) [35,0-49,2]	10 (5,3%) [2,1-8,5]	20 (10,5%) [6,1-14,9]	24 (12,6%) [7,9-17,4]	51 (26,8%) [20,5-33,2]	5 (2,6%) [0,3-4,9]	0 (0,0%)	190 (3,4%)
2008 г.	514 (47,9%) [44,9-50,9]	65 (6,1%) [4,6-7,5]	113 (10,5%) [8,7-12,4]	152 (14,2%) [12,1-16,2]	209 (19,5%) [17,1-21,8]	21 (2,0%) [1,1-2,8]	0 (0,0%)	1 074 (19,3%)
2009 г.	1 132 (42,5%) [40,6-44,4]	185 (6,9%) [6,0-7,9]	310 (11,6%) [10,4-12,9]	392 (14,7%) [13,4-16,1]	562 (21,1%) [19,6-22,7]	83 (3,1%) [2,5-3,8]	0 (0,0%)	2 664 (47,9%)
2010 г.	616 (42,0%) [39,4-44,5]	77 (5,2%) [4,1-6,4]	148 (10,1%) [8,5-11,6]	216 (14,7%) [12,9-16,5]	354 (24,1%) [21,9-26,3]	41 (2,8%) [2,0-3,6]	16 (1,1%) [0,6-1,6]	1 468 (29,4%)
Итого	2 342 (43,4%) [42,1-44,7]	337 (6,2%) [5,6-6,9]	591 (11,0%) [10,1-11,8]	784 (14,5%) [13,6-15,5]	1 176 (21,8%) [20,7-22,9]	150 (2,8%) [2,3-3,2]	16 (0,3%) [0,2-0,4]	5 396 (100,0%)

**Исходы химиотерапии больных МЛУ ТБ, зарегистрированных для лечения в гражданском секторе здравоохранения в рамках проекта 4-го раунда Глобального фонда в Российской Федерации в зависимости от регистрационной группы**

Когорта	Излечен, абс. (%) [ДИ]	Лечение завершено, абс. (%) [ДИ]	Умерло, абс. (%) [ДИ]	Неэффективный курс химиотерапии, абс. (%) [ДИ]	Прерывание курса химиотерапии, абс. (%) [ДИ]	Выбыло, абс. (%) [ДИ]	Продолжают лечение, абс. (%) [ДИ]	Итого, абс. (%)
Впервые выявленные больные	948 (51,5%) [49,2-53,8]	148 (8,0%) [6,8-9,3]	150 (8,1%) [6,9-9,4]	156 (8,5%) [7,2-9,8]	378 (20,5%) [18,7-22,4]	57 (3,1%) [2,3-3,9]	4 (0,2%) [0,0-0,4]	1 841 (34,1%)
Рецидивы туберкулеза	397 (45,2%) [53,3-59,9]	71 (8,1%) [6,3-9,9]	91 (10,4%) [8,4-12,4]	126 (14,4%) [12,0-16,7]	168 (19,1%) [16,5-21,7]	24 (2,7%) [1,7-3,8]	1 (0,1%) [-0,1-0,3]	878 (16,3%)
ПКХТ	56 (25,5%) [19,7-31,2]	13 (5,9%) [2,8-9,0]	31 (14,1%) [9,5-18,7]	37 (16,8%) [11,9-21,8]	78 (35,5%) [29,1-41,8]	5 (2,3%) [0,3-4,3]	0 (0,0%)	220 (4,1%)
НКХТ I	401 (47,7%) [44,4-51,1]	45 (5,4%) [3,8-6,9]	79 (9,4%) [7,4-11,4]	128 (15,2%) [12,8-17,7]	167 (19,9%) [17,2-22,6]	20 (2,4%) [1,4-3,4]	0 (0,0%)	840 (15,6%)
НКХТ II	212 (36,2%) [32,3-40,1]	22 (3,8%) [2,2-5,3]	92 (15,7%) [12,8-18,7]	116 (19,8%) [16,6-23,1]	120 (20,5%) [17,2-23,8]	13 (2,2%) [1,0-3,4]	10 (1,7%) [0,7-2,8]	585 (10,8%)
Внелегочный ТБ	3 (21,4%) [-2,1-45,0]	7 (50,0%) [21,3-78,7]	0	0	4 (28,6%) [2,7-54,5]	0	0	14 (0,3%)
Прочие	325 (31,9%) [29,1-34,8]	31 (3,0%) [2,0-4,1]	148 (14,5%) [12,4-16,7]	221 (21,7%) [19,2-24,2]	261 (25,6%) [23,0-28,3]	31 (3,0%) [2,0-4,1]	1 (0,1%) [-0,1-0,3]	1 018 (18,9%)
Итого	2 342 (43,4%) [42,1-44,7]	337 (6,2%) [5,6-6,9]	591 (11,0%) [10,1-11,8]	784 (14,5%) [13,6-15,5]	1 176 (21,8%) [20,7-22,9]	150 (2,8%) [2,3-3,2]	16 (0,3%) [0,2-0,4]	5 396 (100,0%)

### Обсуждение

Данные, характеризующие эффективность химиотерапии МЛУ ТБ в мире, предоставляются в неполном и выборочном виде, часто с использованием усредненных значений [4, 5]. При этом увеличение числа стран, проектов и размеров когорт больных МЛУ ТБ, включаемых в анализ, приводит к снижению общей эффективности лечения. Так, в 2008 г. из 14 стран, представивших данные по результатам лечения МЛУ ТБ в ВОЗ, в 3 проектах эффективность химиотерапии была ниже 50%, а еще в 5 – не превышала 55%. После значительного увеличения количества проектов и числа больных МЛУ ТБ, проходивших лечение в рамках этих проектов, эффективность химиотерапии в мировой когорте 2010 г. снизилась до 48%. Общая эффективность химиотерапии у больных МЛУ ТБ, достигнутая в регионах Российской Федерации, участвовавших в проекте 4-го раунда Глобального фонда (49,6%), оказалась сопоставимой с результатами лечения в других проектах, проводимых КЗС в различных странах мира. За исключением недостаточно репрезентативной когорты 2007 г., эффективность лечения в годовых когортах в Российской Федерации в целом соответствовала таковой в мировой когорте.

В анализируемых российских когортах МЛУ ТБ доля пациентов, досрочно прекративших лечение, составила 24,6%. Эту группу составили больные, прервавшие химиотерапию, – 21,8% и выбыв-

шие пациенты – 2,8%. Доля выбывших из-под наблюдения в российских региональных проектах превышала соответствующую долю пациентов в мировой когорте (в целом не превышает 20%). Это показывает, что хотя проблема привлечения больных МЛУ ТБ к лечению и досрочного его прекращения в ходе длительного лечения остается неразрешенной для всего мира, для нашей страны она приобретает особую остроту [7].

Ввиду особенностей мониторинга лечения МЛУ ТБ, рекомендованного ВОЗ, предлагающего оценивать химиотерапию только через 24 мес. после завершения формирования когорты, в мировых когортах МЛУ ТБ сохраняются значительные группы больных с неоцененными результатами лечения (около 7% в 2010 г.). Изучение окончательных результатов химиотерапии у этих больных на примере российских когорт МЛУ ТБ показало, что при продолжении мониторинга лечения в сроки до 40 мес. после завершения формирования когорты можно определить исход химиотерапии более чем у 80% таких больных как эффективный. Следовательно, общая эффективность химиотерапии МЛУ ТБ может быть выше более чем на 5%, чем это представляется в отчетах ВОЗ.

Летальность зарегистрированных для лечения больных МЛУ ТБ в России была стабильно ниже, чем в мировых когортах того же года, а в когортах 2009 и 2010 г. стала ниже (11,6% в 2009 г. и 10,1% в 2010 г.), чем в целом в европейском регионе ВОЗ (около 17%).

Исход НКХТ в российских когортах определялся чаще (в целом 14,5%), чем в мировых когортах (около 7%). В российской когорте 2010 г. этот показатель достиг 14,7%, в то время как в европейском регионе ВОЗ составил 11%. Помимо других причин (например, большей распространенности широкой лекарственной устойчивости возбудителя), это может свидетельствовать о наличии дефектов организации контролируемого лечения.

Сопоставление результатов химиотерапии у больных МЛУ ТБ в Российской Федерации и в мире показывает, что российские регионы – участники международного проекта демонстрируют результативность лечения, сопоставимую с мировой. При этом, как и во всем мире, основными неблагоприятными факторами, снижающими общую эффективность химиотерапии, являются низкая приверженность больных к лечению и отсутствие эффективных механизмов, обеспечивающих удержание больных на лечении во время длительного курса химиотерапии.

### Выводы

1. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в регионах Российской Федерации составила 49,6%.

2. Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в Российской Федерации соответствует эффективности химиотерапии МЛУ ТБ как в мире в целом, так и в европейском регионе ВОЗ.

3. Основная причина снижения эффективности курсов химиотерапии у пациентов с МЛУ ТБ – ПКХТ, зарегистрированная у 21,8% больных.

4. До 8,1% больных МЛУ ТБ нуждаются в продолжении курса химиотерапии свыше 24 мес., при этом более 80% из них впоследствии оцениваются как эффективно леченные.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Эргешов А. Э., Самойлова А. Г. и др. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. – 2012. – № 4. – С. 3-8.
2. Инструкции по оформлению заявки в Комитет зеленого света по обеспечению противотуберкулезными препаратами второго ряда//WHO/НТМ/ТВ/2006.369.
3. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2013. – 280 с.
4. Global TB Report 2011// WHO/НТМ/ТВ/2011.16.
5. Global TB Report 2013// WHO/НТМ/ТВ/2013.11.
6. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis// WHO/НТМ/ТВ/2006.361
7. Keshavjee S., Gelmanova I. Y., Farmer P. E. et al. Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9647. – P. 1403-1409.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Тестов Вадим Витальевич**

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,  
ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии,  
статистики туберкулеза и информационных технологий.  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.  
E-mail: testov.vadim@mail.ru

Поступила 15.01.2014

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

<sup>2</sup>Е. В. ГЛОТОВА, <sup>1</sup>Т. В. ЧЕБОТАРЕВА, <sup>1</sup>Л. И. ОБЛОГИНА, <sup>3</sup>Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ

### EFFICIENCY OF COMBINATION TREATMENT IN OUTPATIENTS WITH NEW-ONSET PULMONARY TUBERCULOSIS

<sup>2</sup>E. V. GLOTOVA, <sup>1</sup>T. V. CHEBOTAREVA, <sup>1</sup>L. I. OBLOGINA, <sup>3</sup>R. YU. ABDULLAEV

<sup>1</sup>Ивановская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России,

<sup>2</sup>Областной противотуберкулезный диспансер им. М. Б. Стоюнина, г. Иваново,

<sup>3</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Проанализированы результаты клинико-рентгенологического и лабораторного обследования 126 больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, преимущественно малой распространенности. Изучена сравнительная эффективность лечения больных в амбулаторных и стационарных условиях. Определены показания для лечения больных в амбулаторных условиях для региона с низким уровнем заболеваемости, а также для лечения на дому.

*Ключевые слова:* туберкулез, амбулаторное лечение, эффективность лечения.

The results of clinical, radiological, and laboratory examinations were analyzed in 126 patients with new-onset pulmonary tuberculosis of small extent were analyzed. The comparative efficiency of treatment in out- and inpatient settings was investigated. Indications for outpatient treatment in a low-incidence region and for in-home treatment were defined.

*Key words:* tuberculosis, outpatient treatment, efficiency of treatment.

В последнее время в комплексной терапии туберкулеза важное место занимает выбор организационной формы лечения: при сформированном десятилетиями предпочтении к стационарному лечению даются рекомендации по проведению лечения в амбулаторных условиях и дневном стационаре. Целесообразность амбулаторного обследования и лечения больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания представляется особенно явной с точки зрения рационального распределения финансовых потоков, опасности внутрибольничного распространения возбудителя туберкулеза и дополнительного инфицирования госпитализированных больных [1].

В 2007 г. доля негоспитализированных впервые выявленных больных туберкулезом по Российской Федерации составила 15,3% [5], в 2010 г. – 14,6% [4]. Однако в результате ряда исследований, проведенных на протяжении последних лет, определено, что в стационарном лечении нуждаются в среднем 25% выявленных больных, в связи с чем амбулаторную терапию все чаще рассматривают как приоритетную организационную форму лечения туберкулеза легких [1].

Исследования, проведенные Р. Ш. Валиевым [2] в 2008 г. с использованием экспериментально-психологических методик, показали, что 27,1% больных активным туберкулезом органов дыхания стре-

мились обследоваться и лечиться в таком режиме, который сохранял бы возможность продолжать работу. При организации лечения важно учитывать желание пациента, но вместе с тем целесообразно убедить его в необходимости придерживаться определенной формы лечения, которую рекомендуется определять с учетом тяжести течения заболевания, эпидемической опасности больного, материально-бытовых условий, психологических особенностей, степени социальной адаптации [1, 2].

Также целесообразно учитывать показатели территориальной заболеваемости в регионе проживания пациента. Ивановская область относится к числу 13 регионов Российской Федерации с наименьшими показателями заболеваемости (менее 50,0 на 100 тыс. населения) [4]. Вместе с тем полный курс химиотерапии в амбулаторных условиях в последнее десятилетие получали только 3-8% впервые выявленных больных активным туберкулезом, что ниже общероссийских показателей в 3-4 раза.

Таким образом, в проблеме организации лечения больных впервые выявленным туберкулезом и выборе места лечения имеется ряд нерешенных вопросов. В связи с этим целью работы является изучение эффективности комплексного лечения больных впервые выявленных активным туберкулезом органов дыхания в амбулаторных условиях.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе ОБУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер им. М. Б. Стоюнина» (ОПТД) г. Иваново в 2000-2010 гг.

Проанализированы материалы годовых статистических отчетов (форма 33) ОПТД за указанный период; проведены наблюдения и детальный ретроспективный анализ медицинской документации 126 больных. В результате проведенной работы были сформированы 2 группы наблюдаемых:

*I группа* (основная – 72 пациента) включала всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, которые получали противотуберкулезную терапию в амбулаторных условиях ОПТД;

*II группу* (сравнения – 54 пациента) составили впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания, получавшие лечение в стационаре на протяжении не менее 3 мес.

Всем наблюдаемым провели клинический минимум обследования и необходимые для верификации диагноза туберкулеза органов дыхания дополнительные методы обследования. Оценивали клинические проявления заболевания и проведенные лечебно-диагностические мероприятия.

С каждым впервые выявленным пациентом проводили разъяснительную беседу о необходимости госпитализации. Объясняли пути передачи туберкулезной инфекции, степень эпидемической опасности заболевания, особенно для совместно проживающих с больным детей и других родственников, необходимость врачебного наблюдения во время лечения. Большое внимание уделяли работе в очагах туберкулезной инфекции. Важным являлось незамедлительное решение вопроса об изоляции больного, а также об обязательном разобщении контакта с детьми.

Лечение больных основной группы проводили в условиях поликлиники ОПТД. Ежедневно пациент приходил в процедурный кабинет и принимал в присутствии медицинской сестры назначенные врачом препараты в полном объеме.

Если пациент не мог посещать процедурный кабинет поликлиники и отказывался от госпитализации, ему организовывали лечение на дому. Таких больных оказалось 12: 9 пациентов, злоупотребляющих алкоголем и злостно уклоняющихся от лечения и в стационаре, и в поликлинике; 3 пациента, заинтересованных в излечении, но нуждающихся в постоянном уходе со стороны родственников в связи с сопутствующей патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, ревматоидный артрит, олигофрения). Кроме того, в период лечения в поликлинике у 15 больных возникали сопутствующие заболевания: у 4 – гипертоническая болезнь с гипертоническим кризом, у 11 – острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей, что затрудняло посещение диспан-

сера. Этим больным во избежание перерыва в лечении также назначали лечение на дому до выздоровления по сопутствующей патологии.

При организации лечения на дому участковый фтизиатр и медицинская сестра ежедневно, кроме выходных, посещали больного на специально выделенном автотранспорте, что позволяло не нарушать графика их работы в поликлинике. При посещении больного осматривал врач, после чего пациент принимал препараты в присутствии медицинских работников.

Среди наблюдаемых обеих групп преобладали мужчины [46 (63,9%) – в I группе; 37 (68,5%) – во II] в возрасте от 18 до 49 лет [соответственно 39 (54,2%) и 29 (53,7%)].

По социальному составу среди пациентов обеих групп преобладали рабочие и служащие [44 (61,1%) и 30 (55,6%) соответственно]. В группе больных, получавших лечение амбулаторно, было 2 (2,8%) частных предпринимателя и 4 (5,6%) студента. Существенное место среди наблюдаемых составили безработные: в основной группе – 16 (22,2%) пациентов, в группе сравнения – 15 (27,8%). Пенсионеров больше оказалось во II группе [1 (1,4%) – в I и 5 (9,3%) – во II]. Инвалидов было 5 (6,9%) в I и 4 (7,3%) – во II группе.

## Результаты и обсуждение

Анализ клинических форм туберкулеза показал, что у больных основной группы достоверно чаще выявляли очаговый туберкулез [35 (48,6%) и 14 (25,9%) в I и II группах соответственно],  $p < 0,05$ . Что же касается инфильтративного туберкулеза, то он чаще был диагностирован у больных группы сравнения – у 36 (66,7%), в то время как в основной группе он наблюдался значительно реже – у 34 (47,2%) больных,  $p < 0,05$ . С диссеминированным туберкулезом легких было по одному пациенту в обеих группах. Туберкулезный плеврит был выявлен у 2 больных в каждой группе (2,8 и 3,6%).

При анализе клинических проявлений заболевания оказалось, что у 42 (58,3%) больных I и 47 (87,0%) II группы отмечался респираторный синдром. Жалобы на плохое самочувствие предъявляли 39 (54,2%) пациентов основной и 30 (55,6%) – группы сравнения. У больных, проходивших курс лечения в амбулаторных условиях, жалобы носили более благоприятный характер (большинство из них не имели жалоб или отмечали только малопродуктивный кашель), тогда как у больных, проходивших лечение в стационаре, жалобы были более разнообразны (с преимущественным сочетанием грудного и интоксикационного синдромов). Одышку отмечали 17 (23,6%) пациентов основной и 17 (31,5%) – группы сравнения. Длительная субфебрильная температура была у 7 (9,7%) пациентов I группы и значительно чаще [у 10 (18,5%)] – II группы.

При аускультации легких существенных отклонений в обеих группах наблюдаемых не отмечали, однако влажные хрипы несколько чаще прослушивали у больных группы сравнения [у 15 (20,8%) – I группы и 18 (33,3%) – II], преимущественно у лиц с инфильтративным туберкулезом.

Рентгенологическое обследование показало, что у преимущественного числа наблюдаемых [64 (88,9%) пациентов I и 44 (81,5%) – II группы] отмечалось одностороннее поражение легких. У 56 (77,8%) больных I и у 44 (81,5%) пациентов II группы туберкулезный процесс ограничивался 1-2 сегментами. Полости распада при инфильтративном туберкулезе легких были выявлены у 14 (19,4%) больных основной и 14 (25,9%) – группы сравнения. У всех наблюдаемых размеры деструкции не превышали 2 см.

Бактериовыделение с помощью метода микроскопии обнаружили у 7 (9,7%) пациентов I группы, несколько чаще [у 8 (14,8%)] – группы сравнения. Культуральным методом бактериовыделение выявили у 16 (22,2%) пациентов I группы и вдвое чаще – во II [у 13 (42,1%)]. У 19 (26,4%) пациентов основной и у 17 (31,5%) группы сравнения бактериовыделение было скудным; у 4 (5,6%) больных I и у 4 (7,4%) II группы – умеренным. Пациентов с обильным бактериовыделением не было.

В связи с преимущественно скудным бактериовыделением у большинства пациентов лекарственную чувствительность удалось определить только у 13 (25,5%) из них. Чувствительность микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам была сохранена у 5 больных, а у 8 имелась лекарственная устойчивость возбудителя: у 3 – к изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость), у 2 – к изониазиду и стрептомицину, у 2 – к стрептомицину и рифампицину, у одного – только к стрептомицину. Широкий спектр лекарственной устойчивости не выявлен ни у одного наблюдаемого.

В клиническом анализе крови у преимущественного числа пациентов существенных отклонений не отмечали, но у отдельных лиц имелись: умеренный лейкоцитоз – у 12 (16,7%) пациентов I группы и у 10 (10,6%) II, сдвиг нейтрофилов влево – у 3 (4,2%) и 4 (7,4%) больных соответственно, лимфоцитопения – у 5 (6,9%) и 4 (7,4%), увеличение СОЭ – у 28 (38,9%) и 30 (55,6%) больных. Вместе с тем сильных нарушений в клиническом анализе крови у больных не обнаружено.

У большинства пациентов обеих групп реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной [64 (88,9%) – I и 43 (79,6%) – II], значительно реже – гиперергической – по 6 больных в каждой группе (8,3 и 11,1%).

Анализ причин отказа от госпитализации у пациентов основной группы позволил выделить основные из них: заинтересованность в продолжении работы [30 пациентов (41,7%)]; нежелание на-

ходиться в стационаре противотуберкулезного диспансера из-за риска повторного заражения [14 (19,4%)]; необходимость ухода за малолетними детьми [10 женщин (13,9%)]; социальная дезадаптация больных, некритичное отношение к своему заболеванию [9 пациентов (12,5%)]; учеба в высших учебных заведениях [5 студентов (6,9%)]; необходимость в постоянном уходе за больным со стороны близких родственников в связи с наличием сопутствующих заболеваний [3 пациента (4,2%)].

Лечение больных туберкулезом как в амбулаторных условиях, так и в стационаре было комплексным. Содержание лечения определялось стандартами, утвержденными приказом Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». В пределах стандартов проводили индивидуализацию лечебной тактики с учетом особенностей динамики заболевания, лекарственной чувствительности возбудителя, фармакокинетики применяемых препаратов и их взаимодействия, переносимости препаратов и наличия фоновых и сопутствующих заболеваний. Такой принцип позволял сочетать стандарт лечения болезни и индивидуальную тактику лечения больного.

Первый (I) режим химиотерапии, который предусматривал лечение больных с распространенными формами туберкулеза или бактериовыделением, назначали 14 (19,4%) пациентам I группы и 10 (18,5%) – II, третий (III) – лицам с малыми ограниченными формами туберкулеза без бактериовыделения [соответственно у 58 (80,6%) и у 44 (81,5%)]. Интенсивная фаза химиотерапии продолжалась не менее 2 мес. За этот период больной принимал 60 доз комбинации из 4 основных препаратов.

Пропуски в приеме препаратов от одной недели до месяца были выявлены у 9 (12,5%) пациентов основной и 11 (20,4%) – группы сравнения. Длительность фазы интенсивной терапии, соответственно, увеличивалась в таких случаях до приема 60 доз. У 7 (9,7%) пациентов основной и 12 (22,2%) больных группы сравнения длительность интенсивной фазы лечения составила 90 доз ввиду замедленной клинико-рентгенологической динамики. У 6 (8,3%) пациентов I и у 5 (9,3%) больных II группы интенсивная фаза составила 120 доз в связи с сохраняющимся бактериовыделением и вялой рентгенологической динамикой.

На фазе продолжения лечения назначали 2 основных препарата – изониазид и рифампицин – в течение 4 мес. ежедневно или в интермиттирующем режиме (3 раза в неделю). При выявлении лекарственной устойчивости проводили необходимую коррекцию.

Жалобы на неудовлетворительную переносимость противотуберкулезных препаратов предъявляли 3 (4,2%) пациента I группы и 1 (1,9%) – II. Однако после кратковременной отмены препаратов и подбора дезинтоксикационных и антигистаминных средств жалобы купировались у всех больных.

## Выводы

Проведено сравнительное изучение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, получавших лечение амбулаторно (I группа) и в стационаре (II группа).

При оценке эффективности лечения принимали во внимание: исчезновение клинических и лабораторных признаков туберкулезного воспаления; стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное микроскопическим и культуральным исследованиями; инволюцию рентгенологических проявлений туберкулеза; восстановление функциональных возможностей и трудоспособности.

При сопоставлении результатов лечения 126 впервые выявленных больных с ограниченными формами туберкулеза органов дыхания, из которых 72 получали лечение в амбулаторных условиях, а 54 – в стационаре, у всех лечение завершено с эффектом.

Однако в ходе дальнейшего диспансерного наблюдения выявили по 2 случая рецидива туберкулезного процесса из III группы диспансерного учета в обеих группах.

При сопоставлении вышеизложенных данных разработаны показания для контролируемого амбулаторного лечения больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания для территории с низким уровнем заболеваемости туберкулезом:

- ограниченные формы туберкулеза органов дыхания без бактериовыделения и деструкции;
- удовлетворительное самочувствие больного, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, отягощающих течение туберкулеза и нарушающих общее состояние больного;
- удовлетворительные материально-бытовые условия, разобщенный контакт с детьми;
- удовлетворительная переносимость противотуберкулезной химиотерапии;
- заинтересованность в добросовестном лечении и выздоровлении.

Лечение на дому показано при решении ряда организационных вопросов: наличие персонала (патронажная или участковая медицинская сестра), сопоставление графика работы на участке с возможностью обслуживания больного на дому, наличие автотранспорта при большом числе пациентов.

Группы пациентов для лечения на дому:

- недисциплинированные больные, самовольно покинувшие стационар и пренебрегающие амбулаторным лечением;
- пациенты, страдающие не угрожающей жизни сопутствующей патологией, но нуждающиеся в постоянном уходе со стороны родственников.

Также лечение на дому может назначаться на непродолжительное время лицам, находящимся на амбулаторном режиме, при появлении недомогания, препятствующего явке в поликлинику (острое респираторное заболевание, гипертоническая болезнь).

1. У 126 обследованных больных, 72 из которых получали лечение амбулаторно и 54 – в стационаре, туберкулез органов дыхания был выявлен своевременно, о чем свидетельствовали малая выраженность бронхолегочных симптомов и интоксикации, ограниченность поражения легочной ткани, отсутствие бактериовыделения более чем у половины наблюдаемых, выявление полостей распада диаметром не более 2 см лишь у ¼ пациентов.

2. По результатам лечения впервые выявленных больных с ограниченными формами туберкулеза, получавших лечение амбулаторно и в условиях стационара, оказалось, что у всех наблюдаемых оно было завершено с эффектом.

3. Анализ анамнеза, клинико-рентгенологических, бактериологических и эпидемиологических данных позволил разработать показания для амбулаторного лечения лиц с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в регионе с низким уровнем заболеваемости, а также определить группы пациентов, которым было показано лечение на дому.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богадельникова И. В. Лечебная тактика при впервые выявленном туберкулезе легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.
2. Валиев Р. Ш. Принципы организации стационарного лечения больных туберкулезом // Организация лечения больных туберкулезом. – М., 2008. – С. 19-25.
3. Нечаева О. Б. Стационарзамещающие технологии в лечении и реабилитации больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 34-37.
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ. – М., 2011. – 280 с.
5. Шилова М. В. Противотуберкулезные стационары России (потребность, перспективы развития) // Организация лечения больных туберкулезом: материалы Всерос. сов. глав. врачей и руков. орг.-метод. отделов противотуб. учреждений РФ. – М., 2008. – С. 9-18

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Глотова Екатерина Владимировна**

*Областной противотуберкулезный диспансер*

*им. М. Б. Стоюнина,*

*заместитель главного врача по медицинской части.*

*153000, г. Иваново, ул. Крутицкая, д. 27.*

*Тел./факс: (4932) 32-76-88.*

*E-mail: glotova\_k@mail.ru*

Поступила 23.10.2013

## ЭПИДЕМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕМ ЛЕГКИХ, РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ХИРУРГИЧЕСКОГО И НЕХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ДАННЫМ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН

<sup>1</sup>Р. Ш. ВАЛИЕВ, <sup>1</sup>Н. Р. ВАЛИЕВ, <sup>2</sup>И. Я. ИКСАНОВ, <sup>1</sup>М. С. ФИЛАТОВА

### EPIDEMICAL IMPORTANCE OF LUNG TUBERCULOMA, THE EFFICIENCY OF THEIR SURGICAL AND NON-SURGICAL TREATMENT BASED ON DATA FROM THE REPUBLIC OF TATARSTAN

<sup>1</sup>R. SH. VALIEV, <sup>1</sup>N. R. VALIEV, <sup>2</sup>I. YA. IKSANOV, <sup>1</sup>M. S. FILATOVA

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
<sup>2</sup>ТАУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РТ, г. Казань

Установлено, что туберкулемы легких составляют незначительную долю в структуре заболевших туберкулезом с бактерио-выделением и деструкцией легочной ткани, то есть их эпидемическая опасность мала.

Проведен анализ частоты рецидивов при хирургическом и нехирургическом лечении больных с туберкулемами легких на сроках 4-7 лет после завершения лечения. Установлено, что частота рецидивов после обоих методов лечения достоверно не отличается. При этом рецидивы у оперированных больных протекают тяжелее, чем у неоперированных, стоимость лечения при использовании хирургических методов значительно увеличивает. Необходимо пересмотреть показания для применения хирургического лечения при этой форме туберкулеза.

*Ключевые слова:* туберкулез, хирургия, организация лечения.

It was identified, that the proportion of lung tuberculoma is insignificant among TB cases with bacterial excretion and destruction of lung tissue, therefore their epidemical risk is low.

The analysis of relapses after surgical and non-surgical treatment of patients with lung tuberculoma was performed at 4-7 years after the completion of treatment which demonstrated that the frequency of relapses after both modes of treatment has no valid difference. However, the course of relapses in operated patients is more severe than in non-operated patients and the cost of treatment for surgical modes is significantly higher. It is necessary to revise the indications for surgical treatment of this form of tuberculosis.

*Key words:* tuberculosis, surgery, organization of treatment.

Подходы к лечению больных с туберкулемами легких в нашей стране и за рубежом в 1980-1990-х годах значительно отличались. Если за границей придерживались мнения о том, что большинство туберкулем при полноценном антибактериальном лечении имеют благоприятный исход, то в нашей стране до сих пор туберкулемы считают показанием к хирургическому лечению [1]. Во многих противотуберкулезных учреждениях РФ доля больных, прооперированных по поводу туберкулемы, составляет нередко 50-80% от числа всех оперируемых больных по поводу туберкулеза [2]. До настоящего времени нет единого подхода к методике и срокам химиотерапии, длительности наблюдения и оценке процесса прогрессирования и обратного развития туберкулем. Цель исследования – изучить роль туберкулем в распространении туберкулеза и оценить результаты и экономические затраты консервативного и хирургического способов их лечения.

#### Материалы и методы

Проведены анализ заболеваемости и оценка отдаленных результатов при хирургическом и тера-

певтическом лечении 744 больных с туберкулемой легких в Республике Татарстан за 2000-2010 гг. Всем больным проводили диагностическое обследование по установленным алгоритмам, включающее лучевое (в том числе рентгенокомпьютерную томографию и ультразвуковое исследование), бактериологическое, лабораторное, бронхологическое, функциональное обследования.

Все пациенты получали комплексное лечение первоначально в условиях стационара, затем амбулаторно с учетом данных о лекарственной устойчивости при обнаружении микобактерий туберкулеза (МБТ). При отсутствии бактериовыделения больные получали в течение 6-9 мес. изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид с учетом массы тела. При выявлении устойчивости к тому или иному препарату проводили замену резервными препаратами, чаще протионамидом, фторхинолонами 3-4-го поколения.

В различные сроки от момента выявления или формирования туберкулемы были прооперированы 323 больных. После операции больные продолжали получать противотуберкулезную терапию до 6 мес. с учетом данных бактериологического исследования операционного материала в случае обнаружения в нем МБТ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Excel XP. Статистически значимыми различия признавали при вероятности 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

В структуре заболеваемости туберкулезом легких туберкулемы занимают незначительное место – их доля среди всех заболевших за указанный период составила 3,2% при ежегодной заболеваемости 1,5-2,3 на 100 тыс. населения.

Так, доля больных туберкулемой составила 2,7% в 2003 г., 4,4% – в 2007 г., 4,3% – в 2008 г., 3,6% – в 2009 г., 3,4% – в 2010 г.

Как и в структуре общей заболеваемости, большинство заболевших – мужчины (72,3%), этот показатель колебался от 61,4% в 2004 г. до 78,2% в 2000 г.

В соответствии со структурой населения среди заболевших преобладали городские жители – 73,3%. За последние годы доля заболевших городских жителей возросла и составила в 2007 г. 74,4%, в 2008 г. – 80,0%, в 2009 г. – 81,7%, но в 2010 г. снизилась до 68,9%.

В возрастной структуре большинство заболевших составляли лица 35-54 лет, их было 420 (56,4%) больных. За последние 3 года наблюдается увеличение доли более старших возрастных групп; возраст 55-64 года: 2007 г. – 10,5%, 2008 г. – 10,6%, 2009 г. – 15,5%, 2010 г. – 14,7%; возраст 65 лет и более: 2007 г. – 11,6%, 2008 г. – 8,2%, 2009 г. – 8,5%, 2010 г. – 8,3%. При такой тенденции среднестатистической больной туберкулемой – городской житель, мужчина 35-54 лет.

За весь период наблюдения выявлено 89 (11,9%) больных туберкулемой с распадом среди всех больных с туберкулемой при колебаниях от 5,9% в 2002 г. до 18,0% в 2010 г. Частота деструкции при всех иных формах туберкулеза в исследуемом регионе достоверно выше и составила 38,4% ( $p < 0,05$ ).

У 120 больных с туберкулемой установлено бактериовыделение, при этом частота впервые выявленных больных туберкулемой с бактериовыделением составила 16,1% с колебаниями от 10,3% в 2002 г. до 20,5% в 2000 г. Оказалось, что среди бактериовыделителей с туберкулемой доля мужчин больше (80,8%), чем в общей структуре пациентов с туберкулезом (72,3%).

За 11 лет было выявлено только 18 (2,4%) больных туберкулемой, у которых был положительный результат бактериоскопии, что составило 15,0% от больных туберкулемой с бактериовыделением, обнаруженным с помощью всех методов. Частота обнаружения бактериовыделения при всех иных формах туберкулеза за этот период составила соответственно 28,4% (микроскопия) и 44,2% (все методы) ( $p < 0,001$ ). Таким образом, можно констатировать, что у больных туберкулемой достоверно реже

встречается бактериовыделение, проявляющееся как олигобациллярность, поэтому эпидемическое значение этой формы туберкулеза в распространении туберкулезной инфекции среди населения невелико.

За 7 лет, 2004-2010 гг., было без осложнений прооперировано 323 (67,1%) больных туберкулемой, что составило группу «ОП+». При этом активность хирургического лечения больных туберкулемой значительно возросла – с 27 операций в 2004 г. до 62 операций в 2009 г. Остальные 158 (32,9%) больных лечились в этот период консервативно и составили группу «ОП-».

С целью оценки эффективности лечения была проанализирована за 7 лет (2004-2010 гг.) частота рецидивов у больных туберкулемой в зависимости от способов лечения – консервативного или оперативного.

За 2004-2010 гг. в обеих группах зарегистрировано 22 (4,6%) рецидива.

Количество рецидивов в группе «ОП+» было 14 (4,3%), в группе «ОП-» – 8 (5,1%),  $\chi^2 = 0,129$  (при 95%-ной надежности разница недостоверна).

Большинство рецидивов в обеих группах среди пациентов из 3-й группы диспансерного учета (ГДУ) – 19 (86,4%) из 22, 3 рецидива были у снятых с учета. Из 8 рецидивов группы «ОП-» один был снят с учета, 7 пациентов состояли в 3-й ГДУ. Среди 14 человек группы «ОП+» 2 были сняты с учета, 12 – из 3-й ГДУ.

У большинства пациентов группы «ОП+» с рецидивом после операции при первоначальном взятии на диспансерный учет был инфильтративный туберкулез – у 11 больных, диагноз туберкулемы был только у 2 больных. Выявлено, что у одного больного, оперированного в 2007 г., было 2 рецидива, один – в 2008 г., второй – в 2010 г.

От взятия на диспансерный учет до операции у 13 больных прошли разные сроки: у 5 человек – 4,5-6 мес.; у 3 – от 10 мес. до 1,5 года; у 5 – от 1,5 года до 9 лет. Среди оперированных не было больных из декретированного контингента, а также прооперированных по социальным показаниям в целях допуска к работе по профессии.

Из 14 больных с рецидивом группы «ОП+» до операции у 8 (57,1%) была туберкулема с распадом и у 5 – бактериовыделение (35,7%), из них у 2 (14,3%) – по методу микроскопии.

При рецидиве в группе «ОП+» у 11 (78,6%) больных был диагностирован инфильтративный туберкулез легких, у 3 – (21,4%) туберкулемы. Распад выявлен у 7 (50%) больных, бактериовыделение – у 6 (42,9%), из них методом микроскопии – у 3 (21,4%) больных.

Из 8 больных с рецидивом группы «ОП-» не было больных с распадом и лишь у одного (12,5%) бактериовыделение было определено и методом микроскопии. У 5 (62,5%) из них первоначально при взятии на учет были диагностированы множественные туберкулемы, из них у 2 (25%) – двусто-

ронной локализации. При возникновении рецидивов у 4 (50%) больных был диагностирован инфильтративный туберкулез легких, при этом у одного – осложненный экссудативным плевритом и у 4 (50%) – туберкулемы. Распад выявлен у 3 (37,5%) больных, бактериовыделение – у 7 (87,5%), из них методом микроскопии – у 3 (37,5%). Таким образом, в случаях рецидивов в группе «ОП+» заболевание было более распространенным, чем до операции.

Наиболее часто в группе «ОП+» больным проводили операции по удалению 1-2 сегментов или доли легкого. Проведенный анализ экономических затрат на проведение операций показал, что при бисегментной дополнительной расходи, кроме химиотерапии, составляют в среднем 23 500,0 руб., а при лобэктомии – 45 000,0 руб. В результате проведенного анализа считаем, что показаниями к операции при выявлении туберкулем легких являются следующие факторы: невозможность без операции исключить онкологическое заболевание легких, что бывает в 10-15% случаев; крупные туберкулемы диаметром более 4 см, при которых чаще выявляются распад и бактериовыделение, их частота не более 5% среди всех туберкулем; независимо от размеров туберкулемы с распадом и сохранением бактериовыделения после 6-месячной химиотерапии, их частота 5-10%. Таким образом, показания к хирургическому лечению возникают не более чем у 25% пациентов с туберкулемами. Финансовые средства, высвобождающиеся при таком подходе, могут быть более рационально использованы для хирургического лечения более тяжелых и опасных в эпидемическом отношении больных, а также лечебно-диагностических операций верификации диагноза.

### Заключение

1. В структуре заболеваемости туберкулезом легких туберкулемы занимают 3,2%. В возрастной структуре наблюдается тенденция увеличения частоты возникновения туберкулем в более старших возрастных группах – 55 лет и более.

2. Больные туберкулезом составляют относительно благоприятную в эпидемическом отношении группу больных туберкулезом легких – частота бактериовыделения при выявлении – 16,1%,

при бактериоскопии – всего 2,4%, в то же время каждая третья операция по поводу туберкулеза проводится пациентам с туберкулезом.

3. Хирургическое лечение туберкулем не снижает частоту рецидивов по сравнению с консервативным лечением (4,3 и 5,1% соответственно,  $\chi^2 = 0,129$ ), но достоверно увеличивает частоту рецидивов с распадом и бактериовыделением (38,5 против 12,5% у неоперированных,  $p < 0,01$ ).

4. При одинаковой эффективности лечения, но больших финансовых затратах на оперативное лечение и реабилитацию целесообразно расширить показания к консервативному лечению больных туберкулезом легких.

5. Необходимо пересмотреть критерии хирургической активности у больных туберкулезом и рассчитывать данный показатель не по количеству проведенных операций на выписанных больных, а по балльной системе, когда каждый тип операции оценивается определенным количеством баллов в зависимости от сложности операции и длительности реабилитационного периода, возможно, это сдвинет пик хирургической активности в сторону тяжелых клинических форм, имеющих эпидемическую опасность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов К. А., Воробьев А. А., Диденко Г. В. и др. Хирургическое лечение туберкулеза: Науч. труды к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 131-144.
2. Волошин Я. М., Радионов Б. В., Коваленченко В. Ф. и др. Место хирургии в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких // Туб. сегодня: проблемы и перспективы. Науч. труды и материалы конф., посв. памяти М. М. Авербаха (к 75-летию со дня рождения). – М., 2000. – С. 122.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Валиев Равиль Шамильевич**

Казанская государственная медицинская академия,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.  
420049, г. Казань, ул. Прибольничная, д. 1.  
Факс: 8 (843) 277-41-05.  
E-mail: Ravil.Valiev@tatar.ru

Поступила 21.03.2014

# КОНЦЕНТРАТОРЫ КИСЛОРОДА

Используются для лечения больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническими обструктивными заболеваниями легких, туберкулезом легких и бронхов

Марк 5 Нуво Лайт



Предназначен для длительной кислородотерапии в домашних условиях, поликлиниках и стационарах.  
Может работать 24 часа в сутки.  
Макс. производительность кислорода: 5 литров в минуту.  
Концентрация кислорода более 95%.

**NIDEK**  
Medical

Произведено в США

Марк 5 Нуво 8

Предназначен для проведения длительной кислородотерапии в стационаре и процедуры кислородотерапии в поликлинике одновременно у двух пациентов.  
Может использоваться как безопасный источник кислорода в родильных отделениях.  
Макс. производительность кислорода: 8 литров в минуту.  
Концентрация кислорода более 95%.



Гарантия 5 лет

**ООО «ИНТЕР-ЭТОН»**

105005 г. Москва, ул. Бауманская 56/17, стр. 1

Тел./факс: (499) 261-7984, 261-8532. E-mail: pulmo@inter-eton.ru



## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К РИФАМПИЦИНУ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *rpoB* НА ТЕРРИТОРИИ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>2</sup>Т. Ю. САЛИНА, <sup>1</sup>Т. И. МОРОЗОВА

### THE MOLECULAR GENETIC FEATURES OF RIFAMPICIN RESISTANCE AND THE PREVALENCE OF *rpoB* GENE MUTATIONS IN THE SARATOV REGION

<sup>2</sup>T. YU. SALINA, <sup>1</sup>T. I. MOROZOVA

<sup>1</sup>Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер,  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Изучали распространенность и спектр мутаций в гене *rpoB*, кодирующем лекарственную устойчивость к рифампицину, у 257 больных активным туберкулезом легких, проживающих на территории Саратовской области. Исследования проводили на биологических микрочипах с применением набора реагентов «ТВ-Биочип МДР», Россия. На данной территории с помощью молекулярно-генетического метода выявлена большая распространенность штаммов *M. tuberculosis*, имеющих лекарственную устойчивость к рифампицину, – 44,3%. Зарегистрировано 13 различных видов мутаций в 8 кодонах *rpoB* гена *M. tuberculosis*. Среди рифампицин-устойчивых штаммов установлен неблагоприятный спектр генетических мутаций, а именно: большое число мутаций Ser 531->Leu – 62,2%, что сопряжено с высоким уровнем лекарственной устойчивости к рифампицину. Выявлено достоверное преобладание данного вида мутации (70,7%) у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по сравнению с пациентами с изолированной устойчивостью к рифампицину – 25%,  $p = 0,0013$ . Полученные данные указывают на необходимость разработки дополнительных мер по ограничению распространения рифампицин-устойчивых штаммов.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, рифампицин, мутации в генах.

The prevalence and spectrum of mutations in the *rpoB* gene encoding for rifampicin resistance were studied in 257 active pulmonary tuberculosis patients living in the Saratov Region. Investigations were performed using a TB-Biochip MDR kit (Russia). A molecular genetic technique was used to reveal the high prevalence of rifampicin-resistant *M. tuberculosis* strains (44.3%). Thirteen different types of mutations were recorded in 8 codons of the *M. tuberculosis rpoB* gene. Among the rifampicin-resistant strains, there was an unfavorable spectrum of gene mutations, namely: a large number of Ser 531->Leu mutations (62.2%), which was associated with the high level of rifampicin resistance. A significant predominance (70.7%) of this mutation type was found in patients with multidrug-resistant tuberculosis as compared to those with rifampicin resistance (25%);  $p = 0.0013$ . The findings show the need for elaborating additional measures to limit the spread of rifampicin-resistant strains.

**Key words:** tuberculosis, drug resistance, rifampicin, gene mutations.

Рифампицин (Rif) – основной химиопрепарат, действующий на активно размножающуюся популяцию микобактерий туберкулеза (МБТ), используемый на всех этапах лечения больных туберкулезом. Увеличение в последние годы распространения рифампицин-устойчивых штаммов МБТ делает проблему особенно актуальной [1]. Механизмы лекарственной устойчивости (ЛУ) к рифампицину достаточно хорошо изучены на молекулярно-генетическом уровне [5, 8, 13, 14]. Рифампицин блокирует процесс транскрипции, проникая через гидрофобную клеточную стенку и связываясь с ДНК-зависимой РНК-полимеразой, что приводит к торможению жизнедеятельности МБТ. В подавляющем большинстве случаев (97%) устойчивость к рифампицину обусловлена преимущественно точечными мутациями в коротком фрагменте (81 пара нуклеотидов) гена *rpoB*, кодирующего бета-субъединицу РНК-полимеразы *M. tuberculosis* [11, 13]. Для разных стран характерна различная частота встречаемости отдель-

ных мутаций гена *rpoB* [3, 4]. Представляется актуальным изучение регионально-географических особенностей распространения мутаций в гене *rpoB* на примере отдельной территории Саратовской области. Раннее выявление рифампицин-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* и спектра мутаций в генах, кодирующих эту устойчивость, позволяет выбрать адекватную схему лечения, своевременно провести коррекцию химиотерапии, повысить эффективность лечения и предотвратить дальнейшее распространение ЛУ.

Цель работы – изучить спектр и распространенность мутаций в гене *rpoB* в штаммах *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Саратовской области, с помощью метода биологических микрочипов.

#### Материалы и методы

Обследовано 257 больных активным туберкулезом легких [впервые выявленные – 247 (96,1%) человек, рецидивы – 10 (3,9%)], находившихся на

стационарном лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере (СОКПТД) в 2010-2012 гг. Из них мужчин было 174 (67,7%), женщин – 83 (32,3%), возраст от 18 до 70 лет. Клинические формы туберкулеза представлены преимущественно инфильтративным – 196 (76,3%) и диссеминированным туберкулезом – 32 (12,5%) человека. Другие формы туберкулеза наблюдали в единичных случаях [очаговый туберкулез – у 4 (1,6%) человек, казеозная пневмония – у 2 (0,78%), фиброзно-кавернозный туберкулез легких – у 4 (1,6%), туберкулемы – у 19 (7,4%)]. Бактериовыделение выявлено у 132 (51,4%) больных, деструктивные изменения в легких – у 118 (45,9%). У всех пациентов, наряду с традиционными методами микробиологической диагностики туберкулеза, выявление микобактерий туберкулезного комплекса, определение их ЛУ к изониазиду и рифампицину, а также изучение спектра генетических мутаций ДНК *M. tuberculosis* проводили в образцах мокроты с помощью метода биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТВ-биочип MDR». Технология проведения исследований, набор реагентов и оборудования разработаны сотрудниками института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН (ООО «Биочип-ИМБ»), г. Москва. Результаты реакции регистрировали на портативном анализаторе биочипов «Чипдетектор-01» с соответствующим программным обеспечением «ImageWare», Россия. Базовая методология проведения исследований основана на выделении ДНК МБТ из мокроты обследуемых пациентов, выполнении двух последовательных мультиплексных ПЦР со специфическими для МБТ праймерами и гибридизации продуктов амплификации 2-й стадии ПЦР с олигонуклеотидными зондами, помещенными в ячейках микрочипа [5]. В случае обнаружения мутаций в гене *rpoB* штаммы *M. tuberculosis* относили к устойчивым к рифампицину, при отсутствии мутаций – к чувствительным, при наличии одновременно мутаций еще и в генах *katG*, *inhA*, *ahpC*, кодирующих ЛУ к изониазиду, – к множественно-лекарственно-устойчивым (МЛУ).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Для сравнения данных использовали определение «хи-квадрата». В качестве критического был принят уровень 95% ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

В результате исследований ДНК микобактерий туберкулезного комплекса в количестве, достаточном для определения ЛУ, выделена из мокроты у 167 из 257 (64,9%) пациентов активным туберкулезом легких. Из них мутации в гене *rpoB*, кодирующие ЛУ к рифампицину обнаружены у 74 (44,3%), включая МЛУ у 58 (34,7%) и изолиро-

ванную устойчивость к рифампицину – у 16 (9,6%) пациентов. Среди 74 проанализированных рифампицин-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* выявлено 13 различных видов мутаций, локализованных в 8 (511-533) кодонах *rpoB* гена. Данные представлены в табл. 1. Наиболее часто встречались мутации в 531-м кодоне – в 53 (71,6%) случаев, при этом Ser531->Leu идентифицирована в 62,2% (46 из 74) случаев. Данный вид мутации представляет наибольший интерес, так как имеются научные работы [6], указывающие, что мутация Ser 531->Leu обуславливает устойчивость к рифампицину высокого уровня (> 50 мкг/мл), не нарушает жизнеспособность МБТ и чаще всего связана с наиболее опасным генотипом МБТ семейства *Beijing*. Кроме того, показано, что у пациентов с данным видом мутации возрастает риск возникновения устойчивости к другим препаратам первого ряда [3].

Таблица 1

Частота встречаемости мутаций в гене *rpoB*, кодирующем ЛУ к рифампицину

Кодоны <i>rpoB</i> гена	Частота встречаемости мутаций в гене <i>rpoB</i> (абс./%)
531	53 (71,6)
511	11 (14,9)
526	9 (12,2)
512	6 (8,1)
533	3 (4,1)
513	2 (2,7)
516	2 (2,7)

Второй по частоте встречаемости у обследованных пациентов являлась мутация в 511-м кодоне (Leu->Pro) – у 11 (14,9%) человек. Реже встречались мутации в 526-м кодоне – у 9 (12,2%) пациентов, они были представлены 3 видами мутаций His526->Leu, His526->Tyr, His526->Gln. Совсем редко встречались мутации в 512-м кодоне – у 6 (8,1%) человек, в 533-м кодоне – у 3 (4,1%), в 513-м кодоне – у 2 (2,7%), в 516-м кодоне – у 2 (2,7%). У 13 (17,6%) пациентов отмечали комбинацию 2 или 3 мутаций одновременно. В целом частота встречаемости мутаций в 531, 526, 533-м кодонах существенно не отличалась от результатов обследования в других регионах [3, 4, 11, 14], но имеются и некоторые территориальные особенности, характеризующиеся более высоким уровнем мутаций в 511-м и 512-м кодонах – 14,9 и 8,1% соответственно.

Из литературы известно, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) рифампицина, используемая при определении ЛУ с использованием метода абсолютных концентраций при посеве МБТ на твердые питательные среды, может быть разной в зависимости от типа имеющихся мутаций [4, 10]. Так, например, показано, что мутации в гене *rpoB*, приводящие к замене аминокислот (His->Leu) и (Ser->Leu) обеспечи-

вают высокий уровень устойчивости к рифампицину (70 мкг/мл и выше) [8-10], но низкий – к рифабутину (0,25-0,50 мкг/мл) [4]. Такие замены суммарно выявлены в 53 (71,6%) случаях. Аминокислотные замены в 516-м и 526-м кодонах, по данным Н. Ohno et al. (1996), также приводят к устойчивости к рифампицину высокого уровня. На данной территории, как видно из табл. 1, мутации в 526-м кодоне встречались в 9 (12,2%) случаях, а в 516-м кодоне – всего у 2 (2,7%) пациентов. В то же время мутации Leu511->Pro, Asp516->Tyr, по данным других исследователей [4], имеют низкий уровень перекрестной устойчивости к рифабутину. Мутации Leu511->Pro, Asp516->Tyr выявлены у 13 (17,6%) обследованных. Таким образом, анализ генетических мутаций важен для выбора оптимальной схемы химиотерапии и может помочь решить вопрос о целесообразности назначения больным рифампицина, рифабутину или необходимости полной замены рифампицина препаратами второго ряда.

Сравнили спектр генетических мутаций в образцах мокроты, имеющих изолированную устойчивость к рифампицину и МЛУ. Результаты представлены в табл. 2. Как следует из табл. 2, в группе пациентов с изолированной устойчивостью к рифампицину достоверно реже встречается мутация Ser531->Leu 4 (25%) по сравнению с группой пациентов с МЛУ 41 (70,7%),  $p = 0,0013$ . В отношении распространения других видов мутаций в обеих группах достоверных различий не получено.

Таблица 2

**Распространенность наиболее часто встречающихся видов мутаций в гене *rpoB* у пациентов с МЛУ и изолированной устойчивостью к рифампицину**

Виды мутаций	Изолированная устойчивость к Rif ( $n = 16$ ) абс./%	МЛУ ( $n = 58$ ) абс./%	$p$
Ser531->Leu	4/25	41/70,7	0,0013
His526->Leu	3/18,8	4/6,9	0,1534
Leu511->Pro	3/18,8	8/13,8	0,6223

**Выводы**

1. У обследованной группы пациентов активным, преимущественно впервые выявленным туберкулезом легких, проживающих на территории Саратовской области, установлен высокий уровень ЛУ к рифампицину – 44,3%, регистрируемый на уровне генетических мутаций.

2. На данной территории зарегистрировано 13 различных видов мутаций в 8 кодонах *rpoB* гена *M. tuberculosis*, отвечающих за устойчивость к рифампицину.

3. Среди рифампицин-устойчивых штаммов преобладали неблагоприятные виды мутации Ser531 – 71,6%, которые, по данным литературы,

ассоциируются с высоким уровнем ЛУ к рифампицину. Наиболее неблагоприятный вид мутации Ser531->Leu установлен у 62,2% пациентов.

4. Выявлено достоверное преобладание данного вида мутации Ser 531->Leu у больных 2-ой группы – 70,7%, имеющих одновременно мутации в гене *rpoB* и в генах *katG*, *inhA* и *ahpC* (МЛУ) по сравнению с пациентами, у которых обнаружена изолированная устойчивость к рифампицину – 25%,  $p = 0,0013$ .

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Воробьева О. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему // Сиб. мед. ж. – 2008. – № 2. – С. 5-8.
2. Исакова Ж. Т., Гончарова З. К., Алдашев А. А. Характеристика спектра лекарственной устойчивости рифампицин-резистентных штаммов *M. tuberculosis* к другим противотуберкулезным препаратам 1-го ряда // Пробл. туб. – 2008. – № 11. – С. 39-41.
3. Исакова Ж. Т. Частота встречаемости и типы мутации в генах *rpoB*, *katG*, *inhA* и *ahpC*, ассоциированных с устойчивостью к рифампицину и изониазиду у штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике // Молекул. генет., микробиол. и вирусол. – 2008. – № 4. – С. 36-38.
4. Исаева Е. Л. Генетические мутации микобактерий туберкулеза, ответственные за резистентность к рифампицину у больных туберкулезом: идентификация и характеристика: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 103 с.
5. Михайлович В. М., Лапа С. А., Грядун Д. А. и др. Использование методов гибридизации и ПЦР на специализированном ТВ-микрочипе для обнаружения рифампицин-резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – № 1. – С. 112-117.
6. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю. Н. Левашова, Ю. М. Репина. – СПб.: ЭЛБИ, 2008. – 544 с.
7. Степаншин Ю. Г., Степаншина В. Н., Шемякин И. Г. Молекулярные механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к лекарственным препаратам // Антибиот. и химиотерап. – 1999. – № 4. – С. 39-43.
8. Степаншина В. Н., Панферцев Е. А., Митрофанова Г. Н. и др. Молекулярные механизмы устойчивости к рифампицину и изониазиду клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Пробл. туб. – 2000. – № 1. – С. 32-36.
9. Bahrmand A. R., Titov L. P., Tasbiti A. H. et al. High-Level rifampicin resistance correlates with multiple mutations in the *rpoB* gene of pulmonary tuberculosis isolates from the pulmonary tuberculosis isolates from the Afghanistan border of Iran // J. Clin. Microbiol. – 2009. – Vol. 47. – P. 2744-2750.
10. Bodmer N., Zurcher G., Imboden I. et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA Polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // J. Antimicrob. Chemother. – 1995. – Vol. 35. – P. 345-348.
11. Luo T., Zhao M., Li X. et al. Selection of Mutations to detect multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains in Shaghai, China // Antimicrob. agents and Chemother. – 2010. – Vol. 54, № 3. – P. 1075-1081.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Салина Татьяна Юрьевна**

*Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского,*

*доктор медицинских наук, доцент.*

*410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.*

*Тел.: 8 (8452) 27-33-70, 51-15-32.*

*E-mail: meduniv@sgmu.ru*

12. Ohno H., Koga H., Kohno S. et al. Relationship between rifampicin MISC for and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Japan //Antimicrob. Agents Chemoter. – 1996. – Vol. 40 – P. 1053-1056.

13. Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // Lancet. – 1993. – Vol. 341 – P. 647-650.

14. Wu X., Zhang J., Zhuang Y. et al. He X. Molecular mechanism of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // Clin. Med. J. – 1999. – Vol. 112, № 6. – P. 524-528.

Поступила 27.03.2013

## СОСТОЯНИЕ КОНТИНГЕНТА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, МЕЖСЕКТОРАЛЬНОЕ И МЕЖВЕДОМСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

<sup>1</sup>О. П. ФРОЛОВА, <sup>2</sup>И. В. ЩУКИНА, <sup>1</sup>О. А. НОВОСЕЛОВА, <sup>3</sup>М. В. ВОЛИК, <sup>4</sup>В. А. СТАХАНОВ, <sup>5</sup>А. Б. КАЗЕННЫЙ

## THE STATUS OF A CONTINGENT OF PATIENTS WITH TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION IN THE RUSSIAN FEDERATION, INTERSECTORAL AND INTERDEPARTMENTAL INTERACTION IN ORGANIZING ANTITUBERCULOSIS CARE TO HIV-INFECTED PATIENTS

<sup>1</sup>O. P. FROLOVA, <sup>2</sup>I. V. SHCHUKINA, <sup>1</sup>O. A. NOVOSELOVA, <sup>3</sup>M. V. VOLIK, <sup>4</sup>V. A. STAKHANOV, <sup>5</sup>A. B. KAZENNYI

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Минздрава России, НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением

<sup>2</sup> Управление организации медико-санитарного обеспечения ФСИН России, Москва

<sup>3</sup> Партнерство Лилли по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (Швейцария)

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,

<sup>5</sup> Противотуберкулезный диспансер, г. Белгород

Проведен многофакторный анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации за 7 лет по учетной форме № 263-у/ТВ «Карта персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией». Показано, что больные, имеющие одновременно туберкулез и ВИЧ-инфекцию, относятся к наиболее сложному контингенту как среди больных ВИЧ-инфекцией, так и среди больных туберкулезом.

С учетом особенностей контингента больных сочетанной инфекцией предложены дополнительные рекомендации по активизации и усовершенствованию подходов к профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В частности, работа в пенитенциарных и наркологических учреждениях, где часто пребывают больные ВИЧ-инфекцией, относящиеся к группе высокого риска заболевания туберкулезом, в том числе не вставшие на учет в ЦСПИД.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, туберкулез, контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, профилактика.

Multivariate analysis was made to analyze a contingent of patients with tuberculosis concurrent with HIV infection in the Russian Federation over 7 years, by applying recording form No. 263-y/TV "Tuberculosis/HIV Patient Card". The tuberculosis/HIV patients were shown to be the most difficult contingent among both the patients with tuberculosis and those with HIV infection.

Based on the characteristics of the contingent of co-infected patients, the authors propose additional recommendations to activate and improve approaches to preventing tuberculosis in HIV-infected patients. Among other activities, work is done in penitentiary and narcological facilities where there are commonly HIV-infected patients who are at high risk for tuberculosis and those who are unregistered in the AID center.

*Key words:* HIV infection; tuberculosis; contingent of patients with tuberculosis concurrent with HIV infection; prevention.

В связи с высокой актуальностью проблемы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, для мирового сообщества [3, 6] и Российской Федерации [1, 5] и с целью разработки рекомендаций по ограничению его распространения изучен контингент больных сочетанной инфекцией в стране по учетной форме № 263-у/ТВ «Карта персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» (далее – карта) за 7 лет.

Составление и предоставление карт определено приказом Минздрава России от 13.11.2003 г. № 547, письмами ГУИН Минюста России от 20.01.2004 г. № 18/29-27 и ФСИН России от 22.02.2006 г. № 10/22-471. В соответствии с приказом в каждом

субъекте Российской Федерации должен быть назначен фтизиатр, отвечающий за учет с помощью карт случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией (далее – ответственный фтизиатр). Карту заполняют на каждого больного с впервые выявленной сочетанной патологией.

В системе учреждений Минздрава России карту составляют: в противотуберкулезных учреждениях – при первичном выявлении ВИЧ-инфекции у больного туберкулезом и в центрах по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (далее – ЦСПИД) при выявлении нового случая туберкулеза или его рецидива у больного ВИЧ-инфекцией. Запол-

ненную карту направляют ответственному фтизиатру.

Этому же специалисту предоставляют карты врачи из учреждений ФСИН России. В соответствии с порядком работы медицинских подразделений ФСИН России в каждом из них назначен врач, отвечающий за заполнение и предоставление карт ответственному фтизиатру.

Кроме того, в случае смерти больного сочетанной инфекцией патологоанатом направляет тому же специалисту копию титульного листа протокола патолого-анатомического исследования (содержащего паспортные данные, патолого-анатомический диагноз и соответствующие коды по МКБ-10). На основании полученного протокола ответственный фтизиатр самостоятельно заполняет карту. Если аутопсию не проводили, на случай смерти карту заполняют в лечебно-профилактическом учреждении по месту смерти больного и отправляют ее ответственному фтизиатру.

Все полученные и составленные карты ответственный фтизиатр проверяет, их копии направляет в Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Минздрава России (далее – Центр), заменяя ФИО и прочие данные, позволяющие идентифицировать больного, кодом. Направление карт в центр ведется двумя путями. Ответственные фтизиатры, освоившие работу с компьютерной базой данных для карт, направляют их по электронной почте, остальные – по почте.

В своем регионе ответственный фтизиатр с учетом местных условий четко детализирует пути взаимодействия и передачи карт [2] и предоставляет статистические данные по запросу заинтересованных учреждений и ведомств субъекта РФ, владея единой базой данных на все случаи сочетанной инфекции в субъекте Федерации.

В результате многофакторного анализа 49 559 карт, поступивших в Центр, показано, что контингент больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, более социально неблагополучен, чем только ВИЧ-инфекцией.

Среди контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, значительно преобладают лица в возрасте от 25 до 34 лет (57,1%). Несмотря на работоспособный возраст и достаточно частое (около 50%) отсутствие выраженного иммунодефицита, при выявлении сочетанной инфекции большинство пациентов (76%) не работали.

Среди больных сочетанной инфекцией мужчины составляют 74,3%, что чаще, чем среди контингента больных ВИЧ-инфекцией (63,1%). Жителей городов среди лиц с сочетанной инфекцией также больше, чем среди всех больных ВИЧ-инфекцией, 85,1 и 76,2% соответственно. Еще чаще жителей городов регистрируют среди больных туберкулезом, заразившихся ВИЧ-инфекцией при введении наркотиков (86,7%).

Оценка путей передачи ВИЧ-инфекции среди контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации (из числа лиц, у которых путь был установлен) показала, что заражение происходило главным образом при введении наркотиков (в 76,5% случаев), что чаще, чем среди всего контингента больных ВИЧ-инфекцией (менее 60%) [1].

Среди тех, у кого указан возможный источник инфицирования микобактериями туберкулеза (37,6%), чаще всего это были учреждения ФСИН России (28,0%), что, очевидно, связано с тем, что 41,9% больных находятся или находились ранее в пенитенциарных учреждениях. Хотя оценка сбора фтизиатрического анамнеза показала, что нередко больным, которые сообщают врачам о пребывании в заключении в прошлом, а возможных контактов не знают, автоматически указывается, что контакт был именно в местах лишения свободы.

При анализе характера туберкулезного процесса у больных ВИЧ-инфекцией использовали «Инструкцию по применению МКБ-10 для статистического учета», утвержденную приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109. Он показал, что в подавляющем большинстве случаев поражение локализовалось в органах дыхания (96,8%). Из числа этих наблюдений в 88,6% случаев туберкулезный процесс находился в легких и в 7,4% – во внутригрудных лимфатических узлах. Поражение нервной системы имели 0,9% больных, что больше, чем в среднем по стране среди всех больных туберкулезом (0,1%) [8]. Поражение других органов было установлено у 2,3% больных, из них 53,3% приходилось на поражение периферических лимфатических узлов, 23,2% – костной системы, 15,0% – кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов.

В результате анализа результатов бактериологического обследования больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, установлено, что его проводили при обследовании 95% больных. Среди обследованных бактериовыделение установили в 48,4% случаев. Микобактерии выявлены с помощью метода микроскопии у 53,3% больных (из них люминесцентной – 43%), культурального метода – у 26,6% и с использованием ПЦР – у 0,1%. Достаточно частое бактериовыделение среди контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, связано с тем, что около половины из них имеют уровень CD4-лимфоцитов более 200 в мм<sup>3</sup>.

Устойчивость одновременно к двум основным противотуберкулезным препаратам – изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость) – установлена в 41,0% наблюдений, что чаще, чем среди всей популяции больных туберкулезом (30,3%) [8].

Кроме лекарственной устойчивости микобактерий, лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией затрудняют вторичные (имеют 53,6%

больных) и сопутствующие (имеют 72,0% больных) заболевания. Основными среди сопутствующих заболеваний являются наркомания и гепатиты. Гепатиты В и С установлены у 52,9% больных, что чаще, чем среди всего контингента больных ВИЧ-инфекцией (имеют от 35,1 до 39,7% больных в зависимости от года наблюдения). Очевидно, это связано с тем, что больные наркоманией являются группой высокого риска заболевания как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, лечение одновременно противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, требует обоснованного подхода и соответствующих знаний и навыков. Частые токсические реакции на прием большого числа лекарственных препаратов при наличии гепатитов, по видимому, становятся одной из главных причин периодического отказа от приема противотуберкулезных препаратов социально неблагополучными больными и, как следствие, развития лекарственной устойчивости возбудителей к противотуберкулезным препаратам.

Учитывая данный факт, а также то, что каждый десятый больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеет родственников, больных ВИЧ-инфекцией, потенциал для распространения возбудителей, устойчивых к противотуберкулезным препаратам, огромный.

Для оценки эпидемической ситуации по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации и прогноза его дальнейшего распространения среди больных ВИЧ-инфекцией проанализированы данные отчетных форм федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». На рис. 1 и 2 показаны заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и численность контингента больных сочетанной инфекцией в стране на 100 тыс. населения за 14 лет. О неблагоприятном прогнозе дальнейшего распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией свидетельствует

тот факт, что на данном временном этапе среди всех больных ВИЧ-инфекцией поздние стадии, провоцирующие заболевание у инфицированных микобактериями, имеют только 12% больных. По мере прогрессирования иммунодефицита у остального контингента больных ВИЧ-инфекцией будет расти и заболеваемость туберкулезом, так как инфицированность населения страны микобактериями высока [8].

Смерть больных ВИЧ-инфекцией в стране среди тех, у кого она связана с основным заболеванием, в 50% случаев была обусловлена туберкулезом. Это пояснение необходимо, так как основная часть больных ВИЧ-инфекцией в настоящее время, не имея выраженного иммунодефицита, чаще умирают не от ВИЧ-инфекции, а от других причин. Основными из них являются последствия социального неблагополучия: острые отравления наркотическими средствами, неадекватные поступки, вызванные их действием, гепатиты (заражение которыми происходит теми же путями, что и ВИЧ-инфекцией) и их осложнения.

С целью оценки работы по ограничению распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в стране изучены по картам обстоятельства, при которых были выявлены больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Исследование показало, что чаще (61,8%) туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией был выявлен при обращении с жалобами.

Очень высокую частоту выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при обращении с жалобами нередко оправдывают невозможностью его установить при скрининговом обследовании из-за нетипичного течения и отсутствия изменений при лучевой диагностике в условиях тяжелого иммунодефицита. В то же время анализ состояния иммунной системы у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показывает, что степень иммунодефицита, дающую нередко нетипичное течение туберкулеза, имеют только 50,6% среди всего контингента больных сочетанной инфекцией.

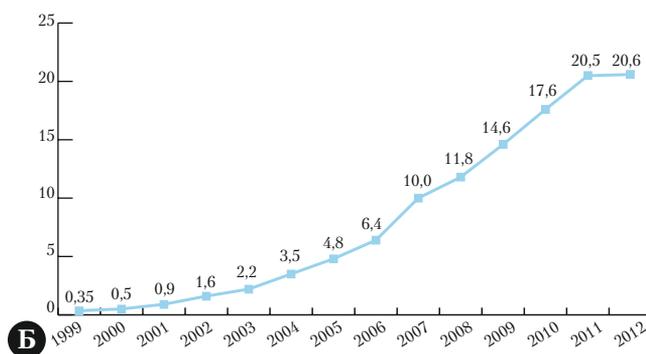
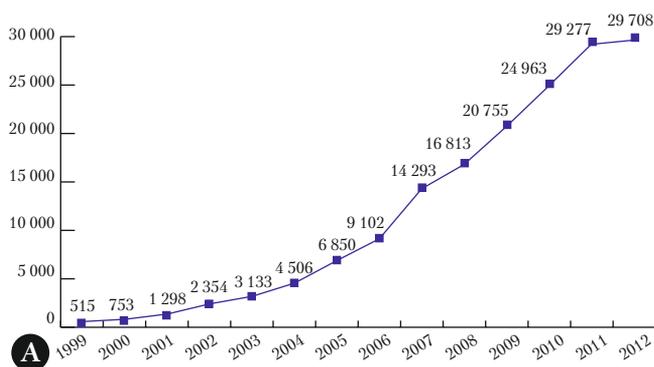


Рис. 1. Динамика численности контингента больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации с 1999 по 2012 г.: А – абсолютное число; Б – на 100 тыс. населения

Основным местом выявления туберкулеза (54,8%) у больных ВИЧ-инфекцией являются учреждения общей лечебной сети: из них на поликлиники приходится  $\frac{2}{3}$  случаев и на стационары –  $\frac{1}{3}$ . В ЦСПИД туберкулез выявляют только в 8% случаев. Данный факт также свидетельствует в пользу того, что туберкулез чаще выявляли на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Нетипично протекающий туберкулез обычно диагностируют в ЦСПИД. Для того, чтобы заподозрить и выявить туберкулез при отсутствии изменений на рентгенограмме и бактериовыделения требуется очень большой опыт работы с больными ВИЧ-инфекцией, а врачи общей лечебной сети его, как правило, не имеют. Таким образом, требуется активизация работы по выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

По данным отчетных форм федерального статистического наблюдения № 61 оценена активность проведения в Российской Федерации плановых осмотров на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией и его химиопрофилактики.

Исследование показало, что число профилактических осмотров на туберкулез больных ВИЧ-инфекцией в 2012 г. по сравнению с 2011 г. увеличилось (347 898 и 315 473 соответственно), хотя доля граждан, обследованных на туберкулез среди тех, у которых наличие ВИЧ в организме установлено с помощью метода ИФА, низка – 56,7%. Во многих случаях это связано с отсутствием социальной адаптации у больных ВИЧ-инфекцией и сложностью доступа к ним медицинского персонала центров СПИДа. Более 30% больных ВИЧ-инфекцией не встают на диспансерный учет, а вызов их медперсоналом традиционными для диспансеризации методами в стране запрещен Законом РФ от 1995 г.

Химиопрофилактику туберкулеза получили в 2012 г. 32,9% больных от числа нуждающихся в ней больных ВИЧ-инфекцией, что даже меньше, чем в 2011 г. (39,1%). Полученный результат свидетельствует о том, что у значительной части больных ВИЧ-инфекцией туберкулез был предсказуем. При своевременном назначении химиопрофилактики заболевания дальнейшее распростране-

ние инфекции можно было предупредить. Нередко (в 38% регионов) больных ВИЧ-инфекцией, в том числе с тяжелым иммунодефицитом, для профилактики туберкулеза направляют в противотуберкулезные диспансеры, то есть в очаги туберкулезной инфекции, чем провоцируют заражение и заболевание.

Таким образом, очевидно, что организация профилактики и выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией требует активизации и внедрения дополнительных технологий ее проведения.

В связи с тем, что больные ВИЧ-инфекцией не встают на учет в ЦСПИД в 30% случаев, но при этом получают наркологическую помощь и нередко состоят на учете в наркологических диспансерах (от 23 до 85% в зависимости от региона) к работе по профилактике туберкулеза важно привлекать эти учреждения. Учитывая то, что более 40% больных ВИЧ-инфекцией, болеющих туберкулезом, находились или находятся в пенитенциарных учреждениях, их тоже целесообразно использовать для профилактической работы. Необходимость этой непростой деятельности обосновывается тем, что распространение туберкулеза происходит воздушно-капельным путем, в связи с чем заболевшие представляют угрозу как для окружающих больных ВИЧ-инфекцией, так и для всего населения страны.

Таким образом, особенности контингента больных сочетанной инфекцией и течения туберкулеза на различных стадиях ВИЧ-инфекции требуют дифференцированных подходов к организации профилактики и выявления туберкулеза у этих больных.

В каждую технологию необходимо включить программы обучения больных. Они должны содержать следующие разделы: мероприятия профилактики туберкулеза и мотивации их выполнения, при заболевании туберкулезом – мотивации на полноценное лечение и соблюдение противоэпидемических мероприятий. Такую же работу следует проводить с родственниками и близкими боль-

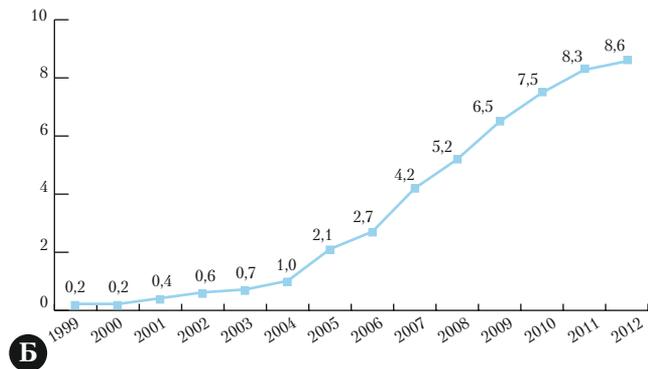
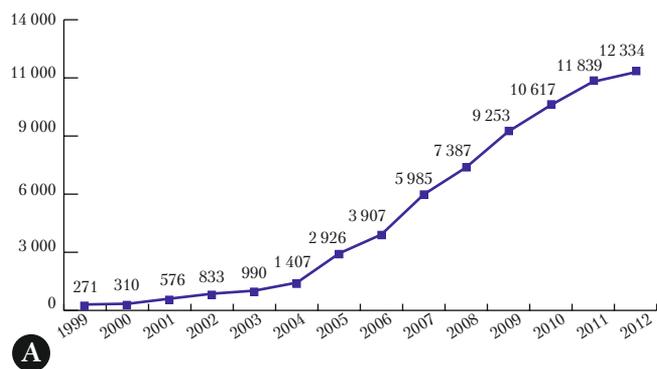


Рис. 2. Динамика заболеваемости активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации с 1999 по 2012 г.: А – абсолютное число; Б – на 100 тыс. населения

ных с неадекватным поведением (не противоречащую законодательству).

При разработке отдельных рекомендаций в программы обучения профилактике туберкулеза больных ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать возможность их реализации среди социально неадаптированного контингента больных, а также то, что предлагаемые рекомендации для всего населения, для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции нередко оказываются недостаточными (например, обращаться для исключения туберкулеза при наличии кашля с мокротой в течение 2-3 нед.), так как туберкулез в этот период часто имеет другие клинические проявления.

Кроме того, при работе с больными важно учитывать их уровень образования. В пенитенциарных учреждениях среди больных, заразившихся ВИЧ-инфекцией при введении наркотиков, около 30% не имеют даже среднего образования. В то же время анализ существующих материалов о профилактике туберкулеза показал, что многие из них были непонятны даже медицинскому персоналу, не специализирующемуся в области фтизиатрии, в частности смысл обозначений «большой ТБ», «МЛУ большой» «ШЛУ большой» и т. д.

Дифференциация при разработке программ профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в первую очередь должна учитывать возможность работы с больными в ЦСПИД.

Для лиц, проходящих диспансеризацию по поводу ВИЧ-инфекции в ЦСПИД, важно организовать специализированный кабинет фтизиатра для профилактики туберкулеза. Во многих регионах они уже созданы на основании рекомендаций [4, 7]. В этих кабинетах фтизиатр определяет степень риска заболевания туберкулезом и в соответствии с ним назначает кратность и объем диспансерного наблюдения, химиопрофилактику. Она должна быть назначена с учетом стадий ВИЧ-инфекции и лабораторных показателей состояния иммунитета. Организация приема фтизиатра для профилактических мероприятий в ЦСПИД способствует минимизации возможности заражения туберкулезом лиц с иммунодефицитом (т. е. исключит его периодическое пребывание в очаге туберкулезной инфекции – противотуберкулезном диспансере). Этот же специалист информирует больных о туберкулезе и мерах его профилактики, мотивирует их на выполнение предписаний врача.

Работу по профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, не проходящих диспансерное наблюдение по поводу ВИЧ-инфекции в ЦСПИД, необходимо проводить в пенитенциарных или наркологических учреждениях.

В пенитенциарных учреждениях плановые осмотры на туберкулез проводят при поступлении в следственные изоляторы, а затем каждые 6 мес. Реализуются программы обучения профилакти-

ке туберкулеза подозреваемых, обвиняемых и осужденных. Их проводят специально обученные сотрудники. Но эти программы требуют дополнений, касающихся особенностей течения туберкулеза в условиях глубокого иммунодефицита.

В связи с этим нами разрабатываются учебные программы с учетом вышеуказанных положений для внедрения в пенитенциарных учреждениях.

Планируется, что в регионах эти программы будут адаптировать к местным условиям специалисты из учреждений ФСИН России совместно с ответственными фтизиатрами и фтизиатрами кабинетов профилактики туберкулеза ЦСПИД. Группы для обучения в пенитенциарных учреждениях будут формироваться совместно с психологом с учетом совместимости больных, возможности воспринимать учебные материалы и прочих факторов.

В наркологических отделениях и центрах реабилитации больных наркоманией также целесообразно внедрение аналогичных обучающих программ по профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, в этих учреждениях важно обеспечивать сплошное обследование больных ВИЧ-инфекцией на туберкулез с использованием лучевых методов. Анкетирование больных, заразившихся ВИЧ-инфекцией при введении наркотиков (около 500 анкет), в учреждениях Минздрава России и ФСИН России показало, что среди лиц, состоявших на учете в наркологических учреждениях, на туберкулез обследованы далеко не все нуждающиеся ( $61,5 \pm 3,6\%$ ).

При экстренном или однократном обращении больного ВИЧ-инфекцией за наркологической помощью важно предоставлять информацию о туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией и его профилактике (в форме памяток), а также обеспечивать обследование на туберкулез с помощью лучевых методов.

Для обеспечения профилактики туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в наркологических и пенитенциарных учреждениях необходимо включение этих вопросов в курс обучения и переподготовки медицинского персонала, психологов и социальных работников.

## Выводы

1. Проведенный многофакторный анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в стране показал, что больные, имеющие одновременно туберкулез и ВИЧ-инфекцию, относятся к наиболее сложному контингенту как среди больных ВИЧ-инфекцией, так и среди больных туберкулезом.

2. В условиях быстрого распространения туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации сложности их привлечения к дис-

пансеризации и профилактике туберкулеза, особенностей течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции требуются активизация и усовершенствование технологий его профилактики.

3. Частое пребывание в пенитенциарных и наркологических учреждениях больных ВИЧ-инфекцией, относящихся к группе высокого риска заболевания туберкулезом, в том числе не вставших на учет в ЦСПИД, указывает на их доступность для профилактики и выявления туберкулеза в этих учреждениях.

4. Необходимость активизации и совершенствования работы по профилактике, выявлению и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией требует специальной подготовки кадров по этой новой тематике в области здравоохранения. Кроме фтизиатрической и инфекционной служб, это в первую очередь касается кадров наркологических и пенитенциарных учреждений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В. В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
2. Данилова В. В., Красноперова Л. Г., Михайлов М. В. Мониторинг больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией в Удмуртской Республике // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2008. – № 6. – С. 14-15.
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г. Основные положения // Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс]. – Режим доступа [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr12\\_execsummary\\_ru.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_execsummary_ru.pdf)
4. Журавлева Л. А. Опыт организации кабинета скрининговой диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Саратовском центре СПИД // Пробл. туб. у больных ВИЧ-инфекцией. – 2008. – № 5. – С. 17-18.
5. Онищенко Г. Г. Проблема ВИЧ-инфекции в России, организационные пути совершенствования профилактики и лечения // Здравоохранение РФ. – 2007. – № 2. – С. 3-7.
6. Приоритетные аспекты изучения проблемы ТБ/ВИЧ в условиях высокой распространенности ВИЧ-инфекции и ограниченных ресурсов // ВОЗ [электронный ресурс]. – Режим доступа [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500309\\_rus.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500309_rus.pdf) (дата обращения 22.06.2013).
7. Фролова О. П., Якубовяк В., Коробицын А. А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2005. – № 10. – С. 16-20.
8. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2010 г. – М., 2011. – 192 с.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

##### **Фролова Ольга Петровна**

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,  
Центр противотуберкулезной помощи  
больным ВИЧ-инфекцией Минздрава России,  
НИИ общественного здоровья  
и управления здравоохранением,  
заведующая отделом социально значимых заболеваний.  
119021, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1.  
Тел.: 8 (495) 708-34-07.  
E-mail: opfrolova@yandex.ru*

Поступила 15.12.2013

## АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

<sup>1</sup>В. Г. ПАПКОВ, <sup>1</sup>В. А. СОЛДАТОВ, <sup>2</sup>А. В. ПАПКОВ

## ANALYZING THE CORRELATION BETWEEN THE INDICATORS OF THE FUNCTIONAL STATE OF ENDOCRINE ELEMENTS OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY SYSTEM IN ACUTELY PROGRESSIVE TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>V. G. PAPKOV, <sup>1</sup>V. A. SOLDATOV, <sup>2</sup>A. V. PAPKOV

<sup>1</sup>Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Вычислена корреляция между средним объемом кариона нейроцитов гипоталамических ядер и аденоцитов гипофиза. Обнаружено изменение корреляции как в сторону усиления, так и в сторону ослабления, что сопровождается изменением ее направленности. Данные изменения представляют собой проявление адаптации организма к новым условиям существования, т. е. к болезни. Они отражают стимулирующее воздействие регуляторных центров на соответствующие органы и системы, в частности на иммунную систему. Морфофункциональная дискоординация во взаимосвязях внутри гипоталамо-гипофизарной системы может быть расценена в качестве составной части патогенеза туберкулеза.

*Ключевые слова:* гипоталамические ядра, аденогипофиз, корреляция, туберкулез.

The correlation between the functional state of the neurocytes of hypothalamic nuclei and pituitary adenocytes was calculated. There was a change in the correlation towards an increase or a decrease, which was accompanied by the change in its direction. These changes were a manifestation of the body's adaptation to new living conditions, i.e. disease. They reflect the stimulating effect of regulatory centers on the respective organs and systems, the immune system in particular. Morphofunctional discoordination in the relationships within the hypothalamic-pituitary system may be regarded as a component of the pathogenesis of tuberculosis.

*Key words:* hypothalamic nuclei, adenohypophysis, correlation, tuberculosis.

Нарушение гомеостаза при различных заболеваниях сопровождается изменением морфофункционального состояния эндокринных органов, регулирующих соответствующие виды метаболизма. Так, при остро прогрессирующем туберкулезе происходит значительное отклонение среднего объема кариона (СОК) нейроцитов гипоталамических ядер и аденоцитов гипофиза [2, 3]. Данный показатель достоверно характеризует уровень функционального состояния клеток [1, 5, 6]. В процессе развития заболеваний межорганные связи неизбежно подвергаются изменениям, что представляет собой составную часть патогенетической перестройки эндокринной системы. Характер данных изменений может быть уточнен при выяснении степени корреляции между структурными элементами гипоталамо-гипофизарной системы.

### Материалы и методы

Определена корреляция между СОК нейроцитов гипоталамических ядер и СОК аденоцитов гипофиза 9 мужчин среднего возраста, погибших

от остро прогрессирующих форм туберкулеза (казеозная пневмония, острый кавернозный туберкулез). В качестве контроля исследовали органы 7 здоровых мужчин соответствующего возраста, погибших вследствие острых травм, за исключением черепно-мозговой. Результаты вычисления СОК клеток приведены в ранее опубликованных работах [2, 3].

### Результаты и обсуждение

Корреляция между СОК нейроцитов гипоталамических ядер и СОК аденоцитов гипофиза подвержена значительным изменениям при остро прогрессирующих формах туберкулеза, причем эта связь может как усиливаться, так и ослабевать. Кроме того, иногда происходит изменение направленности корреляции с положительной на отрицательную и наоборот (табл.).

Так, обнаружено ослабление корреляции СОК нейроцитов аркуатного ядра (АЯ) с СОК нейроцитов супраоптических ядер (СОЯ) и паравентрикулярных ядер (ПВЯ). Наряду с этим, происходит усиление корреляции нейроцитов АЯ с СОК ней-

Таблица

**Индекс корреляции между СОК нейроцитов гипоталамуса и аденоцитов гипофиза ( $M \pm m$ )**

	СОК АЯ	СОК СОЯ	СОК ПВЯ	СОК ЗЯ	СОК базоф.	СОК эозиноф.
СОК СОЯ	0,53 0,45					
СОК ПВЯ	0,73 0,65	0,91 0,92				
СОК ЗЯ	0,25 0,8	- 0,22 0,7	0,18 0,64			
СОК базоф.	- 0,33 0,82	0,56 0,34	0,31 0,25	- 0,39 0,69		
СОК эозин.	- 0,58 - 0,1	0,54 - 0,4	0,37 0,04	- 0,25 0,5	0,18 0,71	
СОК ХФБ	0,18 0,53	- 0,62 0,75	- 0,3 0,07	0,67 0,79	- 0,68 0,58	0,32 0,55

*Примечание:* в числителе индекс корреляции в контрольной группе наблюдений, в знаменателе индекс корреляции в основной группе.

роцитов задних ядер (ЗЯ), базофильных труппоцитов и хромофобов аденогипофиза. Происходит также изменение отрицательной корреляции на положительную с СОК базофилов. С СОК эозинофилов сохраняется отрицательная корреляция, хотя и менее тесная. Полученные результаты указывают на усиление воздействия нейроцитов АЯ на труппоциты гипофиза, вырабатывающие труппоные гормоны, а также на нейроциты ЗЯ, регулирующие иммунные реакции.

СОК нейроцитов СОЯ сохраняет тесную корреляцию с СОК нейроцитов ПВЯ. Корреляция с СОК нейроцитов ЗЯ изменена с отрицательной на положительную и достигает средней степени, что можно расценить в качестве показателя усиления взаимодействия между данными ядрами. По отношению к аденогипофизу снижен уровень корреляции с СОК базофильных труппоцитов. Меняется направление корреляции с положительной на отрицательную с СОК эозинофилов, в то время как с СОК хромофобов, наоборот, отрицательная корреляция становится положительной и тесной.

Корреляция СОК нейроцитов ПВЯ становится более тесной с СОК нейроцитов ЗЯ, но остается сниженной с СОК аденоцитов гипофиза. Корреляция СОК нейроцитов ЗЯ с аденоцитами гипофиза усиливается и меняет направленность с отрицательной на положительную. Это позволяет высказаться о начале стимулирующего влияния данного ядра на труппоциты.

Таким образом, при остропротекающем трупперкулезе легких коррелятивное взаимоотношение между элементами гипоталамо-гипофизарной системы претерпевает ряд изменений различной направленности. Так, в гипоталамусе происходит усиление связей между нейроцитами АЯ, СОЯ, ПВЯ, с одной стороны, и нейроцитами ЗЯ, с другой сторо-

ны. Это может быть расценено в качестве признака повышенного стимулирующего воздействия гипоталамуса на иммунную систему. Взаимоотношение гипоталамуса с аденогипофизом, характеризующееся усилением корреляции АЯ с базофилами и хромофобами, соответствует хорошо известным сведениям о стимулирующем влиянии данного ядра на функцию базофильных труппоцитов [4]. Усилено также воздействие СОЯ на эозинофильные труппоциты, а ЗЯ – на базофилы и эозинофилы.

Между труппоцитами гипофиза взаимосвязь усиливается, что свидетельствует о синхронном и однонаправленном отклонении их показателя функциональной активности.

### Заклучение

Изменения степени и направленности корреляции между показателями функционального состояния гипоталамических ядер и аденоцитов гипофиза представляют собой проявление адаптации организма к новым условиям существования, т. е. к болезни. Они отражают стимулирующее воздействие регуляторных центров на соответствующие органы и системы, в частности на иммунную систему. Морфофункциональная дискоординация во взаимосвязях внутри гипоталамо-гипофизарной системы может быть расценена в качестве составной части патогенеза трупперкулеза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 348 с.
2. Папков В. Г., Солдатов В. А. Морфофункциональные изменения аденогипофиза при прогрессирующем трупперкулезе легких // Туб. – 2011. – № 5. – С. 100.
3. Папков В. Г., Солдатов В. А., Папков А. В. Структура ядер гипоталамуса при прогрессирующем трупперкулезе легких // Туб. – 2012. – № 12. – С. 27-29.
4. Сентаготаи Я., Флерко Б., Меш Б. и др. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. – Будапешт, 1965. – 253 с.
5. Хесин Я. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. – М.: Медицина, 1967. – 424 с.
6. Palkovits M., Fisher G. Kariometric Investigation. – Budapest, 1968. – 232 p.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Папков Виталий Георгиевич**

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
патологической анатомии с курсом судебной медицины.  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.  
Тел.: 8 (4912) 24-34-23.  
E-mail: ryazpvg@rambler.ru

Поступила 14.05.2013

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАСКИНТЕСТА НА ТЕРРИТОРИИ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИЕЙ

Л. Н. МОТАНОВА, Г. Е. КОВАЛЕНКО, Ю. В. ПОПОВА

### EXPERIENCE IN USING DIASKINTEST IN AN UNFAVORABLE EPIDEMIC SITUATION AREA

L. N. MOTANOVA, G. E. KOVALENKO, YU. V. POPOVA

Тихоокеанский государственный медицинский университет,  
Краевой противотуберкулезный диспансер, г. Владивосток

Проанализированы эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией в 2008-2011 гг.; проведен анализ карт диспансерного наблюдения 142 детей с положительной туберкулиновой чувствительностью; изучены результаты превентивной терапии 32 детей из групп риска. Установлено, что применение диаскинтеста с последующей КТ оказало значительное влияние на эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей в Приморском крае: при увеличении числа впервые выявленных больных туберкулезом детей отмечается улучшение клинической структуры заболеваемости, туберкулез выявляется на более ранних стадиях. Применение диаскинтеста позволяет избежать необоснованного назначения превентивного лечения противотуберкулезными препаратами у 56% детей 6А группы, у 20% детей 6Б группы и у 64,3% детей 6В группы. Внутривенная проба с диаскинтестом оказалась достоверным методом контроля эффективности превентивной терапии.

*Ключевые слова:* эпидемиология туберкулеза, превентивная терапия туберкулеза детей.

Tuberculosis epidemiological parameters were analyzed in children in the unfavorable epidemic area in 2008-2011; follow-up schedules were analyzed in 142 children with positive tuberculin sensitivity; the results of preventive therapy were studied in 32 children at risk. The use of Diaskintest followed by computed tomography was found to have a considerable impact on the tuberculosis epidemiological parameters of children in the Primorye Territory: as a larger number of new tuberculosis cases were detected in children, there was a better clinical morbidity structure and tuberculosis was identified in its earlier stages. Diaskintest allows unreasonable treatment with antituberculosis drugs to be avoided in 56, 20, and 64.3% of the children in Groups 6A, 6B, and 6C, respectively. The intradermal test using the Diaskintest proved to be a reliable method for monitoring the efficiency of preventive therapy.

*Key words:* tuberculosis epidemiology, preventive tuberculosis therapy in children.

В современных эпидемических условиях выявление детей с наибольшим риском заболевания туберкулезом является одной из самых актуальных проблем фтизиатрии [1]. В России разработан инновационный препарат диаскинтест для повышения качества диагностики туберкулезной инфекции. Препарат представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, и предназначен для постановки внутривенной пробы с целью выявления гиперчувствительности замедленного типа [2, 3, 5]. Доказаны более высокие чувствительность и специфичность данного теста, а также его преимущество перед традиционной пробой Манту с 2 ТЕ [6, 7]. Диаскинтест находит все более широкое применение в практике специалистов противотуберкулезной службы РФ. Однако опыт применения диаскинтеста в субъектах Федерации с неблагоприятной эпидемической ситуацией изучен недостаточно. Приморский край имеет показатель заболеваемости туберкулезом в 2,0-2,5 раза выше по сравнению с общероссийским [4, 5]. В Приморском крае диаскинтест используют на практике с 2010 г.

Цель работы – изучить результаты использования диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу.

### Материалы и методы

Анализ эпидемиологических показателей (заболеваемость туберкулезом и клиническая структура заболеваемости) проводили на базе Приморского краевого противотуберкулезного диспансера на основе сплошного метода с использованием данных эпидемиологического мониторинга за 2008-2011 гг. Проанализировали заболеваемость детей в возрасте от 0 до 14 лет. За этот период заболело 486 детей, среди которых мальчиков было 42,8%, девочек – 57,2%; 97,0% детей были привиты вакциной БЦЖ, 9,0% – проведена ревакцинация в возрасте 7 лет. Контактными с больными туберкулезом 46,5% детей, из них у 44,1% контакт являлся семейным. Проживали в асоциальных семьях 9,5% детей. У 17,3% детей отмечены дефекты вакцинации БЦЖ по данным рубчиков: у 0,4% детей рубчик отсутствовал, у остальных – 1-2 мм.

Определение значимости диаскинтеста для диагностики раннего периода первичной туберкулез-

ной инфекции (РППТИ) проводили с помощью одномоментного анализа карт диспансерного наблюдения 142 детей, направленных в противотуберкулезные диспансеры в связи с положительной чувствительностью к туберкулину. Всем детям выполнено стандартное клинико-рентгенологическое обследование с повторным проведением внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ и диаскинтеста, препараты вводили в область предплечья на разных руках. Детям с отрицательной реакцией на пробу с диаскинтестом ее выполняли повторно через 2-3 мес.

Эффективность превентивной терапии изучили на основании обследования 32 детей, которые наблюдались в связи с положительными, гиперергическими и нарастающими реакциями на туберкулин.

Внутрикожную пробу с препаратом диаскинтест, учет и интерпретацию результатов проводили в соответствии с нормативными документами [6]. Всем детям с гиперергическими реакциями на диаскинтест выполняли компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки.

Для подтверждения межгрупповых различий использовали проверку статистической гипотезы о равенстве долей в двух генеральных совокупностях (критерий Лапласа), достоверность результатов исследования определяли с 95%-ной вероятностью безошибочного прогноза ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

Анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2008-2011 гг. показывает, что массовая туберкулинодиагностика с применением внутрикожного теста Манту с 2 ТЕ за анализируемый период выполнялась в постоянном объеме (2008 г. – 97,4%; 2009 г. – 96,4%; 2010 г. – 97,3%; 2011 г. – 94,2%). У 55,3-56,5% детей выявлены положительные реакции на туберкулин. Заболеваемость туберкулезом в 2008-2009 гг. превышала средние показатели по РФ и составила 35,9 и 35,6 на 100 тыс. детей соответственно. Клиническая структура заболеваемости в 2008 и 2009 г. была следующей. Доля туберкулезной интоксикации составила 25,0 и 14,7% соответственно. Локальные формы первичного туберкулеза имели место у 44,5% детей в 2008 г. и у 53,2% – в 2009 г.; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) выявлен в 39,9% случаев в 2008 г. и в 43,1% – в 2009 г. У 25,2% детей в 2008 г. и у 27,5% – в 2009 г. отмечены осложненные формы заболевания с поражением двух групп внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и более. Вторичные формы туберкулеза обнаружены у 20,5% детей в 2008 г. и у 19,9% – в 2009 г., при этом в 10,3 и 9,2% случаев соответственно диагностирована инфильтративная форма заболевания.

Фаза распада туберкулезного процесса выявлена у 6,4% детей в 2008 г. и 5,5% – в 2009 г. Фор-

мы туберкулеза, сопровождавшиеся значительным объемом поражения, протекали с выраженной клинической картиной и выявлялись при обращении за медицинской помощью в 2008 г. в 18,5% случаев, в 2009 г. – в 23,8%. Число впервые выявленных детей с остаточными посттуберкулезными изменениями (кальцинатами) во ВГЛУ как результат самоизлечения в 2008 г. составляло 10, в 2009 г. – 7. У всех детей данной группы отмечали гиперергические реакции на пробу Манту с 2 ТЕ, изменения выявлены при выполнении томографии.

В 2010-2011 гг. внедрение во фтизиатрическую практику диаскинтеста и более широкое использование КТ привели к изменению показателя заболеваемости и структуры клинических форм впервые выявленного туберкулеза. Применение диаскинтеста и оценка эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов риска развития туберкулеза позволили выявить детей с наибольшей вероятностью развития туберкулеза, которым провели углубленное обследование с использованием КТ органов грудной полости. В результате повысилась выявляемость туберкулеза, в связи с чем в 2010 г. показатель заболеваемости детей в возрасте от 0 до 14 лет увеличился до 53,8 на 100 тыс. детского населения ( $p < 0,05$ ). Увеличение показателя произошло за счет улучшения диагностики малых форм ТВГЛУ, а также выявления туберкулеза в группах ВГЛУ, которые визуализируются только на КТ. Доля детей с гиперергическими реакциями на диаскинтест, у которых туберкулез был выявлен при КТ, в 2010 г. составила 20,4%. Доля детей с локальными формами первичного туберкулеза в 2010 г. увеличилась до 69,2% за счет ТВГЛУ (59,3% детей в 2010 г.; 39,9% – в 2008 г.; 43,1% – в 2009 г. ( $p < 0,05$ )). Доля распространенных и осложненных первичных форм снизилась до 15,3% ( $p < 0,05$ ). Применение диаскинтеста с последующей КТ позволило снизить долю туберкулезной интоксикации до 4,9% ( $p < 0,05$ ), снижение показателя произошло за счет выявления у детей с синдромом интоксикации малых форм ТВГЛУ. Снизилась доля вторичных форм – 11,7%; инфильтративная форма туберкулеза выявлена у 4,3% детей. Преобладание в клинической структуре малых форм заболевания привело к снижению частоты туберкулезных процессов в фазе распада до 1,2% ( $p < 0,05$ ). В результате уменьшения числа детей с осложненными и распространенными формами туберкулеза реже наблюдалась выраженная клиническая картина, поэтому показатель выявления заболевания при обращении за медицинской помощью в 2010 г. снизился до 10,4% ( $p < 0,05$ ). Увеличилось число детей (52 ребенка), у которых выявлены полностью кальцинированные ВГЛУ как результат самоизлечения первичного туберкулеза. Дети данной группы были в возрасте от 4 до 12 лет, из них 21 (40,3%) ребенок – старше 8 лет.

Срок инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ), по данным пробы Манту с 2 ТЕ, у всех детей был больше 3 лет, из них у 18 (59,6%) – больше 6 лет. Все дети были вакцинированы вакциной БЦЖ. У всех детей отмечены положительные реакции на диаскинтест, из них у 45 (86,5%) реакции были гиперергическими, средний размер папулы составил 17,9 мм.

В 2011 г. заболеваемость детей туберкулезом снизилась до 36,0 на 100 тыс. ( $p < 0,05$ ), но показатель превышал данные по РФ. При этом в 2011 г. возросло до 107 число впервые выявленных детей, взятых на диспансерный учет в 3А группу. Такое значительное колебание показателя отразило проблему оценки активности туберкулезного процесса у детей с гиперергическими реакциями на диаскинтест и впервые выявленными кальцинатами во ВГЛУ. В 2010 г. дети с мелкими полностью кальцинированными ВГЛУ были взяты на учет в активную группу на основании гиперергических реакций на диаскинтест. В 2011 г. дети данной группы были прослежены в динамике. Отсутствие динамики процесса во ВГЛУ позволило убедиться в стойком самоизлечении туберкулеза, не взирая на гиперергические реакции на диаскинтест. В результате уменьшилось число детей, у которых диагностирован активный ТВГЛУ. Соответственно, увеличилось число детей, у которых изменения во ВГЛУ расценены как посттуберкулезные (52 ребенка в 2010 г. и 107 – в 2011 г.). Дети данной группы были в возрасте от 4 до 14 лет, из них 61 (57,0%) ребенок – старше 8 лет. Срок инфицирования МБТ, по данным пробы Манту с 2 ТЕ, у всех детей был больше 3 лет, из них у 82 (76,6%) – больше 6 лет. Все дети были вакцинированы вакциной БЦЖ. У 59 (55,1%) детей отмечен контакт с больными туберкулезом. У всех детей – положительные реакции на диаскинтест, из них у 99 (92,5%) реакции были гиперергическими, средний размер папулы составил 19,1 мм. Проблема оценки активности туберкулезного процесса у детей с гиперергическими реакциями на диаскинтест сроком инфицирования МБТ, по данным туберкулиновой пробы Манту, более 2 лет и с впервые выявленными мелкими кальцинатами ВГЛУ требует дальнейшего изучения. Доля детей с гиперергическими реакциями на диаскинтест, у которых активный туберкулез был выявлен при КТ, в 2011 г. составила 20,4%. Доля детей с локальными формами первичного туберкулеза в 2011 г. оставалась высокой (69,2%). Среди локальных форм, как и в 2010 г., преобладал ТВГЛУ (64,6%). Распространенные и осложненные формы первичного туберкулеза в 2011 г. составили 12,8%, туберкулезная интоксикация диагностирована у 11,2% детей, что было выше, чем в 2010 г., и связано с увеличением числа впервые заболевших детей в возрасте от 0 до 3 лет, у которых диагностирован РППТИ. Доля вторичных форм составила 12,2%; инфильтративная фор-

ма туберкулеза отмечена у 5,6% детей; процессы в фазе распада – у 0,9%. При обращении за медицинской помощью туберкулез выявили в 0,9% случаев. В целом в 2011 г. сохранилась тенденция к улучшению клинической структуры заболеваемости туберкулезом детей.

Проведенное эпидемиологическое обследование до и после внедрения диаскинтеста показало, что применение диаскинтеста на территории с высокой распространенностью туберкулеза позволило выделить среди детей группу высокого риска развития туберкулеза. Углубленное обследование данной группы детей с применением КТ привело к выявлению малых форм первичного туберкулеза и улучшению клинической структуры заболеваемости. В то же время перед детскими фтизиатрами встала проблема оценки активности туберкулезного процесса у детей с впервые выявленными мелкими кальцинатами во ВГЛУ, давним сроком инфицирования МБТ, отсутствием клинических и рентгенологических признаков активности туберкулезного процесса и положительными реакциями на диаскинтест. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Направлены к фтизиатру 142 ребенка по результатам проведения пробы Манту с 2 ТЕ в общей лечебной сети (ОЛС). В 54% случаев предполагался РППТИ, средний размер папулы составил 12 мм. Инфицированность МБТ с нарастанием чувствительности к туберкулину отмечена у 27%, средний размер папулы – 13 мм; в 3% – гиперергические реакции на туберкулин, средний размер папулы 18 мм. В 10% случаев – дети, наблюдаемые с положительными реакциями более 2 лет, средний размер папулы 16 мм; в 6% – с неустановленной причиной положительной чувствительности к туберкулину, средний размер папулы 8 мм (табл. 1).

Контроль реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в комплексе со стандартным клинико-рентгенологическим обследованием, проведенный в противотуберкулезном диспансере (табл. 2), позволил подтвердить РППТИ – 6А группа диспансерного учета (ГДУ) у 73 из 76 (51%) детей. Инфицированность МБТ с гиперергической чувствительностью подтверждена у всех 5 детей (6Б ГДУ). Нарастание чувствительности к туберкулину подтверждено у 22 из 38 детей (16%) (6В ГДУ). Инфицированность МБТ более 2 лет установлена в 6% случаев. Доля детей, у которых этиология положительной туберкулиновой пробы не установлена, составила 30% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, применение внутрикожного туберкулинового теста Манту с 2 ТЕ не позволяет с высокой точностью определить повышенный риск развития туберкулеза у каждого третьего ребенка.

При постановке внутрикожной пробы с диаскинтестом 142 обследуемым детям (табл. 3) отрицательные реакции отмечены в 64,3% случаев (90 из 142). По данным туберкулиновой пробы

**Характер и частота положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ в ОЛС**

Диагноз	Число	%	Средний размер папулы, мм
Ранний период первичной туберкулезной инфекции	76	54	12
Гиперергические реакции	5	3	18
Нарастание чувствительности к туберкулину	38	27	13
Тубинфицированность	14	10	16
Дифференциальная диагностика инфицирования и поствакцинальной аллергии	9	6	8
Всего	142	100	

Манту с 2 ТЕ, из них в 6А ГДУ было взято 56% (41 из 73) детей; в 6Б ГДУ – 20% (1 из 5) детей; в 6В ГДУ – 63,6% (14 из 22) детей; в 0 ГДУ – 80,9% (34 из 42) детей. В 0 ГДУ взяты также 6 детей с сомнительными реакциями, с незначительной гиперемией 4-5 мм и 2 ребенка с положительными реакциями, у которых папулы были не более 4 мм. При отрицательном результате внутрикожной пробы с диаскинтестом, а также детям, наблюдаемым в 0 ГДУ со слабовыраженными положительными и сомнительными реакциями, превентивную терапию не назначали. Детям, наблюдаемым в 6 ГДУ, проводили превентивную терапию.

Через 2-3 мес. детям с отрицательной реакцией была проведена повторная внутрикожная проба с диаскинтестом, которая подтвердила отрицательный результат у всех детей. Повторная постановка внутрикожной пробы с диаскинтестом также выполнена детям, наблюдаемым в 0 ГДУ, у которых отмечены слабовыраженные положительные (2 ребенка) и сомнительные (6 детей) реакции на первоначальную постановку внутрикожной пробы с диаскинтестом. У всех 8 детей результат на внутрикожную пробу с диаскинтестом стал отрицательным. Всем детям было продолжено наблюдение согласно диспансерным группам, опре-

Таблица 3

**Результаты реакций на диаскинтест, первичное обследование**

Группа учета/число детей	Реакции на диаскинтест					
	отрицательная		положительная		сомнительная	
	число	%	число	%	число	%
6А/73	41	56,0	6	8,2	26	35,6
6Б/5	1	20,0	4	8,0	-	-
6В/22	14	63,6	4	18,2	4	18,2
0/42	34	80,9	2	4,8	6	14,3
Всего 142	90	63,4	16	11,3	36	25,3

**Частота положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ в противотуберкулезном диспансере**

Диагноз	Группа учета	Число	%	Средний размер папулы, мм
Ранний период первичной туберкулезной инфекции	6А	73	51	11
Гиперергическая чувствительность к туберкулину	6Б	5	3	19
Нарастание чувствительности к туберкулину	6В	22	16	13
Этиология не установлена	0	42	30	9

деленным по данным пробы Манту с 2 ТЕ. Проведенное исследование показало значимость диаскинтеста для выявления детей с повышенным риском развития локального туберкулеза и отбора контингентов для превентивной терапии. Оценка результатов реакций на пробу Манту с 2 ТЕ выявила группу детей, у которых проба Манту с 2 ТЕ не позволяет установить этиологию положительной чувствительности к туберкулину. Постановка внутрикожной пробы с диаскинтестом уточняет данные туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ и позволяет подтвердить активную туберкулезную инфекцию, требующую применения превентивной терапии, только у 36,6% детей, которые дают положительную (11,3%) или сомнительную (25,4%) реакции. В то же время детей с отрицательными реакциями на диаскинтест необходимо наблюдать в диспансерных группах, соответствующих показателям пробы Манту с 2 ТЕ, в течение 12 мес. с контролем диаскинтеста перед снятием с учета.

По результатам комплексного обследования 32 ребенка, направленных в противотуберкулезный диспансер в связи с положительными реакциями на внутрикожное введение 2 ТЕ в ОЛС, были поставлены на учет в группы: 6А – 13 (40,6%); 6Б – 4 (12,5%); 6В – 15 (46,9%) детей (табл. 4).

До начала лечения реакции на диаскинтест были положительными: размер папулы до 14 мм в 50,0% случаев, в 19,0% – 15 мм (гиперергические реакции). Сомнительные реакции составили 31%. У детей с РППТИ, наблюдаемых в 6А ГДУ, до начала лечения реакции на диаскинтест в 54% были сомнительными, в 46% случаев – положительными. У детей, наблюдаемых в 6Б ГДУ, реакции на диаскинтест были гиперергическими. У детей с нарастанием чувствительности к туберкулину (6В ГДУ) в 80% случаев реакции на диаскинтест были положительными, из них у 14% – гиперергическими; сомнительные реакции отмечены в 20% случаев. Всем детям проведена превентивная терапия. 24 ребенка получали два противотуберкулезных препарата: изониазид 10 мг/кг

**Реакция на постановку внутрикожной пробы  
с диаскинтестом до и после проведения превентивной терапии 32 детям с положительными реакциями  
на туберкулин в ОЛС**

Группа диспансерного учета/ число пациентов	Реакция на диаскинтест до лечения						Реакция на диаскинтест после лечения							
	сомнительная		положительная				отрицательная		сомнительная		положительная			
			папула до 14 мм		папула 15 мм и больше						папула до 14 мм		папула 15 мм и больше	
	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%
6А ГДУ /13	7	54	6	46	0	0	5	39	2	15	6	46	0	0
6Б ГДУ/4	0	0	0	0	4	100	0	0	1	25	2	50	1	25
6В ГДУ/15	3	20	10	66	2	14	3	20	4	27	6	40	2	13
Итого 32	10	31	16	50	6	19	8	25	7	22	14	44	3	9

в сутки, пиразинамид 25 мг/кг в сутки в течение 90 дней ежедневно. Из 10 детей с сомнительными реакциями на диаскинтест 8 получали терапию одним противотуберкулезным препаратом – изониазидом (10 мг/кг в сутки ежедневно в течение 90 дней). Это были дети, у которых в ответ на введение диаскинтеста отмечали гиперемию не более 5 мм. По окончании превентивной терапии детям проведено контрольное обследование, которое не выявило признаков заболевания. Отрицательные реакции на диаскинтест отмечены у 25% детей, чаще у детей 6А ГДУ (39%,  $p < 0,05$ ). Доля гиперергических реакций снизилась с 19 до 9%,  $p < 0,05$ ; положительные реакции определяли в 44% случаев (50% до лечения). Проведение внутрикожной пробы с диаскинтестом позволяет оценить эффективность превентивной терапии и показывает, что терапия противотуберкулезными препаратами в течение 3 мес. у каждого четвертого ребенка приводит к отрицательным реакциям, что свидетельствует о снижении активности туберкулезной инфекции. При этом сохраняющиеся у детей сомнительные, положительные, в том числе и гиперергические реакции на диаскинтест при доказанном отсутствии клинико-рентгенологических признаков заболевания диктуют необходимость продления сроков превентивной терапии до 6 мес. и дальнейшего диспансерного наблюдения детей.

### Заключение

Двухлетний опыт применения диаскинтеста на территории с неблагоприятной эпидемической ситуацией показал улучшение раннего выявления туберкулеза у детей от 0 до 14 лет. Постановка внутрикожной пробы с диаскинтестом и оценка факторов риска развития туберкулеза позволили выявить среди детей группу с высокой вероятностью развития заболевания, которым была проведена КТ органов грудной клетки. Новый подход к обследованию детей привел к увеличению числа впервые выявленных форм

туберкулеза и, как следствие, к росту показателя заболеваемости туберкулезом детей в Приморском крае. Фактически можно говорить не о повышении уровня заболеваемости, а об улучшении качества выявления туберкулеза у детей 0-14 лет. Отмечаются улучшение клинической структуры заболеваемости, увеличение доли малых форм туберкулеза, снижение доли вторичных форм, процессов в фазе распада. Заболевание выявляется на более ранних стадиях. В то же время перед детскими фтизиатрами встала проблема оценки активности туберкулезного процесса у детей с впервые выявленными мелкими кальцинатами во ВГЛУ, отсутствием клинических и рентгенологических признаков активности туберкулезного процесса и положительными реакциями на диаскинтест. Постановка внутрикожной пробы с диаскинтестом позволяет усовершенствовать диагностику латентной туберкулезной инфекции у детей и уточнить данные туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ. По данным внутрикожной пробы с диаскинтестом ложноположительный характер туберкулиновых реакций выявляется у 63,6% наблюдаемых по данным туберкулиновой пробы Манту в 6В ГДУ, у 56,0% детей 6А ГДУ и у 20% детей из 6Б ГДУ. Проведение внутрикожной пробы с диаскинтестом позволяет подтвердить активную туберкулезную инфекцию, требующую применения превентивной терапии, только у 36,6% детей, которые дают положительную или сомнительную реакцию. Диаскинтест оказался достоверным методом контроля эффективности превентивной терапии. Однако у 44% пациентов после проведения превентивной терапии в течение 3 мес. внутрикожная проба с диаскинтестом остается положительной и у 9% – гиперергической при отсутствии клинико-рентгенологических признаков заболевания. Сохраняющиеся положительные и сомнительные реакции на диаскинтест должны служить основанием для продления сроков превентивной терапии до 6 мес. и дальнейшего диспансерного наблюдения детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А. Туберкулез у детей и подростков: Уч. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 269 с.
2. Киселев В. И., Северин В. С., Перельман М. И. и др. Новые биотехнологические решения в диагностике и профилактике туберкулезной инфекции // Вести НИИ молекулярн. мед. – 2005. – Вып. 5. – С. 37-45.
3. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. – 2011. – С. 14-255.
4. Мотанова Л. Н., Кузнецов Е. А., Зубова Е. Д. Динамика и структура заболеваемости туберкулезом детей и подростков в Приморском крае в 2005-2009 гг. // Туб. – 2011. – № 5. – С. 59-60.
5. Мотанова Л. Н., Зубова Е. Д. Значение массовой туберкулинодиагностики в выявлении туберкулеза органов дыхания у детей различных возрастных групп // Тихоокеан. мед. ж. – 2012. – № 4. – С. 69-71.

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109.

7. Слогоцкая Л. В., Литвинов В. И., Филиппов А. В. и др. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста) при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туб. – 2010. – № 1. – С. 10-15.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Мотанова Людмила Николаевна**  
*Владивостокский государственный  
медицинский университет,  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры госпитальной  
терапии и фтизиопульмонологии.  
690990, г. Владивосток, просп. Острякова, д. 2.  
Тел.: 8 (423) 233-06-76.  
E-mail: motanova-mail@mail.ru*

Поступила 19.09.2013

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРИНЦИПОВ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ В ПРАКТИКУ РАБОТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

<sup>1</sup>Г. Л. ГУРЕВИЧ, <sup>1</sup>А. П. АСТРОВКО, <sup>1</sup>Е. М. СКРЯГИНА, <sup>1</sup>Д. А. КЛИМУК, <sup>1</sup>О. М. КАЛЕЧИЦ, <sup>2</sup>А. Е. СКРЯГИН

## RESULTS OF INTRODUCING THE PRINCIPLES OF INFECTION CONTROL INTO THE PRACTICE OF THE BELARUS REPUBLICAN TUBERCULOSIS SERVICE

<sup>1</sup>G. L. GUREVICH, <sup>1</sup>A. P. ASTROVKO, <sup>1</sup>E. M. SKRYAGINA, <sup>1</sup>D. A. KLIMUK, <sup>1</sup>O. M. KALECHITS, A. E. SKRYAGIN

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»,

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Инфекционный контроль в противотуберкулезных организациях представляет комплекс конкретных мероприятий и технологических процедур, благодаря которым уменьшается вероятность трансмиссии туберкулеза. Проведение мониторинга и оценки мероприятий инфекционного контроля на регулярной основе является важным разделом работы любой противотуберкулезной организации. На основе качественной и количественной оценки эффективности мероприятий противотуберкулезного инфекционного контроля можно сопоставить уровень обеспеченности защиты здоровья медицинских работников и пациентов в различных организациях здравоохранения. Основными индикаторами, характеризующими состояние инфекционного контроля в организациях здравоохранения, являются заболеваемость туберкулезом медицинских работников и заболеваемость туберкулезом медицинского персонала в течение первого года работы в данной организации здравоохранения. Предложен алгоритм реализации мероприятий инфекционного контроля для противотуберкулезных организаций.

*Ключевые слова:* противотуберкулезные организации, инфекционный контроль, алгоритм, мониторинг.

Infection control (IC) in tuberculosis facilities is a package of specific measures and technological procedures to reduce the likelihood of tuberculosis transmission. To monitor and assess IC measures is an important component of work of any tuberculosis facility. The health protection in healthcare workers and patients in different healthcare organizations may be compared on the basis of qualitative and quantitative evaluation of the efficiency of tuberculosis IC measures. The major indicators of IC in the healthcare organizations are the incidence of tuberculosis among healthcare workers and that within the first year of their work in the given healthcare organization. An algorithm for IC measures is proposed for tuberculosis facilities.

*Key words:* tuberculosis facilities, infection control, algorithm, monitoring.

На сегодняшний день туберкулез (ТБ) распространен во всех странах мира. Наиболее высокая заболеваемость ТБ наблюдается в странах с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции, на долю которых приходится ¼ всех вновь выявленных пациентов. Половина всех впервые зарегистрированных пациентов в мире приходится на страны африканского и азиатского регионов. Следует отметить, что если в 1970 г. показатель заболеваемости ТБ в мире составлял около 70 на 100 тыс. населения, то в начале XXI в. он достиг уровня 130 на 100 тыс. населения. В странах Западной и Восточной Европы средний показатель заболеваемости ТБ составляет 43 на 100 тыс. населения [6, 7].

Ежегодно в Республике Беларусь заболевает ТБ 4,5 тыс. человек (из них 79,4% трудоспособного возраста) и умирает около 1 000 человек (81,3% – лица трудоспособного возраста). Уровень смертности обусловлен высокой долей остро прогрессирующих форм этого заболевания, а также наличием значительного контингента социально дезадаптированных лиц с хроническим ТБ и ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя.

Проблема ЛУ, имеющая все большее значение во многих странах, стала следствием плохой организации лечения. Современная эпидемическая ситуация по ТБ характеризуется распространением микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), что снижает эффективность лечения и повышает смертность от этой инфекции. По данным проводимого в республике надзора установлена неблагоприятная тенденция нарастания уровня ТБ с ЛУ МБТ: среди вновь выявленных случаев бактериологически подтвержденного туберкулеза легких уровень ТБ с МЛУ возбудителя повысился с 7,7% в 2002 г. до 25,7% в 2010 г., среди случаев повторного лечения – с 24,0% в 2002 г. до 60,2% в 2010 г.

Результаты исследования по надзору за ЛУ МБТ, проведенного в 2010-2011 гг. на базе ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», показали, что в Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя: показатель МЛУ МБТ среди вновь выявленных пациентов составил 32,7%, среди ранее леченных – 76,6%, пока-

затель ШЛУ МБТ среди вновь выявленных пациентов составил 1,7%, среди ранее леченных – 16,5%.

В последние годы все большее внимание обращают на случаи нозокомиальной трансмиссии возбудителя ТБ. Данные молекулярно-генетических исследований подтверждают многочисленные факты перекрестного заражения пациентов, находившихся на лечении в отделениях для лечения ТБ, в том числе и случаи заражения ТБ с МЛУ возбудителя [8, 9].

О внутрибольничном инфицировании МБТ свидетельствуют заболеваемость ТБ медицинских работников организаций здравоохранения (ОЗ), в том числе противотуберкулезного профиля, контактирующих с пациентами, выделяющими МБТ в окружающую среду, а также прочего медицинского и обслуживающего персонала, потенциально контактирующего с инфекционным аэрозолям [10, 11]. В Республике Беларусь в 2000-2008 гг. ежегодно заболевали ТБ около 100 медицинских работников различных ОЗ, в том числе почти 20 человек, работающих в противотуберкулезных организациях (ПТО) [1, 4].

Цель исследования – оценить состояние системы противотуберкулезного инфекционного контроля (ИК) в республике и разработать рекомендации по совершенствованию ИК.

### Материалы и методы

В ПТО республики были изучены результаты внедрения основных мероприятий ИК – административных, инженерных и мер индивидуальной респираторной защиты – в практику работы противотуберкулезной службы.

### Результаты и обсуждение

ИК в ПТО представляет собой комплекс конкретных мероприятий и технологических процедур, благодаря которым уменьшается вероятность трансмиссии ТБ. ИК ТБ направлен на снижение риска распространения туберкулезной инфекции [2, 3, 5]. ИК следует рассматривать как предотвращение распространения ТБ от пациента к медработнику, к пациенту, к посетителю; от медработника к медработнику, к пациенту, к посетителю; от посетителя к медработнику, к пациенту, к посетителю. В Республике Беларусь стратегия ИК имеет статус государственной задачи (п. 2.2 Приложения 1 к Государственной программе «Туберкулез» на 2010-2014 гг.).

Основные особенности программ, позволяющие обеспечить эффективный ИК:

1. Мероприятия ИК должны внедряться приказами главных врачей на уровне учреждений.

2. Финансирование системы ИК должно осуществляться за счет государственного бюджета с возможностью привлечения средств международной технической и спонсорской помощи.

3. Стратегия ИК должна включать три обязательных компонента: административный контроль, инженерный контроль, а также меры индивидуальной защиты органов дыхания.

4. Для конкретной ОЗ должен быть разработан план ИК, утверждаемый главным врачом на год и корректируемый в зависимости от результатов его исполнения.

5. Мониторинг и оценку ИК проводят с использованием индикаторов, позволяющих своевременно выявлять недостатки программы и вносить коррективы в существующие планы ИК.

Сотрудники ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» разработали рациональный алгоритм реализации ИК, отражающий актуальные меры по предотвращению перекрестного инфицирования пациентов и охране здоровья медицинских работников ПТО (рис.).

Алгоритм реализации ИК для ПТО учитывает особенности планирования и осуществления мероприятий по всем группам ИК в наиболее типичных условиях работы противотуберкулезной службы. Данный алгоритм включает выполнение трех обязательных компонентов.

Мероприятия административного контроля в отношении пациентов включают применение быстрых методов диагностики ТБ, своевременную изоляцию пациентов-бактериовыделителей, разделение потоков пациентов в стационаре в зависимости от результатов теста лекарственной чувствительности МБТ, а также соблюдение протоколов лечения и сроков пребывания в стационаре, в отношении медицинских работников – составление и регулярные пересмотры планов ИК в конкретной организации, маркировку опасных зон в стационаре, мониторинг и оценку мероприятий ИК в организации с целью контроля выполнения индикаторов программы ИК.

Меры инженерного контроля в отношении медицинских работников направлены на выделение безопасной «чистой» зоны для размещения персонала в отделениях для больных ТБ с МЛУ возбудителя и соблюдение условий биобезопасности в бактериологической лаборатории (соблюдение поточности материала и эксплуатация боксов биологической защиты). С целью снижения вероятности перекрестного заражения ТБ в отношении пациентов должна быть применена герметизация дверей палат и следует ограничить доступ в лечебные отделения. К мероприятиям, направленным на обе указанные целевые группы, относятся установка и эксплуатация инженерных средств – ультрафиолетовых облучателей постоянного действия и приточно-вытяжной вентиляции.

Меры индивидуальной защиты органов дыхания работников ПТО должны включать применение индивидуальных респираторов при регулярном проведении фит-теста, а также соблюдение ус-



Рис. Алгоритм реализации инфекционного контроля для противотуберкулезных организаций Республики Беларусь

ловий безопасности при работе с пациентами и инфекционным материалом. Пациенты должны быть обеспечены одноразовыми хирургическими масками и обучены «этикету кашля».

В настоящее время в соответствии с методическим руководством «Мероприятия по инфекционному контролю в противотуберкулезных организациях», утвержденным приказом МЗ РБ от 11.12.2009 г. № 1151, достигнуто внедрение мероприятий ИК в республике.

На уровне компонента ИК «Административный контроль» в ПТО республики проведен ряд организационных мероприятий: подготовлены приказы главных врачей о разработке и внедрении планов ИК во всех ПТО; обеспечено разделение потоков пациентов по степени их эпидемиологической опасности; курсы противотуберкулезной химиотерапии пациентам с ТБ назначают незамедлительно после установления диагноза; организованы обучающие семинары для медработников по вопросам ИК.

Наряду с созданием эффективно функционирующей системы приточно-вытяжной вентиляции, экономически обоснованной мерой инженерного контроля для ПТО является установка стандартизированных ультрафиолетовых облучателей постоянного действия в зонах высокого риска инфицирования МБТ (палаты и коридоры отделений для больных ТБ с МЛУ возбудителя, места забора мокроты, эндоскопические кабинеты и др.). Также уделяется внимание биобезопасности в бактериологических лабораториях: в соответствии с

Государственной программой «Туберкулез» закуплены боксы биологической защиты, оснащенные местной вытяжной вентиляцией со встроенными НЕРА-фильтрами.

Инженерный контроль включает инженерные меры безопасности и уменьшения риска распространения инфекции через воздушную среду, достигаемые в результате применения ряда методов по снижению концентрации инфекционных аэрозолей в воздухе помещения. Наиболее кардинальным способом является строительство зданий, в которых обеспечивается качественная очистка воздуха с помощью рациональных архитектурно-строительных решений. В случае, когда существующее здание недостаточно оборудовано средствами централизованной вентиляции, для контроля воздуха помещений могут быть использованы: естественное проветривание помещений с помощью окон и дверей с учетом контроля направления перетекания воздуха между чистыми и грязными зонами; форточные вентиляторы для создания отрицательного давления в палатах и других помещениях высокого риска; местная вентиляция; обеззараживание воздуха верхней части помещений с помощью экранированных бактерицидных ультрафиолетовых ламп.

На сегодняшний день в ПТО стационарного типа в соответствии с требованиями ИК оборудованы кабины для сбора мокроты.

За счет средств проекта «Внедрение стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной

на меры по борьбе с МЛУ-ТБ» проведена перепланировка и созданы системы приточно-вытяжной вентиляции в отделениях для больных ТБ с МЛУ возбудителя и лабораториях Могилевского и Гомельского ОПТД, туберкулезной больницы «Новоельня». В ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» также проведен ряд мероприятий по инженерному контролю. На базе бактериологической лаборатории после ее реконструкции и увеличения рабочих площадей открыта республиканская референс-лаборатория, отвечающая всем требованиям ИК, оснащенная современным диагностическим оборудованием и выполняющая все виды исследований на ТБ, включая молекулярно-генетические методы. В отделении ТБ с ЛУ возбудителя с использованием герметичных перегородок выделена зона для пациентов с бактериовыделением. В отделениях и бактериологической лаборатории установлены двери с электромагнитным замком с целью ограничения доступа посторонних лиц. Отделения клиники и помещения с высоким риском инфицирования МБТ оснащены ультрафиолетовыми бактерицидными облучателями LIND 30-E в количестве 223 штук. Данный тип облучателей имеет экранированную лампу, облучатель устанавливают на высоте не менее 2,2 м от пола, что позволяет осуществлять облучение верхней (необитаемой) зоны помещения с мощностью излучения не менее 100 мкВт/см<sup>2</sup> на расстоянии 1 м от источника прямых лучей при условии круглосуточного пребывания персонала и/или пациентов. Применение указанных облучателей осуществляется в строгом соответствии с методическими рекомендациями главного государственного санитарного врача республики и методическим руководством «Мероприятия по инфекционному контролю в противотуберкулезных организациях» (Минск, 2010).

Наш практический опыт использования ультрафиолетовых бактерицидных облучателей LIND 30-E показал удобство их использования, возможность применения в зонах с различной эпидемиологической опасностью и простоту обслуживания, что позволяет рекомендовать их как стандартизованный тип облучателей для ПТО республики.

Обеспечение респираторного компонента ИК достигается путем применения медицинским персоналом стандартизованных индивидуальных респираторов, пациентами – одноразовых хирургических масок.

Внедрена Программа респираторной защиты, которая предусматривает проведение обучения медицинских работников и пациентов правилам респираторной гигиены, выбору средств респираторной защиты в зависимости от конкретных условий, их тестированию на плотность прилегания. Кроме этого, осуществляется постоянный контроль за проведением необходимых манипуляций медицинским персоналом в соответствии с текущими санитарными нормами и правилами.

Сотрудниками ПТО, имеющими контакт с пациентами с ТБ (в том числе с МЛУ), используют респираторы, обеспечивающие фильтрацию частиц аэрозолей 1 мкм и более, со степенью фильтрации не менее 95%.

Определена потребность в респираторах для ПТО, которая составляет для зоны высокого риска один респиратор на 2 рабочие смены, для зоны среднего риска – один респиратор на 4-5 рабочих смен, для зоны низкого риска – один респиратор на 10-20 рабочих смен. Средняя потребность в респираторах в месяц – 3 единицы на одного сотрудника (от 1 до 20 в зависимости от зоны риска). В ПТО республики закупка респираторов для медицинского персонала и одноразовых масок для пациентов осуществляется на основании пункта 2.2 Государственной программы «Туберкулез» на 2010-2014 гг. с привлечением средств гранта Глобального фонда для борьбы со СПИДом, ТБ и малярией.

Для контроля выбора размера респиратора и его правильного применения на регулярной основе (не реже одного раза в год у каждого сотрудника) проводят качественный тест на герметичность (фит-тест). По результатам исследования в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» выявлено, что около 20% сотрудников, прошедших фит-тест, применяли респираторы неправильно.

Не рекомендованы для защиты сотрудников фтизиатрической службы от инфицирования МБТ хирургические маски (маски для лица), так как они плотно не прилегают к лицу и имеют ограниченную фильтрующую способность. Вместе с тем данные маски должны быть применены пациентами, выделяющими или подозрительными на выделение МБТ для уменьшения выделения контактирующих аэрозолей в воздух помещения. Их необходимо одевать показанным пациентам при выходе из палат и отделения.

## Заклучение

Проведение мониторинга и оценки мероприятий ИК на регулярной основе является важным разделом работы любой ПТО. Это обусловлено необходимостью коррекции существующих планов ИК и оперативного принятия управленческих решений, целями которых служат предупреждение распространения внутрибольничной туберкулезной инфекции, снижение уровня профессиональной заболеваемости медицинских работников и предотвращение перекрестного инфицирования пациентов. Своевременное внесение изменений в планы ИК способствует экономии целевых средств финансирования путем перераспределения материальных ресурсов между приоритетными группами мероприятий ИК.

Основными индикаторами, характеризующими состояние ИК в ОЗ, являются заболеваемость ТБ медицинских работников и заболеваемость ТБ

медицинского персонала в течение первого года работы в данной ОЗ.

Внедрение в практику мер ИК оказало положительное влияние на снижение числа заболевших ТБ медицинских работников в Республике Беларусь: со 103 человек в 2008 г. до 73 человек в 2012 г., в том числе среди медицинского персонала ПТО с 18 до 12 человек соответственно.

Таким образом, ИК в комплексе с другими противоэпидемическими мероприятиями играет существенную роль в снижении риска распространения туберкулезной инфекции внутри ОЗ и является важнейшим элементом защиты здоровья медицинских работников и пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калечиц О. М., Скрягина Е. М., Астровко А. П. Роль инфекционного контроля в предупреждении заболевания туберкулезом работников противотуберкулезных организаций // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение: сб. трудов. – Гродно, 2009. – С. 69-72.
2. Политика ВОЗ по противотуберкулезному инфекционному контролю в учреждениях здравоохранения, местах скопления людей и на дому. – Женева: ВОЗ, 2009.
3. Попов С. А., Кордубайло К. А., Бирон М. Г. Проблемы инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях России // Первые итоги работы фтизиатрической службы по внедрению стратегии «Stop-TB» в практическое здравоохранение: сб. трудов – Гродно, 2009. – С. 44-48.
4. Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Калечиц О. М. Мероприятия по инфекционному контролю в противотуберкулезных организациях: метод. руководство. – Минск, 2009. – 71 с.
5. Blumberg H. M. et al. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 658-663.
6. Global Tuberculosis Control, surveillance, planning, financing. – WHO, 2008. – 294 p.
7. Raviglione M. C., Snider D. E., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worldwide epidemic // J. Am Med. Assoc. – 1995. – Vol. 273. – P. 220-222.
8. Rieder H. L. et al. The Public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network. Minimum requirements, role and operation in a low-income country. – Edition 1. – Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1998.
9. Riemer K., Small P. M. Что представляет собой молекулярная эпидемиология и какова ее роль в борьбе с туберкулезом? // Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томеку. – ВОЗ, Женева – 2004. – С. 344-348.
10. Simone P. M. Что представляет собой нозокомиальная передача туберкулеза и как можно ее предотвратить? // Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томеку. – ВОЗ, Женева – 2004. – С. 324-327.
11. Wenzel R. P., Edmond M. B. The Impact of Hospital-acquired Bloodstream Infections // Emerg. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 7. – P. 174-177.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Скрягина Елена Михайловна**

*Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии,  
доктор медицинских наук,  
заместитель директора по научной работе.  
220053, г. Минск, Долгиновский тракт, д. 157.  
Тел./факс: 289-83-56, 289-89-50.  
E-mail: niipulm@users.med.by*

Поступила 26.05.2013

# ВНИМАНИЕ!

*подпишись на журнал*

## «ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ»

### Журнал выходил под названиями:

- 1923-1931 гг. – «Вопросы туберкулёза»
- 1932-1935 гг. – «Борьба с туберкулёзом»
- 1936-2003 гг. – «Проблемы туберкулёза»
- 2003 г. – 06.2009 г. – «Проблемы туберкулёза и болезней лёгких»
- с 07.2009 г. – «Туберкулёз и болезни лёгких»

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

### Оформить подписку можно следующими способами:

1. По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ
  - Индекс **71460** – для частных лиц
  - Индекс **71461** – для предприятий и организаций
2. В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)  
Тел.: (495) 223-71-01  
e-mail: [podpiska@fiot.ru](mailto:podpiska@fiot.ru)



Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

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

Тел.: (495) 223-71-01

e-mail: [tuberculez@fiot.ru](mailto:tuberculez@fiot.ru) [www.fiot.ru](http://www.fiot.ru)

## БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАПЕНТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С СОХРАНЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Н. В. ЛИТВИНОВА, Т. Н. ИВАНУШКИНА, Л. В. СЛОГОЦКАЯ, Д. А. ИВАНОВА, С. Е. БОРИСОВ

### THE SAFETY AND EFFICACY OF RIFAPENTINE USED TO TREAT DRUG-SUSCEPTIBLE PULMONARY TUBERCULOSIS

N. V. LITVINOVA, T. N. IVANUSHKINA, L. V. SLOGOTSKAYA, D. A. IVANOVA, S. E. BORISOV

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»  
Департамента здравоохранения города Москвы

Проведено сравнительное исследование безопасности и эффективности применения рифапентина (Рифапекс, «Lipin Ltd», Индия) и рифампицина при лечении 65 больных туберкулезом органов дыхания без лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Больные основной группы (41 человек) получали рифапентин 3 раза в неделю, больные группы сравнения (24 человека) – рифампицин в стандартном режиме три раза в неделю согласно инструкции по применению. Длительность наблюдения составляла 12 нед. Частота нежелательных побочных реакций на фоне лечения с применением рифапентина составила 63,4%, рифампицина – 70,8% (различия статистически незначимы). Отмена препарата в связи с побочными реакциями проведена у 2 (4,9%) больных основной группы и у 5 (20,8%) – группы сравнения ( $p = 0,09$  по точному критерию Фишера). Эффективность лечения сопоставима в обеих группах: у всех пациентов достигнуты прекращение бактериовыделения, исчезновение респираторных жалоб и симптомов интоксикации, выраженная рентгенологическая динамика в виде уменьшения инфильтративных изменений, уплотнения и уменьшения очагов (анализ эффективности проводили у 35 пациентов: 20 – основной и 15 – группы сравнения). Полученные данные (сопоставимая эффективность и переносимость, меньшая по сравнению с рифампицином частота неустраняемых побочных реакций) являются основанием для применения рифапентина у больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

**Ключевые слова:** рифапентин, лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза, нежелательные побочные реакции.

A comparative investigation was conducted to study the safety and efficacy of rifapentine (Rifapex, Lipin Ltd, India) used to treat 65 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. A study group of 41 patients took rifapentine thrice weekly; a comparison group of 24 patients received a standard thrice-weekly regimen of rifampicin according to the manufacturer's guidelines. The follow-up lasted 12 weeks. The rates of adverse reactions during treatment with rifapentine and rifampicin were 63.4 and 70.8%, respectively (the differences were statistically insignificant). A drug was discontinued because of side effects in 2 (4.9%) and 5 (20.8%) patients in the study and comparison groups, respectively ( $p = 0.09$ , Fisher's exact test). Therapeutic effectiveness was comparable in both groups: all the patients ceased to excrete bacteria, had none complaints or symptoms of intoxication, showed pronounced X-ray changes as reductions in infiltrative changes, consolidation, and foci (the effectiveness was analyzed in 35 patients (20 from the study group and 15 from the comparison one). The findings (comparable efficacy and tolerability, the lower rate of unremovable adverse reactions associated with rifapentine than that with rifampicin) provide a basis for using rifapentine in patients with drug-susceptible tuberculosis.

**Key words:** rifapentine, drug susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*, adverse reactions.

При совершенствовании режимов этиотропной терапии туберкулеза основными направлениями должны стать сокращение сроков лечения и числа необходимых суточных доз препаратов, сокращение числа и выраженности побочных эффектов лечения, создание препаратов, активных в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) с лекарственной устойчивостью [2, 3, 8, 18].

Одним из важных направлений совершенствования химиотерапии туберкулеза является создание аналогов имеющих противотуберкулезных средств с улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, в том числе сниженным риском лекарственных взаимодействий и лучшей биодоступностью. За счет этого

предполагается достичь снижения частоты и/или выраженности побочных эффектов, влияющих на приверженность больных к лечению и препятствующих полноценной реализации плана химиотерапии [3, 5].

Так, продолжается разработка аналогов и производных рифампицина [7, 11, 16]. Главным стимулом при этом служит стремление избавиться от свойственных рифампицину недостатков – быстрой селекции устойчивых штаммов МБТ [22], разнообразных побочных эффектов [10], многообразных лекарственных взаимодействий вследствие индукции цитохрома P450 [9].

За счет химической модификации нафталанового кольца рифампицина создано большое число

его производных [11, 19], часть из которых включена во фтизиатрическую практику (рифабутин, рифапентин).

Рифапентин представляет собой циклопентилое производное рифампицина и имеет тот же механизм действия – подавление ДНК-зависимой РНК-полимеразы МБТ. Поэтому существует полная перекрестная лекарственная устойчивость между рифапентином и рифампицином. Преимуществом рифапентина является долгий срок его сохранения в плазме крови (14-18 ч), наибольший из используемых в настоящее время в клинической практике аналогов рифампицина [9, 13, 20]. Это позволяет использовать препарат в интермиттирующем режиме, что облегчает привлечение пациентов к лечению и особенно удобно в фазе продолжения лечения и при лечении латентной туберкулезной инфекции [12].

Способность рифапентина индуцировать ферменты, метаболизирующие различные лекарственные препараты (СУР3А4 и СУР2С8/9), зависит от его дозы и частоты применения (наименьшая – при пероральной дозе 600 мг с интервалом 72 ч) и выражена несколько менее, чем у рифампицина (примерно на 15%), но выше, чем у рифабутина [13]. Однако в отличие от рифабутина рифапентин не является субстратом для ферментной системы цитохрома Р450, и поэтому (как и рифампицин) сам не подвергается изменениям в ходе лекарственных взаимодействий.

В экспериментальных и клинических исследованиях при замене рифампицина рифапентином в рамках стандартной лекарственной комбинации оказалось возможным сократить срок терапии, необходимый для достижения стабильного излечения, с 6 мес. до 10-12 нед. [15, 20]. Некоторые авторы считают, что замена рифампицина рифапентином позволит сократить сроки лечения больных туберкулезом без лекарственной устойчивости МБТ; необходимы дальнейшие клинические исследования, в том числе с тщательной оценкой безопасности и переносимости нового препарата.

Цель исследования – сравнительная оценка безопасности и эффективности стандартных режимов химиотерапии с применением рифампицина и его аналога рифапентина у больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

## Материалы и методы

Проспективное, сравнительное, открытое, нерандомизированное исследование проведено на базе Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включены 65 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 18 до 80 лет (медиана 28 лет), 37 мужчин и 28 женщин с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis*, госпитализированных для прове-

дения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Всем больным назначали химиотерапию по I стандартному режиму. Больные основной группы (41 человек) в составе схемы лечения получали рифапентин (Рифапекс, «Lupin Ltd», Индия) в дозе 400-600 мг три раза в неделю. Пациенты группы сравнения (24 человека) в составе режима химиотерапии получали рифампицин в дозе 450-600 мг/сут ежедневно. Кроме исследуемых препаратов, в составе I стандартного режима пациенты получали изониазид, пиразинамид, этамбутол в стандартных рекомендуемых дозах; при наличии противопоказаний к этамбутолу вместо последнего назначали канамицин (у 40% пациентов, 49,3% в основной и 33,3% в контрольной группе).

Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

В обеих группах преобладали больные инфильтративным туберкулезом с распространенностью процесса в пределах 1-2 сегментов; приблизительно у трети пациентов в каждой группе определяли рентгенологические признаки деструкции легочной ткани. Бактериовыделение отмечали у 44,6% больных, чаще в группе сравнения ( $p = 0,016$  по точному критерию Фишера). Значимые межгрупповые различия по другим клинико-демографическим параметрам отсутствовали.

В ходе исследования проводили мониторинг состояния больных с помощью общепринятых клинико-лабораторных и рентгенологических исследований, регламентированных Приказом № 109 [6].

При оценке безопасности учитывали частоту и спектр всех нежелательных побочных реакций (НПР), частоту НПР 3-4-й степени тяжести по критериям токсичности отделения микробиологии и инфекционных болезней Национального института аллергических и инфекционных болезней США – Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) [14], а также частоту отмены исследуемого препарата в связи с развившейся НПР. Степень достоверности причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием НПР определяли с помощью алгоритма Наранжо [1] и экспертной оценки.

Критериями эффективности лечения служили частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, динамика инфильтративных и очаговых изменений, сроки достижения положительной рентгенологической динамики.

Планируемый срок наблюдения составлял 12 нед. от начала терапии исследуемыми препаратами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2003 и SPSS 11.5. При оценке межгрупповых различий использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера для качественных признаков, критерий

Основные клинические характеристики больных основной и контрольной групп\*

Клинико-рентгенологические параметры	Всего, n = 65	Основная группа, n = 41	Группа сравнения, n = 24	p**
Возраст, лет	28 (23,0-34,5)	29 (24,0-33,5)	27 (22-44)	0,96
Мужской пол	37 (56,9)	22 (53,7)	15 (62,5)	0,49
Клинические формы туберкулеза:				
- инфильтративный	42 (64,6)	25 (61,0)	17 (70,8)	0,59
- очаговый	20 (30,8)	14 (34,1)	6 (25,0)	0,58
- фиброзно-кавернозный	0	0	0	1,0
- туберкулема	2 (3,1)	1 (2,4)	1 (4,2)	1,0
- диссеминированный	1 (1,5)	1 (2,4)	0	0
Деструкция легочной ткани без четких указаний размера	23 (35,4)	15 (36,6)	8 (33,3)	
- полость до 3 см	10 (15,4)	7 (17,1)	3 (12,5)	0,96
- полость более 3 см	10 (15,4)	6 (14,6)	4 (16,7)	
	3 (4,6)	2 (4,9)	1 (4,2)	
Бактериовыделение, определяемое методами:	29 (44,6)	16 (39,0)	14 (58,3)	
- люминесцентной микроскопии	8 (12,3)	1 (2,4)	7 (29,2)	0,02
- культуральным	13 (20,0)	9 (22,0)	4 (16,7)	
- обоими методами	8 (12,3)	5 (12,2)	3 (12,5)	
Распространенность:				
- 1-2 сегмента	47 (72,3)	32 (78)	15 (62,5)	0,25
- доля	12 (18,5)	6 (14,6)	6 (25,0)	0,33
- две доли	4 (6,2)	3 (7,3)	1 (4,2)	1,0
- оба легких	2 (3,1)	0	2 (8,3)	0,55
Клинико-лабораторные признаки синдрома интоксикации	17 (26,2)	12 (29,3)	5 (20,8)	0,56
Одышка при нагрузке	10 (15,4)	4 (9,8)	6 (25,0)	0,15
Кашель	15 (23,1)	7 (17,1)	8 (33,3)	0,22
Субфебрилитет	10 (15,4)	7 (17,1)	3 (12,5)	0,73
Дефицит питания (индекс массы тела $\leq 18$ кг/м <sup>2</sup> )	11 (16,9)	6 (14,6)	5 (21,7)	0,50

*Примечание:* \* – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей), \*\* по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера) либо критерию Манна – Уитни.

Манна – Уитни для количественных переменных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Фактические сроки наблюдения варьировали от 1 до 12 нед. (медиана 12 нед., интерквартильный размах 4,5-12,0 нед.); 30 пациентов досрочно выбыли из исследования по различным причинам, в том числе в связи с переводом в другое лечебное учреждение (5 человек); модификацией режима химиотерапии (решением врачебной комиссии в связи с распространенностью и деструктивным характером процесса) – 6 (9,2%) больных; из-за нарушения режима, отказа от дальнейшего участия в исследовании (12 человек) и развитием НПР (7 человек). В связи с этим оценку безопасности и переносимости препаратов провели у всех 65 включенных в исследование пациентов, тогда как оценку эффективности – только у 35 пациентов, завершивших 12-недельный курс терапии (20 пациентов в основной группе и 15 – в группе сравнения).

### Оценка безопасности и переносимости

НПР развились у 43 (66,1%) больных, всего 69 НПР: у 26 больных основной группы (63,4%, 41 НПР) и 17 – группы сравнения (70,8%, 28 НПР); различия статистически незначимы,  $p > 0,05$  по точному критерию Фишера. У одного больного за время лечения могло развиваться от одной до трех НПР (одна реакция отмечена у 48,8%, две – у 41,9%, три – у 9,3% всех больных с НПР).

Спектр НПР представлен в табл. 2. Следует отметить, что у пациентов основной группы, получавших рифапентин, реже развивались кожные аллергические НПР ( $p = 0,02$  по критерию Фишера); значимых межгрупповых различий по частоте других типов НПР не обнаружено.

Тяжелые побочные реакции (3-4-й степени токсичности по критериям DMID) развились у 19 больных (29,2% , всего 21 НПР), 10 (24,4%) – основной группы и 9 (37,5%) – группы сравнения; различия статистически незначимы,  $p = 0,26$  по точному критерию Фишера.

Спектр НПР в группах исследования

Характер побочной реакции	Основная группа, n = 41	Контрольная группа, n = 24	p*
Аллергические	8 (19,5 %)	8 (33,3%)	0,13
- отек Квинке	1 (2,4%)	1 (4,2%)	1,0
- кожная сыпь ± зуд	0	3 (12,5%)	<b>0,020</b>
- аллергический риноконъюнктивит	0	1 (4,2%)	1,0
- эозинофилия > 10%	7 (17,1%)	3 (12,5%)	0,73
Боли в суставах, гиперурикемия	10 (24,4%)	8 (33,3%)	0,44
Гепатотоксические	13 (31,7%)	8 (33,3%)	1,00
Снижение слуха	1 (2,4%)	1 (4,2%)	1,0
Диспепсия	2 (4,9%)	2 (8,3%)	0,62
Нефротоксические	4 (9,8%)	0	0,29
Лейкопения	2 (4,9%)	0	0,53
Акне	1 (2,4%)	0	1,0
Фарингомикоз	0	1 (4,2%)	1,0
Всего НПР	41	28	-

Примечание: \* по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера).

Спектр тяжелых НПР представлен лекарственным поражением печени (с повышением уровня трансаминаз более чем в 5 раз от верхней границы нормы – у 11 больных); гиперурикемией с повышением уровня мочевой кислоты более 12 мг % (у 4 больных); аллергическими реакциями (отек Квинке – у 2 больных, эозинофилия выше 20% – у 2 больных) и снижением слуха (также у 2 больных). Значимых межгрупповых различий по спектру тяжелых НПР не отмечено.

Причинно-следственная связь НПР с тем или иным противотуберкулезным препаратом была установлена у 32 из 43 больных с развившимися НПР (74,4%), в 82,6% случаев от общего числа зарегистрированных НПР. Степень достоверности этой связи по алгоритму Наранжо в большинстве случаев расценивали как «возможную».

Большинство развившихся НПР (27 НПР, у 38,5% больных) было ассоциировано с приемом рифампицина (15 НПР у 34,1% больных группы сравнения) либо рифапентина (12 НПР у 45,8% больных основной группы), без значимых межгрупповых различий. Вторым по частоте «виновником» НПР являлся пиразинамид (22 НПР, у 32,3% больных), далее канамицин (9 НПР, у 13,8% больных). Значимых межгрупповых различий по частоте развития НПР, ассоциированных с теми или иными препаратами, не обнаружено.

Отмена препарата в основной группе потребовалась у 2 (4,9%) пациентов, в случаях гепатотоксической реакции и развития высокой эозинофилии (до 37% без клинических симптомов аллергии). В последнем случае эффект от отмены рифапентина оказался неполным, количество эозинофилов снизилось только после отмены канамицина, что указывает на возможное отсутствие причинно-

следственной связи НПР с приемом исследуемого препарата. Еще у 2 пациентов основной группы с лекарственным поражением печени (бессимптомным повышением трансаминаз в 5-6 раз от верхней границы нормы) решение об отмене препарата не принято ввиду значительной положительной динамики биохимических тестов на фоне гепатотропной терапии.

В группе сравнения рифампицин вынуждены были отменить у 5 больных (20,8%, при оценке межгрупповых различий  $p = 0,09$  по точному критерию Фишера); у всех 5 причиной отмены послужило развитие тяжелого лекарственного поражения печени.

Отмена других противотуберкулезных препаратов потребовалась в 12 случаях НПР (7 – в основной группе, 5 – в группе сравнения).

В основной группе отменяли канамицин (у 4 больных в связи с эозинофилией) и пиразинамид (в 2 случаях в связи с гепатотоксической реакцией и высоким уровнем гиперурикемии). Одной пациентке по решению лечащего врача на 5-й неделе наблюдения назначили протионамид; после приема первой дозы препарат был отменен в связи с развитием отека Квинке и распространенной гиперемии кожных покровов; в течение суток после отмены симптомов полностью исчезли.

В группе сравнения отменяли канамицин и стрептомицин (из-за снижения слуха в двух случаях), пиразинамид (в связи с артралгиями и гиперурикемией в одном случае и при гепатотоксической реакции – в другом), этамбутол (в связи с развитием отека Квинке у одного больного). Еще у одной пациентки группы сравнения тяжелая гепатотоксическая реакция была купирована после отмены метронидазола, получаемого параллельно с противотуберкулезной терапией в связи с сопутствующей неспецифической инфекцией.

Значимость межгрупповых различий по частоте отмены исследуемого препарата не подтверждена ( $p = 0,09$  по точному критерию Фишера).

### Оценка эффективности

При отборе больных для анализа эффективности выяснилось, что имевшиеся межгрупповые различия в частоте бактериовыделения нивелированы (табл. 3).

В процессе лечения уже к 4-й нед. у всех пациентов (100%) отмечали прекращение бактериовыделения с помощью методов люминесцентной микроскопии и посева на жидкие среды. Достоверных межгрупповых различий не выявлено.

Рентгенологическая динамика была положительной у всех пациентов.

*Закрытие полостей распада* отмечено у 2 из 6 пациентов основной группы и у одного из 5 пациентов группы сравнения (33,3 и 20% соответственно, различия недостоверны). В основной группе закрытие полостей (в том числе одной крупной размером более 3 см) отмечено к 4-й и 8-й нед. исследования; у единственного больного группы сравнения исходно минимальный участок деструкции перестал определяться только к 12-й нед.

*Уменьшение размеров полости* отмечено у 3 (75%) пациентов контрольной группы и у 4 (80%) больных в группе сравнения в сроки от 4 до 12 нед.; различия статистически незначимы.

*Уменьшение инфильтрации* достигнуто у 19 (95,0%) больных основной группы с полным исчезновением признаков инфильтрации у одного пациента и у 14 (93,3%) больных группы сравнения ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения уменьшение инфильтрации определяли раньше (у всех – на 4-й нед. лечения), тогда как в основной группе у большинства больных (68,4%) регресс инфильтративных изменений фиксировали только на 8-й неделе ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ).

*Уменьшение очаговых изменений* отмечено в обеих группах уже к 4-й неделе терапии у всех пациентов. Достоверных различий не выявлено.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и безопасности рифапентина в составе комбинированной химиотерапии туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью *M. tuberculosis*. Общая частота и спектр НПР за период наблюдения соответствовали

Таблица 3

#### Клинические характеристики больных основной и контрольной групп, отобранных для анализа эффективности<sup>1</sup>

Клинико-рентгенологические параметры <sup>2</sup>	Всего, n = 35	Основная группа, n = 20	Группа сравнения, n = 15	$p^3$
Возраст, лет	28 (23,0-34,5)	29,5 (25,0-39,5)	26 (22-44)	0,44
Мужской пол	18 (51,4)	8 (40,0)	10 (66,7)	0,18
Клинические формы туберкулеза:				
- инфильтративный	25 (71,4)	14 (70,0)	11 (73,3)	1,00
- очаговый	10 (28,6)	6 (30,0)	4 (26,7)	1,00
Деструкция легочной ткани без четких указаний размера	11 (31,4)	6 (30,0)	5 (25,0)	
- полость до 3 см	4 (11,4)	3 (15,0)	1 (6,7)	0,76
- полость более 3 см	5 (14,3)	2 (10,0)	3 (20,0)	
	2 (5,7)	1 (5,0)	1 (6,7)	
Бактериовыделение, определяемое методами:	15 (42,9)	7 (35,2)	8 (53,3)	
- только люминесцентной микроскопии	2	0	2 (13,3)	0,32
- только культуральным	8 (22,9)	4 (20,0)	4 (26,7)	
- обоими методами	5 (14,3)	3 (15,0)	2 (13,3)	
Распространенность:				
в пределах доли	33 (94,3)	20 (100)	13 (86,7)	0,18
в пределах двух долей одного легкого	1 (2,9)	0	1 (6,7)	0,43
поражены оба легких	1 (2,9)	0	1 (6,7)	0,43
Клинико-лабораторные признаки синдрома интоксикации	13 (37,1)	8 (40,0)	5 (33,3)	0,74
Одышка при нагрузке	8 (22,9)	3 (15,0)	5 (33,3)	0,25
Кашель	9 (25,7)	3 (15,0)	6 (40,0)	0,13
Субфебрилитет	7 (20,0)	4(20,0)	3 (20,0)	1,00

*Примечание:* <sup>1</sup> – в анализ включены данные пациентов, закончивших исследование в соответствии с протоколом (анализ «per protocol»),

<sup>2</sup> – значения показателей представлены в виде абсолютного числа и доли больных (в %) либо в виде медианы и интерквартильного размаха (для количественных показателей),

<sup>3</sup> – по критерию  $\chi^2$  (точному критерию Фишера) либо критерию Манна – Уитни.

ожидаемым при лечении впервые выявленных больных туберкулезом [4, 5, 10]. При отсутствии значимых межгрупповых различий в общей частоте НПР на фоне приема рифапентина реже отмечали кожные аллергические реакции ( $p < 0,05$ ). Данный факт является весьма важным и выгодным для рифапентина: именно аллергические реакции являются частым, грозным и непредсказуемым осложнением, ограничивающим назначение эффективной терапии больных туберкулезом.

Частота тяжелых НПР (3-4-й степени тяжести по критериям токсичности) также приблизительно одинакова в исследуемых группах, что согласуется с результатами систематического обзора X. F. Gao et al. [17]. Следует отметить, что в группе рифапентина необходимость в отмене препарата была меньше: за исключением одного (2,4%) больного, большинство ассоциированных с рифапентином НПР удалось купировать симптоматическими мерами, в то время как в группе рифампицина препарат отменяли у 20,8% больных. Этот факт также подчеркивает преимущества использования рифапентина.

Оценивать эффективность лечения при столь малом объеме выборки представляется некорректным; тем не менее ни по одному из выбранных критериев оценки эффективности не отмечено значимых межгрупповых различий. Это также согласуется с ранее полученными данными [11, 12, 15, 17, 21]. При анализе рентгенологической динамики можно лишь констатировать тенденцию к лучшему эффекту в отношении деструктивных изменений и замедленной динамике инфильтративного компонента в группе больных, получавших рифапентин.

Дополнительным преимуществом рифапентина при сопоставимой эффективности является более привлекательная для больных схема назначения. Предполагается, что лучший комплаенс и лучшая переносимость обеспечат непрерывность интенсивной фазы химиотерапии.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что применение рифапентина в режиме 3 раза в неделю является достойной и несколько более безопасной альтернативой ежедневному назначению рифампицина при лечении больных туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова А. В., Лепехин В. К. Лекарства: неблагоприятные побочные эффекты и контроль безопасности. 2-е изд. – М.: ЭКСМО, 2008.
2. Богородская Е. М., Чернов М. Н., Стерликов С. А. и др. Модификации стандартных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом: распространение, причины назначения, исходы // Туб. – 2012. – № 4. – С. 9-17.
3. Борисов С. Е., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. и др. Пути повышения эффективности этиотропного лечения больных тубер-

кулезом // В сб. науч. трудов к 70-летию В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2011. – С. 70-97.

4. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. и др. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
5. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочные действия противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – М., 2004. – 206 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003.
7. Соколова Г. Б., Визель А. А. Противотуберкулезные препараты // В кн.: Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М. И. Перельмана. – М., 2007. – С. 414-416.
8. Фриден Т. (ред.). Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг. Вопросы и ответы / Пер. с англ. – ВОЗ. – Женева. – 2004. – 387 с.
9. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin // Clin. pharmacokinetic. – 1978. – Vol. 3. – P. 108-127.
10. Aquinas S. M., Allan W. G. L., Horsfall P. A. L. et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong // Br. Med. J. – 1972. – Vol. 1, № 5803. – P. 765-771.
11. Aristoff P., Garcia G., Kirchhoff P. et al. Rifamycins – obstacles and opportunities // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 94-118.
12. 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 randomised clinical trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 528-534.
13. Burman W., Gallicano K., Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacologists of the rifamycin antibacterials // Clin. Pharmacokinetic. – 2001. – Vol. 40. – P. 327-341.
14. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // Microbiology and infectious diseases clinical research policies, guidance, and tools / National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: <http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf> (дата обращения: 09.07.2013)
15. Dorman S., Goldberg S., Stout J. et al. Substitution of rifapentine for rifampin during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis: study 29 of the tuberculosis trials consortium // J. Infect Dis. – 2012. – Vol. 206. – P. 1030-1040.
16. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 231-279.
17. 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.
18. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 162-167.
19. Mitnick C., McGee B., Peloquin C. Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 381-401.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Слогоцкая Людмила Владимировна**  
Московский городской научно-практический  
центр борьбы с туберкулезом Департамента  
здравоохранения города Москвы,  
доктор медицинских наук, заведующая  
научно-клиническим отделом.  
107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.  
E-mail: [lyi186@yandex.ru](mailto:lyi186@yandex.ru)

Поступила 10.04.2013

20. Sirgel F. A., Fourie P. B., Donald P. et al. The early bactericidal activities of rifampin and rifapentine in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 172, № 1. – P. 128-135.

21. Temple M. E., Nahata M. C. Rifapentine: its role in the treatment of tuberculosis // Ann. Pharmacother. – 1999. – Vol. 33, № 11. – P. 1203-1210.

22. Wallis R., Weyer K., Fourie P. Acquired rifamycin resistance: pharmacology and biology // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2008. – Vol. 6, № 2. – P. 223-230.

# РЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА



## Препарат “РИФАПЕКС”

Эффективный. Безопасный. Более удобный для пациента.

**РИФАПЕКС (Рифапентин), производное Рифамицина, в отличие от Рифампицина:**

- обладает более продолжительным действием
- токсическое воздействие на печень снижено в 11 раз
- может назначаться амбулаторно в режиме 2-3 раза в неделю

**НОВАЯ НАДЕЖДА ПРИХОДИТ С ПРЕПАРАТОМ “РИФАПЕКС”**

Представительство в РФ: “ЛЮПИН Лтд.”  
119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, дом 9, офис - 40;  
Тел./факс: (495) 434-64-08/81-52. E-mail: info@lupinpharma.ru  
www.lupinworld.com



реклама

ЛСП-002590/09



**LUPIN**

## КОЖНАЯ ПРОБА С ДИАСКИНТЕСТОМ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА

<sup>1</sup>Н. А. СТОГОВА, <sup>2</sup>А. И. ПЕЧЕРСКИХ, <sup>1</sup>А. С. РУСНАК

### SKIN TEST DIASKINTEST FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS EXUDATIVE PLEURITIS

<sup>1</sup>N. A. STOGOVA, <sup>2</sup>A. I. PECHERSKIKH, <sup>1</sup>A. S. RUSNAK

<sup>1</sup>Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко,  
<sup>2</sup>Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой

С целью оценки эффективности использования иммунологического внутрикожного метода с препаратом ДСТ для диагностики туберкулезного плеврита проведено обследование 206 больных в возрасте 18-86 лет с плевральными выпотами различной этиологии и группы здоровых добровольцев (21 человек). Диагноз туберкулезного плеврита у 100% больных верифицирован с помощью микробиологических и гистологических методов. Установлена достаточно высокая специфичность ДСТ (78,38% при нетуберкулезных заболеваниях плевры и 80,95% у здоровых лиц), что позволяет рекомендовать его применение в комплексном обследовании больных с плевральными выпотами неясной этиологии.

*Ключевые слова:* туберкулез, плевральный выпот, диагностика, диаскинтест.

Two hundred and six patients aged 18-86 years with pleural effusions of varying etiology and a control group of 21 healthy volunteers were examined to evaluate the efficacy of immunological intradermal test with diaskintest to diagnose tuberculous pleurisy. The diagnosis of the latter was verified by microbiological and histological methods in 100% of the patients. Diaskintest was found to be sufficiently high (78.38% in nontuberculous pleural diseases and 80.95% in healthy individuals), which can recommend its use in the comprehensive examination of patients with pleural effusions of unclear etiology.

*Key words:* tuberculosis, pleural effusion, diagnosis, diaskintest.

Диагностика туберкулезного плеврита в учреждениях общей лечебной сети представляет значительные трудности в связи с ограниченными возможностями для бактериологической и гистологической верификации. Массовая вакцинация населения России вакциной БЦЖ и инфицирование значительной части взрослого населения вирулентными микобактериями туберкулеза (МБТ) (без развития заболевания), а также наличие нередко отрицательной анергии при активных формах туберкулеза затрудняют интерпретацию результатов реакции на пробу Манту для дифференциальной диагностики туберкулеза [3, 7]. В связи с этим в последние годы в диагностике туберкулезной инфекции стали широко использовать новый иммунологический метод при помощи препарата диаскинтест (ДСТ). Данные литературы о его чувствительности при наличии активного туберкулеза органов дыхания у взрослых варьируют в достаточно широких пределах – от 52,6 до 94,4%, специфичности – от 83,3 до 94,6% [1, 3, 5, 6]. Данные о диагностической значимости ДСТ при туберкулезном плеврите единичны и включают небольшое число наблюдений. Так, по данным Л. В. Слоговой и др., 2011 [6], положительные реакции на ДСТ отмечены у 12 (80,0%) из 15 больных туберкулезным плевритом.

Цель исследования – оценить чувствительность кожной пробы с ДСТ при туберкулезном

плеврите и специфичность при нетуберкулезных плевритах и у здоровых добровольцев.

### Материалы и методы

Проведено обследование 206 больных с плевральными выпотами (ПВ) различной этиологии в возрасте 18-86 лет, поступивших в отделение плевральной патологии КУЗ ВО КПТД им. Н. С. Похвисневой в 2011-2013 гг., среди которых мужчин было 134 (65,05%), женщин – 72 (34,95%). Все плевриты были верифицированы с помощью микробиологических и гистологических методов. Кроме того, обследовали здоровых добровольцев (21 человек). Всем больным проводили стандартное клинико-рентгенологическое, микробиологическое обследование с использованием пункционной биопсии париетальной плевры (у 123 больных) и при необходимости – компьютерной томографии, фибробронхоскопии, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования грудной клетки, почек и органов брюшной полости. Всем обследуемым на разных руках ставили одновременно пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с препаратом ДСТ (внутрикожное введение 0,2 мкг в 0,1 мл). Оценку реакций на пробу Манту проводили согласно Приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 [4], на ДСТ – согласно инструкции по применению препарата ДСТ [2].

Диагноз туберкулеза был верифицирован обнаружением МБТ или ДНК МБТ с помощью различных методов (микроскопия, посев на плотные питательные среды, ПЦР) в различном биологическом материале (мокрота, промывные воды бронхов, плевральный экссудат, материал пункционной биопсии париетальной плевры) и выявлением эпителиоидно-гигантоклеточных гранул (ЭГКГ) в материале биопсии плевры. Диагноз опухолевой природы ПВ верифицировали с помощью цитологического и гистологического исследования различного материала (экссудат, мокрота, материал биопсии плевры или первичной опухоли, операционный материал удаленной опухоли). Диагноз парапневмонического плеврита устанавливали на основании клинико-лабораторных и рентгенологических (наличие пневмонической инфильтрации в легких) данных. Этиологию других ПВ определяли на основании выявления основного заболевания, способствующего образованию плевральной жидкости (болезни сердца с признаками сердечной недостаточности, цирроз печени, острый панкреатит, травма грудной клетки, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и др.), и при исключении у них туберкулеза, опухоли и пневмонии.

По этиологии ПВ было выделено 7 групп больных. В 1-ю группу включены 32 (15,53%) больных с туберкулезным плевритом (ТП) без видимой иной локализации активного туберкулезного процесса, во 2-ю группу – 26 (12,62%) больных, у которых ТП сочетался с активным туберкулезом легких, в том числе очаговый туберкулез в фазе инфильтрации установлен у 3, инфильтративный – у 20, из них в фазе распада – у 8, диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации – у одного, туберкулема – у одного и казеозная пневмония – у одного больного. 3-ю группу составили 62 (30,10%) больных с парапневмоническим экссудативным плевритом (ППЭП), 4-ю – 44 (21,36%) больных опухолевым ПВ (ОПВ), 5-ю группу – 15 (7,28%) больных застойным (кардиогенным) ПВ (ЗПВ), 6-ю группу – 11 (5,34%) больных с диспротеинемическим ПВ (ДППВ) в результате цирроза печени и 7-ю группу – 16 (7,77%) больных с редкими причинами ПВ (РПВ), в том числе 5 больных с травматическим плевритом в результате тупой травмы грудной клетки, 3 – с панкреатогенным плевритом, у 5 больных ПВ был обусловлен тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, у 2 – явился осложнением септической эмболии легких и у одного – был обусловлен системным поражением соединительной ткани при ревматоидном полиартрите.

Диагноз туберкулезного плеврита был верифицирован у 58 (100,0%) больных 1-й и 2-й групп, в том числе обнаружением ЭГКГ в материале биопсии плевры – у 20 больных, обнаружением одновременно ЭГКГ в плевре и МБТ в мокроте – у 6 (у 5 – методом посева, у одного – методом

ПЦР), выявлением ЭГКГ в плевре и МБТ в экссудате – у 8 (у 3 – методом посева, у 5 – методом ПЦР), выявлением ЭГКГ в плевре и МБТ в мокроте и экссудате – у одного (методом ПЦР), только выявлением МБТ в мокроте – у 16 (методом посева – у 7, люминесцентной микроскопией – у 5, методом ПЦР – у 4) и только обнаружением МБТ в экссудате – у 7 больных (у 5 – методом посева, у 2 – методом ПЦР). У 22 больных ЭГКГ в биоптатах плевры имели в центре казеозный некроз, у 13 – они были без казеоза. В мокроте из 23 больных с бактериовыделением у 4 (17,39%) установлена лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, в том числе у 2 к рифампицину (R), у одного – к стрептомицину (S) и изониазиду (H), у одного – к S, H, R. Из 16 больных с выделенными МБТ из экссудата ЛУ установлена у 2 (12,50%), в том числе у одного к S, H, R и у одного – к S, H, R, протионамиду и офлоксацину.

У 62 больных 3-й группы была диагностирована внебольничная пневмония, в том числе у 9 (14,52%) она была двусторонней, у 53 (85,48%) – односторонней. Рентгенологические признаки деструкции легочной ткани установлены у 3 больных. При двусторонней пневмонии локализация инфильтративных изменений определялась в нижней доле у 5, в верхней и нижней долях – у 4 больных. При односторонней пневмонии у 19 больных она была левосторонней, у 34 – правосторонней. Локализация пневмонии в верхней доле установлена у 5 больных, в средней доле – у 4, в нижней доле – у 32 и одновременно в двух долях – у 12 больных, в том числе в верхней и нижней у 2, в верхней и средней – у одного, в средней и нижней долях – у 9 больных.

Диагноз опухолевого ПВ был верифицирован у 44 (100,0%) больных 4-й группы, в том числе обнаружением опухолевой ткани при гистологическом исследовании материала пункционной биопсии плевры у 19 больных, материала биопсии плевры и слизистой бронха, полученной при бронхоскопии, – у 3, материала биопсии плевры и при цитологическом исследовании плеврального экссудата – у 12, при цитологическом исследовании плеврального экссудата – у одного больного, при гистологическом исследовании материала биопсии слизистой бронха – у 6, при гистологическом исследовании операционного материала (желудок, глазное яблоко, молочная железа) – у 3 больных. У всех больных с опухолевыми ПВ поражение плевры было обусловлено наличием метастазов из различных органов. У 24 больных источником метастазирования была первичная опухоль в легких (у 22 – центральный рак, у 2 – периферический), у 5 – в молочной железе, у 4 – в желудке, у 2 – в матке, у одного – в яичнике, у одного – в гортани, у одного – в почке, у одного – в глазном яблоке. У 5 больных локализация первичной опухоли не установлена, при этом гистологическое исследование материала биопсии плевры выявило аденокарциному – у 2 больных, низкодифферен-

цированный рак – у одного и недифференцированный рак – у 2 больных.

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

По результатам исследования установлено (табл. 1), что в 1-й группе больных при ТП без других локализаций туберкулеза реакция на туберкулин при пробе Манту была отрицательной у 4 (12,50%) и положительной – у 28 (87,50%) больных. Реакция на ДСТ оказалась менее выраженной и была отрицательной у 11 (34,38%), сомнительной – у 4 (12,50%) и положительной – у 17 (53,12%) больных. Во 2-й группе при сочетании ТП с активным туберкулезом в легких по сравнению с результатами в 1-й группе наблюдали угнетение туберкулиновой чувствительности и, напротив, повышение кожной чувствительности на ДСТ. Так, реакция на пробу Манту была отрицательной у 6 (23,08%), сомнительной – у 2 (7,69%) и положительной – у 18 (69,23%) больных, реакция на ДСТ – у 7 (26,92%), у одного (3,85%) и у 18 (69,23%) больных соответственно. В 3-й группе больных с ППЭП наблюдали увеличение доли больных с отрицательными реакциями как на туберкулин, так и на ДСТ, но на ДСТ оно было более значительным. Так, реакция на пробу Манту в этой группе была отрицательной у 29 (46,77%) больных, сомнительной – у 2 (3,23%) и положительной – у 31 (50,00%) больного, реакция на ДСТ – у 50 (80,65%), у одного (1,61%) и у 11 (17,74%) больных соответственно. Аналогичным образом наблюдали увеличение доли больных с от-

рицательными реакциями на ДСТ и в других группах больных с нетуберкулезной этиологией ПВ по сравнению с 1-й и 2-й группами. В группе здоровых лиц результат на пробу с ДСТ оказался отрицательным у 17 (80,95%) и положительным у 4 (19,05%) человек, в то время как реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была отрицательной у 3 (14,29%), сомнительной – у 2 (9,52%) и положительной – у 16 (76,19%) человек. Таким образом, в этой группе лиц положительную реакцию на ДСТ наблюдали достоверно реже, чем на пробу Манту (19,05 и 76,19% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Средний размер папулы в 1-й группе больных с ТП без видимой иной локализации активного туберкулезного процесса при пробе Манту составил  $11,38 \pm 1,02$  мм, при ДСТ –  $7,34 \pm 1,35$  мм, во 2-й группе больных при сочетании ТП с активным туберкулезом легких –  $9,73 \pm 1,46$  и  $10,46 \pm 1,59$  мм соответственно (табл. 2). В группах больных с нетуберкулезной этиологией ПВ размеры инфильтратов были значительно меньше. Так, в 3-й группе больных с ППЭП средний размер инфильтрата при пробе Манту составил  $5,29 \pm 0,81$  мм, при ДСТ –  $2,15 \pm 0,67$  мм, в 4-й группе больных с ОПВ –  $5,41 \pm 1,06$  и  $3,41 \pm 1,15$  мм, в 5-й группе больных с ЗПВ –  $4,20 \pm 1,30$  и  $3,13 \pm 1,59$  мм, в 6-й группе больных с ДППВ –  $7,36 \pm 2,92$  и  $4,09 \pm 2,90$  мм, в 7-й группе больных с редкими причинами ПВ –  $4,81 \pm 1,82$  и  $3,13 \pm 1,78$  мм соответственно. В группе здоровых лиц средний размер инфильтрата при пробе Манту составил  $10,14 \pm 1,45$  мм, при ДСТ –  $2,29 \pm 1,26$  мм.

Для оценки достоверности различий в кожных реакциях проведено сравнение частоты положительных реакций на туберкулин и ДСТ на 2 кате-

Таблица 1

Результаты оценки реакций на кожные пробы Манту с туберкулином и ДСТ

№ группы	Число обследованных	Проба Манту			ДСТ		
		отрицат.	сомнит.	положит.	отрицат.	сомнит.	положит.
		абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%
1 ТП	32	4 12,50	-	28 87,50	11 34,38	4 12,50	17 53,12
2 ТП с туберкулезом легких	26	6 23,08	2 7,69	18 69,23	7 26,92	1 3,85	18 69,23
3 ППЭП	62	29 46,77	2 3,23	31 50,00	50 80,65	1 1,61	11 17,74
4 ОПВ	44	21 47,73	6 13,64	17 38,63	34 77,27	-	10 22,73
5 ЗПВ	15	6 40,0	2 13,33	7 46,67	10 66,66	1 6,67	4 26,67
6 ДППВ	11	5 45,45	-	6 54,55	9 81,82	-	2 18,18
7 Прочие ПВ	16	10 62,50	-	6 37,50	13 81,25	-	3 18,75
8 Здоровые лица	21	3 14,29	2 9,52	16 76,19	17 80,95	-	4 19,05

Таблица 2

**Средние размеры инфильтрата на пробы Манту с туберкулином и ДСТ**

№ группы	Число обследованных	Проба Манту	ДСТ
		$M \pm m$ , мм	$M \pm m$ , мм
1 (ТП)	32	11,38 ± 1,02	7,34 ± 1,35
2 (ТП в сочетании с туберкулезом легких)	26	9,73 ± 1,46	10,46 ± 1,59
3 (ППЭП)	62	5,29 ± 0,81	2,15 ± 0,67
4 (ОПВ)	44	5,41 ± 1,06	3,41 ± 1,15
5 (ЗПВ)	15	4,2 ± 1,3	3,13 ± 1,59
6 (ДПВ)	11	7,36 ± 2,92	4,09 ± 2,90
7 (прочие ПВ)	16	4,81 ± 1,82	3,13 ± 1,78
8 (здоровые лица)	21	10,14 ± 1,45	2,29 ± 1,26

горях больных и у здоровых лиц (табл. 3). К I категории отнесены больные (58 человек) 1-й и 2-й групп с ПВ туберкулезной этиологии, ко II – больные 3-7 групп с ПВ нетуберкулезной этиологии (148 человек), к III – здоровые лица (21 человек). Анализ показал, что при ТП (I категория) положительные реакции на туберкулин наблюдаются чаще, чем на ДСТ (79,31 и 60,35%,  $p < 0,05$ ). Однако значительная доля инфицированных лиц среди здорового населения приводит к отсутствию достоверных различий в реакции на туберкулин в группах здоровых и заболевших туберкулезным плевритом (76,19 и 79,31%,  $p > 0,05$ ). В то же время доля отрицательных реакций на ДСТ при нетуберкулезных ПВ (II категория) достоверно превышает таковую при пробе Манту (78,38 и 47,97%,  $p < 0,01$ ). Кроме того, отмечается высокая частота регистрации отрицательных реакций на ДСТ у здоровых лиц, значительно превышающая этот показатель при пробе Манту (80,95 и 14,29%,  $p < 0,01$ ). Таким образом, при туберкулезном плеврите чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 79,31%, с препаратом ДСТ – 60,35%. При нетуберкулезных заболеваниях плевры специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 47,97%, пробы с препаратом ДСТ – 78,38%. У здоровых лиц специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составила 14,29%, пробы с препаратом ДСТ – 80,95%.

### Заключение

Исследования информативности кожной пробы с препаратом ДСТ при верифицированном туберкулезном плеврите выявили чувствительность 60,35% и его высокую специфичность – 78,38% при нетуберкулезных заболеваниях плевры и 80,95% у здоровых лиц, что значительно выше, чем пробы Манту – 47,97 и 14,29% соответственно. Это указывает на целесообразность использования данной пробы в дифференциальной диагностике ПВ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б. Е., Поваляева Л. В., Цыганков И. Л. и др. Эффективность консультативной работы фтизиатра по выявлению туберкулеза в стационарах общей лечебной сети // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации (Материалы 1-го Конгр. Ассоц. «Национальная Ассоциация фтизиатров» / под ред. П. К. Яблонского). – СПб., 2012. – С. 73-74.
2. Инструкция по применению ДИАСКИНТЕСТ®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утверждена 06.09.2010 г. № 01-11/115-10.
3. Литвинов В. И., Слогодская Л. В., Сельцовский П. П. и др. Диаскинтест® в диагностике туберкулезной инфекции // Научные труды (к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, проф. М. М. Авербаха) / Под ред. В. И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ. – С. 26-38.

Таблица 3

**Результаты сравнительной оценки проб с туберкулином и с ДСТ при туберкулезном плеврите, нетуберкулезных плевральных выпотах и у здоровых лиц**

№ категории	Число обследованных	Проба Манту			ДСТ		
		отрицат.	сомнит.	положит.	отрицат.	сомнит.	положит.
		абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%
I (ТП)	58	10 17,24**	2 3,45***	46 79,31**	18 31,03	5 8,62	35 60,35
II (нетуберкулезный ПВ)	148	71 47,97*	10 6,76 **	67 45,27*	116 78,38	2 1,35	30 20,27
III (здоровые лица)	21	3 14,29*	2 9,52*	16 76,19*	17 80,95	-	4 19,05
$P_{I-II}$		< 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01
$P_{I-III}$		> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01

*Примечание:* обозначения достоверности различий кожных реакций на пробу Манту и ДСТ \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p > 0,05$ .

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Стогова Наталья Аполлоновна**  
Воронежская государственная медицинская  
академия им. Н. Н. Бурденко,  
профессор кафедры фтизиатрии.  
394006 г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.  
Тел.: 8 (473) 237-28-53.  
E-mail: [canс@vsma.ac.ru](mailto:canс@vsma.ac.ru)

Поступила 12.08.2013

4. Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – С. 47-58.

5. Салина Т. Ю., Морозова Т. И. Иммунологические методы в дифференциальной диагностике // Туб. – 2011. – № 11. – С. 50-53.

6. Слогодкая Л. В., Кочетков Я. А., Филиппов А. В. Диа-скинтест® – новый метод выявления туберкулеза // Туб. – 2011. – № 6. – С. 17-22.

7. Battershill J. Cutaneous testing in the elderly patient with tuberculosis // Chest. – 1980. – Vol. 77. – P. 188-189.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАКСОЛА И АДЕМЕТИОНИНА ПРИ СОЧЕТАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РЕЗЕРВНОГО РЯДА И АЛКОГОЛЕМ

<sup>1</sup>Д. С. СУХАНОВ, <sup>2</sup>Е. Б. АРТЮШКОВА, <sup>2</sup>В. Т. ДУДКА, <sup>3</sup>С. В. ОКОВИТЫЙ

## EFFICACY OF REMAXOL AND ADEMETHIONINE IN EXPERIMENTAL LIVER DAMAGE CAUSED BY A COMBINATION OF RESERVE-SERIES ANTITUBERCULOSIS DRUGS AND ALCOHOL

<sup>1</sup>D. S. SUKHANOV, <sup>2</sup>E. B. ARTYUSHKOVA, <sup>2</sup>V. T. DUDKA, <sup>3</sup>S. V. OKOVITYI

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И. И. Мечникова Минздрава России», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Курск

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия  
Минздрава России», г. Санкт-Петербург

Проведено исследование гепато- и эндотелиопротективного действия ремаксола и S-аденозил-L-метионина на 24 крысах-самцах с поражением печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда в сочетании с алкоголем. Выявлен односторонний гепатопротекторный эффект изучаемых препаратов, заключающийся в уменьшении уровня триглицеридов, билирубина и щелочной фосфатазы крови при сопутствующем значительном снижении проявлений гиалиново-капельной и гидропической дистрофии гепатоцитов. Ремаксол и адеметионин обладают эндотелиопротекторным действием сходной интенсивности, что выражается в нормализации реакции эндотелийзависимой вазодилатации и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

*Ключевые слова:* туберкулез, поражения печени, препараты резервного ряда, ремаксол, адеметионин.

The hepatic and endothelial protective effects of remaxol and S-adenosyl-L-methionine were studied on 24 male rats with liver damage caused by reserve-series antituberculosis drugs in combination with alcohol. The test agents were found to have a unilateral hepatoprotective effect in decreasing the blood levels of triglycerides, bilirubin, and alkaline phosphatase with a concurrent significant reduction in the manifestations of hyaline-drop and hydropic dystrophy of hepatocytes. Remaxol and ademethionine have the same endothelial protective activity manifested as normalization of an endothelium-dependent vasodilation response and endothelial dysfunction coefficient.

*Key words:* tuberculosis, liver damage, reserve-series drugs, remaxol, ademethionine.

Необходимость долгосрочной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, гепатотоксичность химиопрепаратов резервного ряда и высокая частота злоупотребления алкоголем у больных данной категории делают необходимым поиск новых лекарственных препаратов, эффективных при поражении печени лекарственно-алкогольной этиологии [2, 7]. Одним из оригинальных лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике, является субстратный антигипоксикант ремаксол раствор для инфузий [3]. В состав препарата входят янтарная кислота, метионин, инозин, никотинамид и электролиты (натрия, калия и магния хлорид, натрия гидроксид), а также N-метилглюкамин, обеспечивающий проникновение сукцинат-аниона в клетку.

В основе большинства внутриклеточных патологических процессов, в том числе в печени, лежит митохондриальная дисфункция, оптимальная коррекция которой возможна путем ак-

тивации сукцинатоксидазного окисления, обладающего мощной энергопродукцией. Введение экзогенного сукцината и кофакторов энергетического обмена способствует активации сукцинатоксидазного пути аэробного окисления в митохондриях, устраняя разобщение окислительного фосфорилирования [5]. Метионин, входящий в состав препарата, способный к превращению в организме в S-аденозил-L-метионин (адеметионин), является эндогенным донором метильной группы и участвует в биологических реакциях трансметилирования, обеспечивающих текучесть и поляризацию мембран за счет увеличения содержания фосфолипидов и транссульфатирования, восстанавливающих пул эндогенного глутатиона [6].

Цель исследования – сравнительная оценка гепатопротективной активности ремаксола и адеметионина при экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами (ПТП) резервного ряда в сочетании с алкоголем.

## Материалы и методы

Эксперимент проводили на базе НИИ экологической медицины ГБОУ ВПО «КГМУ» в соответствии с этическими принципами «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123» на 32 белых крысах-самцах массой 180-200 г. Поражение печени моделировали с учетом дозировок ПТП резервного ряда, используемых в лаборатории патоморфологии и экспериментального туберкулеза Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии [4], а именно: ПАСК 1 400 мг/кг внутрижелудочно + протионамид 140 мг/кг внутрижелудочно + циклосерин 140 мг/кг внутрижелудочно. В поилку наливали 10% раствор алкоголя с добавлением в качестве вкусовой добавки 0,1% сахара (в свободном доступе).

С помощью метода рандомизации животные были разделены на следующие группы ( $n = 8$  в каждой группе):

- 1) интактные,
- 2) контрольные (только ПТП резервного ряда + алкоголь),
- 3) ПТП резервного ряда + алкоголь + ремаксол,
- 4) ПТП резервного ряда + алкоголь + адеметионин.

Исследуемые препараты вводили ежедневно один раз в сутки в течение 12 дней в следующих дозах: ремаксол – 25 мл/кг, адеметионин – 0,9 мл/кг.

По окончании эксперимента (13-й день) оценивали биохимические показатели (общий билирубин, общий белок, холестерин, триглицериды, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза на биохимическом анализаторе Виталон 400) и данные гистологического исследования печени (фиксация материала в 10% формалине с последующей заливкой в парафин, стандартной проводкой и окраской гематоксилином и эозином).

На 13-й день от начала эксперимента оценивали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений на аппаратно-программном комплексе «Віорас» с постановкой функциональных сосудистых проб (на эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного, а также эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного).

Оценку коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) выполняли как отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП ( $S_{НП}$ ) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ ( $S_{АХ}$ ).

В связи с однородностью содержания животных во всех исследуемых группах и невозможностью опровергнуть нулевую гипотезу о нормальности распределения из-за небольшого количества единиц наблюдения в статистической обработке применяли методы для нормального распределения данных. Обработку полученных результатов проводили с помощью метода ANOVA для множественного сравнения выборочных средних. При опровержении нулевой гипотезы о равенстве средних исследуемых групп использовали попарное сравнение с помощью теста Тьюки. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [1].

## Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий в массе тела животных, сердца и печени между интактными, контрольными и экспериментальными группами крыс по окончании эксперимента не обнаружено.

При проведении биохимических исследований на 13-й день выявлено статистически значимое увеличение концентрации триглицеридов (в 2,1 раза), щелочной фосфатазы (в 1,3 раза) и билирубина (в 6,1 раза) (табл.).

При применении растворов ремаксолола и адеметионина отмечены сопоставимое статистически значимое снижение концентрации всех исследуемых биохимических показателей функционирования печени и их приближение к физиологической норме для данного вида животных.

При проведении гистологического исследования выявлена выраженная гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов с участками гидропической в центральных зонах долек печени на фоне отсутствия воспалительных изменений.

На фоне применения ремаксолола очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов обнаружена в отдельных полях зрения на фоне участков печеночной ткани с полным отсутствием патологических дистрофических изменений (рис. 1). При этом воспалительных изменений в печеночной ткани также не обнаружено.

Гистологическая картина печени у животных, получавших адеметионин, в целом соответствовала таковой в группе животных, получавших раствор ремаксолола на фоне введения ПАСК, протионамида, циклосерина и алкоголя.

Моделирование поражения печени по вышеуказанной методике, а также введение растворов ремаксолола и адеметионина не привело к статистически значимому изменению исходного артериального давления во всех сериях экспериментов.

При внутривенном введении интактным животным раствора АХ наблюдали снижение уровня артериального давления с его последующим восстановлением. Моделирование поражения печени привело к статистически значимому увеличению

**Биохимические показатели в экспериментальных группах через 12 дней после моделирования поражения печени и его коррекции**

Препарат	Триглицериды	АсАТ, Ед/л	АлАТ, Ед/л	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Билирубин, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Холестерин, ммоль/л
Интактные	0,26 ± 0,04	140,20 ± 9,76	50,80 ± 2,13	133,70 ± 9,53	1,21 ± 0,31	56,30 ± 2,29	0,46 ± 0,04
Контроль (ПАСК + протионамид + циклосерин + алкоголь)	0,55 ± 0,15*	154,90 ± 10,19	41,00 ± 3,27	175,20 ± 11,59*	7,44 ± 1,59*	62,70 ± 3,73	0,46 ± 0,04
ПАСК + протионамид + циклосерин + алкоголь + ремаксол	0,22 ± 0,06**	136,50 ± 8,18	36,30 ± 2,93	138,20 ± 9,64**	1,42 ± 0,38**	63,9 ± 0,8	0,65 ± 0,14**
ПАСК + протионамид + циклосерин + алкоголь + адеметионин	0,27 ± 0,05**	133,9 ± 4,0	34,10 ± 5,39	135,20 ± 14,61**	1,43 ± 0,39**	65,20 ± 2,66	0,59 ± 0,06**

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактными животными; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем (ПАСК + протионамид + циклосерин + алкоголь).

абсолютных значений САД (на 13,7%) и ДАД (на 26,2%) в ответ на внутривенное введение АХ, что свидетельствует о снижении выработки азота сосудистым эндотелием в ответ на АХ-стимуляцию.

При анализе влияния ремаксола и адеметионина на реакцию ЭЗВД на фоне моделирования токсического поражения печени ПТП и алкоголем обнаружено статистически значимое уменьшение абсолютных значений САД (на 10,0 и 12,9%) и ДАД (17,2 и 18,6% соответственно), величина которых соответствовала аналогичному показателю группы интактных крыс.

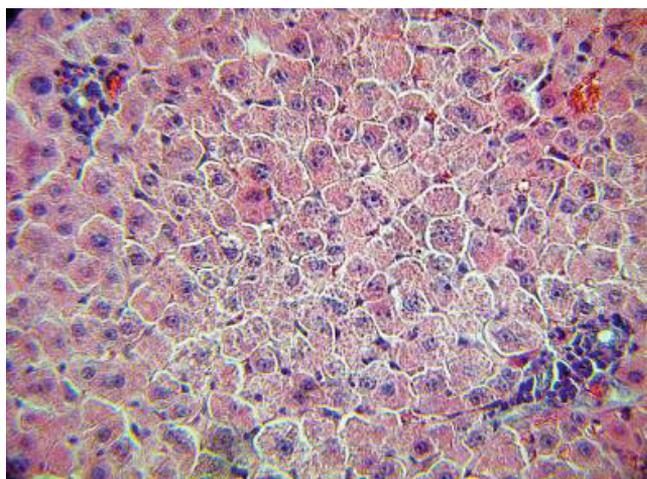
В ответ на введение раствора нитропруссид натрия также наблюдали снижение значений САД и ДАД с последующей постепенной нормализацией показателей. Установлено, что ПТП резервного ряда и алкоголь, препараты ремаксол и адеметио-

нин не влияли на выраженность реакции ЭНВД по САД и ДАД.

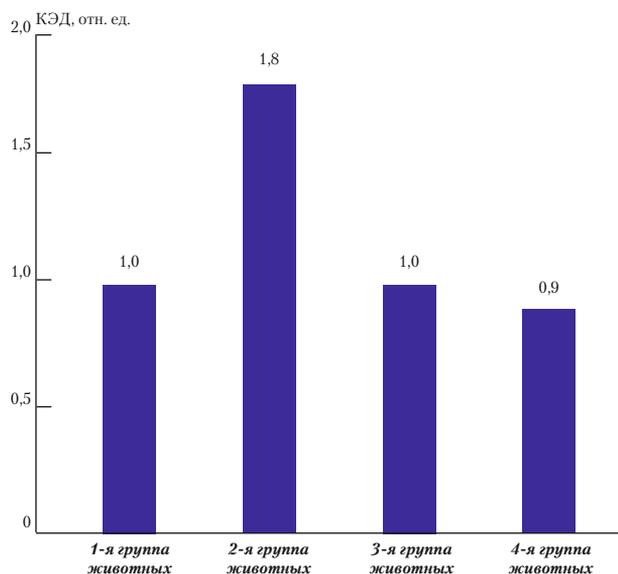
Применение ПТП второго ряда и алкоголя способствовало увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции в 1,8 раза (рис. 2). Введение обоих изучаемых препаратов способствовало нормализации показателя КЭД, который соответствовал уровню интактных животных.

## Выводы

1. Введение ремаксола и адеметионина оказывает однонаправленный гепатопротекторный эффект, заключающийся в снижении уровня триглицеридов, билирубина и щелочной фосфатазы крови при сопутствующем значительном снижении проявлений гиалиново-капельной и гидропической дистрофии гепатоцитов.



*Рис. 1. Печень крыс, получавших комплекс ПТП резервного ряда + алкоголь + ремаксол. Очаговая зернистая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×280*



*Рис. 2. Влияние изучаемых препаратов на величину коэффициента эндотелиальной дисфункции*

2. Исследуемые препараты обладают эндотелиопротекторным действием сходной интенсивности, что выражается в нормализации реакции ЭЗВД и коэффициента эндотелиальной дисфункции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. – М.: Практическая медицина, 2007.
2. Загдын З. М., Браженко Н. А., Браженко О. Н. и др. Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании // Пульмонология. – 2007. – Вып. 2. – С. 22-27.
3. Заплутанов В. А., Романцов М. Г., Суханов Д. С. Ремаксол (Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed). – СПб.: Тактик-Студио, 2012.
4. Суханов Д. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В. и др. Сравнительное влияние рунихола и экзогенного S-аденозил-L-метионина на морфологическую картину печени при гепатотоксическом воздействии противотуберкулезных препаратов резервного ряда // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, № 5. – С. 51-57.
5. Хазанов Б. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспер. и клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 4. – С. 61-64.
6. Santini D., Vincenzi B., Massaceisi C. et al. S-adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. – 2003. – 23, 6D – P. 5173-5179.
7. Spigelman M., Compton C., Gheuens J. Multidrug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 22, № 367. – P. 2155-2156.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Суханов Дмитрий Сергеевич**

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: dmitriysukhanov@mail.ru*

Поступила 03.02.2014

# РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Реклама



## РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP

## КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Предотвращает развитие токсического гепатита
- Не влияет на эффективность препаратов основной терапии
- Позволяет провести курсовое лечение в установленные сроки
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных

ПОЛИСАН

Россия 192102, Санкт-Петербург  
ул. Салова, д. 72 к. 2 лит. А  
тел.: +7(812)710-82-25  
[www.polysan.ru](http://www.polysan.ru)

### КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СПОНТАННОГО ПНЕВМОТОРАКСА У БОЛЬНОГО С ПАРАСЕПТАЛЬНОЙ ЭМФИЗЕМОЙ ЛЕГКИХ

*О. В. ЛОВАЧЕВА, И. Ю. ШУМСКАЯ, Д. Р. ФАЙЗУЛЛИН, Е. А. ШЕРГИНА, И. В. СИВОКОЗОВ*

### VALVULAR BRONCHIAL BLOCKING IN TREATMENT OF RELAPSING SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX IN THE PATIENT WITH PARASEPTAL PULMONARY EMPHYSEMA

*O. V. LOVACHEVA, I. YU. SHUMSKAYA, D. R. FAIZULLIN, E. A. SHERGINA, I. V. SIVOKOZOV*

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, Г. Москва

---

У больного на поздней стадии хронической обструктивной болезни легких (эмфизематозный фенотип) тяжелого течения с тотальной парасептальной эмфиземой легких, на фоне дыхательной недостаточности III степени, с осложненным течением в виде многократно рецидивирующего даже после хирургических пособий спонтанного пневмоторакса проведено лечение очередного эпизода спонтанного пневмоторакса с помощью установки двух эндобронхиальных клапанов во время жесткой бронхоскопии под наркозом. Это привело к расправлению коллабированного в течение полутора месяцев легкого, заживлению бронхоплеврального свища, возвращению к обычному образу жизни.

Сроки наблюдения 1 год при нахождении клапанов в бронхах и еще 1 год после их извлечения зафиксировали отсутствие рецидива спонтанного пневмоторакса. Изучение функции внешнего дыхания установило достоверную положительную динамику – объема форсированного выдоха, жизненной емкости легких и форсированной жизненной емкости легких через 1 год, а затем и после удаления эндобронхиальных клапанов. Еще более значительна положительная динамика по газовому составу крови: достигнута нормализация насыщения крови кислородом.

*Ключевые слова:* лечение рецидивирующего спонтанного пневмоторакса, ХОБЛ, парасептальная эмфизема легких, клапанная бронхоблокация, силиконовый бронхооблокатор.

Spontaneous pneumothorax was treated by placing two endobronchial valves during rigid bronchoscopy under anesthesia in a patient with severe end-stage chronic obstructive pulmonary disease (an emphysematous phenotype) and overall paraseptal emphysema in the presence of grade III respiratory failure, with complicated spontaneous pneumothorax recurring manifold even after surgical treatment for spontaneous pneumothorax. This gave rise to the expansion of the lung that had collapsed within 18 months, to healing of bronchopleural fistula, and to return to normal life.

The duration of a follow-up was 1 year with the valves being present in the bronchi and another year after their removal; there was no recurrence of spontaneous pneumothorax. Examination of respiratory function established significant positive changes (forced expiratory volume, vital capacity, and forced vital capacity after one year, then after removal of endobronchial valves). There were more significant positive changes in blood gas composition: normalization of blood oxygen saturation was achieved.

*Key words:* relapsing spontaneous pneumothorax, COPD, paraseptal pulmonary emphysema, valvular bronchial blocking, silicone bronchial blocker.

---

Спонтанный пневмоторакс (СПТ) условно разделяют на первичный, развивающийся у практически здоровых людей, и вторичный, возникающий на фоне легочных заболеваний: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), диффузных поражений легких различной этиологии. Некоторые авторы к вторичному относят СПТ, возникший у больных туберкулезом, муковисцидозом, гнойно-деструктивными заболеваниями легких, с опухолевыми процессами [9].

Хотя, по определению, первичный СПТ не связан с каким-либо заболеванием легких, но правильнее рассматривать этих пациентов как «считавшихся здоровыми», так как основным субстратом для развития СПТ у них является буллезная

болезнь легких, которую и выявляют с частотой до 97% при обследовании по поводу СПТ [4].

О соотношении частоты первичного и вторичного СПТ можно судить по данным А. В. Неретина и И. Я. Мотуса о пролеченных ими 1 329 больных СПТ, среди них первичный СПТ был у 1 089 (81,9%) и вторичный СПТ – у 240 (18,1%) [3].

Представители Американской коллегии пульмонологов считают хирургическое вмешательство при СПТ необходимым только в двух ситуациях. Во-первых, если в течение 4 сут при дренировании сброс воздуха продолжается и легкое не расправляется, во-вторых, при рецидиве СПТ. Данный взгляд разделяют многие авторы [6, 7, 10]. Имеется и иная позиция – видеоторакоскопические опе-

рации должны занять ведущее место в лечении СПТ, показаны всем больным СПТ [9, 13]. При этом Н. Р. Becker et al. [5] обследовали с помощью компьютерной томографии (КТ) пациентов, перенесших резекцию легких по поводу СПТ в сроки 21-27 мес., у 51,6% обследованных обнаружены новые буллы в том же легком, а у 6,5% пациентов к этому сроку уже случился рецидив. Кроме этого, у больных, перенесших СПТ и обследованных с помощью КТ, в 43,8 – 82,6% находили буллы в противоположном легком [7, 11], впоследствии у них эпизоды СПТ с противоположной стороны имели место, по разным данным, от 15,7 до 26,7% [3, 7, 11]. Обобщающих данных о частоте рецидива СПТ после хирургического лечения в литературе нет, но есть публикации, сравнивающие отдаленные результаты после резекции в сочетании с плевродезом и резекции без плевродеза [5, 9, 10, 13], из чего видно, что послеоперационные рецидивы СПТ – явление нередкое.

Принципы лечения вторичного СПТ аналогичны [2], однако возможности хирургических резекций ограничены выраженной дыхательной недостаточностью и распространенностью легочного поражения. Вмешательство, в частности видеоторакоскопия, ограничивается чаще всего плевродезом с помощью инфуляции талька, диатермокоагуляции и др. Так, по данным А. В. Неретина и И. Я. Мотуса [3], у пациентов с вторичным СПТ в качестве основного заболевания преобладала ХОБЛ – 204 (85,0%) из 240 больных. Первый эпизод пневмоторакса был у 180 (75,0%), рецидивы – у 60 (25,0%) больных. При вторичном СПТ была предпринята видеоторакоскопия у 26 (10,8%) человек. Резекцию легкого при этом выполнили лишь у 8 (3,3%) больных. У остальных пациентов ввиду обширности буллезных изменений вмешательство ограничили плевродезом.

Учитывая ограниченные возможности для хирургических вмешательств, особенно у больных с распространенными процессами в легких, в последние годы стали активно развиваться эндоскопические методики с использованием эндобронхиальных клапанов (ЭК) [1, 8, 12].

Мы имеем опыт успешного применения клапанной бронхоблокации у 4 пациентов со СПТ. Приводим клинический случай, иллюстрирующий возможности этого метода при очень сложной ситуации, – лечение пациента с парасептальной эмфиземой при рецидиве СПТ с бронхоплевральным свищем, имеющего в анамнезе операции с обеих сторон по поводу рецидивирующего СПТ.

Больной Д. 59 лет, житель Москвы, поступил в клинику ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН 10.01.2012 г. переводом по скорой медицинской помощи из клинической больницы г. Москвы.

*В анамнезе:* курил с 17 лет, бросил курить 12 лет назад, когда появилась одышка и врачи поставили

диагноз ХОБЛ. Чувствовал себя удовлетворительно. Первый СПТ случился в 2010 г. и через несколько месяцев повторился, оба раза с правой стороны, 23.02.2011 г. – СПТ уже слева. По поводу СПТ дважды лечился в городских клинических больницах (ГКБ), выполняли видеоторакоскопию справа, химический плевродез. По поводу пневмоторакса слева также лечился в ГКБ, где провели торакоцентез с хорошим эффектом.

Чувствовал себя хорошо до 05.12.2011 г., когда на фоне полного покоя появились одышка при движениях, боли в грудной клетке слева с иррадиацией в левое надплечье, общее недомогание. За медпомощью не обращался. В течение последующих дней боли сохранялись, постепенно нарастала одышка. Обратился в поликлинику по месту жительства 07.12.2011 г., где была выполнена КТ грудной клетки, выявившая левосторонний пневмоторакс на фоне выраженной двусторонней эмфиземы.

Больной был госпитализирован в отделение торакальной хирургии ГКБ, где осуществили дренирование левой плевральной полости, однако достичь расправления легкого не удалось, наблюдался постоянный сброс воздуха по дренажу. 19.12.2011 г. провели видеоторакоскопию слева, биопсию легкого и плевры. В ходе операции обнаружили диффузную мелкоочаговую диссеминацию по плевре, покрывающей легкое, и костальной плевре, а также было определено устье бронхоплеврального свища в 3-4-м сегментах левого легкого. Ситуацию интраоперационно расценили как милиарный туберкулез легких, провели биопсию элементов диссеминации и от дальнейших хирургических манипуляций решили воздержаться. В послеоперационном периоде по дренажу сохранялся массивный сброс воздуха. Пациент находился в бокс-палате. Однократно (26.12.2011 г.) наблюдали прекращение сброса воздуха по дренажу и частичное расправление легкого, что, скорее всего, явилось следствием временной обтурации свища мокротой. Учитывая этот факт, проведение бронхоблокации представилось прогностически эффективным. Больной был переведен в ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН для дальнейшего лечения. Однако данные гистологического и лабораторных исследований не подтвердили туберкулезную этиологию плевральных изменений. Гистологическое заключение: гранулемы инородного тела плевры.

*Объективный статус при поступлении:* состояние удовлетворительное. Телосложение: гипостеническое. Кожный покров бледный, акроцианоз. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Периферические отеки отсутствуют.

*Органы дыхания:* форма грудной клетки уплощенная резко гипостеническая. Частота дыхательных движений – 20 в 1 мин, неравномерная, левый гемиторакс несколько отстает в дыхании. Аускультативно: слева по передней и боковой поверхности дыхание резко ослаблено, справа также неравно-

мерно ослаблено. Хрипов нет. Перкуторно: слева и справа в верхних задних отделах – тимпанит. *Органы кровообращения:* пульс – 80 уд/мин, ритмичный, АД 110/80 мм рт. ст. Живот: мягкий, безболезненный. Печень: не увеличена. Поясничная область при поколачивании безболезненна с обеих сторон. Дизурии нет.

*Исследование мокроты 12.01.2012 г.:* патогенная микрофлора не выявлена, КУМ – результат отрицательный.

*Биохимический анализ крови (16.01.2012 г.):* общий белок – 73 г/л, глюкоза – 4,0 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 204 Ед/л, билирубин общий – 9,2 мкмоль/л, ЛСГ – 19 Ед/л, амилаза – 74 Ед/л, креатинин – 75 мкмоль/л, мочевины – 4,6 ммоль/л, билирубин не прямой – 6,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 2,7 мкмоль/л, АЛТ – 19 Ед/л.

*Общий анализ крови (16.01.2012 г.):* эозинофилы – 7%, лейкоциты –  $7,8 \times 10^9$ /л, эритроциты –  $5,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 15,8 г/л, гематокрит – 43,4%, тромбоциты –  $304 \times 10^9$ /л, СОЭ – 17 мм/ч.

*ЭКГ 14.01.2012 г.:* синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 89 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Нарушение внутривентрикулярной проводимости в правой ветви пучка Гиса.

*Рентгеноскопия легких (12.12.2011 г.)* (рис. 1). Сохраняется ограниченный пневмоторакс слева: в верхних отделах парамедиастинально и в нижних – над диафрагмой и в нижненаружных отделах. Имеются участки неоднородного снижения прозрачности в нижних и прикорневых отделах легкого. Эмфизема мягких тканей грудной клетки слева и шеи с обеих сторон.

*КТ органов грудной клетки (28.12.2011 г.)* (рис. 2). Легочная ткань верхних долей легких представлена буллезными образованиями диаметром от 8 до 12 мм, часть из которых расположена субплеврально. В структуре паренхимы нижних долей,

средней доли также определяются парасептальные, центрлобулярные буллы диаметром от 3 до 8 мм, но степень изменений менее выражена по сравнению с верхними отделами легких. Отмечается расширение сосудов легких до субсегментарного уровня. Диаметр ствола легочной артерии – 26 мм, диаметр правой легочной артерии – 22 мм, диаметр левой легочной артерии – 19 мм. Сердце обычно расположено, камеры сердца визуально уменьшены в объеме. Дуга аорты – с кальцинированными включениями в стенке. В мягких тканях левой половины грудной клетки, в клетчатке средостения отмечаются скопления газа – подкожная и медиастинальная эмфизема. Грудная клетка цилиндрической формы.

На уровне средних и нижних отделов легкого определяется дренаж, идущий от 10-го межреберья до верхнего отдела плевральной полости (рис. 3). Имеются плевральные шварты и два изолированных скопления воздуха в верхнемедиальном и нижнелатеральном отделах. Нижняя доля компремирована, уменьшена в объеме (примерно до 60% объема).

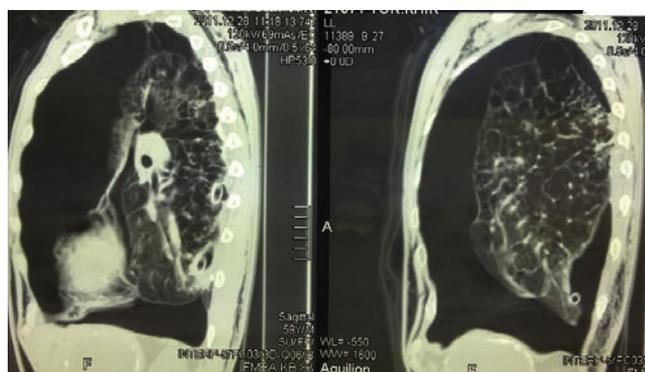


Рис. 1. Данные рентгенографии органов грудной клетки больного Д. в сагиттальной левой проекции с четко определяемым пневмотораксом и коллапсом левого легкого

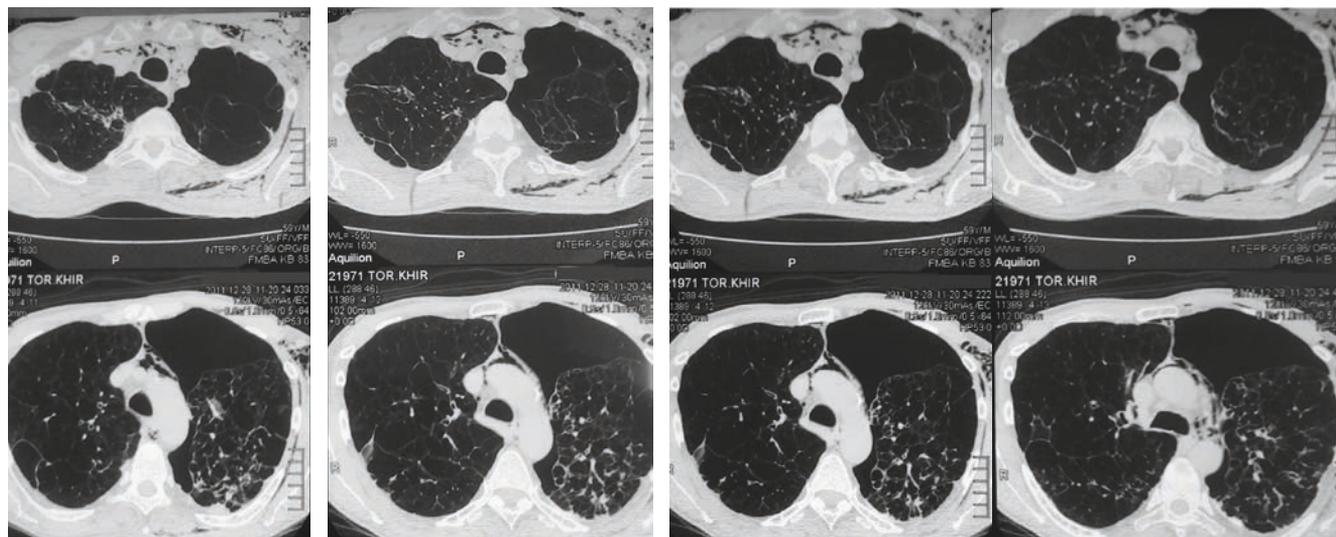


Рис. 2. Данные КТ органов грудной клетки больного Д. с эмфизематозно-буллезными изменениями и пневмотораксом слева

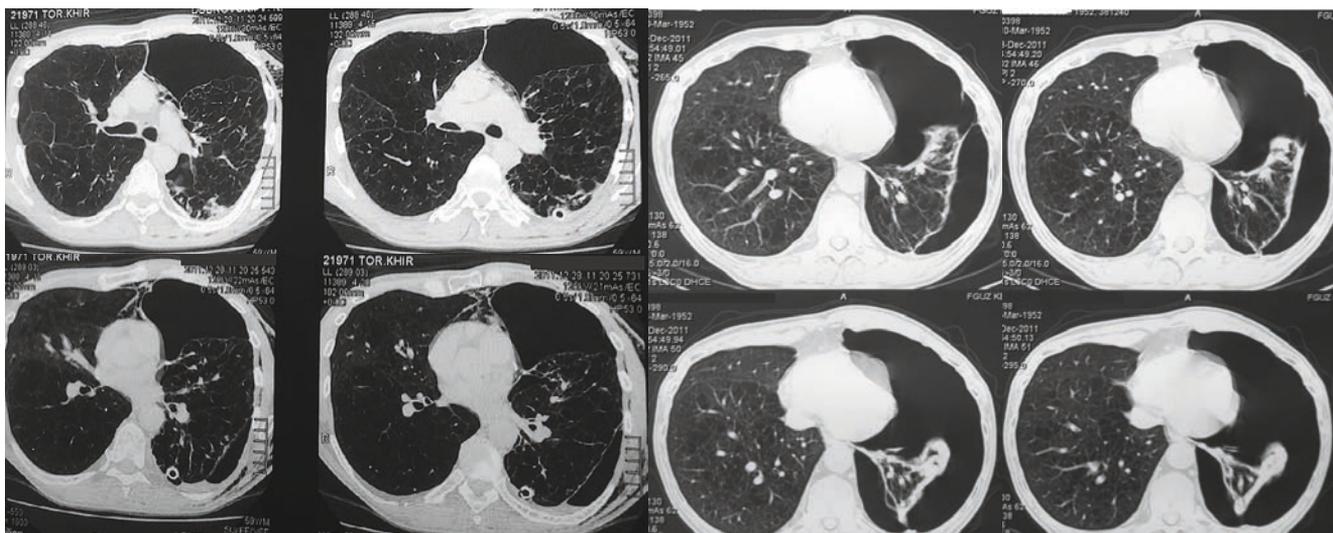


Рис. 3. Данные КТ органов грудной клетки на уровне средних и нижних отделов легких

Консультация пульмонолога 15.01.2012 г.: ХОБЛ (эмфизематозный фенотип) тяжелого течения; тотальная парасептальная эмфизема легких; дыхательная недостаточность III степени; рецидивный пневмоторакс справа, состояние после торакоскопии, плевродеза тальком (февраль 2011 г.); пневмоторакс слева, состояние после дренирования плевральной полости от 09.12.2011 г.; бронхоплевральный свищ слева. Сопутствующие заболевания: гранулематоз инородных тел плевры.

Для прекращения работы бронхоплеврального свища и расправления легкого больному рекомендовано хирургическое лечение (торакотомия с герметизацией легочного дефекта) или установка ЭК.

Больной от операции отказался, поэтому решено выполнить установку ЭК.

20.02.2012 г. больному провели бронхоскопию жестким бронхоскопом системы «Karl Storz» в условиях наркоза и искусственной вентиляции легких.

При бронхоскопии установлена нормальная анатомическая картина трахеобронхиального дерева. Через бронхи верхней доли левого легкого отмечено поступление небольшого количества пеннистого секрета слизистого характера, что косвенно указывает на дренирование этими бронхами плевральной полости. Глубина и расположение устьев сегментарных бронхов верхнедолевого бронха слева не позволяли перекрыть их одним ЭК. Использование метода с введением красителя в сочетании с перекисью водорода в плевральную полость для поиска дренирующих бронхов не проводили, учитывая большой объем пневмоторакса, тяжесть состояния пациента. Выполнили установку ЭК № 11 в верхнезональный бронх слева, который представляет собой ветвь, вентилирующую С1-2 и С3 левого легкого.

Пациент бронхоскопию перенес хорошо, субъективно отметил улучшение дыхания, однако по

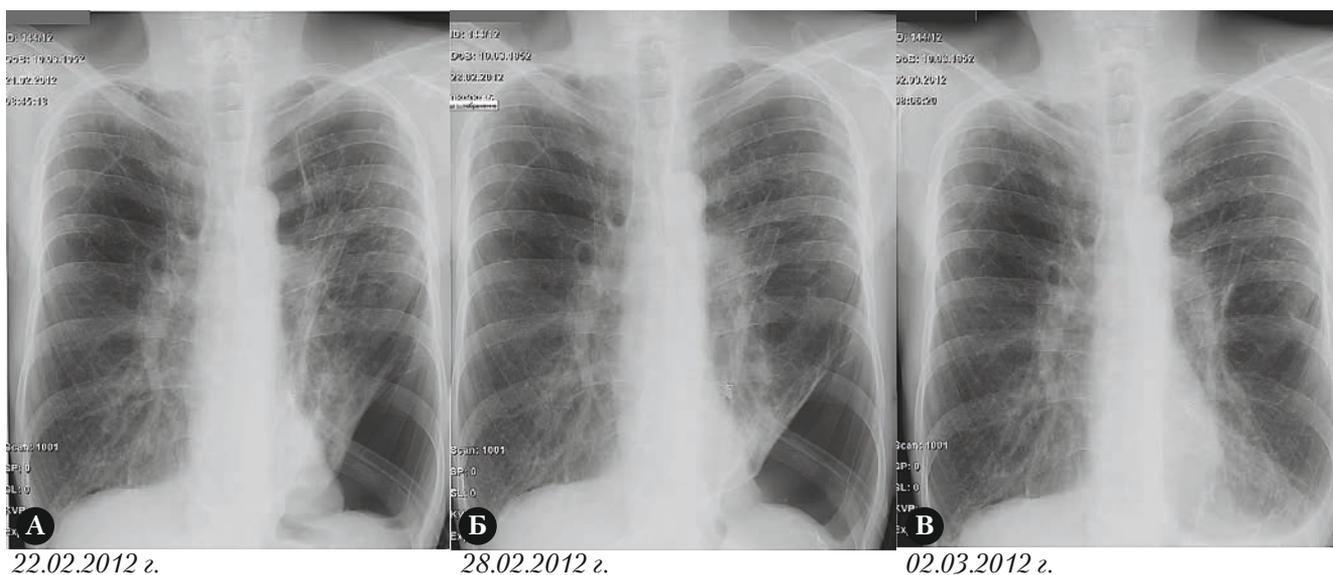


Рис. 4. Рентгенологическая динамика больного Д. после установки 2 ЭК



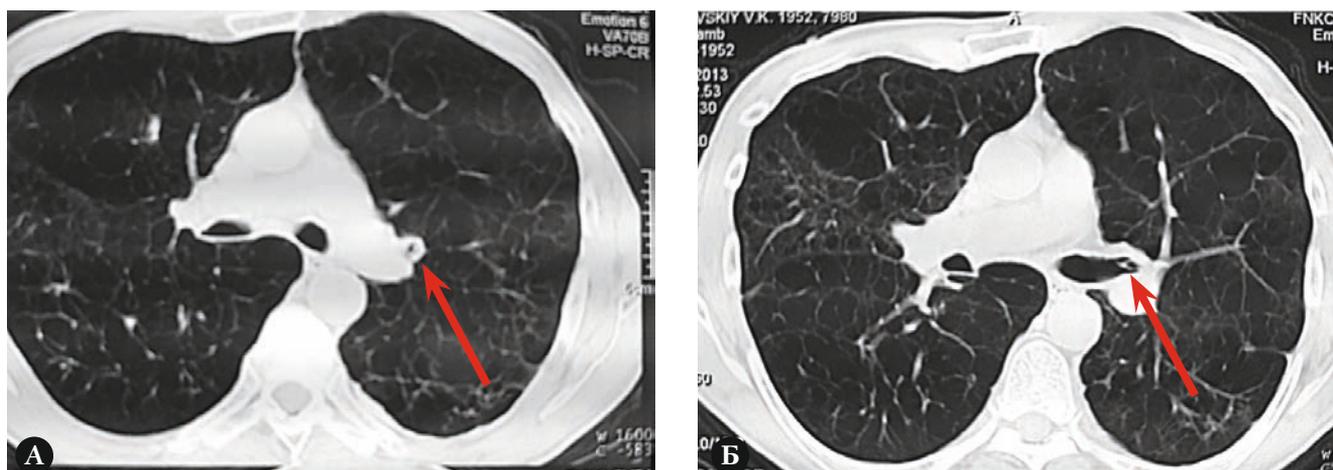


Рис. 6. А На срезе КТ видна головка эндобронхального клапана (стрелка) в устье язычковых бронхов слева  
Б Стрелкой показана лепестковая часть ЭК, выходящая в просвет левого главного бронха

ляет динамика показателей функции внешнего дыхания (спирометрии) и насыщения крови кислородом и углекислотой ( $CO_2$ ). У пациента Д. проведено сравнение этих данных в следующие сроки: во время пневмоторакса за 2 дня до установки первого ЭК, через 12 мес. после установки ЭК и на 4-й день после удаления ЭК (табл.).

Как видно из таблицы, во время пневмоторакса выявлялось резкое снижение вентиляционной способности легких по смешанному типу: ЖЕЛ резко снижена, обструкция резко выражена. Изменения показателей газового состава крови были менее выражены. Определялись умеренная гипоксемия, умеренное повышение альвеолоартериального градиента кислорода ( $O_2$ ), умеренное снижение насыщения крови, кислотно-щелочное состояние в норме.

Через 12 мес. после установки ЭК отмечали достоверное улучшение функции легких, улучшение вентиляционной способности связано в основном с уменьшением степени рестриктивных нарушений. Выявлено достоверное увеличение  $O_{FV_1}$ , ЖЕЛ, ФЖЕЛ. Прирост  $O_{FV_1}$  составлял 400 мл (10,9% д. в.), ЖЕЛ – 460 мл (9,2% д. в.), ФЖЕЛ – 460 мл (10,0% д. в.). Несмотря на увеличение  $O_{FV_1}$ , его значение оставалось в градации значительных изменений, а ЖЕЛ и ФЖЕЛ из градации резких (36,4 и 37,2% д. в.) перешли в градацию значительных изменений (45,6 и 47,2% д. в.). Выраженность обструктивных нарушений осталась прежней – резко выраженной. Динамика показателей  $O_{FV_1}$ /ЖЕЛ, ПОС,  $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ,  $MOC_{75}$ ,  $MOC_{25-75}$  не превышала величин их повторяемости. Отмечали также улучшение газового состава крови, хотя сдвиги показателей газового состава кро-

Таблица

Динамика показателей функции легких у больного Д.

Функциональные показатели ед. измерения	Во время пневмоторакса	Через 12 мес. после установки ЭК	Динамика показателей	Через 4 дня после удаления ЭК	Динамика показателей	Повторяемость показателей
ЖЕЛ л (% д. в.)	1,76 (36,4)	2,22 (45,6)	0,46 (9,2)	2,60 (52,8)	0,84 (16,4)	± 7,0
ФЖЕЛ л (% д. в.)	1,76 (37,2)	2,22 (47,2)	0,46 (10,0)	2,60 (54,9)	0,84 (17,7)	± 10,0
$O_{FV_1}$ л/с (% д. в.)	0,86 (23,2)	1,26 (34,1)	0,40 (10,9)	1,26 (34,1)	0,40 (10,9)	± 10,0
$O_{FV_1}$ /ЖЕЛ %	48,8	56,7	7,9	48,5	-0,3	± 10,0
ПОС л/с (% д. в.)	2,06 (23,9)	2,76 (32,6)	0,70 (8,7)	2,21 (24,9)	0,15 (1,0)	± 15,0
$MOC_{25}$ л/с (% д. в.)	0,82 (10,7)	1,27 (16,7)	0,45 (10,0)	1,22 (15,5)	0,40 (4,8)	± 15,0
$MOC_{50}$ л/с (% д. в.)	0,46 (9,5)	0,84 (17,5)	0,38 (8,5)	0,72 (15,1)	0,26 (5,6)	± 20,0
$MOC_{75}$ л/с (% д. в.)	0,17 (8,9)	0,49 (25,7)	0,32 (16,7)	0,41 (21,5)	0,24 (12,6)	± 30,0
$SOC_{25-75}$ л/с (% д. в.)	0,36 (9,8)	0,79 (21,5)	0,43(11,7)	0,67 (18,4)	0,31 (8,6)	± 20,0
$PaO_2$ мм рт. ст.	60	69	9	75	15	± 6,0
$AaDO_2$ мм рт. ст.	46	28	18	22	24	
% $SO_2$	91,1	93,5	2,4	95,0	3,9	± 2,0
$PaCO_2$ мм рт. ст.	38,9	41,0	1,1	41,1	2,2	± 3,0
pH	7,42	7,39	-0,02	7,41	-0,01	± 0,01
BE ммоль · л <sup>-1</sup>	0,8	0,1	-0,7	1,1	0,3	± 1,1

ви оставались в градации умеренных изменений. РаО<sub>2</sub> увеличилось на 9 мм рт. ст., показатель SO<sub>2</sub> – на 2,4%, АаДО<sub>2</sub> снизилось – на 18 мм рт. ст.

Через 4 дня после удаления ЭК проведено повторное исследование функции легких. Улучшение вентилиционной способности легких было связано также с уменьшением степени рестриктивных нарушений. ОФВ<sub>1</sub> сохранился на уровне «через 12 мес. после установки ЭК». Прирост ОФВ<sub>1</sub> от данных при пневмотораксе составил 400 мл (10,9% д. в.). ЖЕЛ и ФЖЕЛ при сопоставлении с данными «через 12 мес. после установки ЭК» увеличились на 380 мл, а от данных при пневмотораксе – на 840 мл (16,4% д. в.) и (17,7% д. в.). Выраженность obstructивных нарушений осталась прежней, резко выраженной. Динамика показателей ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>25-75</sub> не превышала величин их повторяемости. Сохранение обструкции на прежнем уровне у пациента Д. обусловлено особенностью обструкции при диффузной гетерогенной буллезной эмфиземе.

После удаления ЭК отмечено улучшение газового состава крови. Оно было более существенно, чем динамика вентилиционной функции легких. Парциальное насыщение кислорода в крови (РаО<sub>2</sub>) увеличилось на 15 мм рт. ст., показатель SO<sub>2</sub> – на 3,9%, АаДО<sub>2</sub> снизилось на 24 мм рт. ст. Изменения газового состава крови стали минимальными. Насыщение крови О<sub>2</sub> достигло нормальных значений (95,0%), определялись только незначительная гипоксемия (75 мм рт. ст.) и незначительное повышение АаДО<sub>2</sub> (22 мм рт. ст.). Показатели КЩС как были, так и остались нормальными.

После удаления ЭК прошел период 12 мес., за время которого рецидива СПТ у пациента не было.

### Заключение

У больного на поздней стадии ХОБЛ (эмфизематозный фенотип) тяжелого течения с тотальной парасептальной эмфиземой легких, на фоне дыхательной недостаточности III степени с осложненным течением в виде многократно рецидивирующего даже после хирургических пособий СПТ возможно применение клапанной бронхоблокации. Установка двух ЭК при бронхоскопии привела к расправлению коллабированного в течение полутора месяцев легкого, заживлению бронхоплеврального свища. Сроки наблюдения 1 год при нахождении клапанов в бронхах и еще 1 год после их извлечения зафиксировали отсутствие рецидива СПТ. Изучение функции внешнего дыхания установило достоверную положительную динамику [объема форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)] через 1 год, а затем и после удаления ЭК. Еще более значительна положительная динамика по газовому составу крови: достигнута нормализация насыщения крови кислородом.

Эти данные позволяют рекомендовать установку ЭК (клапанную бронхоблокацию) при лечении СПТ у больных с эмфиземой легких.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Левин А. В., Цеймах Е. А., Самуйленков А. М. и др. Применение клапанного бронхоблокатора при пострезекционных эмпиемах и остаточных полостях с бронхоплевральными свищами // Пробл. туб. – 2007. – № 6. – С. 46-49.
2. Мотус И. Я., Неретин А. В. Видеоторакоскопия в хирургии спонтанного пневмоторакса (обзор) // Эндоскоп. хирургия. – 2006. – № 4. – С. 44-48.
3. Неретин А. В., Мотус И. Я. Совершенствование тактики лечения пациентов спонтанным пневмотораксом // Урал. мед. ж. – 2013. – № 2. – С. 80-84.
4. Смоляр В. А. К вопросу о классификации буллезных поражений легких // Груд. хирургия. – 1987. – № 4. – С. 24-30.
5. Becker H. P., Danz B., Schmelz H. U. et al. Pneumothoraxrezidiv nach chirurgischer Resektionsbehandlung // Chirurg. – 1997. – Vol. 68, № 3. – P. 255-258.
6. Cardillo G., Facciolo F., Giunti R. et al. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol. 69. – P. 357-362.
7. Chou S. H., Li H. P., Lee J. Y. et al. Is prophylactic treatment of contralateral blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax indicated? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2010. – Vol. 139. – P. 1241-1245.
8. Germonpre' P. R., Vints A. M., van Ranst D. et al. Effect of endobronchial valves in patients with severe emphysema // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. A576.
9. Hatz R. A., Kaps M. F., Meimarakis G. et al. Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax // Ann. Thorac. Surg. 2000. – Vol. 70, № 1. – P. 253-257.
10. Hurtgen M., Linder A., Friedel G. et al. Video-assisted thoracoscopic pleurodesis. A survey conducted by the German Society for thoracic surgery // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1996. – Vol. 44. – P. 199-203.
11. Sihoe A., Yim A. P. C., Tak Wai Lee et al. Can CT scanning be used to select patients with uni-lateral spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 380-383.
12. Toma T. P., Hiller J., Ujita M. et al. Effect of unilateral total lobar occlusion with bronchoscopic valve implants in patients with severe heterogeneous emphysema // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, № 7. – P. A576.
13. Yim A. P. C., Ng C. S. Thoracoscopy in the management of pneumothorax // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 210-214.

### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Ловачева Ольга Викторовна**

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая отделением эндоскопии.  
107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.  
Тел.: 8 (499) 785-91-76.  
E-mail: lovoll@yandex.ru

Поступила 16.10.2013

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

### INFORMATION LETTER

#### *Уважаемые коллеги!*

Российское общество фтизиатров, Центральный НИИ туберкулеза РАМН и компания «Оцука Фармасьютикал» объявляют конкурс среди молодых специалистов (до 35 лет) на лучшую исследовательскую работу в области фтизиатрии.

Работы должны отражать достигнутые результаты разработки и применения инновационных подходов в борьбе с туберкулезом, включая фундаментальные, клинические, лабораторные, эпидемиологические и организационные аспекты. В частности, их исследования должны фокусироваться на оценке, тестировании и практическом применении инновационных подходов и вмешательств и/или технических средств. Исследования должны быть оригинальными и не номинироваться в рамках других научных конкурсов.

Участники должны иметь существенные достижения, подтвержденные документально, в разработке и выполнении исследований в области борьбы с туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя и с множественной/широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. Претенденты должны быть основными исполнителями или соисполнителями исследования, представленного на конкурс. Исследования должны быть завершены в период с января 2013 г. по июль 2014 г. Работы, законченные ранее указанной даты, а также результаты базовых исследований и испытаний новых лекарственных средств рассматриваться не будут.

#### **Отчеты о работе в электронном виде следует отправлять до 1 сентября 2014 г. в Центральный НИИ туберкулеза РАМН.**

*Контактное лицо – Якимова Марина Арутюновна. E-mail – cniitramn@yandex.ru. Тел.: 8 (499) 785-91-87.*

#### **Представляемые отчеты должны включать:**

- 1) заявку-письмо в произвольной форме;
- 2) биографическую справку (Curriculum Vitae);
- 3) рекомендательное письмо научного руководителя, руководителя группы или известного специалиста-эксперта;
- 4) краткий обзор методов, результатов и описание представленного исследования. Обзор должен состоять не более чем из 2000 слов и включать максимум 2 таблицы и 2 графика (схемы);
- 5) список собственных работ по теме;
- 6) краткое резюме на исследование (Brief resume of research) на английском языке (не более 250 слов).

#### **При оценке предоставленных работ Экспертный совет в первую очередь будет обращать внимание на:**

- инновационный компонент исследования, тщательность и качество выполнения работы;
- степень оригинальности и результаты исследования;
- степень значимости настоящего конкурса для дальнейшего развития деятельности конкурсанта в борьбе с туберкулезом в России.

В результате оценки, проведенной Экспертным советом, планируется определить победителей конкурса, которым будет предоставлена возможность принять участие в одной из основных международных учебных программ по борьбе с туберкулезом, проводимых за рубежом. Например, на курсах, организуемых ВОЗ для консультантов по борьбе с туберкулезом в Европейском регионе. Конкурсанты должны владеть английским языком в объеме, позволяющем активно участвовать в таком обучении.

#### **Лучшие работы будут представлены авторами на специальной научной конференции Центрального НИИ туберкулеза РАМН в конце ноября – начале декабря 2014 г.**



По вопросам участия в конкурсе обращаться в Центральный НИИ туберкулеза РАМН по тел.: 8 (499) 785-91-54 (Папков Александр Витальевич – ученый секретарь института), 8 (499) 785-91-87 (Пунга Виктор Васильевич – зав. отделом эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий).

### К 75-ЛЕТИЮ СОЗДАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО КАЗЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ «ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ БОЛЬНИЦА № 11 ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

#### ДОМ, ГДЕ ОТКРЫВАЮТСЯ СЕРДЦА

*Л. П. АЛЕКСЕЕВА*

### TO THE 75<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF FOUNDATION OF THE STATE PUBLIC HEALTHCARE INSTITUTION OF THE CITY OF MOSCOW «TUBERCULOSIS HOSPITAL No. 11 OF THE MOSCOW CITY HEALTH DEPARTMENT»

#### THE HOUSE WHERE HEARTS OPEN

*L. P. ALEKSEEVA*

ГКУ «Туберкулезная больница № 11 Департамента здравоохранения города Москвы»

---

Автобус с Ленинградского шоссе на 45-м км повернул налево. Дорога проходит через западную окраину г. Солнечногорска. Слева расстилается молочный утренний туман, а где-то там впереди проступает лес. Автобус останавливается на конечной остановке. И только отсюда просматривается больничный городок Туберкулезной больницы № 11, словно кто-то спрятал его от посторонних глаз и бережно укрыл лесным покрывалом это незащищенное пространство одиноких и страдающих людей. Независимо от времени года тот, кто впервые попадает в эти заповедные места, не может не любоваться сказочной природой, окружающей больничный городок, с северо-запада больничные корпуса защищены лесным массивом, на юго-востоке, в 2 км от больничного городка, расположено озеро Сенеж.

Туберкулезная больница № 11 – одна из крупнейших больниц в России, где лечат больных туберкулезом легких, расположена на территории бывшего имения директора Московской конторы Императорских театров Сергея Трофимовича Обухова Миловидово-Новое.

В начале XX в. на территории имения располагался санаторий на 100 коек для больных с психическими заболеваниями. А после революции 25.10.1918 г. здесь был открыт «Дом матери и младенчества» Губсособеса на 20 детей и 15 матерей.

В 1938 г. на базе Дома матери и младенчества открыт детский костнотуберкулезный санаторий для детей раннего возраста «Солнечногорье» Мосгорздравотдела на 200 коек. При санатории было организовано сельхозхозяйство (сельхозферма), обеспечивающее пациентов санатория молоком, мясом и сельхозпродуктами.

В 1941 г. фашистскими оккупантами армии Гитлера были уничтожены многие здания санатория, в том числе и усадебный дом имения, где располагался главный корпус санатория.

Однако в 1942 г. санаторий вновь возобновил работу в двух сохранившихся зданиях на 50 коек.

В 1946 г. на территории усадьбы было построено еще одно деревянное одноэтажное здание – лечебный корпус на 50 коек, который просуществовал до 1953 г. Во исполнение приказа Мосгорздравотде-

ла от. 22.01.1953 г. № 43 санаторий «Солнечногорье» был переименован в детскую туберкулезную больницу № 6 на 100 коек.

В 1954-1960 гг. силами военных строителей началось возведение 4-этажных кирпичных лечебных корпусов, в 1962 г. были введены в эксплуатацию хозяйственные строения больницы, жилой поселок для обслуживающего персонала.

В начале 60-х годов XX в. в стране была начата реализация программы Совета министров по снижению заболеваемости туберкулезом. Усиление борьбы с туберкулезом и его ликвидация, как распространенного заболевания, считались важнейшими государственными задачами.

Приказом Мосгорздравотдела от 14.11.1960 г. № 1940 детская туберкулезная больница № 6 была перепрофилирована в туберкулезную больницу для взрослых больных легочным туберкулезом, получив название «Загородная туберкулезная больница № 11 Мосгорздравотдела в районе г. Солнечногорска» на 600 коек. Открытие больницы состоялось 28 декабря 1960 г.

«Искусством и человечностью, трудом и знанием» – в этих словах заключен главный принцип жизни больницы начиная с самого ее создания. Добрым словом вспоминают всех главных врачей больницы, которые способствовали развитию этого медицинского учреждения, социально-бытовых условий всего больничного поселка.

Рахиль Моисеевна Давидсон возглавляла коллектив больницы с 1938 г. в течение 13 лет. Уже тогда постоянно проводили социально-реабилитационные мероприятия для больных туберкулезом детей. В разные годы здесь широко использовали трудовую терапию – пациенты работали по благоустройству садово-паркового ансамбля больничного городка, в подсобном хозяйстве, швейной мастерской, при этом 70% прибыли перечисляли на специальный счет больницы. Эти средства расходовали на улучшение материально-технической базы и дополнительное питание больных.

С 1952 по 1994 г. возглавляли работу больницы главные врачи: А. Н. Петров, С. И. Калинин, Н. Ф. Месюлин, Н. С. Счастливцев, Л. П. Кубарева,

Я. И. Конюшевская, И. А. Шишков, Н. А. Михайлов, Ю. В. Евтушенко.

С 90-х годов XX в., трудного переломного перестроенного периода, менялась страна – менялась и больница, но сотрудники делали все возможное, чтобы лечить больных, тех, кто оказывался в самой стрессовой для страны период в стенах этого лечебного учреждения.

Когда открываются люди – открывается сердце. Что может помочь человеку, попавшему в «круг обреченных», освободиться от груза невыносимых забот, что научит его заново не только открыть, но и полюбить этот мир. Конечно, труд, радость, общение друг с другом. Только через соприкосновение, сочувствие, доброту и милосердие просыпается в человеке человек.

В настоящее время больничный городок представляет собой самостоятельный комплекс, расположенный на территории 48 га и состоящий из трех лечебных корпусов на 620 коек, административного здания, хозяйственных строений, жилого поселка для сотрудников и детских санаторных яслей-сада на 56 детей сотрудников с круглосуточным режимом работы.

С 1986 г. больница является головным учреждением среди противотуберкулезных учреждений города Москвы, обеспечивающим оказание специализированной медицинской помощи лицам без определенного места жительства, мигрантам из стран СНГ и «горячих» точек РФ, вынужденным переселенцам с туберкулезом легких. В составе стационара имеется 12 лечебных отделений. Для оптимизации лечебно-диагностического процесса организованы и функционируют профильные и лечебные отделения с учетом наличия множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза и сопутствующей патологии – ВИЧ-инфекции, алкогольной и наркотической зависимости, сахарного диабета, хирургической и др., больных госпитализируют в специализированные отделения, где вместе с врачами-фтизиатрами работают врачи различных специальностей: инфекционисты, психиатры, наркологи и эндокринологи.

Для проведения инструментальных и лабораторных исследований функционируют дополнительно 29 кабинетов и отделений: рентгенологическое (кабинет в каждом лечебном корпусе), УЗИ, эндоскопическое, гравитационной хирургии, функциональной диагностики и ЭКГ; кабинеты врачей узких специалистов: отоларинголога, стоматолога, офтальмолога, хирурга, гинеколога, дерматовенеролога. В процессе лечения широко используются физиотерапевтические процедуры, ингаляции, лечебная физкультура.

Клинико-диагностическая лаборатория оснащена современными автоматическими анализаторами, а бактериологическая лаборатория использует методы геномной гибридизации возбудителей инфекционных заболеваний. Ведутся работы по установке компьютерного томографа.

В 1995 г. организовано отделение социально-психологической помощи и реабилитации для работы с

лицами без определенного места жительства, мигрантами, беженцами. Отделение ведет активную работу по психологической и социальной реабилитации больных и выполняет следующие задачи:

- восстановление документов и жилья для лицам БОМЖ, особенно раннее проживавшим в детских домах, общежитиях или находившимся в заключении длительное время;
- восстановление гражданства лиц, прибывших из бывших союзных республик в связи с распадом СССР, находившихся в заключении и не имевших прописки в период принятия закона о гражданстве;
- решение социальных вопросов беженцев, вынужденных переселенцев, иммигрантов из стран ближнего зарубежья;
- розыска родственников больных, которые из-за распада СССР или асоциального образа жизни потеряли родственные связи;
- оформление пенсии, а также оказание материально-вещевой помощи.

Одновременно с медицинской деятельностью медицинский персонал больницы активно принимает участие в научно-исследовательских разработках по проблемам туберкулеза совместно с сотрудниками Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Российской академии медицинских наук и Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы.

В настоящее время Туберкулезная больница № 11 укомплектована высококвалифицированными медицинскими кадрами, штаты составляют 821,25 ед., в том числе врачей 107,25, среднего медперсонала 318 ед.; 48 врачей имеют высшую и первую квалификационную категорию, 209 медицинских сестер – высшую и первую квалификационную категорию. В коллективе работают 9 врачей, имеющих ученую степень кандидата медицинских наук, 6 аспирантов.

За многолетний добросовестный труд в системе городского медицинского здравоохранения 12 сотрудников больницы награждены почетным знаком «Отличник здравоохранения». Сотрудники больницы имеют высокую социальную защищенность, например бесплатные санаторные ясли-сад, 38 семей за последние годы получили квартиры и т. д.

75-летний путь больницы свидетельствует о большой динамичности ее развития и формировании в многопрофильный стационар для больных туберкулезом. Вместе с тем было бы опрометчиво считать, что к 75-летию больницы завершила свое развитие и все проблемы решены. Основными задачами на ближайший период являются: дальнейшее совершенствование лечебно-диагностической работы, внедрение высокотехнологичных видов медицинской помощи, укрепление материально-технической базы, использование новых научных достижений по лечению туберкулеза и сопутствующих заболеваний в практической деятельности, развитие социального партнерства в коллективе.

**К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОТКРЫТИЯ  
ПЕРВОЙ ЛЕЧЕБНИЦЫ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЖИТЕЛЕЙ МОСКВЫ**  
(позже вошедшей в состав Государственного туберкулезного института,  
ныне ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН»)\*

*В. В. ЕРОХИН, В. П. ЧУКАНОВА*

**TO THE 100<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE FIRST CLINIC FOR THE MOSCOW RESIDENTS  
WITH TUBERCULOSIS (later on it was incorporated in the State Tuberculosis Institute,  
currently - the Federal State Budgetary Institution «The Central TB Research Institute of the RAMS»)**

*V. V. EROKHIN, V. P. CHUKANOVA*

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН», г. Москва



*Детский туберкулезный санаторий «Белая ромашка», 20-е годы прошлого столетия и наши дни*

Сложность эпидемической ситуации по туберкулезу в России в конце XIX в. усугублялась нехваткой противотуберкулезных учреждений.

Первая лечебница для больных туберкулезом построена на благотворительные средства, большая часть из которых была собрана московской секцией Всероссийской Лиги борьбы с туберкулезом, созданной в 1910 г. профессором В. А. Воробьевым, который являлся председателем правления Лиги как общественной организации, объединившей противотуберкулезную деятельность врачей разрозненных обществ.

Удельное ведомство безвозмездно выделило 4 десятины земли для строительства здания. Проект составил архитектор И. А. Герман, автор многочисленных построек в Москве. Торжественная закладка первого камня в фундамент здания состоялась 15 апреля 1912 г. От Ярославского вокзала к месту строительства отправился специальный поезд, в котором ехали члены благотворительного общества, городской управы. Строительную комис-

сию возглавил архитектор академик Р. И. Клейн – один из известнейших архитекторов конца XIX – начала XX в., создатель музея изобразительных искусств им. А. С. Пушкина, магазина Мюр и Мерлиз (ЦУМ), Бородинского моста и десятков других памятников архитектуры [2].

15 декабря 1913 г. состоялось открытие лечебного корпуса для жителей Москвы на 30 больных туберкулезом (в следующем году лечились 60 больных) в местности, которая тогда называлась Погонно-Лосиный остров (ныне Яуза).

Лечебница стояла среди векового хвойного леса в полуверсте от железной дороги.

Российская Лига по борьбе с туберкулезом стала инициатором проведения Дня белой ромашки («Дня Ромашки», «Туберкулезного дня»). Эти дни были использованы для противотуберкулезной агитации, а также для пополнения средств Лиги. Первый «Туберкулезный день» был организован в 1911 г. по инициативе известного деятеля Лиги А. А. Владимировва. На заседании совета Лиги он

\* Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам научно-медицинской библиотеки ЦНИИТ (заведующая Н. И. Ужова) за помощь в систематизации исторических документов, которые были использованы при написании статьи, а также художнику А. А. Медведеву.

предложил приурочить этот день к 20 апреля – дате начала деятельности Лиги. Программа Дня белой ромашки состояла из 2 частей: просветительской работы и денежного сбора [3].

В 1920 г. в этом здании размещался показательный детский туберкулезный санаторий «Белая ромашка», которым руководил профессор В. Д. Маркузон. Через год санаторий вошел в состав Государственного туберкулезного института (ГТИ), созданного по решению Наркомздрава РСФСР 28 августа 1921 г. (ныне Центральный НИИ туберкулеза).

Противотуберкулезное движение в России связано с развитием русской общественной медицины, в первую очередь земской. В 1878 и 1883 г. были созданы два крупных медицинских общества: Русское общество охранения народного здоровья и Общество русских врачей им. Н. И. Пирогова, сыгравших большую роль в развитии противотуберкулезной работы в России. При Пироговском обществе была создана вначале временная, а с 1903 г. – постоянная комиссия по борьбе с туберкулезом. Начались публикации первых статистических материалов о смертности в Петербурге и Москве. Благодаря этому стали известны высокие показатели смертности от туберкулеза, что должно было пробудить общественный интерес к вопросам борьбы с этим социальным заболеванием. Определенным толчком явились достигнутые в это время крупные успехи фтизиатрии: открытие возбудителя туберкулеза; разработка основных принципов гигиено-диететического лечения туберкулеза; развитие санаторного дела; начало коллапсотерапии [3, 11].

В 1913 г. в состав Всероссийской Лиги по борьбе с туберкулезом входило 126 самостоятельных отделений, 59 самостоятельных обществ.

В первый день проведения «Дня белой ромашки» в 1911 г. сбор достиг полумиллиона рублей, в 1912 г. – около миллиона.

Пропагандисты Лиги считали, что для борьбы с туберкулезом прежде всего необходимы «отзывчивое сердце и щедрая рука». С. И. Мицкевич в своих «Записках врача-общественника» писал, что в августе 1911 г. Нижегородское отделение Лиги организовало «День белой ромашки». В этот день продавались искусственные цветы ромашки сборщиками, снабженными кружками, в которые опускались пожертвования, при этом раздавали листовки-памятки по борьбе с туберкулезом. Около 700 добровольцев продавали ромашки в городе и на ярмарке, собрав около 20 тыс. рублей – сумма немалая по тому времени. Не было равнодушных при организации и проведении этой работы. В Петербурге в 1911 г. было прочитано 40 лекций в учебных заведениях, учреждениях [3].

Устроители «Дня белой ромашки» придавали большое значение форме проведения данного мероприятия, стремясь интересными зрелищами привлечь внимание различных кругов насе-

ления. Большей частью празднование начиналось с шествия по главным улицам (декорированные экипажи, автомобили, музыкальные оркестры, благотворительные спектакли, концерты, лотереи и т. п.).

Просветительскую работу проводили известные ученые, которые в «Дни белой ромашки» выступали с лекциями, объясняли слушателям, что такое туберкулез, какие существуют меры предохранения от этого заболевания.

Одним из выдающихся организаторов общественной борьбы с туберкулезом был московский врач Ф. М. Блюменталь, основатель (1891) и руководитель химико-бактериологического института (ныне Институт эпидемиологии и бактериологии им. Н. Ф. Гамалеи). Он собирал сведения о борьбе с туберкулезом в различных странах Европы, цифровые материалы оформлял в виде диаграмм, которые использовались при организации выставок по туберкулезу, в том числе за рубежом. Большой интерес представляли передвижные выставки во многих городах России, в том числе вагоны-выставки, которые курсировали по железным дорогам, где врачи читали лекции, демонстрировали экспонаты. Первая такая выставка была организована на Северной железной дороге, где, наряду с материалами о туберкулезе, читали лекции по алкоголизму и заразным болезням [3].

Всероссийской Лигой по борьбе с туберкулезом с 1911 по 1913 г. в Москве издавался журнал «Туберкулез» под редакцией В. А. Воробьева и В. Д. Шервинского, в Петрограде – ежемесячный клинический журнал «Туберкулез» под редакцией доктора Р. И. Гайковича. В этих журналах, кроме научных статей, печатали материалы о «Днях белой ромашки», подробные финансовые отчеты, фамилии всех, кто вносил пожертвования в пользу больных туберкулезом. В этих списках – известные имена М. П. Чеховой, О. Л. Книппер-Чеховой. Наибольший частный вклад принадлежал царской семье: в 1913 г. он составил 10 тыс. рублей. Ялтинский отдел Всероссийской Лиги по борьбе с туберкулезом сообщил о продаже белой ромашки в Ливадии членами царской семьи.

Проведение «Дней белой ромашки» оказало влияние на дальнейшую деятельность местных обществ и отделов Лиги. Они иногда впервые становились обладателями таких денежных сумм, которые позволяли им открывать амбулатории, попечительства или создавать фонды для их строительства. В эти годы открывались бесплатные лечебницы для больных туберкулезом в Москве, Петербурге и других крупных городах.

Молодое советское Государство уделяло большое внимание предупреждению распространения туберкулеза. В 1919 г. Народным комиссариатом здравоохранения борьба с туберкулезом была объявлена неотложной государственной задачей.

Но 1920-1921 гг. были особенно тяжелы для страны и здравоохранения: экономическая разруха, эпидемии, голод.

В 1922 г. тубсекция НКЗ обратилась к периферии с призывом проводить ежегодно туберкулезные трехдневники.

Первый туберкулезный трехдневник «Первая пролетарская белая ромашка» состоялся 24-26 ноября 1922 г. в Москве, Петербурге и других городах. Проводили широкую противотуберкулезную пропаганду (лекции, статьи в газетах, брошюры, плакаты) и сбор денежных средств. Материальный успех трехдневника превзошел все ожидания: 220 тыс. золотом было собрано по стране. В последующем трехдневники проводили ежегодно до 1927 г., когда за трехдневником осталось только проведение противотуберкулезной пропаганды.

Первые противотуберкулезные диспансеры в Москве были открыты: в 1921 г. на Яузском бульваре № 9 – показательный диспансер № 1 Наркомздрава РСФСР, диспансер № 2 на Гороховской ул., № 7 – в Хамовниках, № 5 – в Рогожско-Симоновском районе.

В уездах Московской губернии сеть тубдиспансеров начали строить к концу 1923 г. В 1925 г. стали работать Звенигородский, Можайский, Яхромский и др. В стране стала быстро развиваться сеть тубдиспансеров. По данным А. И. Лапиной, в 1922 г. в РСФСР было 57 тубдиспансеров, в 1923 г. – 86, в 1924 г. – 108, в 1928 г. – 308. В Украинской ССР в 1923 г. имелся 21 диспансер, в 1928 – 126 [4, 6].

Многочисленные данные о числе больных туберкулезом и умерших от этого заболевания требовали квалифицированной статистической и эпидемиологической обработки, систематизации деятельности диспансеров в различных регионах страны.

Назрела необходимость научного анализа деятельности тубдиспансеров, оказания им помощи в клинической и методической работе.

Стали создаваться институты туберкулеза. В сентябре 1918 г. Коллегия Мосздравотдела приняла постановление об устройстве специализированной больницы на 300 коек для больных туберкулезом. В декабре 1918 г. по ходатайству врачей больница получила название «Московский туберкулезный институт» [8].

Как уже отмечено выше, Государственный туберкулезный институт (ГТИ) – ныне Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН – создан по решению Наркомздрава РСФСР 28 августа 1921 г. В создании и организации института участвовал и был его первым директором видный фтизиатр-клиницист, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор В. А. Воробьев.

В июне 1921 г. был открыт Харьковский туберкулезный институт (директор И. И. Файншмидт), который в 1930 г. получил название Украинский государственный туберкулезный институт [1].

В 1921 г. в Одессе был открыт туберкулезный институт им. Коха, который в 1924 г. стал Одесским НИИ туберкулеза (директор Я. И. Розенблит) [7].

В феврале 1923 г. в г. Ленинграде образован научно-практический туберкулезный институт, позднее – Ленинградский НИИ туберкулеза [5].

В 1928 г. создан Белорусский НИИ туберкулеза. В 1925 г. в г. Краснодаре был создан Кубано-Черноморский клинический туберкулезный институт [9].

В то же время начал функционировать Ялтинский клинический государственный туберкулезный институт [10].

Как в дальнейшем сложилась судьба «Белой ромашки»?

В 1971 г. на 1-м этаже «Ромашки» разместилась научная библиотека института. На 2-м этаже до 1982 г. было общежитие для медсестер.

В 1983 г. здесь работал научно-организационный отдел, в настоящее время он стал именоваться отделом эпидемиологии, статистики туберкулеза и информационных технологий.

11 марта 1991 г. в этом старинном здании был торжественно открыт научный музей истории Центрального НИИ туберкулеза РАМН к 70-летию создания института.

Идея создания научного музея принадлежала директору ЦНИИТ, академику РАМН А. Г. Хоменко, которая получила поддержку Президиума АМН СССР, и приказом президента АМН академик В. И. Покровского от 04.04.1990 г. музей истории ЦНИИТ РАМН был создан.

В создании музея активно участвовали под руководством А. Г. Хоменко профессор М. М. Авербах, к.м.н. Е. И. Федорова, ветераны института, руководители отделов.

В здании «Ромашки» работает также редакция журнала «Туберкулез и болезни легких» и архив научно-управленческой документации института. Несколько лет назад в здании был проведен капитальный ремонт, разместились новые стеллажи, стенды, мебель, по-новому засияли дорогие всем сотрудникам экспонаты.

Музей продолжает выполнять свое главное назначение – не только сохранение дорогих всем фтизиатрам экспонатов, отражающих основные этапы борьбы с туберкулезом в нашей стране, развития фтизиатрии, но и популяризация достижений отечественных фтизиатров, включая и сотрудников института.

В музее создана мемориальная комната академика РАМН, профессора, заслуженного деятеля науки России, лауреата Государственной премии Александра Григорьевича Хоменко, которая была открыта к 75-летию со дня его рождения.

Таким образом, здание, которому в 2013 г. исполнилось 100 лет со дня его возведения, было местом, где не только оказывали противотуберкулез-

ную помощь больным туберкулезом, но и находились и находятся медицинские службы, которые вносили и вносят важный вклад в дело борьбы с туберкулезом в Российской Федерации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Двадцать пять лет деятельности Украинского туберкулезного института 1921-1946 гг. / Под ред. Б. М. Хмельницкого. – Харьков, 1946.
2. История московских районов. Энциклопедия / Под ред. К. А. Аверьянова. – М., 2005. – 832 с.
3. Каганович Р. Б. Из истории борьбы с туберкулезом в дореволюционной России. – М., 1952. – 319 с.
4. Лапина А. И. Организация борьбы с туберкулезом в СССР. – М., 1969. – 304 с.
5. Мир Медицины № 9-10, 1988 г. Санкт-Петербург.
6. Незлин С. Е., Греймер М. С., Протопопова Н. М. Противотуберкулезный диспансер. – М.: Медицина, 1979. – 271 с.
7. Одесский НИИ туберкулеза. Вопросы эпидемиологии, клиники и терапии туберкулеза. – Одесса, 1958.
8. Первому советскому научно-исследовательскому институту – 90 лет. М., 2008 г.
9. Труды Кубано-Черноморского туберкулезного института / Под ред. Н. Ф. Мельникова-Разведенкова, В. Л. Эйниса. – Краснодар, 1925.
10. Труды Ялтинского клинического государственного туберкулезного института. – 1930 г. Ялта, вып. II, т. II.
11. Туберкулез и борьба с ним / Под ред. В. А. Воробьева и др. Ответственный редактор Е. Г. Мунблит. – М., 1926. – 572 с.

Поступила 17.02.2014

Научно-практический журнал  
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 4

Подписка по каталогу агентства  
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных  
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий  
и организаций: 71461**

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



**ООО «НЬЮ ТЕРРА»**

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

**НЬЮ ТЕРРА**

Ответственный за выпуск  
Ю. Б. Бердникова

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

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

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

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

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

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

Зав. редакцией  
**Е. В. ШИШЛО**  
телефон: (499) 785 91 90

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

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

ISSN 2075-1230