

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

**TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES**

Том 97

**9
2019**

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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



ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Слогоцкая Л.В., Семёнова О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015 – N 1. – С.99-103.

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

3. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Качетков Я.А., Семёнова О.Ю. Возможность нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей// Вопросы диагностики в педиатрии, – 2011 – № 2 – С. 20-24.



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

www.diaskintest.ru

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
9
2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА

д.м.н., профессор,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АКСЕНОВА Валентина Александровна

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

БАТЫРОВ Фарит Ахатович

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

БОГАДЕЛЬНИКОВА Ирина Владимировна

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

БОРИСОВ Сергей Евгеньевич

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

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦТВИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРЯН Марина Дмитриевна

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

УБАЙДУЛЛАЕВ Абдулла Мухаррамович

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

ЧУГАЕВ Юрий Петрович

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз <i>Корж Е. В., Подчос Н. А.</i>	5
Спектр и лекарственная чувствительность неспецифической флоры у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью <i>Лавриненко А. В., Азизов И. С., Колесниченко С. И., Кожамуратов М. Т., Табриз Н. С., Мутайхан Ж.</i>	11
Оценка кардиореспираторного состояния в teste шестиминутной ходьбы у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной и избыточной массой тела <i>Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Токмачев Р. Е.</i>	17
Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий <i>Лозовская М. Э., Нурова А. С., Васильева Е. Б., Ключкова Л. В., Никифоренко Н. А., Мосина А. В.</i>	22
Результаты химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на территории Нижегородской области <i>Русановская Г. Ф., Минаева С. В., Сидорова Н. Н., Балаганин В. А., Апоян С. А.</i>	28
Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности <i>Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А.</i>	33
Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя <i>Петрова Л. В., Севастьянова Э. В., Васильева А. М., Куклина Е. А., Соловьев Ю. А., Черноусова Л. Н.</i>	40
Влияние длительной кислородотерапии на клиническое течение заболевания и функцию диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемической дыхательной недостаточностью (опыт трехлетнего наблюдения) <i>Титова О. Н., Кузубова Н. А., Снягрова Д. Б., Волчков В. А., Волчкова Е. В.</i>	45

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Трудности дифференциальной диагностики абсцедирующей пневмонии и ограниченного варианта гранулематоза Вегенера <i>Романов М. Д., Левина Т. М.</i>	53
--	----

ОБЗОР

Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее <i>Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А.</i>	59
--	----

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

9
2019

EDITOR-IN-CHIEF

IRINA A. VASILYeva

Doctor of Medical Sciences, Professor,

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD:

Valentina A. AKSENOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor,

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Farit A. BATYROV

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

Irina V. BOGADELNIKOVA

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

Sergey E. BORISOV

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

Nikolay I. BRIKO

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

Vasily V. VLASOV

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

Leonid I. DVORETSKY

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

Vladimir A. KRASNOV

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

Dmitry A. KUDLAY

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

Olga V. LOVACHEVA

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

Batarbek M. MALIEV

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Republican TB Dispensary, Alania Ministry of Health, Vladikavkaz, Russia

Elena S. OVSYANKINA

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

Vladimir D. PARSHIN

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

Mario RAVIGLIONE

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

Elena M. SKRYAGINA

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

Sergey S. SMERDIN

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

Vladimir A. STAKHANOV

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

Paul FARMER

Professor, Harvard Medical School, Boston, USA

Evgeny I. SHMELEV

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

Atadzhan E. ERGESHOV

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

Petr K. YABLONSKY

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

EDITORIAL COUNCIL:

Ravil Sh. VALIEV

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

Gennady L. GUREVICH

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

Marina D. SAFARYAN

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

Abdulla M. UBAYDULLAEV

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

Yury P. CHUGAEV

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

ORIGINAL ARTICLES

Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis <i>Korzh E.V., Podchos N.A.</i>	5
Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance <i>Lavrinenko A.V., Azizov I.S., Kolesnichenko S.I., Kozhamuratov M.T., Tabriz N.S., Mutaykhan Zh.</i>	11
Assessment of the cardiorespiratory state in a six-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease with normal body mass and overweight <i>Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Tokmachev R.E.</i>	17
Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns <i>Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilieva E.B., Klochkova L.V., Nikiforenko N.A., Mosina A.V.</i>	22
Results of preventive treatment of tuberculosis in HIV infected patients in Nizhny Novgorod Region <i>Rusanovskaya G.F., Minaeva S.V., Sidorova N.N., Balaganin V.A., Apoyan S.A.</i>	28
Approaches to organization of respiratory tuberculosis detection when its prevalence is decreasing <i>Tsybikova E.B., Zubova N.A.</i>	33
The effect of real-time PCR as a part of diagnostic procedure on the efficacy of treatment of multiple drug resistant tuberculosis <i>Petrova L.V., Sevastyanova E.V., Vasilieva A.M., Kuklina E.A., Soloviev Yu.A., Chernousova L.N.</i>	40
The effect of prolonged oxygen therapy on the clinical course of the disease and diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxicemic respiratory failure (three-year follow-up) <i>Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Volchkov V.A., Volchkova E.V.</i>	45

CLINICAL CASE

Difficulties in the differential diagnosis of pneumonia complicated by an abscess and a limited variant of Wegener's granulomatosis <i>Romanov M.D., Levina T.M.</i>	53
---	----

REVIEW

Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future <i>Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A.</i>	59
---	----



ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, НАЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Е. В. КОРЖ¹, Н. А. ПОДЧОС²

¹ТОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Украина

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, г. Донецк, Украина

Цель исследования: изучить особенности течения туберкулезного менингита (ТМ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией после начала антиретровирусной терапии (АРТ) и оценить их влияние на прогноз заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 58 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, у которых после начала АРТ возникло обострение/развитие ТМ. Средний возраст составлял $36,0 \pm 1,4$ года, мужчин было 45 (77,6%). Выделили следующие группы: 25 пациентов, которые поступили в отделение с диагнозом ТМ, начали лечение, и после присоединения АРТ у них возникло ухудшение течения менингита (I группа); 17 больных, которые получали противотуберкулезные препараты (ПТП) по поводу туберкулеза других локализаций и у которых после начала АРТ произошло обострение туберкулезного процесса с развитием ТМ (II группа); 16 пациентов, начавших АРТ на догоспитальном этапе без установленного ранее диагноза туберкулеза, у которых ТМ стал одним из первых проявлений активного туберкулезного процесса (III группа).

Результаты. Обострение ранее леченного ТМ возникало в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0), что рассматривалось как проявление синдрома восстановления иммунной системы. У 20 (80,0%) больных удалось добиться стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), 4 (16,0%) человека умерли от прогрессирования менингита. ТМ, возникший впервые после начала АРТ у больных, принявших накануне от 12 до 150 (медиана 40,5) доз ПТП, развивался в сроки от 5 до 90 дней (медиана 24) и сопровождался высокой летальностью (76,5%), одной из причин которой могла быть лекарственная устойчивость МБТ. Из 16 больных, у которых ТМ развился после начала АРТ в амбулаторных условиях, у 12 (75,0%) перед началом лечения нельзя было исключить активный туберкулез. Симптомы менингита появлялись через 4-63 дня (медиана 28,5), летальность достигала 87,5%, одной из причин могла быть устойчивость МБТ.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, антиретровирусная терапия

Для цитирования: Корж Е. В., Подчос Н. А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 5-10. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10

TUBERCULOUS MENINGITIS IN PATIENTS WITH CONCURRENT TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION WHO HAVE STARTED ANTIRETROVIRAL THERAPY: THE SPECIFIC COURSE AND PROGNOSIS

E. V. KORZH¹, N. A. PODCHOS²

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk, Ukraine

The objective: to study the course of tuberculous meningitis (TM) in patients with HIV infection after the initiation of antiretroviral therapy (ART) and evaluate their effect on the outcome prognosis.

Subjects and methods. 58 patients with concurrent tuberculosis and HIV infection were examined, in whom, after initiation of ART, TM exacerbated or developed. The mean age made $36,0 \pm 1,4$ years; there were 45 men (77,6%). The following groups were identified: 25 patients who were admitted with diagnosis of TM and started treatment; and after ART initiation, they experienced a worsening of meningitis course of (Group I); 17 patients who received anti-tuberculosis drugs for tuberculosis in other sites and in whom, after ART initiation, the course of tuberculosis worsened and TM developed (Group II); 16 patients who started ART at the pre-hospital stage without a previously diagnosed tuberculosis, in whom TM was one of the first manifestations of active tuberculosis (Group III).

Results. Exacerbation of previously treated TM occurred in the period from 3 to 62 days (median 13.0), which was considered as a manifestation of the immune system restoration syndrome. In 20 (80,0%) patients, stabilization was achieved in the period from 30 to 278 days (median 120.0), 4 (16,0%) people died due to progression of meningitis. TM, which began for the first time after ART in patients who had taken 12 to 150 (median 40.5) doses of anti-TB drugs, developed within 5 to 90 days (median 24) and was associated with high mortality (76.5%), which could be due to drug resistance. Of the 16 patients in whom TM developed after the start of ART on an outpatient basis, active tuberculosis could not be excluded in 12 (75.0%) of them before starting treatment. Symptoms of meningitis appeared in 4-63 days (median 28.5), mortality reached 87.5%, one of the reasons could be drug resistance.

Key words: tuberculosis meningitis, antiretroviral therapy

For citations: Korzh E.V., Podchos N.A. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 5-10. (In Russ.) http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10

Важную роль в лечении пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и), помимо антимикобактериальной, играет антиретровирусная терапия (АРТ), присоединение которой, по современным представлениям, повышает выживаемость пациентов [5, 8, 9]. Туберкулезный менингит (ТМ) на фоне ВИЧ-инфекции является проявлением генерализованного туберкулеза, характеризуется злокачественным течением и неблагоприятным прогнозом, однако при условии стабилизации состояния больного на фоне противотуберкулезного лечения назначение антиретровирусных препаратов повышает частоту благоприятного исхода [1, 3, 7]. С другой стороны, начало АРТ несет в себе риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), вероятность которого значительно возрастает при развитии тяжелого иммунодефицита [5, 12]. Несмотря на клиническую и патофизиологическую неоднородность, ключевые особенности СВИС заключаются в ухудшении состояния пациента в период от первых дней до нескольких месяцев после начала АРТ с возникновением локализованного участка воспалительного процесса с системным воспалительным ответом или без него [10, 12]. Это находит свое отражение как в ухудшении течения ранее диагностированного и пролеченного ТМ, что получило название «парадоксального СВИС», так и в развитии туберкулеза нервной системы впервые после начала АРТ на фоне предшествующей антимикобактериальной терапии или без нее [3, 11]. Развитие не проявляющихся ранее оппортунистических инфекций после начала АРТ известно в литературе как «демаскирующий СВИС», и, хотя четкие критерии его диагностики отсутствуют, считается, что при туберкулез-ассоциированном СВИС парадоксальный встречается чаще, чем демаскирующий [5, 10]. Обострение/развитие туберкулеза можно рассматривать как результат СВИС при исключении других причин, способствующих прогрессированию процесса, таких как наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), низкой приверженности пациентов к лечению, непереносимости препаратов, признаков инфекции до начала АРТ. Оценка прогноза СВИС-ассоциированного ТМ колеблется от абсолютно пессимистичной до декларирующей относительно невысокие показатели смертности, однако большинство исследователей делают вывод о его злокачественном течении [3, 9, 11]. Очевидно, что расхождения во мнении в немалой степени обусловлены особенностями преморбидного фона пациентов и различными условиями, при которых была начата АРТ.

Цель исследования: изучить особенности течения ТМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией после начала АРТ и оценить их влияние на прогноз заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 58 пациентов с ТБ/ВИЧ-и, которые начали АРТ и у которых в последующие 3 мес. диагностировали обострение/развитие ТМ. Туберкулезную этиологию менингита устанавливали с учетом данных микробиологического исследования ликвора, компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, результатов теста GeneXpert MBT/Rif (GeneXpert) в ликворе, клинико-лабораторной картины заболевания, наличия туберкулеза других локализаций [4, 6]. В 27/58 (46,5%) случаях диагноз туберкулеза нервной системы подтвержден на аутопсии. В исследование включали пациентов с подтвержденным ТМ. Средний возраст больных составлял $36,0 \pm 1,4$ года, превалировали лица мужского пола – 45/58 (77,6%) человек.

Пациентов разделили на группы: 25 пациентов, которые поступали в отделение с диагнозом ТМ, начинали лечение, и после присоединения АРТ у них возникало обострение менингита (I группа); 17 пациентов, которые перед началом АРТ получали противотуберкулезные препараты (ПТП) по поводу туберкулеза других локализаций и у которых ТМ возник впервые в результате ухудшения течения туберкулезного процесса после начала АРТ (II группа); 16 пациентов, начавших АРТ на догоспитальном этапе без установленного ранее диагноза туберкулеза, у которых ТМ стал одним из первых проявлений активного туберкулезного процесса (III группа).

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи пакета MedStat (лицензионная копия № MS 000029), результаты представляли в виде медианы, наличие различий по количественным показателям определяли методом Вилкоксона – Манна – Уитни, качественным – точным методом Фишера [2].

Результаты исследования

В I группе пациентов диагноз ТМ (менингоэнцефалита) верифицирован в 1-е сут после госпитализации в отделение, у 24/25 (96,0%) пациентов одновременно диагностировали туберкулез легких (чаще диссеминированный) и поражение других внутренних органов (табл.). У 1 больного имел место изолированный ТМ. Ликвор исследовали у 13/25 (52,0%) пациентов, кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) микроскопически найдены у 1 (7,7%) больного, у 1 пациента получена культура МБТ, у 1 – ДНК МБТ обнаружена методом GeneXpert. Все больные имели выраженное угнетение иммунитета: количество CD4 колебалось в пределах 2–162 кл/мкл (медиана 33,0 кл/мкл), а у 23/25 (92,0%) человек было ниже 100 кл/мкл.

Обращало на себя внимание редкое развитие деструкций в легких. В I группе бактериологическое

Таблица. Характеристика обследованных групп пациентов

Table. Characteristics of examined groups of patients

Показатели	I группа, n = 25 абс. (%)	II группа, n = 17 абс. (%)	III группа, n = 16 абс. (%)
Диссеминация в легких	18 (72,0)	8 (47,1)	14 (87,5)*
Инфильтраты в легких	6 (24,0)	9 (52,9)	2 (12,5)
Деструкции в легких	4 (16,0)	5 (29,4)	4 (25,0)
Поражение лимфоузлов	12 (48,0)	12 (70,6)	12 (75,0)
Серозиты	6 (24,0)	5 (29,4)	3 (18,7)
Проведены ТЛЧ МБТ мультирезистентность рифампицин-устойчивость изониазид-устойчивость	7 (28,0) — 1 (14,3) 1 (14,3)	10 (52,8) 3 (30,0) — 1 (10,0)	3 (18,7) 2 (66,7) — —

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению со II группой, p = 0,037;
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

исследование мокроты провели у 19/25 (76,0%) больных, у остальных материал собрать не удалось. Частота бактериовыделения составила 9/19 (47,4%) случаев, в том числе в 7 (36,8%) случаях выделена культура МБТ и проведены тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). По данным ТЛЧ случаев с МЛУ МБТ не выявлено, у 1 больного диагностирован рифампицин-устойчивый туберкулез (с сохраненной чувствительностью к изониазиду) и у 1 – изониазид-устойчивый туберкулез (с сохраненной чувствительностью к рифампицину).

Больные I группы перед началом АРТ приняли от 16 до 150 доз (медиана – 42) ПТП 1-го ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) в интенсивной фазе (ИФ), 4/25 (16,0%) пациентам по жизненным показаниям для усиления антимикобактериальной химиотерапии дополнительно назначали инъекционные аминогликозиды и фторхинолоны. За этот период происходило уменьшение интоксикации и симптомов менингита, достигалась хорошая переносимость ПТП, что давало возможность начать лечение ВИЧ-инфекции. АРТ назначали при высокой приверженности к лечению, схемы включали два нуклеозидных и один ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Ухудшение состояния в виде повышения температуры тела до 38,5–39,0°C, усиления неврологической симптоматики и изменений в ликворе возникло у всех больных в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0), что расценивали как развитие парадоксального СВИС. Пациентам не прерывали противотуберкулезное лечение и АРТ, дополнительно назначали глюкокортикоидные гормоны (дексаметазон от 8,0 до 12,0 мг/сут), противоотечную и дезинтоксикационную терапию. В результате у 20/25 (80,0%) больных удалось добиться полной стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), все они выписаны для продолжения лечения в амбулаторных условиях (18 – в под-

держивающей фазе противотуберкулезной терапии (ПТТ), 2 – по индивидуальной схеме ПТТ). Умерли от прогрессирования ТМ 4/25 (16,0%) человека, 1 больной переведен в другое лечебное учреждение, его судьба не известна. Таким образом, госпитальная летальность от парадоксального СВИС в виде обострения предварительно диагностированного и леченного ТМ составила 16,0%.

Все пациенты II группы (17 человек) поступали в противотуберкулезное отделение с диагнозом «туберкулез легких», который часто сочетался с поражением лимфатических узлов (внутригрудных, периферических) и других внутренних органов. У всех наблюдалась глубокая иммуносупрессия: уровень CD4 составлял 9–158 кл/мкл (медиана 36). Ликвор исследовали у 9/17 (52,9%) человек, у 8 (88,9%) МБТ не обнаружена, у 1 пациента методом GeneXpert выявлены ДНК МБТ и определена чувствительность к рифампицину. Рентгенологически более чем у половины больных в легких определялись инфильтраты с деструкциями. Мокроту исследовали у всех, у 13/17 (76,5%) выявили бактериовыделение, в том числе у 13 выделена культура МБТ. ТЛЧ выполнены у 11/13 (84,6%), чувствительность МБТ к ПТП была сохранена у 7 (63,6%) пациентов, у 3 (27,3%) – диагностировали МЛУ МБТ, что могло стать причиной прогрессирования процесса. Из 3 пациентов с верифицированной МЛУ МБТ до результатов ТЛЧ 1 больному ввиду тяжести состояния с первых дней лечения к препаратам 1-го ряда присоединили канамицин и левофлоксацин, еще 1 пациент получал стандартную схему препаратов 2-го ряда по поводу риска МЛУ МБТ (по данным GeneXpert), еще 1 пациент начал АРТ после приема 43 доз ПТП 1-го ряда. Еще 1 пациент успешно прошел ПТП 1-го ряда (140 доз), однако после начала АРТ произошли ухудшение состояния и развитие ТМ, из мокроты высеяны МБТ, устойчивые к изониазиду. Лечение было скорректировано. С самого начала ПТТ 3 из 17 (17,6%) пациентов по жизненным показаниям к ПТП 1-го ряда добавляли инъекционный аминогликозид и фторхинолон. Перед началом АРТ пациенты приняли от 12 до 150 доз ПТП (медиана 41,0).

После достижения стабилизации состояния и хорошей переносимости препаратов при формировании высокой приверженности к лечению начинали АРТ по вышеуказанной схеме. Ухудшение состояния в виде прогрессирования туберкулезного процесса с развитием ранее отсутствовавшего ТМ возникало в период от 3 до 190 дней, медиана 23 дня. В данной группе главным проявлением ТМ было появление головной боли, нарушений сознания, менингеальных знаков, характерных изменений в ликворе. Повышение температуры тела от 37,5 до 39,5°C наблюдалось у 9/17 (52,9%) человек. Во II группе, несмотря на проведение интенсивной ПТТ и патогенетической терапии, летальный исход наступил у 13 из 17 человек, госпитальная

летальность составила 76,5%. У всех умерших лиц наличие ТМ подтверждено на аутопсии, у 2 (11,7%) человек помимо туберкулезного лептоменингита в головном мозге обнаружены множественные токсоплазмозные абсцессы, не диагностированные ранее, что, очевидно, негативным образом повлияло на исход заболевания. Оставшиеся 4 пациента успешно завершили ИФ химиотерапии и были выписаны для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Из них у 2 по данным ТЛЧ чувствительность МБТ к ПТП 1-го ряда была сохранена, у 2 – посев роста не дал, но схемы лечения с первых дней были усилены инъекционным аминогликозидом и фторхинолоном. Очевидно, что во II группе больных одной из причин обострения туберкулеза и высокой летальности была устойчивость МБТ к различным сочетаниям ПТП, что не позволяет отнести данные случаи к проявлениям СВИС, но начало АРТ могло сыграть роль триггерного фактора в прогрессировании специфического процесса и развитии ТМ.

Следующую (III) группу составили пациенты (16 человек), у которых туберкулез, в том числе ТМ, развился после начала АРТ в амбулаторных условиях без предварительно установленного диагноза туберкулеза. Лечение назначалось врачами-инфекционистами местных кабинетов доверия и Донецкого центра СПИДа. Изучение анамнеза показало, что у всех пациентов наблюдалась тяжелая иммуносупрессия, количество CD4 находилось в пределах 9–151 кл/мкл в абсолютных значениях и 3,4–13,0% в относительном содержании, медианы соответствующих показателей составляли 40,0 кл/мкл и 3,8%. Клинически на момент начала АРТ не имели жалоб 4/16 (25,0%) больных, неврологические нарушения (головная боль, светобоязнь, онемение конечностей) отмечали 2 (12,5%) больных, постоянные или периодические подъемы температуры тела были у 10 (62,5%) человек, снижение массы тела – у 5 (31,2%) человек, кашель с мокротой – у 7 (43,7%) человек. Несмотря на указанные жалобы, никому из пациентов не была выполнена спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (ОГК). Рентгенографию ОГК выполнили всем пациентам, из них 8/16 (50,0%) больным за 1–6 мес., остальным – за 1–4 нед. до начала АРТ. Изучение архивных рентгенограмм показало, что нормальная картина ОГК определялась у 6/16 (37,5%) пациентов, у 7 (43,7%) человек было усиление легочного рисунка в виде мелкочайечистой «сетки», у 4 (25,0%) – расширение тени корней за счет умеренного увеличения внутригрудных лимфоузлов. При детальном рассмотрении у 2 (12,5%) пациентов в верхних отделах легких обнаружены единичные милиарные высыпания, не замеченные на догоспитальном этапе, еще 2 больных до начала АРТ лечились от «пневмонии» без полного клинико-рентгенологического эффекта, на контрольных рентгенограммах оставались изменения в виде очагов и мелких инфильтратов. С учетом предъявляемых жалоб и патологии на

рентгенограммах категорически исключить активный туберкулезный процесс не представлялось возможным у 12/16 (75,0%) человек, в связи с чем туберкулез у них не относили к демаскирующему СВИС.

После начала АРТ первым симптомом ухудшения состояния была лихорадка от 37,5 до 40,0°C, которую отмечали все больные и которая появлялась в период от 3 до 60 дней (медиана 13). Симптомы менингита возникали в более поздние сроки – от 4 до 63 дней (медиана 28,5). При обращении за медицинской помощью больных сразу направляли к фтизиатру, причиной госпитализации в противотуберкулезное отделение было появление отчетливой неврологической симптоматики и свежих изменений на рентгенограммах ОГК. Туберкулез в III группе имел черты острого генерализованного и наиболее часто сопровождался синдромом диссеминации в легких. В стационаре туберкулезную этиологию менингита верифицировали в 1-е сут после госпитализации на основании анализа клинико-рентгенологической картины процесса, результатов исследования мокроты и ликвора. Всем пациентам сразу начинали противотуберкулезную химиотерапию в ИФ препаратами 1-го ряда на фоне патогенетического лечения. Несмотря на проводимое лечение, 14/16 пациентов умерли, госпитальная летальность составила 87,5%, летальный исход наступал в сроки от 2 до 221 койко-дня (медиана 17). Положение осложнялось поздней диагностикой – 8/16 (50,0%) пациентов находились в отделении менее 17 койко-дней, отсутствием данных ТЛЧ МБТ из мокроты, поскольку у 9 (56,2%) человек взять материал на исследование не представлялось возможным из-за тяжести состояния. Среди 7 пациентов рост культуры МБТ получен в 3 (42,8%) случаях, при этом у 2 выявлена МЛУ МБТ. При исследовании спинномозговой жидкости (6/16 (37,5%) больных) КУМ не обнаружены, роста МБТ не получено, методом GeneXpert (двоих пациентов) ДНК МБТ не выявлена. Очевидно, что одной из причин высокой летальности среди больных III группы также могла быть недиагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

При сравнении показателей не выявлено статистически значимых различий между группами по процентному и абсолютному содержанию CD4 в крови, частоте выявления бактериовыделения, деструкций в легких, внелегочных локализаций туберкулеза, а также длительности приема ПТП перед началом АРТ (в I и II группах). Диссеминированный туберкулез легких чаще всего регистрировали в I и III группах, различия были статистически значимыми ($p = 0,037$) при сравнении II и III групп, что являлось отражением преимущественного развития генерализованных процессов в случае начала АРТ у лиц с вовремя не диагностированным туберкулезом. Можно предположить, что при манифестации туберкулеза на фоне глубокой иммуносупрессии

вышеуказанные характеристики не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания, решающее значение имели своевременность диагностики и эффективность ПТТ, предшествующей АРТ. Очевидно, этим обуславливался тот факт, что госпитальная летальность была наиболее высокой при развитии менингита на фоне ПТТ и при отсутствии таковой, по сравнению с I группой различия по частоте летального исхода достигали статистической значимости с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Роль лекарственной устойчивости МБТ в неблагоприятном исходе ТМ в нашем исследовании представляется высоковероятной, однако малый объем выборки с наличием данных ТЛЧ не позволил получить доказательный уровень.

Выводы

1. СВИС в виде обострения ТМ, диагностированного и леченного (16–150 доз, медиана 40) перед началом АРТ, возникал в период от 3 до 62 дней (медиана 13,0) и отличался относительно благоприятным течением: у 20 (80,0%) больных удалось добиться стабилизации состояния в период от 30 до 278 дней (медиана 120,0), 4 пациента умерли от прогрессирования менингита, госпитальная летальность составила 16,0%.

2. ТМ, впервые возникший у больных, принявших перед началом АРТ от 12 до 150 (медиана 40,5) доз ПТП по поводу туберкулеза других локализаций, развивался в сроки от 5 до 90 дней (медиана 24) и имел высокие показатели госпитальной летальности – из 17 человек умерло 13 (76,5%). Одной из причин неблагоприятного исхода могла быть

своевременно не диагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

3. Среди 16 больных, у которых туберкулез, в том числе ТМ, развился после начала АРТ в амбулаторных условиях, у 12 (75,0%) на момент назначения противовирусного лечения полностью исключить активный туберкулез не представлялось возможным ввиду наличия интоксикационных и респираторных жалоб, изменений на рентгенограммах ОГК. У данных лиц симптомы менингита появлялись в сроки от 4 до 63 дней (медиана 28,5), течение туберкулезного процесса характеризовалось признаками генерализации и наиболее высокими показателями госпитальной летальности – из 16 пациентов умерло 14 (87,5%). Одной из причин высокой летальности могла быть недиагностированная лекарственная устойчивость МБТ.

4. Для снижения летальности от СВИС-ассоциированного ТМ в условиях противотуберкулезного стационара необходимо направить усилия на максимально быструю идентификацию лекарственной устойчивости МБТ и начинать АРТ после предварительной ПТТ с учетом результатов ТЛЧ МБТ.

5. Перед назначением АРТ в амбулаторных условиях следует тщательно обследовать пациента для исключения активного туберкулеза, для чего следует проводить рентгенографию (компьютерную томографию) ОГК непосредственно перед началом АРТ, в сомнительных случаях – направлять больных на консультацию фтизиатра. В первые месяцы после начала АРТ необходим активный мониторинг состояния пациента для правильной интерпретации возникающих нарушений здоровья.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Корж Е. В., Тлустова Т. В. Влияние антиретровирусной терапии на лечение туберкулезного менингоэнцефалита у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. здоровья и экологии. – 2014. – Т. 39, № 1. – С. 63–67.
2. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк, 2006. – 214 с.
3. Lawn Stephen D., Robin Wood. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, Is. 11. – P. 1384–1387.
4. Marais S., Thwaites G., Schoeman J. F., Török M. E., Misra U. K., Prasad K., Donald P. R., Wilkinson R. J., Marais B. J. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10, Is. 11. – P. 803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
5. Naomi F. Walker, Cari Stek, Sean Wasserman, Robert J. Wilkinson, Graeme Meintjes. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research // Curr. Opin. HIV AIDS. – 2018. – Vol 13, Is. 6. – P. 512–521. doi: 10.1097/COH.0000000000000502.
6. Rani D., Anupurbha S., Gupta M., Kumari S., Singh A. Correlation of GeneXpert and cerebrospinal fluid culture in patients of tubercular meningitis // Asian. Pac. J. Health Sci. – 2018. – Vol. 5, Is. 2. – P. 148–151. doi: 10.21276/apjhs.2018.5.2.28.

REFERENCES

1. Korzh E.V., Tlustova T.V. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis encephalomeningitis in HIV infected patients. *Probl. Zdorovya i Ekologii*, 2014, vol. 39, no. 1, pp. 63–67. (In Russ.)
2. Lyakh Yu.E., Guryanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. *Osnovy kompyuternoy biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat.* [Basics of computer biostatistics. Data analysis in biology, medicine and pharmacy by MedStat software]. Donetsk, 2006, 214 p.
3. Lawn Stephen D., Robin Wood. Poor prognosis of HIV-associated tuberculous meningitis regardless of the timing of antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, vol. 52, is. 11, pp. 1384–1387.
4. Marais S., Thwaites G., Schoeman J.F., Török M.E., Misra U.K., Prasad K., Donald P.R., Wilkinson R.J., Marais B.J. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, vol. 10, is. 11, pp. 803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
5. Naomi F. Walker, Cari Stek, Sean Wasserman, Robert J. Wilkinson, Graeme Meintjes. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2018, vol. 13, is. 6, pp. 512–521. doi: 10.1097/COH.0000000000000502.
6. Rani D., Anupurbha S., Gupta M., Kumari S., Singh A. Correlation of GeneXpert and cerebrospinal fluid culture in patients of tubercular meningitis. *Asian. Pac. J. Health Sci.*, 2018, vol. 5, is. 2, pp. 148–151. doi: 10.21276/apjhs.2018.5.2.28.

7. Ruslami R., Ganiem A. R., Dian S., Apriani L., Achmad T. H., van der Ven A. J., Borm G., Aarnoutse R. E., van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13, Is. 1. – P. 27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
8. Susan Swindells. New and noteworthy in tuberculosis diagnostics and treatment // Top Antivir. Med. – 2018. – Vol. 26, Is. 2. – P. 58-61.
9. Suzaan Marais, Graeme Meintjes, Dominique J. Pepper, Lori E. Dodd, Charlotte Schutz, Zahiera Ismail, Katalin A. Wilkinson, Robert J. Wilkinson. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol 56, Is. 3. – P. 450-460. doi: 10.1093/cid/cis899.
10. Tariq Z. Al. Clinical, biochemical and immunological profiles of HIV patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) // Medbiotech. J. – 2018. – Vol. 2, Is. 1. – P. 124-131. doi: 10.22034/mbt.2018.61528.
11. Upasna Agarwal, Amitabh Kumar, Digamber Behera, Martyn A. French, Patricia Price. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life-threatening manifestation // AIDS Res. Ther. – 2012. – Vol. 9, Is. 1. – P. 17. doi: [10.1186/1742-6405-9-17].
12. Walker Naomi F., James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J. Wilkinson. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients // HIV AIDS. – 2015. – Vol. 7. – P. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.
7. Ruslami R., Ganiem A. R., Dian S., Apriani L., Achmad T.H., van der Ven A.J., Borm G., Aarnoutse R.E., van Crevel R. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, vol. 13, is. 1, pp. 27-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70264-5.
8. Susan Swindells. New and noteworthy in tuberculosis diagnostics and treatment. *Top Antivir. Med.*, 2018, vol. 26, is. 2, pp. 58-61.
9. Suzaan Marais, Graeme Meintjes, Dominique J. Pepper, Lori E. Dodd, Charlotte Schutz, Zahiera Ismail, Katalin A. Wilkinson, Robert J. Wilkinson. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 56, is. 3, pp. 450-460. doi: 10.1093/cid/cis899.
10. Tariq Z.Al. Clinical, biochemical and immunological profiles of HIV patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Medbiotech. J.*, 2018, vol. 2, is. 1, pp. 124-131. doi: 10.22034/mbt.2018.61528.
11. Upasna Agarwal, Amitabh Kumar, Digamber Behera, Martyn A. French, Patricia Price. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: meningitis a potentially life-threatening manifestation. *AIDS Res. Ther.*, 2012, vol. 9, is.1, pp. 17. doi: 10.1186/1742-6405-9-17
12. Walker Naomi F., James Scriven, Graeme Meintjes, Robert J. Wilkinson. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS*, 2015, vol. 7, pp. 49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Корж Елена Владимировна

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,
доктор медицинских наук, профессор.
Макеевка, 114, ул. Дружбы народов, д. 31.
Тел.: (062) 300-12-95.
E-mail: Elena-korg@ukr.net

Подчос Нина Анатольевна

Республиканская клиническая туберкулезная больница,
заведующая туберкулезно-легочным отделением для
взрослых № 1.
E-mail: trushinanina@rambler.ru

Поступила 04.02.2019

FOR CORRESPONDENCE:

Elena V. Korzh

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor.
31, Druzhby Narodov St.,
114, Makeevka
Phone: (062) 300-12-95.
Email: Elena-korg@ukr.net

Nina A. Podchos

Republican Clinical Tuberculosis Hospital,
Head of Tuberculosis Lung Department
no. 1 for Adults.
Email: trushinanina@rambler.ru

Submitted as of 04.02.2019



СПЕКТР И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ФЛОРЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

А. В. ЛАВРИНЕНКО¹, И. С. АЗИЗОВ², С. И. КОЛЕСНИЧЕНКО¹, М. Т. КОЖАМУРАТОВ¹, Н. С. ТАБРИЗ¹, Ж. МУТАЙХАН¹

¹ Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан

² НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск, РФ

Цель исследования: изучение спектра неспецифической микрофлоры, высеваемой у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в г. Караганде, и оценка ее чувствительности к антимикробным препаратам.

Материалы и методы. Исследовано 343 образца мокроты. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью метода MALDI-TOF (Microflex, BD, Германия). Чувствительность к антибиотикам определяли дисковидфузионным методом в соответствии с рекомендациями CLSI (2012).

Результаты. Рост микроорганизмов получен в 20,99% случаях. Более 2/3 выделенных микроорганизмов характеризовалось наличием устойчивости к трем группам препаратов и более, что позволяет отнести их к категории MDR. Чаще всего в структуре вторичной микрофлоры выделялись *S. aureus*, которые составили 22,22%, из них 12,5% являлись MRSA. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировали *K. pneumoniae* – 12,5% и *A. baumannii* – 11,11% от выделенных штаммов. К карбапенемам были устойчивы 10% штаммов *K. pneumoniae* и от 40 до 70% *A. baumannii*. Вторичная микрофлора, выделяемая при туберкулезе легких, представлена нозокомиальными штаммами группы ESKAPE, которые отличаются антибиотикорезистентностью к современным препаратам.

Ключевые слова: туберкулез, вторичная микрофлора, антибиотикорезистентность, MRSA

Для цитирования: Лавриненко А. В., Азизов И. С., Колесниченко С. И., Кожамуратов М. Т., Табриз Н. С., Мутайхан Ж. Спектр и лекарственная чувствительность неспецифической флоры у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 11-16. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-11-16>

PATTERN AND DRUG SENSITIVITY OF NON-SPECIFIC BACTERIAL POPULATION IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

A. V. LAVRINENKO¹, I. S. AZIZOV², S. I. KOLESNICHENKO¹, M. T. KOZHAMURATOV¹, N. S. TABRIZ¹, ZH. MUTAYKHAN¹

¹Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

²Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

The objective: to study the patterns of nonspecific bacterial population isolated in patients with multiple drug resistant tuberculosis in the city of Karaganda and assess its sensitivity to antimicrobial agents.

Subjects and methods. 343 sputum specimens were tested. Microorganisms were identified using mass spectrometry using the MALDI-TOF method (Microflex, BD, Germany). Drug susceptibility was determined by the diffusion method in accordance with CLSI recommendations (2012).

Results. Bacterial growth was observed in 20.99%. More than 2/3 of isolated microorganisms were resistant to three groups of drugs and more, thus it could be classified as MDR. *S. aureus* prevailed in the structure of secondary bacterial population and made 22.22%, of which 12.5% were MRSA. Among gram-negative bacteria, *K. pneumoniae* – 12.5% and *A. baumannii* – 11.11% dominated among isolated species. 10% of *K. pneumoniae* strains and from 40 to 70% of *A. baumannii* were resistant to carbapenems. The secondary bacterial population isolated in pulmonary tuberculosis is represented by nosocomial strains of ESKAPE group, which are typically resistant to modern drugs.

Key words: tuberculosis, secondary bacterial population, resistance to antibiotics, MRSA

For citations: Lavrinenko A.V., Azizov I.S., Kolesnichenko S.I., Kozhamuratov M.T., Tabriz N.S., Mutaykhan Zh. Pattern and drug sensitivity of non-specific bacterial population in tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 11-16. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-11-16>

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, наибольшая заболеваемость туберкулезом в Европейском регионе имеет место в Таджикистане, Казахстане, Молдове, Кыргызстане, Румынии и Узбекистане [16, 18].

Казахстан относится к числу 18 стран Европейского региона с высоким уровнем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), что в первую очередь связано с внедрением во всех регионах страны ускоренных инновационных методов диагностики ле-

карственной устойчивости и возбудителя туберкулеза [18].

Несмотря на активные мероприятия по диагностике и лечению туберкулеза в Казахстане, показатель заболеваемости все же остается высоким [18]. Течение туберкулеза нередко осложняется присоединением неспецифического воспаления, что изменяет не только клиническое проявление туберкулеза, но течение и исход заболевания [1]. При сочетанном процессе всегда наблюдались худшие результаты лечения туберкулеза легких, сни-

жался процент закрытия полостей и абациллирования мокроты, удлинялись сроки лечения [5, 6].

В лечении больных туберкулезом органов дыхания, наряду с применением противотуберкулезных средств, используются антибактериальные препараты широкого спектра действия. Необходимость их применения обусловлена как лечением туберкулеза, так и сопутствующих заболеваний, вызванных неспецифической микрофлорой. Накопление данных об антибиотикорезистентности вторичной микрофлоры при легочном туберкулезе указывает на актуальность вопроса по изучению спектра выделяемых микроорганизмов и их чувствительности к антимикробным препаратам [2, 13].

Цель исследования: изучение спектра неспецифической микрофлоры, высеиваемой у больных МЛУ-туберкулезом в г. Караганде, и оценка ее чувствительности к антимикробным препаратам.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2014-2015 гг. в микробиологической лаборатории Карагандинского государственного медицинского университета. Штаммы микроорганизмов неспецифической микрофлоры получены из образцов мокроты больных с подтвержденным микробиологически диагнозом «туберкулез легких с МЛУ», находившихся на лечении в г. Караганде. Исследовано 343 образца мокроты (от 343 пациентов), которые были собраны в стерильную посуду и доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее 2 ч с момента сбора мокроты. Посев на неспецифическую микрофлору проводился на питательные среды с выделением чистых культур общепринятыми методиками. Штаммы условно-патогенных микроорганизмов, полученные при исследовании, считались клинически значимыми в количестве $> 10^5\text{--}10^7$ КОЕ/мл.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF с помощью масс-спектрометра Microflex (Bruker Daltonics, Германия). При MALDI-TOF использовали двукратное (дублированное) нанесение культуры с идентификацией в соответствии со стандартным протоколом, рекомендуемым компанией Bruker Daltonics. Масс-спектры калибровали с помощью рибосомальных белков *Escherichia coli* (бактериальный стандарт). Белковые спектры проанализированы с помощью MALDI Biotype (версия 3, Bruker Daltonics, Германия). Результаты выражались в виде оценочного коэффициента (score) в диапазоне от 0 до 3. При значениях score $> 1,7$ результат соответствует высокой степени достоверности идентификации до рода, а при значениях score $> 2,0$ – надежной идентификации до вида. В то же время значение score $> 1,7$ оценивается как минимальное значение оценочного коэффициента, требуемое для видовой идентификации. При значении score $< 1,7$ резуль-

тат идентификации считали недействительным и исследование повторяли [4].

Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам использовали дискодиффузионный метод в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI 2012) [14]. Выявление резистентности к метициллину (оксациллину) и другим β -лактамным антибиотикам изолятов *S. aureus* проводилось путем регистрации устойчивости к оксациллину и цефокситину [7].

Выявление β -лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий проводилось с помощью фенотипических методов [8].

Ввод данных, статистическую обработку и анализ проводили с помощью программы WhoNet 5.6 (World Health Organisation).

Результаты исследования

Наличие сопутствующей микрофлоры обнаружено в 20,99% случаев. Чаще других микроорганизмов выделялись микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (38,89%) и рода *Staphylococcus* (29,17%) (табл.).

Таблица. Результаты микробиологического исследования вторичной микрофлоры у больных туберкулезом с МЛУ

Table. The results of microbiological tests of secondary bacterial population in MDR TB patients

Семейства микроорганизмов	Число пациентов	
	абс.	%
Возбудитель не выделен	271	79
Возбудитель выделен	72	20,99
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	28	38,89
<i>Staphylococcus</i> spp.	21	29,17
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	11,11
<i>Streptococcus</i> spp.	8	11,11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	8,33
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,39

При анализе видового состава микроорганизмов (рис. 1) обнаружено преобладание *S. aureus* (22,22% выделенных штаммов), в 12,5% случаев выделены *Klebsiella pneumoniae*, на долю *Acinetobacter baumannii* пришлось 11,11% выделенных штаммов, реже выделены *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*.

В своем исследовании Gröschel M. I. et al. при легочном МЛУ-туберкулезе чаще всего выделяли грамположительную микрофлору: *Streptococcus group B* (54%), *S. pneumoniae* (33,3%), *Staphylococcus* spp. (9,2%) и реже грамотрицательные условно-патогенные виды рода *Neisseria* (7%) и *Acinetobacter* (7%) [10].

Необходимо отметить, что данный контингент пациентов длительное время находится в стацио-

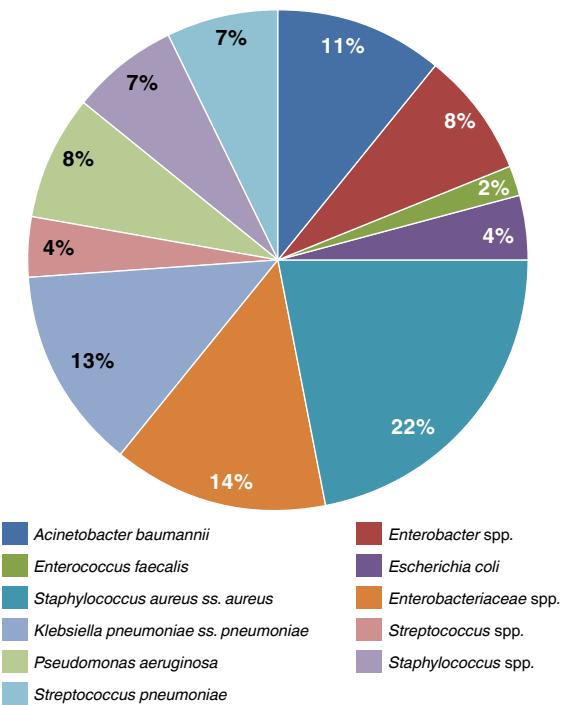


Рис. 1. Видовой состав микроорганизмов, выделенных из мокроты больных туберкулезом с МЛУ

Fig. 1. The variety of species isolated from sputum of MDR TB patients

наре, что неизбежно ведет к внутрибольничному инфицированию. В такой ситуации характер вторичной микрофлоры является отражением нозокомиального фона и изменения структуры вторичной микрофлоры часто могут быть сопряжены с локальными особенностями противоэпидемических мероприятий в конкретном стационаре.

В ходе дальнейшего микробиологического исследования определена чувствительность к антибактериальным препаратам наиболее часто встречающихся из выделенных возбудителей.

Возбудители, выделенные из мокроты пациентов с МЛУ-туберкулезом, в большинстве случаев сохраняли чувствительность к антимикробным препаратам. Доля метициллинустойчивых *S. aureus* (MRSA) (метициллинрезистентный *S. aureus*) составила 12,5% (95%-ный ДИ 2,2-39,6). Данная группа микроорганизмов проявляла устойчивость и к препаратам других групп: аминогликозидам, фторированным хинолонам, макролидам и линкосамидам, сохраняя чувствительность лишь к ванкомицину и линезолиду. Метициллинчувствительные стафилококки (MSSA) сохраняли чувствительность ко всем изученным антибиотикам, за исключением 15-членных макролидов, линкозамидов и фторированных хинолонов, доля устойчивых штаммов к которым составила соответственно от 13,3% (95%-ный ДИ 2,3-41,6) – ципрофлоксацин до 18,8 (95%-ный ДИ 5,0-46,4) – левофлоксацин (рис. 2).

Устойчивость штаммов *K. pneumoniae* (рис. 3), полученных от больных МЛУ-туберкулезом, была следующей: доля устойчивых штаммов к цефази-

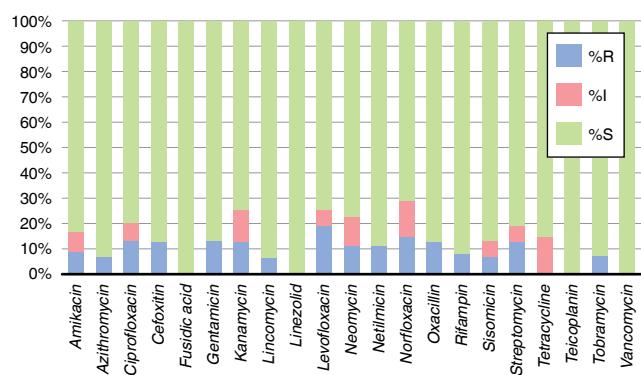


Рис. 2. Чувствительность *S. aureus* к антибактериальным препаратам

Fig. 2. Drug susceptibility of *S. aureus*

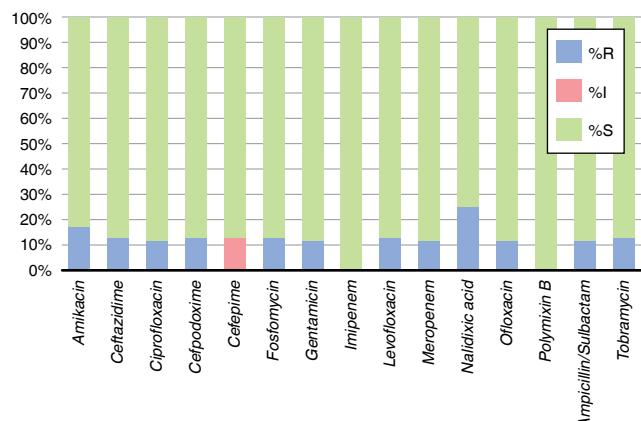


Рис. 3. Чувствительность выделенных штаммов *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам

Fig. 3. Drug susceptibility of isolated strains of *K. pneumoniae*

диму составила 12,5% (95%-ный ДИ 0,7-53,3), сохранилась высокая чувствительность к карбапенемам и полимиксину В. Чувствительность выделенных штаммов *K. pneumoniae* представлена на рис. 3.

Штаммы *A. baumannii*, которые доминировали в структуре высецов, характеризовались высокой резистентностью к антибактериальным препаратам (рис. 4); 87,5% изолятов *A. baumannii* являлись производителями ОХА-23 карбапенемаз и имели профиль микроорганизмов с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам (MDR) или экстремально-резистентных микроорганизмов (XDR), сохраняющих чувствительность лишь к полимиксинам.

Штаммы *Streptococcus pneumoniae* сохранили высокую чувствительностью к Amoxicillin/Clavulanic, ванкомицину, тейкопланину и норфлоксацину. Более 40% штаммов *S. pneumoniae* характеризовались устойчивостью к азитромицину и 20% – к тетрациклину и линкомицину (рис. 5).

Пневмококки имели устойчивость к рифампицину и фторированным хинолонам (рис. 5). Принимая во внимание, что рифампицин и фторированные хинолоны являются базовыми препаратами в лечении туберкулеза [9, 14, 15], большая доля устойчивых

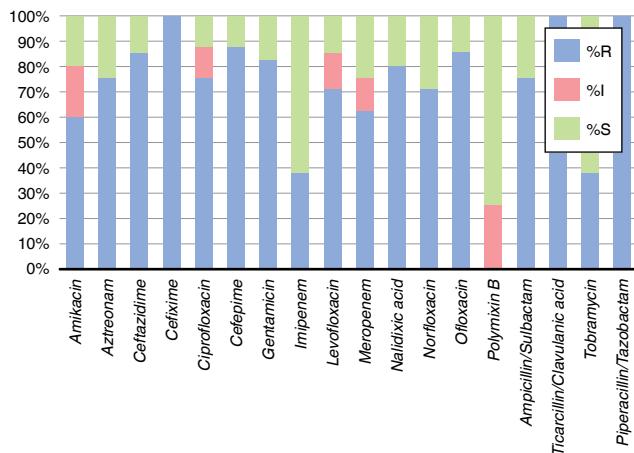


Рис. 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам *A. baumannii*

Fig. 4. Drug susceptibility of *A. baumannii*

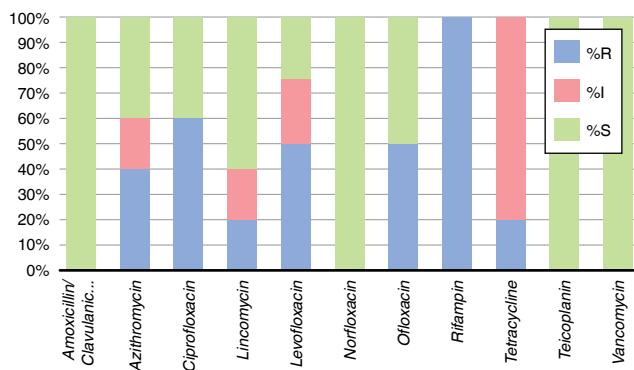


Рис. 5. Чувствительность к антибактериальным препаратам *S. pneumoniae*

Fig. 5. Drug susceptibility of *S. pneumoniae*

штаммов является следствием длительной противотуберкулезной терапии.

Заключение

В результате исследования в 20,99% случаев из образцов мокроты больных МЛУ-туберкулезом лег-

ких получен рост неспецифической микрофлоры. Химиотерапия легочного туберкулеза сопряжена с необходимостью длительного пребывания в условиях стационара, что является фактором риска инфицирования госпитальными штаммами неспецифической микрофлоры. В данном исследовании более $\frac{2}{3}$ выделенных микроорганизмов характеризовалось наличием устойчивости к трем группам препаратов и более, что позволяет отнести их к категории MDR [12].

Чаще всего в структуре вторичной микрофлоры у больных МЛУ-туберкулезом легких выделены *S. aureus*, которые составили 22,22%, 12,5% – MRSA. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировали *K. pneumoniae* – 12,5%, *A. baumannii* – 11,11%.

При оценке чувствительности *in vitro* к антибактериальным препаратам к категории MRSA отнесено 12,5% стафилококков, что указывает на внутрибольничное инфицирование госпитальными штаммами MRSA и осложняет прогноз для пациентов [11]. «Дикие» штаммы *S. aureus* сохранили чувствительность к антстафилококковым препаратам.

Выявленные штаммы *K. pneumoniae*, которые были резидентны к препаратам группы карбапенемов, необходимо рассматривать как потенциальную угрозу широкого распространения подобных штаммов внутри исследуемого стационара. *A. baumannii* отличались высокой резистентностью к антибактериальным препаратам – 85,7% ESBL-продуцирующих штаммов, 37,5 и 62,5% устойчивых штаммов к имипенему и меропенему, от 71,4 до 85,7% устойчивых к фторхинолонам. Выделенные антибиотикорезистентные штаммы затрудняют выбор антибактериальных средств для терапии сопутствующей патологии у больных МЛУ-туберкулезом.

Таким образом, вторичная микрофлора, выделяемая при туберкулезе легких, представлена нозокомиальными штаммами группы ESKAPE, которые отличаются антибиотикорезистентностью к современным антибактериальным препаратам.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Голохвастова Е., Царенко С., Литвинова Н., Перегудова А., Леонова Т., Шахгильдын В., Ольшанский А., Мазус А. Спектр оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией // Врач. – 2012. – № 6. – С. 26–30.
- Ивушкина Л. В., Митрохин С. Д., Миронов А. Ю. Грамотрицательная условно-патогенная микрофлора – этиологический агент вторичной инфекции у больных туберкулезом легких // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 11–13.
- Кобелева Г. В., Григорьева Е. А. Соматические заболевания как причина смерти больных активным туберкулезом // Пробл. туб. – 2001. – № 2. – С. 47–49.

REFERENCES

- Golokhvastova E., Tsarenko S., Litvinova N., Peregudova A., Leonova T., Shakhgildyan V., Olshanskiy A., Mazus A. Variety of opportunistic diseases in HIV infected patients. *Vrach*, 2012, no. 6, pp. 26-30. (In Russ.)
- Ivushkina L.V., Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu. Gram-negative opportunistic pathogenic bacterial population – etiologic agents of secondary infection in pulmonary tuberculosis patients. *Antibiotiki i Khimioterapiya*, 2006, vol. 51, no. 1, pp. 11-13. (In Russ.)
- Kobeleva G.V., Grigorieva E.A. Somatic diseases as a cause of death in those suffering from the active form of tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2001, no. 2, pp. 47-49. (In Russ.)

4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания Минздрава России: МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. – 53 с.
5. Плетнев Г. В., Краснов В. А., Поташова В. А. Лечение больных деструктивным туберкулезом легких и неспецифическим гнойным эндобронхитом // Пробл. туб. – 2003. – № 2. – С. 33-35.
6. Приймак А. А., Шестерина М. В., Свистунова А. С. Ранняя диагностика сопутствующих неспецифических заболеваний легких у больных туберкулезом // Пробл. туб. – 1987. – № 3. – С. 16-18.
7. Bizzini A., Durussel C., Bille J., Greub G., Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2010. – № 48. – P. 1549-1554.
8. CLSI Publishes New Guideline: Laboratory Quality Control Based on Risk Management (EP23-A).
9. Falzon D., Jaramillo E., Wares F., Zignol M., Floyd K., Ravaglione M. C. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data // Lancet Infect. Dis. – 2013. – № 13. – P. 690-697.
10. Gröschel M. I., Omansen T. F., de Lange W. et al. Multidrug-resistant tuberculosis complicated by nosocomial infection with multidrug-resistant enterobacteriaceae // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2016. – Vol. 94, № 3. – P. 517-518.
11. Madaras-Kelly K. J., Remington R. E., Sloan K. L., Fan V. S. Guideline-based antibiotics and mortality in healthcare-associated pneumonia // J. Gen. Intern. Med. – 2012. – Vol. 27, № 7. – P. 845-852.
12. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268-281.
13. Mitrokhin S. D., Ivushkina L. V., Mironov A. Iu. Rational antimicrobial pharmacotherapy of secondary infections in patients with pulmonary tuberculosis // Antibiot. Khimioter. – 2005. – Vol. 50, № 7. – P. 32-36.
14. Steingart K. R., Schiller I., Horne D. J., Pai M., Boehme C. C., Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review) // Cochrane Database Syst Rev. – 2014.
15. van Kampen S. C., Tursynbayeva A., Koptleuova A. et al. Effect of introducing xpert MTB/RIF to test and treat individuals at risk of multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan: A prospective cohort study // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0132514.
16. World Health Organization. Documentation for World Health Assembly 67. (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf). (Accessed 1 Dec 2015).
17. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: WHO; 2013.
18. World Health Organization. Library Cataloguing-in-Publication. Data Global tuberculosis report 2016. Geneva. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>)
4. Drug susceptibility tests. Guidelines of the Russian Ministry of Health: MUK 4.2.1890-04 от 04.03.2004. 53 p. (In Russ.)
5. Pletnev G.V., Krasnov V.A., Potashova V.A. Treatment of those suffering from destructive pulmonary tuberculosis and non-specific purulent endobronchitis. Probl. Tub., 2003, no. 2, pp. 33-35. (In Russ.)
6. Priymak A.A., Shesterina M.V., Svistunova A.S. Early diagnostics of concurrent non-specific pulmonary diseases in tuberculosis patients. Probl. Tub., 1987, no. 3, pp. 16-18. (In Russ.)
7. Bizzini A., Durussel C., Bille J., Greub G., Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. J. Clin. Microbiol., 2010, no. 48, pp. 1549-1554.
8. CLSI Publishes New Guideline: Laboratory Quality Control Based on Risk Management (EP23-A).
9. Falzon D., Jaramillo E., Wares F., Zignol M., Floyd K., Ravaglione M.C. Universal access to care for multidrug-resistant tuberculosis: an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis., 2013, no. 13, pp. 690-697.
10. Gröschel M.I., Omansen T.F., de Lange W. et al. Multidrug-resistant tuberculosis complicated by nosocomial infection with multidrug-resistant enterobacteriaceae. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2016, vol. 94, no. 3, pp. 517-518.
11. Madaras-Kelly K.J., Remington R.E., Sloan K.L., Fan V.S. Guideline-based antibiotics and mortality in healthcare-associated pneumonia. J. Gen. Intern. Med., 2012, vol. 27, no. 7, pp. 845-852.
12. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin. Microbiol. Infect., 2012, vol. 18, no. 3, pp. 268-281.
13. Mitrokhin S.D., Ivushkina L.V., Mironov A.Iu. Rational antimicrobial pharmacotherapy of secondary infections in patients with pulmonary tuberculosis. Antibiot. Khimioter., 2005, vol. 50, no. 7, pp. 32-36.
14. Steingart K.R., Schiller I., Horne D.J., Pai M., Boehme C.C., Dendukuri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev, 2014.
15. van Kampen S.C., Tursynbayeva A., Koptleuova A. et al. Effect of introducing xpert MTB/RIF to test and treat individuals at risk of multidrug-resistant tuberculosis in Kazakhstan: A prospective cohort study. PLoS One, 2015, vol. 10, no. 7, pp. e0132514.
16. World Health Organization. Documentation for World Health Assembly 67. Available: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf. Accessed 1 Dec 2015.
17. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, WHO, 2013.
18. World Health Organization. Library Cataloguing-in-Publication. Data Global tuberculosis report 2016. Geneva. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Карагандинский государственный медицинский университет,
100000, Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40.
Тел.: 8 (721) 251-34-79.

Лавриненко Алена Владимировна
научный сотрудник лаборатории коллекти孚ного
пользования научно-исследовательского центра.
E-mail: lavrinenko.alena@gmail.com

Колесниченко Светлана Игоревна
стажер-исследователь лаборатории коллекти孚ного
пользования научно-исследовательского центра.
E-mail: kolesnichenko@kgmu.kz

FOR CORRESPONDENCE:

Karaganda State Medical University,
40, Gogolya St., Karaganda,
Kazakhstan, 100000.
Phone: +7 (721) 251-34-79.

Alena V. Lavrinenko
Researcher of Shared Laboratory
within Research Center.
Email: lavrinenko.alena@gmail.com

Svetlana I. Kolesnichenko
Intern Researcher of Shared Laboratory
within Research Center.
Email: kolesnichenko@kgmu.kz

Кожамуратов Маргулан Толенович
ассистент кафедры фтизиатрии.
E-mail: margulan1973@mail.ru

Табриз Нурлан Сулейменович
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фтизиатрии.
E-mail: nurlantabriz2017@gmail.com

Мутайхан Жумат
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: mutaixan2017@gmail.com

Азизов Илья Сулейманович
НИИ антимикробной химиотерапии,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лабораторного комплекса.
214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46а.
Тел.: 8 (481) 245-06-13.
E-mail: Ilya.Azizov@antibiotic.ru

Margulan T. Kozhamuratov
Assistant of Phthisiology Department.
Email: margulan1973@mail.ru

Nurlan S. Tabriz
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Email: nurlantabriz2017@gmail.com

Mutaykhan Zhumat
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: mutaixan2017@gmail.com

Ilya S. Azizov
Institute of Antimicrobial Chemotherapy,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Laboratory Unit.
46a, Kirova St., Smolensk, 214019.
Phone: +7 (481) 245-06-13.
Email: Ilya.Azizov@antibiotic.ru

Поступила 03.11.2018

Submitted as of 03.11.2018



ОЦЕНКА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО СОСТОЯНИЯ В ТЕСТЕ ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Е. С. ОВСЯННИКОВ¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. В. БУДНЕВСКИЙ¹, Р. Е. ТОКМАЧЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и избыточная масса тела/ожирение входят в число ведущих проблем здравоохранения во всем мире.

Цель исследования: провести сравнительный анализ переносимости физической нагрузки больными ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела в процессе теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) с применением оригинального устройства для кардиореспираторного анализа и способа оценки кардиореспираторного состояния.

Материалы и методы. В исследование включено 192 больных ХОБЛ. Пациенты разделены на две группы – с нормальной и избыточной массой тела. Для оценки толерантности к физической нагрузке использовался ТШХ с применением разработанного нами устройства для кардиореспираторного анализа. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), сравнивали с должным показателем 6MWD(i).

Результаты. У пациентов с нормальной массой тела по сравнению с пациентами с избыточной массой тела были достоверно ниже следующие показатели: среднее значение соотношения 6MWD/6MWD(i) ($p = 0,0121$), уровень сатурации кислорода после проведения ТШХ, % жира и % мышц. Наблюдалась прямая корреляция между 6MWD и ИМТ ($r = 0,54, p = 0,002$), между 6MWD и % мышц ($r = 0,58, p = 0,012$).

Заключение. У больных ХОБЛ с избыточной массой тела наблюдается более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела, что отчасти может объясняться различиями в композиционном составе организма с достоверно более низким процентом мышечной массы у больных с нормальной массой тела.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, избыточная масса тела, устройство кардиореспираторного анализа, тест шестиминутной ходьбы

Для цитирования: Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В., Токмачев Р. Е. Оценка кардиореспираторного состояния в тесте шестиминутной ходьбы у больных хронической обструктивной болезнью легких с нормальной и избыточной массой тела // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 17-21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-17-21>

ASSESSMENT OF THE CARDIORESPIRATORY STATE IN A SIX-MINUTE WALK TEST IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH NORMAL BODY MASS AND OVERWEIGHT

E. S. OVSYANNIKOV¹, S. N. AVDEEV², A. V. BUDNEVSKIY¹, R. E. TOKMACHEV¹

¹Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and overweight/obesity are among the leading health problems worldwide.

The objective: to conduct a comparative analysis of exercise tolerance in patients with COPD with normal body mass and overweight during a six-minute walk test using an original device for cardiorespiratory analysis and a method for assessing cardiorespiratory status.

Subjects and methods. 192 COPD patients were enrolled in the study. Patients were divided into two groups - with normal body mass and overweight. To assess exercise tolerance, six-minute walk test was used simultaneously with the device we developed specifically for cardiorespiratory analysis. The distance covered within 6 min (6MWD) was compared with the proper indicator of 6MWD (i).

Results. In patients with normal body weight compared with patients with overweight, the following indicators were significantly lower: the average ratio of 6MWD/6MWD (i) ($p = 0.0121$), the level of oxygen saturation after 6-minute walking test, % of fat, and % of muscle. A direct correlation was observed between 6MWD and BMI ($r = 0.54, p = 0.002$), and between 6MWD and % of muscles ($r = 0.58, p = 0.012$).

Conclusion. Overweight patients with COPD have a higher exercise tolerance compared with patients with normal body weight, which can be partly explained by differences in the body composition with a significantly lower percentage of muscle mass in patients with normal body weight.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, overweight, the device for cardiorespiratory analysis, 6-minute walk test

For citations: Ovsvannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V., Tokmachev R.E. Assessment of the cardiorespiratory state in a six-minute walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease with normal body mass and overweight. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 17-21. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-17-21>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и избыточная масса тела/ожирение входят в число ведущих проблем здравоохранения во

всем мире с растущей распространенностью [4, 10]. Поскольку доля пациентов, у которых имеет место сочетание этих заболеваний, значительна, важно

понимать возможный вклад избыточной массы тела/ожирения в исходы у пациентов с ХОБЛ [10].

Ожирение у лиц, не страдающих ХОБЛ, оказывает влияние на легочную функцию и ассоциируется с возникновением одышки и ограничением переносимости физической нагрузки [7, 8]. По данным некоторых исследований, у больных ХОБЛ ожирение было связано с более выраженной одышкой, усталостью, системным воспалением, метаболическими нарушениями, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ухудшением состояния здоровья по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [9].

Однако эпидемиологические исследования показали, что пациенты с ХОБЛ и ожирением легкой или средней степени тяжести имеют преимущество в отношении выживаемости по сравнению с пациентами с недостаточной массой тела, но причина этого до конца не изучена [5]. Кроме того, следует отметить, что, несмотря на увеличение метаболических и вентиляционных потребностей, ожирение может оказывать существенное положительное влияние на толерантность к физической нагрузке у больных ХОБЛ [6]. При этом указанные аспекты практически не изучались у больных ХОБЛ с промежуточным между ожирением и нормальной массой тела состоянием – избыточной массой тела.

В клинической практике для диагностики ХОБЛ, согласно глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2018), рекомендуется использовать спирометрию [4]. Однако данные только лишь спирометрии не являются достаточно хорошим предиктором возможного изменения качества жизни пациентов с ХОБЛ и слабо коррелируют с выраженной одышкой, переносимостью физической нагрузки и общим состоянием здоровья [3]. Согласно GOLD оценка тяжести заболевания улучшается благодаря использованию дополнительных функциональных критериев, таких как определение толерантности к физической нагрузке. Для этого с успехом может применяться достаточно простой и воспроизводимый тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) [4].

Цель исследования: провести сравнительный анализ переносимости физической нагрузки больными ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела в процессе ТШХ с применением оригинального устройства для кардиореспираторного анализа и способа оценки кардиореспираторного состояния.

Материалы и методы

В исследование включено 192 больных ХОБЛ (GOLD 3-4, группа D). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с GOLD (пересмотр 2018 г.) на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза и объективного статуса, спирометрии [4]. Пациенты разделены на две группы. Группа 1 – 88 больных ХОБЛ с нормальной массой

тела: 71 (80,68%) мужчины и 17 (19,32%) женщины в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст 62,40 ± 8,83 года). Группа 2 – 88 больных ХОБЛ с избыточной массой тела: 67 (76,14%) мужчин и 21 (23,86%) женщины в возрасте от 54 до 72 лет (средний возраст 63,94 ± 5,56 года). Наличие нормальной или избыточной массы тела устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными – по уровню индекса массы тела (ИМТ): 18,5–24,99 кг/м² – нормальная масса тела, 25,0–29,99 кг/м² – избыточная масса тела.

Критерии исключения: 1) участие пациента в любом интервенционном исследовании, 2) ХОБЛ в стадии обострения, 3) сопутствующие заболевания легких, 4) сопутствующие заболевания других органов и систем, такие как острые кардиологическая патология (острый коронарный синдром), хроническая сердечная недостаточность II стадии и выше (по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко), хроническая почечная, печеночная недостаточность.

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 1 от 21.02.2018 г. Всеми больными было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовался ТШХ, проводимый по общепринятым принципам. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем 6MWD(i). 6MWD(i) вычисляли по нижеприведенным формулам, которые учитывают возраст, ИМТ для мужчин: 6MWD(i) = 1 140–5,61 × ИМТ–6,94 × возраст, для женщин: 6MWD(i) = 1 017–6,24 × ИМТ–5,83 × возраст [1].

Нами создано устройство, определяющее максимально точный результат ТШХ, обеспечивая его высокую безопасность. Это устройство для кардиореспираторного анализа включает корпус с блоком управления и инфракрасным пульсоксиметрическим датчиком для измерения частоты пульса и оксигенации крови. Корпус выполнен в виде снабженной рукоятью телескопической трости. На конце трости установлен колесный блок с прикрепленным к нему датчиком подсчета оборотов колеса. При достижении показателей субмаксимального уровня ЧСС (75% от максимальной для данного возраста) или снижении уровня сатурации кислорода (ниже 86%) на экране устройства появляется предупреждающее сообщение и прекращается выполнение теста. Достигается повышение точности измерений в процессе проведения исследования и оценки динамики изменений параметров сердечно-сосудистой и дыхательной систем при выполнении пробы с нагрузкой [2]. У всех больных исследо-

вался композиционный состав организма методом биоэлектрического импеданса с помощью анализатора жировой массы BC-555 (Tanita Corporation, Токио, Япония). Оценивали процентное содержание жира, воды, мышечной и костной массы.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus для Windows. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Сравнение количественных показателей проводили с помощью одностороннего дисперсионного анализа (ANOVA). Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Группы 1 и 2 сопоставимы по полу ($\chi^2 = 3,03$; $p = 0,0817$) и возрасту пациентов ($p = 0,17$), а также в отношении применения длительно действующих антихолинергических препаратов ($\chi^2 = 0,32$; $p = 0,12$), длительно действующих β_2 -агонистов ($\chi^2 = 0,21$; $p = 0,15$), ингаляционных глюкокортикоидов ($\chi^2 = 0,19$; $p = 0,53$), короткодействующих β_2 -агонистов ($\chi^2 = 1,29$; $p = 0,19$). Результаты ТШХ представлены в табл. 1.

Средний показатель пройденного расстояния в ТШХ у больных ХОБЛ с нормальной массой тела был меньше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела, но различие не было статистически значимо ($p = 0,7290$). Среднее значение соотношения 6MWD/6MWD(i) у больных ХОБЛ с нормальной массой тела было статистически значимо меньше, чем у больных ХОБЛ с избыточной массой тела ($p = 0,0121$).

Средние значения ЧСС как до, так и сразу после выполнения теста у больных групп 1 и 2 статистически значимо не различались. При этом в процессе проведения ТШХ устройством не зафиксировано превышения субмаксимальных значений ЧСС ни у одного испытуемого.

Таблица 1. Сравнительная характеристика параметров ТШХ у больных ХОБЛ в исследуемых группах

Table 1. Comparative characteristics of 6-minute walk test parameters in the COPD patients in the examined groups

Показатель	Группа 1 ($n = 88$), $M \pm \sigma$	Группа 2 ($n = 88$), $M \pm \sigma$	P_{1-2}
6MWD, м	$251,58 \pm 183,54$	$260,35 \pm 150,21$	0,7290
6MWD/6 MWD (i)	$43,09 \pm 30,53$	$48,78 \pm 26,93$	0,0121*
ЧСС до теста, уд/мин	$86,1 \pm 15,2$	$87,8 \pm 17,3$	0,1602
ЧСС после теста, уд/мин	$109,4 \pm 17,2$	$115,1 \pm 14,8$	0,1511
SpO_2 до теста, %	$93,7 \pm 2,4$	$94,9 \pm 2,6$	0,1217
SpO_2 после теста, %	$89,2 \pm 2,1$	$92,1 \pm 3,3$	0,0013*

Примечание: * – различия между группами статистически значимы при уровне $p < 0,05$; 6MWD – дистанция, пройденная в teste шестиминутной ходьбы; SpO_2 – сатурация кислорода

До начала теста группы 1 и 2 не различались по среднему уровню SpO_2 . Сразу после проведения ТШХ средний уровень в группе больных с нормальной массой тела (группа 1) был статистически значимо ниже, чем в группе 2. Это, наряду с более низким значением пройденной дистанции в процентах от должного, у больных в группе 1 может свидетельствовать о более низкой толерантности к физической нагрузке по сравнению с пациентами группы 2.

Результаты сравнительного анализа композиционного состава организма больных ХОБЛ в исследуемых группах, а также данные антропометрического исследования с определением ИМТ, окружности бедер (ОБ), окружности талии (ОТ) и их соотношения представлены в табл. 2.

Таким образом, у больных ХОБЛ с нормальной массой тела % жира и % мышц были статистически значимо ниже по сравнению с больными ХОБЛ с избыточной массой тела. То же касается и ОТ и ОТ/ОБ, но не ОБ, который был больше у больных ХОБЛ с нормальной массой тела ($p > 0,05$). При этом наблюдалась прямая корреляция между 6MWD и ИМТ ($r = 0,54$, $p = 0,002$), между 6MWD и % мышц ($r = 0,58$, $p = 0,012$).

Собственно, фактически пройденное расстояние в метрах является основным результатом ТШХ, учитывая его надежность и достоверность, а также тесную связь с клиническими исходами у больных ХОБЛ. Однако последнее время большой интерес вызывает определение должных значений 6MWD с применением специально разработанных уравнений для их расчетов. К факторам, которые могут влиять на результат ТШХ, относят особенности методики проведения теста, рост, возраст, пол и, возможно, этническую принадлежность испытуемого. Важность определения и применения в клинике должных значений результатов ТШХ на данный момент до конца не определена и требует изучения. В нашем исследовании показана важность использования данного параметра в виде отношения 6MWD/6MWD(i), выраженного в процентах, дополнившего стандартное 6MWD и позволившего достоверно выявить различия в результатах ТШХ

Таблица 2. Параметры композиционного состава организма и антропометрических показателей больных ХОБЛ в исследуемых группах

Table 2. Parameters of body composition and anthropometric measures in COPD patients in the examined groups

Показатель	Группа 1 ($n = 88$), $M \pm \sigma$	Группа 2 ($n = 88$), $M \pm \sigma$	p_{1-2}
ИМТ, кг/м ²	$22,02 \pm 1,87$	$26,95 \pm 1,63$	0,0000*
% жира	$15,75 \pm 7,95$	$21,44 \pm 10,92$	0,0001*
% мышц	$48,78 \pm 9,64$	$55,53 \pm 9,86$	0,0000*
% воды	$53,38 \pm 3,94$	$48,19 \pm 4,65$	0,0000*
% костной массы	$4,09 \pm 1,15$	$3,15 \pm 1,51$	0,1117
ОТ, см	$86,93 \pm 13,09$	$96,34 \pm 15,28$	0,0000*
ОБ, см	$95,30 \pm 5,15$	$91,74 \pm 21,68$	0,1349
ОТ/ОБ	$0,90 \pm 0,13$	$1,14 \pm 0,45$	0,0000*

Примечание: * – различия достоверны при уровне $p < 0,05$; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер

у больных ХОБЛ с нормальной и избыточной массой тела.

Заключение

У больных ХОБЛ вне зависимости от массы тела представляется целесообразным, наряду с общепринятыми лабораторными и инструментальными методами диагностики, проводить оценку толерантности к физической нагрузке с помощью валидизированных методик, включая ТШХ. Предложенное нами устройство позволяет делать это максимально точно и в автоматическом режиме под постоянным контролем основных параметров, включая частоту сердечных сокращений и сатурации кислорода для обеспечения возможности своевременного оповещения пациента и врача о необходимости прекращения пробы. С учетом полученных в настоящем исследовании данных при проведении ТШХ помимо стандартно получаемой фактически пройденной

пациентом дистанции в метрах представляется целесообразным сравнивать полученный результат с должным для данного больного с учетом его пола и ИМТ. У больных ХОБЛ с избыточной массой тела наблюдается более высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с больными ХОБЛ с нормальной массой тела, что отчасти может объясняться различиями в композиционном составе организма с достоверно более низким процентом мышечной массы у больных с нормальной массой тела. Это важно учитывать в программах комплексной легочной реабилитации таких больных.

Информация о спонсорстве: работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

Information about sponsorship: the work was done as a part of the Russian Federation President grant to support the leading scientific schools of the Russian Federation (NSh 4994.2018.7).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Отс О. Н., Малиев Б. М., Чушкин М. И., Мандрыкин Ю. В., Ярцев С. С. Использование тестов с ходьбой в пульмонологии // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 3. – С. 62-67.
2. Токмачев Р. Е., Максимов А. В., Будневский А. В., Батищева Г. А., Овсянников Е. С., Кравченко А. Я., Кургалин С. Д. Патент РФ на изобретение № 2 637 917. 2017. Бюл. № 34. Устройство для кардиореспираторного анализа и способ оценки кардиореспираторного состояния.
3. Cooper C. B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119 (10 Suppl. 1). – P. 21-31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed 20 January 2019.

REFERENCES

1. Ots O.N., Maliev B.M., Chushkin M.I., Mandrykin Yu.V., Yartsev S.S. Walk tests in pulmonology. *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2012, vol. 84, no. 3, pp. 62-67. (In Russ.)
2. Tokmachev R.E., Maksimov A.V., Budnevskiy A.V., Batischeva G.A., Ovsyanikov E.S., Kravchenko A.Ya., Kurgalin S.D. Patent of Russia no. 2 637 917, 2017, Bull. no. 34. *Ustroystvo dlya kardiorespiratornogo analiza i sposob otseinki kardiorespiratornogo sostoyaniya*. [The device for cardiorespiratory analysis and the way to assess cardiorespiratory state].
3. Cooper C.B. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am. J. Med.*, 2006, vol. 119, (10 suppl. 1). pp. 21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.004.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed 20 January 2019.

5. Kalantar-Zadeh K., Horwitz T. B., Oreopoulos A., Kovesdy C. P., Younessi H., Anker S. D., Morley J. E. Risk factor paradox in wasting diseases // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2007. - Vol. 10, № 4. - P. 433-442. DOI: 10.1097/mco.0b013e3281a30594.
6. O'Donnell D. E., O'Donnell C. D., Webb K. A., Guenette J. A. Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Pulm. Med.* - 2012. - 818925. DOI: 10.1155/2012/818925.
7. Salome C. M., King G. G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function // *J. Appl. Physiol.* - 2010. - Vol. 108, № 1. - P. 206-211. DOI: 10.1152/japplphysiol.00694.2009.
8. Sin D. D., Jones R. L., Man S. F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction // *Arch. Intern. Med.* - 2002. - Vol. 162, № 13. - P. 1477-1481. DOI: 10.1001/archinte.162.13.1477.
9. Vanfleteren L. E., Spruit M. A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V. P., Bruijnzeel P. L., Rutten E. P., Op't Roodt J., Wouters E. F., Franssen F. M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2013. - Vol. 187. - P. 728-735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
10. Vozoris N. T., O'Donnell D. E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease // *Can. Respir. J.* - 2012. - Vol. 19. - P. e18-e24. DOI: 10.1155/2012/732618.
5. Kalantar-Zadeh K., Horwitz T.B., Oreopoulos A., Kovesdy C.P., Younessi H., Anker S.D., Morley J.E. Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007, vol. 10, no. 4, pp. 433-442. doi: 10.1097/mco.0b013e3281a30594.
6. O'Donnell D.E., O'Donnell C.D., Webb K.A., Guenette J.A. Respiratory Consequences of Mild-to-Moderate Obesity: Impact on Exercise Performance in Health and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm. Med.*, 2012, 818925, doi: 10.1155/2012/818925.
7. Salome C.M., King G.G., Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J. Appl. Physiol.*, 2010, vol. 108, no. 1, pp. 206-211. doi: 10.1152/japplphysiol.00694.2009.
8. Sin D.D., Jones R.L., Man S.F. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch. Intern. Med.*, 2002, vol. 162, no. 13, pp. 1477-1481. doi: 10.1001/archinte.162.13.1477.
9. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Bruijnzeel P.L., Rutten E.P., Op't Roodt J., Wouters E.F., Franssen F.M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, vol. 187, pp. 728-735. doi: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
10. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.*, 2012, vol. 19, pp. e18-e24. doi: 10.1155/2012/732618.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ,
394036, г. Воронеж, Студенческая ул., д. 10.
Тел.: 8 (473) 263-81-30.

Овсянников Евгений Сергеевич
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры факультетской терапии.

Будневский Андрей Валерьевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой факультетской терапии.

Токмачев Роман Евгеньевич
кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры факультетской терапии.

Авдеев Сергей Николаевич
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой пульмонологии лечебного
факультета.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 708-35-76.

FOR CORRESPONDENCE:

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036
Phone: +7 (473) 263-81-30.

Evgeny S. Ovsyannikov
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Faculty Therapy Department.

Andrey V. Budnevskiy
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Faculty Therapy Department.

Roman E. Tokmachev
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Faculty Therapy Department.

Sergey N. Avdeev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Correspondent Member of RAS,
Head of Pulmonology Department of General Medicine Faculty.
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
Phone: +7 (495) 708-35-76.

Поступила 18.03.2019

Submitted as of 18.03.2019



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ИЗ ОЧАГОВ С РАЗЛИЧНЫМ СПЕКТРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ

М. Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, А. С. КУРОВА¹, Е. Б. ВАСИЛЬЕВА¹, Л. В. КЛОЧКОВА¹, Н. А. НИКИФОРЕНКО¹, А. В. МОСИНА²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3», Санкт-Петербург, РФ

Цель: дать характеристику туберкулеза у детей из очагов лекарственно-устойчивого туберкулеза в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы. В исследование включен 51 больной туберкулезом ребенок, имевший семейный контакт, в том числе с МЛУ-туберкулезом – 23 ребенка, с другими вариантами лекарственно-устойчивого туберкулеза – 7, с лекарственно-чувствительным туберкулезом – 21 ребенок.

Результаты. В Санкт-Петербурге в 2015-2017 гг. среди взрослых источников заражения заболевших туберкулезом детей преобладали лица с МЛУ-ТБ. Туберкулез у детей из очагов с МЛУ-ТБ протекал наиболее тяжело. Для их лечения использовался с хорошим эффектом IV режим химиотерапии с учетом выраженности процесса, возраста, сопутствующей патологии и переносимости препаратов, а также спектра лекарственной устойчивости источника заражения.

Ключевые слова: туберкулез у детей, очаг туберкулеза, лекарственная устойчивость МБТ, химиотерапия туберкулеза

Для цитирования: Лозовская М. Э., Курова А. С., Васильева Е. Б., Клочкова Л. В., Никифоренко Н. А., Мосина А. В. Особенности клинического течения и химиотерапии туберкулеза у детей из очагов с различным спектром лекарственной чувствительности микобактерий // Туберкулэз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27>

SPECIFIC FEATURES OF THE CLINICAL COURSE AND CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN EXPOSED TO TUBERCULOSIS WITH DIFFERENT DRUG RESISTANCE PATTERNS

M. E. LOZOVSKAYA¹, A. S. KUROVA¹, E. B. VASILIEVA¹, L. V. KLOCHKOVA¹, N. A. NIKIFORENKO¹, A. V. MOSINA²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²Children Infectious Hospital no. 3, St. Petersburg, Russia

The objective: to characterize tuberculosis in children exposed to drug-resistant tuberculosis in St. Petersburg.

Subjects and methods. 51 children exposed to tuberculosis in their families were enrolled into the study; of them, 23 children were exposed to MDR TB; 7 children were exposed to other drug resistant patterns of the disease; 21 children were exposed to drug susceptible tuberculosis.

Results. In St. Petersburg in 2015-2017, MDR TB cases prevailed among adult index cases to whom children were exposed. The course of tuberculosis was the most severe in children exposed to MDR TB. Such children were treated with regimen IV with high efficacy achieved, taking into account the severity of the disease, age, concurrent disorders, and tolerability of the drugs, as well as drug resistance of the index case.

Key words: tuberculosis in children, nidus of tuberculosis, drug resistance, tuberculosis chemotherapy

For citations: Lozovskaya M.E., Kurova A.S., Vasilieva E.B., Klochko L.V., Nikiforenko N.A., Mosina A.V. Specific features of the clinical course and chemotherapy of tuberculosis in children exposed to tuberculosis with different drug resistance patterns. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 22-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-22-27>

Решающим фактором, определяющим возникновение туберкулеза у детей, является их совместное проживание с бактерионыдителем в очаге туберкулезной инфекции (ОТИ) [4, 5, 6, 8, 11]. У детей в возрасте 0-14 лет прямые данные о наличии туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя, как правило, отсутствуют, поскольку доля туберкулеза с бактерионыдением у них стабильно мала (5-6%) [1]. В очагах туберкулеза ребенок приобретает заболевание, вызванное микобактериями туберкулеза (МБТ), полученными от источника заражения, с известным спектром ЛУ, что служит ориентиром при назначении химиотерапии (ХТ) детям [1, 2, 7, 8]. В настоящее время тактика лечения и профилактики туберкулеза у детей в ОТИ с ЛУ МБТ четко не определена [1-3].

Цель исследования: дать характеристику туберкулеза у детей из очагов ЛУ-туберкулеза в Санкт-Петербурге, проанализировать у них эффективность ХТ и переносимость препаратов.

Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование проведено на базе фтизиатрического отделения ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» (ДИБ № 3) Санкт-Петербурга. За 2015-2017 гг. изучены результаты обследования и лечения 51 больного туберкулезом ребенка из семейного контакта со взрослыми больными, выделяющими МБТ с установленным спектром ЛУ. Возраст детей – от 0 до 13 лет (средний – 4,3 года), из них от 0 до 3 лет – 22 (43,1%);

3-6 лет – 14 (27,5%); 7–13 лет – 15 (29,4%). У каждого ребенка в истории болезни фиксировались данные о ЛУ источника заражения МБТ (как правило, ближайших родственников), полученные из противотуберкулезного диспансера по месту наблюдения (взрослая сеть). Исходя из ЛУ МБТ предполагаемого источника заражения, дети разделены на три группы: МЛУ-ТБ – 23 (45,1%) ребенка из контакта с больным МЛУ-туберкулезом; ЛУ-ТБ – 7 (13,7%) детей из контакта с больными ЛУ-туберкулезом (не МЛУ-ТБ); ЛЧ-ТБ – 21 (41,2%) ребенок из контакта с больным ЛЧ-туберкулезом.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v. 6.1. При сравнении частотных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ОТИ дети (51) в большинстве случаев контактировали с больными, явившимися их ближайшими родственниками: с матерью – 23 (45,1%), с отцом – 16 (31,4%). Но только в группе МЛУ-ТБ встречались двойные – 1 (4,3%) и тройные – 2 (8,6%) семейные контакты, «очаги смерти» – 7 (30,4%) и квартирные (в коммунальных квартирах) контакты с больным туберкулезом – 3 (13%), чего не наблюдалось в группах детей ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ. ОТИ, отягощенные ВИЧ-инфекцией, имели место в группе МЛУ-ТБ у 6/23 (26%), в группе ЛУ-ТБ – у 3/7 (42,8%), все семьи с социальной дезадаптацией (наркомания родителей, пребывание в местах лишения свободы). Статистически значимо реже отягощение ВИЧ-инфекцией ОТИ было у детей группы ЛЧ-ТБ – 4/21 (19,0%; $p < 0,05$ по сравнению с группами МЛУ-ТБ и ЛУ-ТБ). Заболевание туберкулезом и ВИЧ-инфекцией зафиксировано только у 1 ребенка из МЛУ-ТБ группы. Вакцинация БЦЖ отсутствовала: у 4/23 (17,4%)

детей группы МЛУ-ТБ, 2/7 (28,6%) – группы ЛУ-ТБ, 4/21 (19%) – группы ЛЧ-ТБ, что обусловлено перинатальным контактом по ВИЧ. Возрастная структура в группах детей отличалась преобладанием детей раннего возраста в группах ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ – 57,1 и 71,4% соответственно, в группе МЛУ-ТБ их было 21,7%.

До выявления заболевания из 51 ребенка превентивное лечение получили лишь 15 (29,4%), остальные 36 (70,6%) детей его не получили: в том числе 34 (66,7%) – в связи с выявлением туберкулеза уже при первичном обследовании, 2 (3,9%) – в связи с отказом родителей от профилактического лечения. Профилактическое лечение в группе МЛУ-ТБ получили 4/23 (17,4%) ребенка, что статистически значимо реже, чем в группе ЛЧ-ТБ (8/21 – 34,8%; $p < 0,05$), в группе ЛУ-ТБ – 3/7 ребенка. Из 15 детей, пролеченных профилактически, нулевой Б режим (0Б) – 2 противотуберкулезных препарата (ПТП; изониазид + пиразинамид) в течение 6 мес. использован у 3 (20%) детей, нулевой А режим (0А) 2 ПТП (изониазид + пиразинамид) 3 мес. – у 7 (46,7%), 1 ПТП – у 5 (33,3%) детей. Резервные препараты для превентивного лечения не использовались, в том числе у детей группы МЛУ-ТБ.

Анализ клинического течения туберкулеза в трех группах детей показал, что в группе МЛУ-ТБ у детей несколько реже встречался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) – 56,5% и чаще первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 26,1% по сравнению с группой ЛЧ-ТБ: ВГЛУ – 71,4%, ПТК – 19,0% ($p > 0,05$) (табл.). Клинически неблагоприятное течение туберкулеза ВГЛУ и ПТК (осложненные и распространенные варианты) наблюдались с большей частотой у детей группы МЛУ-ТБ: 14/23 (60,9%) детей; в группе ЛУ-ТБ у 5/7; в группе ЛЧ-ТБ у 8 (38,1%). Среди осложнений преобладали единичные очаги отсевов в легочную ткань. Только в группе детей МЛУ-ТБ встречались осложнения в виде плеври-

Таблица. Клинические варианты течения туберкулеза у детей из исследованных групп

Table. Clinical variants of the course of tuberculosis in children from the studied groups

Параметры	Контакт с МЛУ-ТБ (n = 23)	Контакт с ЛУ-ТБ (n = 7)	Контакт с ЛЧ-ТБ (n = 21)	Различия между группами МЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ
	Число больных, абр. (%)	Число больных, абр. (%)	Число больных, абр. (%)	
Туберкулез ВГЛУ	13 (56,5)	5	15 (71,4)	$p > 0,05$
ПТК	6 (26,1)	1	4 (19,0)	$p > 0,05$
Туберкулезная интоксикация	4 (17,4)	1	2 (9,6)	$p > 0,05$
Осложненные и распространенные варианты	14 (60,9)	5	8 (38,1)	$p < 0,05$
Плеврит	2 (8,7)	0	0	$p < 0,05$
Туберкулез бронха	1 (4,3)	2	1(4,8)	$p > 0,05$
Бронхологическое поражение	3 (13,0)	0	1 (4,8)	$p < 0,05$
Распад в легком	2 (8,7)	0	0	$p < 0,05$
МБТ (+)	2 (8,7)	0	0	$p < 0,05$

тов (2), распада легочной ткани (2). Бронхолегочное поражение зарегистрировано у 1 (4,8%) ребенка группы ЛЧ-ТБ и 3 (13,0%) детей группы МЛУ-ТБ. Собственное бактериовыделение зарегистрировано только у 2 детей группы МЛУ-ТБ, оно подтвердило наличие МЛУ МБТ, спектр устойчивости совпадал с данными у предполагаемого источника заражения. Таким образом, частота бактериовыделения во всей изучаемой когорте (51 ребенок) составила 3,9%, и оба случая с МЛУ МБТ из группы МЛУ-ТБ.

Источники заражения детей из группы МЛУ-ТБ (рис. 1), помимо устойчивости МБТ к изониазиду (H) и рифампицину (R) – 100%, часто имели устойчивость к стрептомицину (S), этамбутолу (E), канамицину (Km), пиразинамиду (Z), офлоксацину (Of), а в единичных случаях – к этионамиду (Eto), ПАСК (PAS), амикацину (Am), циклосерину (Cs), протионамиду (Pto), рифабутину (Rb), капреомицину (Cm), 4/23 (17,4%) детей этой группы контактировали с больным туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). У источников заражения детей группы ЛУ-ТБ установлена устойчивость МБТ к изониазиду – у 4/7 (57,1%), к этамбутолу – у 2/7 (28,6%), стрептомицину – у 2/7 (28,6%) изолированно или в комбинациях (рис. 2).

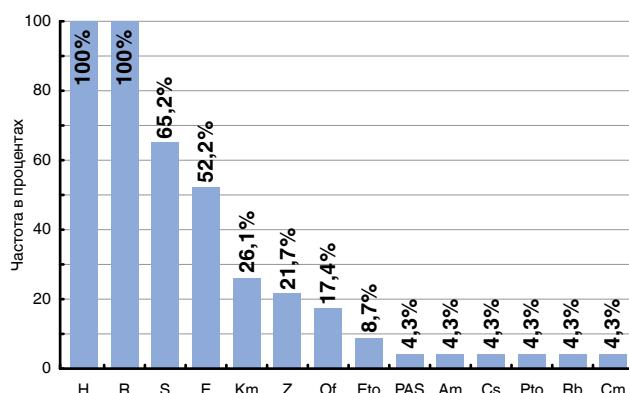


Рис. 1. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в очагах с МЛУ МБТ

Fig. 1. Drug resistance patterns in nidi of MDR TB

Назначение режимов ХТ детям проводилось на основе нормативных документов, принятых в Российской Федерации [7, 8]. Детям группы МЛУ-ТБ назначался индивидуализированный (на базе IV режима) режим ХТ в 19 (82,6%) случаях, с числом и выбором препаратов в зависимости от тяжести и распространенности процесса, возраста, сопутствующих заболеваний, индивидуального спектра чувствительности МБТ источника заражения и переносимости препаратов. Так, по IV режиму получали схему PAS + Cs + Am + Pto 12/23 (63,2%) детей, PAS + Cs + Am + Pto + Z – 3/23 (15,8%); Cs + Z + Am + Lfx + Cap – 2 (10,5%), PAS + Pto + Z – 2/23 (10,6%) ребенка. Из детей группы ЛУ-ТБ 4/7 (57,1%) ре-

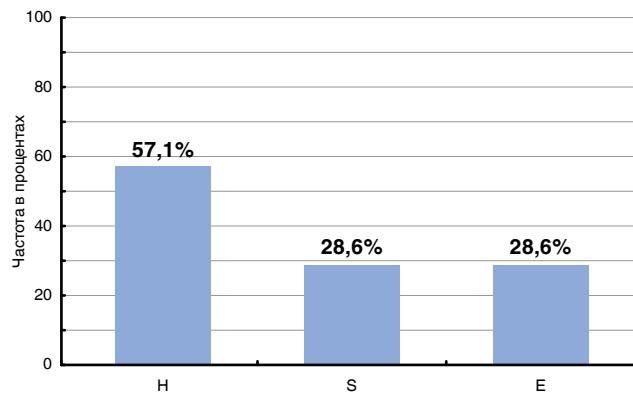


Рис. 2. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам в очагах с ЛУ МБТ

Fig. 2. Drug resistance in nidi of DR TB

бенка получали индивидуализированный (на базе II режима) режим ХТ в связи с устойчивостью МБТ к изониазиду, 2/7 (28,6%) – III режим, 1/7 (14,3%) – I режим ХТ. У детей группы ЛЧ-ТБ использовали I стандартный режим ХТ у 9/21 (42,9%) пациентов, III режим – у 12/21 (57,1%). Среди 12 детей, получавших III режим ХТ, 5 детям с малыми формами туберкулеза назначали индивидуализированный режим из 3 ПТП, 7 детей получили стандартный III режим из 4 ПТП (рис. 3). Индивидуализация режимов была связана с сопутствующей патологией, плохой переносимостью препаратов, возрастным фактором: фторхинолоны применяли только по жизненным показаниям (обширный процесс, прогрессирование). Сопутствующая патология, повлиявшая на назначение ПТП, представлена следующими заболеваниями и состояниями: врожденная миопатия, врожденный гипотиреоз, дискинезии желчевыводящих путей, хронические вирусные гепатиты С, гидронефроз,

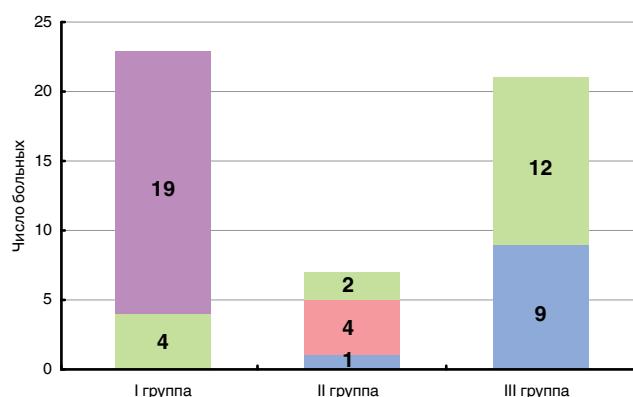


Рис. 3. Режимы химиотерапии у детей в трех группах в зависимости от резистограммы МБТ источника (абсолютное число больных)

Fig. 3. Chemotherapy regimens in children in three groups depending on the drug resistance pattern of the index case (the absolute number of patients)

атопический дерматит, гипоксически-ишемическое поражение нервной системы, врожденные пороки сердца, резидуальная энцефалопатия.

Среди 51 ребенка нежелательные реакции на ПТП были: гиперферментемия – у 9 (17,6%) детей, повышение уровня билирубина – у 3 (5,8%), артрагии – у 2 (3,9%), гиперурикемия – у 7 (13,7%), аллергические реакции – у 3 (5,9%), рвота – у 5 (9,8%), нейротоксические реакции – у 3 (5,9%), изменения глазного дна – у 1 (2%).

За время лечения у 50 (98%) детей лечение было эффективным: отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение проявлений интоксикационного синдрома, увеличение массы тела и роста и рассасывание и/или стабилизация процесса рентгенологически. У 1 (2%) девочки из группы МЛУ-ТБ наступил летальный исход, обусловленный тяжелым течением сопутствующей врожденной ВИЧ-инфекции.

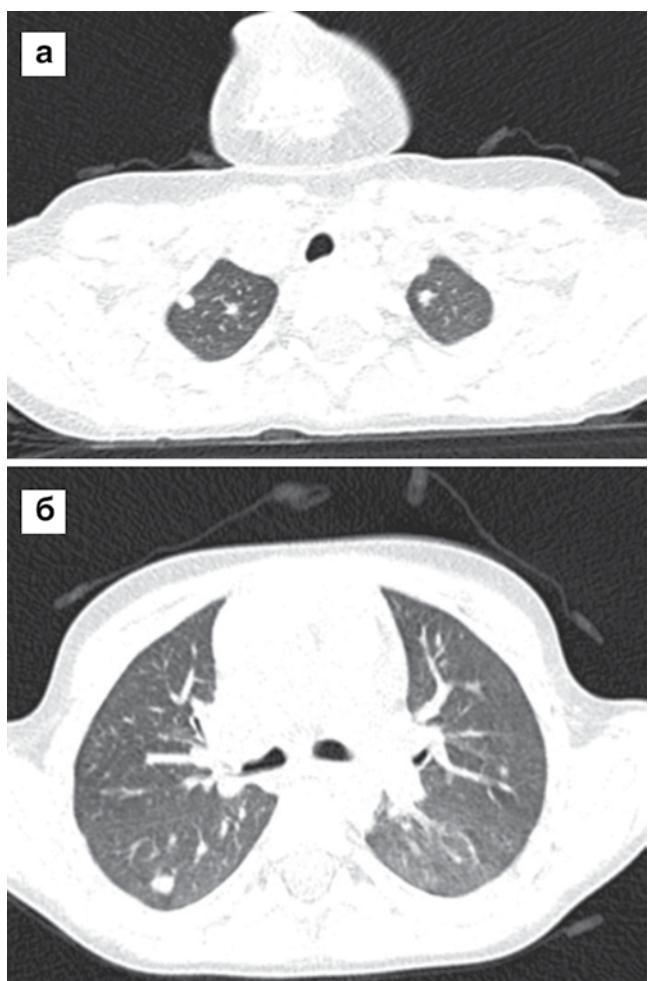
Клинический пример

Девочка Н. (2 года 10 месяцев) без вакцинации БЦЖ (перинатальный контакт по ВИЧ), из семейного контакта с отцом, больным туберкулезом. Диагноз отца «инфилтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ(+), ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и С». У отца выделены МБТ с устойчивостью к Н, С, Е, Р, Км и чувствительностью к PAS, Of, Cm, Cs, Eto, Rb. Ребенок обследован по контакту, направлен в туберкулезное отделение ДИБ № 3. При поступлении 1.06.2017 г. состояние ребенка средней степени тяжести, отмечались вялость и заторможенность, кожа бледная, субфебрильная температура. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ – 8 мм и пробу с диаскинтистом – 10 мм. Предыдущие кожные иммунологические тесты были отрицательными.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) от 01.07.2017 г.: в $C_{1,4,5,6}$ правого легкого и C_{1-2} левого легкого многочисленные очаги размерами до крупных, в структуре которых отмечаются участки обызвествления. Визуализируются увеличенные бронхопульмональные и аортопульмональные лимфатические узлы до 13 мм (рис. 4). Исследования мокроты, промывных вод желудка на МБТ (микроскопия, полимеразная цепная реакция, посевы на жидкие и плотные среды) многократно отрицательные.

Диагноз «туберкулез внутригрудных лимфоузлов трахеобронхиальной, бронхопульмональной групп справа в фазе инфильтрации, осложненный очагами отсева в верхние доли обоих легких, МБТ(-)».

С 19.07.2017 г. девочке был назначен индивидуализированный режим ХТ, с учетом ЛУ МБТ источника заражения, возраста ребенка (фторхинолоны не назначались). Интенсивная фаза Cs + Z + PAS + Pto + Rb в течение 8 мес. 240 доз. С апреля 2018 г. – фаза продолжения Cs + Z + PAS + Pto. Клинически у ребенка уменьшились симптомы интоксикации, температура тела нормализовалась, отмечалось активное физическое развитие: увели-



**Рис. 4. (а,б) МСКТ девочки Н., 2 года 10 месяцев, от 01.07.2017 г. (до начала лечения).
Крупные очаги в обоих легких**

Fig. 4. (a, b) MSCT of girl N., 2 years 10 months old, as of 01.07.2017 (before treatment). Large foci are visualized in both lungs

чение массы тела на 2 кг. Переносимость препаратов удовлетворительная, нежелательных реакций на ПТП не было. Фаза продолжения составила 7 мес. 210 доз.

МСКТ от 06.10.2018 г.: отмечается уменьшение размеров очагов и лимфатических узлов. Нарастание участков кальцинации (рис. 5). Лечение признано эффективным, хотя имелась осложненная форма первичного туберкулеза у ребенка раннего возраста, не привитого БЦЖ. ХТ проводилась по индивидуализированному режиму, без применения фторхинолонов, с учетом резистограммы МБТ источника заражения. Переносимость препаратов была удовлетворительной.

Заключение

В Санкт-Петербурге в 2015-2017 гг. у детей, заболевших туберкулезом в ОТИ, преобладал контакт с больными туберкулезом – 45,1%, реже с ЛУ-туберкулезом (13,7%) и ЛЧ-туберкулезом

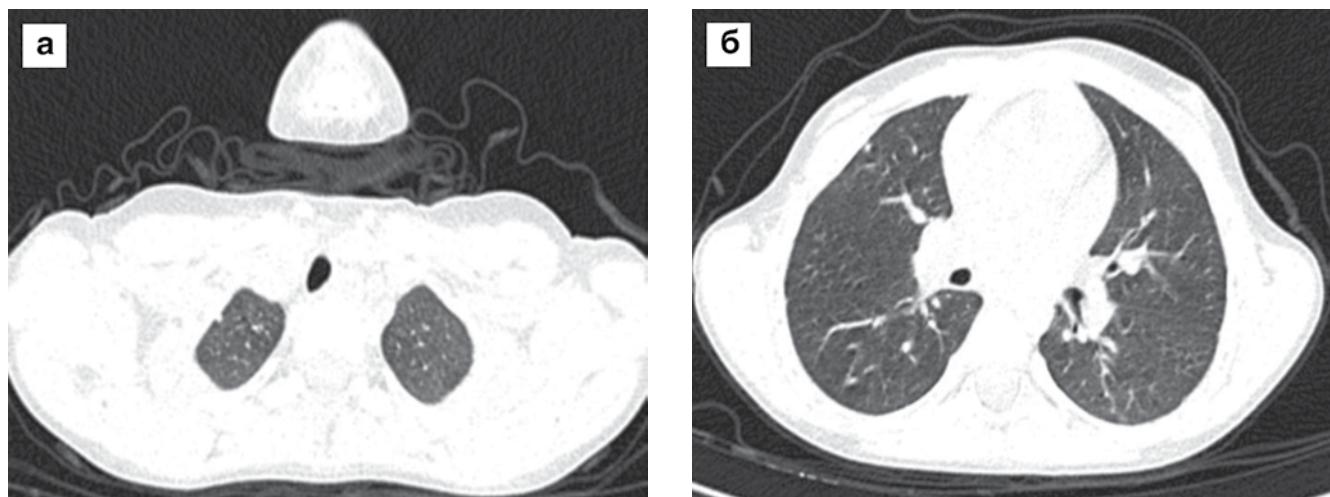


Рис. 5. (а, б) МСКТ девочки Н. от 06.10.2018 г. (15 мес. лечения). Уменьшение в размерах и рассасывание очагов
Fig. 5. (a, b) MSCT of girl N., as of 06.10.2018 (15 months of treatment). The foci are reduced and being resolved

(41,2%). У детей, заболевших в очагах МЛУ-туберкулеза, отмечалось более тяжелое течение процесса, нередко на фоне отсутствия вакцинации БЦЖ, перинатального и бытового контакта по ВИЧ, плохих социально-бытовых условий. Детям,

заболевшим в ОТИ, проводился индивидуализированный режим ХТ с учетом резистограммы МБТ источника заражения, выраженности процесса, возраста, сопутствующей патологии и переносимости ПТП.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Клевно Н. И., Кавтарашвили С. М., Казаков А. В., Пахлавонова А. Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-16.
- Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонализированные подходы к выбору режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из эпидемических очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-29.
- Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: Клинические рекомендации. Утверждены общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров», 2016. – 44 с.
- Мадасова В. Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей (причины возникновения, особенности клинических проявлений и течения): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
- Мордык А. В., Пузырева Л. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции // Туб. и болезни легких. – 2014. – Т. 92, № 1. – С. 24-29.
- Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю., Хохлова Ю. Ю., Бородина Н. Н. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 24-29.
- Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». – М., 2014. – 42 с.
- Туберкулез органов дыхания у детей. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – М.: Реал Тайм, 2017. – 56 с.

REFERENCES

- Aksenova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M., Kazakov A.V., Pakhlavonova A.D. The nidus of tuberculous infection as a risk factor of multiple drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 1, pp. 11-16. (In Russ.)
- Gubkina M.F., Khokhlova Yu.Yu., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. Personalized approaches to the choice of chemotherapy regimens for respiratory tuberculosis in children exposed to multiple drug resistant tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-29. (In Russ.)
- Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Latent tuberculous infection (LTI) in children. Clinical recommendations]. Approved by the All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, 2016, 44 p.
- Madasova V.G. *Lekarstvenno-ustoychiviy tuberkulez u detey (prichiny vozniknoveniya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i techeniya): Diss. kand. med. nauk.* [Drug resistant tuberculosis in children (causes of development, specific clinical manifestations and course. Cand. Diss.]. Moscow, 2010.
- Mordyk A.V., Puzyreva L.V. Main factors defining the tuberculosis incidence in those exposed to tuberculous infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 92, no. 1, pp. 24-29. (In Russ.)
- Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu., Borodina N.N. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 9, pp. 24-29. (In Russ.)
- Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment. Moscow, 2014, 42 p. (In Russ.)
- Tuberkulez organov dykhaniya u detey. Klinicheskie rekomendatsii.* [Respiratory tuberculosis in children. Clinical recommendations]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, Moscow, Real Time Publ., 2017, 56 p.

9. Яровая Ю. А., Лозовская М. Э., Клочкова Л. В., Васильева Е. Б. Анализ проведения превентивного лечения детям из очагов туберкулезной инфекции // Конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». Санкт-Петербург 29-30 мая 2017 – Педиатр, т. 8 спецвыпуск. С. 78-80.
9. Yarovaya Yu.A., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilieva E.B. Analysis of preventive treatment in children exposed to tuberculosis infection. Kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorovye deti – budushee strany», Sankt-Peterburg 29-30 maya 2017 – Pediatr, t. 8 spetsvypusk. [Congress with International Participation "Healthy children – Future of the Country", St. Petersburg, May 29-30, 2017. Pediatr, vol. 8, special issue]. pp. 78-80. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Тел.: 8 (812) 321-33-36.

Лозовская Марина Эдуардовна
заведующая кафедрой фтизиатрии.
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

Курова Алена Сергеевна
ординатор кафедры фтизиатрии.
E-mail: alenka2009ivanovka@yandex.ru

Васильева Елена Борисовна
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: helenchern27@mail.ru

Клочкова Людмила Владимировна
доцент кафедры фтизиатрии.
E-mail: lklochkova@yahoo.com

Никифоренко Наталья Александровна
аспирант кафедры фтизиатрии.
E-mail: nia_nin@list.ru

Мосина Анна Владиславовна
СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3»,
врач-фтизиатр отделения № 4.
199026, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., 77/17.
E-mail: mos-anja@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St., S
t. Petersburg, 194100.
Phone: +7 (812) 321-33-36.

Marina E. Lozovskaya
Head of Phthisiology Department.
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Alena S. Kurova
Resident of Phthisiology Department.
Email: alenka2009ivanovka@yandex.ru

Elena B. Vasilieva
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: helenchern27@mail.ru

Lyudmila V. Klochkova
Associate Professor of Phthisiology Department.
Email: lklochkova@yahoo.com

Natalya A. Nikiforenko
Post Graduate Student of Phthisiology Department.
Email: nia_nin@list.ru

Anna V. Mosina
Children Infectious Hospital no. 3,
TB Doctor of Department no. 4.
77/17, V. O. Bolshoy Ave., St. Petersburg, 199026
Email: mos-anja@mail.ru

Поступила 25.09.2018

Submitted as of 25.09.2018



РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

Г. Ф. РУСАНОВСКАЯ^{1,2}, С. В. МИНАЕВА^{1,2}, Н. Н. СИДОРОВА^{1,2}, В. А. БАЛАГАНИН¹, С. А. АПОЯН¹

¹ТБУЗ НО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Нижний Новгород, РФ

²ТБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ

Цель исследования: анализ результатов химиопрофилактики (ХП) туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области.

Материалы и методы: за 2015-2017 гг. ХП туберкулеза была назначена 1 374 лицам, живущим с ВИЧ (ЛЖВ), состоящим на диспансерном наблюдении. Перед назначением ХП пациентам провели комплексное обследование для исключения активного туберкулеза, включая флюорографию органов грудной клетки на цифровом аппарате. Для иммунодиагностики латентной туберкулезной инфекции применяли внутркожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении. Показатель иммунного статуса оценивали по уровню CD4⁺-лимфоцитов. Эффективность антиретровирусной терапии (АРВТ) оценивали по концентрации РНК ВИЧ в крови, при достижении полной вирусной супрессии (менее 58 копий РНК ВИЧ в мкл) АРВТ была признана эффективной. Применяли схему ХП с назначением изониазида в дозировке 5 мг на кг массы тела пациента в сочетании с витамином В₆ (пиридоксина гидрохлорид) в дозе 15-25 мг/сут (таблетированная форма) в течение 6 мес.

Результаты. Эффективность ХП оценивали по отсутствию случаев развития активного туберкулеза у лиц, начавших ХП, в течение двух последующих лет после приема последней дозы (в том числе и у не завершивших ХП). Были организационные проблемы в проведении ХП туберкулеза у ЛЖВ: низкая приверженность к лечению, трудности контроля за приемом лекарственных средств и мониторинга нежелательных явлений. Закончил весь 6-месячный курс только 601/1 374 – 43,7% человек. Заболевание туберкулезом развилось у 10 (0,7 ± 2,7%) из 1 374 ЛЖВ, начавших ХП, из них у 9/10 к этому моменту уровень CD4⁺-лимфоцитов был менее 350 кл/мкл, отказались или прервали АРВТ 8/10 пациентов. Среди ЛЖВ, закончивших 6-месячный курс превентивного лечения, заболел 1 601 (0,17%), а среди прервавших – 9/773 (1,16%) ($\chi^2 = 4,66; p < 0,05$), что составляет 170 и 1 160 на 100 тыс. континента соответственно. Представленные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности проведения ХП туберкулеза ЛЖВ.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция туберкулез/ВИЧ-инфекция, химиопрофилактика

Для цитирования: Рusanovskaya G. F., Minaeva S. V., Sidorova N. N., Balaganin V. A., Apoyan S. A. Результаты химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией на территории Нижегородской области // Туберкулэз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-28-32>

RESULTS OF PREVENTIVE TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN HIV INFECTED PATIENTS IN NIZHNY NOVGOROD REGION

G. F. RUSANOVSKAYA^{1,2}, S. V. MINAEVA^{1,2}, N. N. SIDOROVA^{1,2}, V. A. BALAGANIN¹, S. A. APOYAN¹

¹Nizhny Novgorod Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control, Nizhny Novgorod, Russia

²Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

The objective: to analyze the results of preventive treatment (PT) of tuberculosis in HIV infected patients in Nizhny Novgorod Region.

Subjects and methods: in 2015-2017, preventive treatment of tuberculosis was prescribed to 1,374 people living with HIV (PLHIV), registered in TB dispensaries. Before the prescription of preventive treatment, patients underwent a comprehensive examination to exclude active tuberculosis, including digital chest X-ray. For immunodiagnosis of latent tuberculosis infection, an intradermal Mantoux test with 2 TU of purified tuberculin in standard dilution was used. The immune status was assessed based on CD4⁺ count. The effectiveness of antiretroviral therapy (ARVT) was assessed by the concentration of HIV RNA in the blood; when achieving complete viral suppression (less than 58 copies of HIV RNA in μl), ARVT was found to be effective. Preventive treatment included isoniazid at a dose of 5 mg per kg of patient body weight in combination with vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride) at the dose of 15-25 mg/day (tablet) for 6 months.

Results. The efficacy of preventive treatment was assessed by 2-year survival free of active tuberculosis in those who started preventive treatment (including those who did not complete it). There were organizational problems while administering preventive treatment of tuberculosis people living with HIV: low adherence to treatment, difficulties in monitoring drug in-take and adverse events monitoring. Only 601/1,374 – 43.7% of people completed the entire 6-month course. Tuberculosis developed in 10 (0.7 ± 2.7%) of 1,374 PLHIV who started preventive treatment, of which 9/10 at that time had CD4⁺ count below 350 cells/ μl , and 8/10 patients refused or interrupted ART. Among PLHIV who completed the 6-month course of preventive treatment, 1 of 601 (0.17%) developed tuberculosis, while among those who interrupted – 9/773 (1.16%) ($\chi^2 = 4.66; p < 0.05$), which made 170 and 1,160 per 100,000 decreed population, respectively. The presented results allow concluding that preventive treatment of tuberculosis is advisable for PLHIV.

Key words: tuberculosis, HIV infection, TB/HIV co-infection, preventive chemotherapy

For citations: Rusanovskaya G.F., Minaeva S.V., Sidorova N.N., Balaganin V.A., Apoyan S.A. Results of preventive treatment of tuberculosis in HIV infected patients in Nizhny Novgorod Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 28-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-28-32>

Несмотря на снижение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу на территории Российской Федерации (РФ), ситуация по туберкулезу среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), остается напряженной и не дает возможности достичь целевых показателей по снижению смертности от туберкулеза [1, 2, 4, 6, 7].

Аналогичная ситуация наблюдается и в Нижегородской области (НЖО). В динамике за 2014–2017 гг. показатель заболеваемости сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ-и) увеличился в регионе в 1,5 раза (2014 г. – 4,7; 2017 г. – 8,5 на 100 тыс. человек; РФ 2014 г. – 7,3; 2017 г. – 8,4 на 100 тыс. человек; Приволжский федеральный округ (ПФО) 2014 г. – 8,0; 2017 г. – 9,1 на 100 тыс. человек) [1, 2, 4, 6, 7]. Наблюдается рост в 1,5 раза показателя распространенности ТБ/ВИЧ-и на территории области (2014 г. – 10,1; 2017 г. – 14,9 на 100 тыс. человек; РФ 2014 г. – 17,5; 2017 г. – 20,3 на 100 тыс. человек; ПФО 2014 г. – 18,2; 2017 г. – 23,7 на 100 тыс. человек) [1, 2, 4, 6, 7]. Также на территории НЖО отмечается рост показателя смертности пациентов с ТБ/ВИЧ-и (2014 г. – 2,4; 2017 г. – 4,6 на 100 тыс. человек; РФ 2014 г. – 4,6; 2017 г. – 4,2 на 100 тыс. человек) [1, 2, 4, 6, 7].

Среди профилактических мероприятий, направленных на диагностику туберкулеза у ЛЖВ, следует выделить организацию и проведение качественной диспансеризации и осмотров на туберкулез 2 раза в год, своевременное назначение антиретровирусной терапии (АРВТ), но ключевым компонентом профилактики туберкулеза является химиопрофилактика (ХП), которая снижает риск развития туберкулеза как в результате заражения микобактериями туберкулеза (МБТ) (первичного и повторного), так и реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) [3].

Цель исследования: анализ результатов ХП туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Нижегородской области.

Материалы и методы

За 2015–2017 гг. ХП туберкулеза была назначена 1 374 ЛЖВ, состоящим на диспансерном наблюдении в Нижегородском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (НОЦ СПИД). Анализ результатов исследования проводили ретроспективно методом сплошной выборки.

ХП туберкулеза у ЛЖВ в НОЦ СПИД была организована на основании Национальных рекомендаций по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией (клинический протокол) 2015 г.; СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»; Федеральных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2014 г., 2016 г.); Инструкции по химиопрофилактике ту-

беркулеза у взрослых больных ВИЧ-инфекцией (2016 г.).

Критерии включения в исследование: ЛЖВ в возрасте 18 лет и старше, отсутствие в жалобах при скрининге четырех клинических симптомов (кашель, лихорадка, потеря массы тела, потливость) и/или патологических изменений при флюорографическом обследовании органов грудной клетки давностью не более 6 мес., при уровне CD4⁺-лимфоцитов менее 350 кл/мкл вне зависимости от результата пробы Манту, а также независимо от количества CD4⁺-лимфоцитов у пациентов из группы риска по туберкулезу (ранее перенесенный туберкулез, в том числе спонтанно излеченный, вернувшись из места лишения свободы в течение трех последних лет), а также при положительной пробе Манту. **Критерии исключения:** ЛЖВ, при скрининге у которых были жалобы по четырем клиническим симптомам и/или патологические изменения на флюорографии, подозрительные на туберкулез (этой группе пациентов проводили углубленное обследование для исключения активного туберкулеза либо другого заболевания). На основании наличия вышеперечисленных критериев из исследования исключено 374 пациента.

Перед назначением ХП пациентам проводили комплексное обследование для уверенного исключения активного туберкулеза. Всем пациентам выполнено флюорографическое обследование органов грудной клетки на цифровом аппарате. Показатель иммунного статуса оценивали по уровню CD4⁺-лимфоцитов.

Эффективность АРВТ оценивали по концентрации РНК ВИЧ в крови (копий в мкл). При достижении полной вирусной супрессии (неопределенный уровень вирусной нагрузки – менее 58 копий РНК ВИЧ в мкл) АРВТ была признана эффективной (вирусологическая эффективность АРВТ).

Для иммунодиагностики ЛТИ у ЛЖВ, включенных в исследование, применяли внутрикожную туберкулиновую пробу Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении [5].

Применили схему ХП с назначением изониазида в дозировке 5 мг на кг массы тела пациента в сочетании с витамином В₆ (пиридоксина гидрохлорид) в дозе 15–25 мг/сут (таблетированная форма выпуска) в течение 6 мес.

Эффективность ХП оценивали по отсутствию случаев развития активного туберкулеза у лиц, начавших ХП, в течение двух последующих лет после приема последней дозы (в том числе и у не завершивших ХП).

Электронная база данных исследования создана с помощью СУБД Microsoft Office Excel 2007. Статистическую обработку полученных в исследовании данных осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ SPSS 17.0. Математический анализ проводили путем расчета средних значений (M) в виде M ± m, где m – ошиб-

ка средней величины. В случаях сравнения групп по наличию отдельных признаков использовался критерий Пирсона (хи-квадрат χ^2).

Результаты исследования

Среди наблюдаемых пациентов мужчин – 831/1 374 (60,5 ± 1,1%), женщин – 543/1 374 (39,5 ± 1,9%). Возраст пациентов варьировал от 18 до 62 лет, с преобладанием лиц трудоспособного возраста 1 351/1 374 (98,3 ± 2,6%), что определяет социальную значимость проблемы.

При сборе анамнеза жизни и заболевания установлено, что на момент назначения ХП в НОЦ СПИД ВИЧ-инфекция была впервые установлена у 362/1 374 (26,3 ± 4,6%) человек, 1 012/1 374 (73,7 ± 1,3%) человек уже состояли на диспансерном учете по ВИЧ-инфекциии. 1 095/1 374 (79,7 ± 1,4%) человек имели 3-ю (субклиническую) стадию ВИЧ-инфекции, 279/1 374 (20,3 ± 1,1%) человек – 4А стадию заболевания. АРВТ получали 373/1 374 (27,1 ± 4,7%) человека, 1 001/1 374 (72,9 ± 1,2%) больной прервал или отказался от приема АРВТ.

Уровень CD4⁺ у пациентов, включенных в обследование, варьировал от 17 до 656 кл/мкл. Наиболее многочисленной была группа пациентов с уровнем CD4⁺ менее 350 кл/мкл – 838/1 374 (61 ± 0,9%) человек.

Данные по пробе Манту представлены в табл. 1. Не явился на чтение результата пробы Манту 171/1374 (12,4 ± 4,5%) пациент, отказались от проведения пробы Манту – 577/1 374 (42,0 ± 4,1%) человек. У 391/626 (62,5 ± 1,6%) пациента получен отрицательный результат пробы Манту. Всем 7/626 (1,1%) пациентам с гиперergicической реакцией на пробу Манту проведено углубленное обследование, у всех диагноз туберкулеза не установлен, им была проведена ХП. Из представленных данных следует, что пробы Манту для диагностики туберкулеза у ЛЖВ малоинформативна.

Таблица 1. Результаты пробы Манту у ЛЖВ (n = 626)

Table 1. Results of Mantoux test in PLHIV (n=626)

Реакция на пробу Манту	Группы пациентов (n = 626)	
	абс.	%
Отрицательная, отсутствует	391	62,5 ± 1,6
Положительная (папула диаметром 5-20 мм)	228	36,4 ± 2,1
Гиперergicическая (папула 21 мм и более)	7	1,1 ± 1,8
Всего	626	100

Исходы ХП представлены в табл. 2. Отмечалась удовлетворительная переносимость изониазида, отмена препарата потребовалась только у 24/1 374 (1,8 ± 4,6%) человек. Среди нежелательных явлений наблюдались аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), повышение уровня

Таблица 2. Исходы химиопрофилактики туберкулеза у ЛЖВ (n = 1 374)

Table 2. Outcomes of preventive treatment of tuberculosis in PLHIV (n=1,374)

Результаты ХП ТБ	Группы пациентов (n = 1 374)	
	абс.	%
Отмена ХП (неудовлетворительная переносимость изониазида)	24	1,8 ± 4,6
Закончили ХП ТБ	601	43,7 ± 4,0
Прервали ХП ТБ	749	54,5 ± 1,2
Всего	1 374	100

печеночных трансамина (выше 40 Ед/л), со стороны центральной нервной системы – головная боль, головокружения. Закончили полноценный 6-месячный курс ХП менее половины пациентов – 601/1 374 (43,7 ± 4,0%) человек, более половины (749/1 374 – 54,5 ± 1,2%) прервали ХТ в течение 3 мес. от ее начала, что свидетельствует о низкой приверженности к лечению. Медицинским работникам трудно контролировать ХП: препарат выдается на руки пациенту сроком на один месяц; не проводится лабораторный контроль (определение гидроизониазидиновой кислоты в общем клиническом анализе мочи). Пациенты принимают достаточно большое количество лекарственных средств (изониазид, АРВТ, терапию сопутствующих заболеваний, профилактику других вторичных заболеваний), что приводит к большому количеству отрывов больных от ХП туберкулеза.

Из когорты пациентов, которым была назначена ХП туберкулеза за период 2015-2017 гг., заболели туберкулезом в течение двух последующих лет 10/1 374 (0,7 ± 2,7%) человек, мужчин – 7, женщин – 3 (что составляет 727,8 на 100 тыс. контингента). Средний возраст мужчин составил 36,1 ± 4,2 года, женщин – 29,3 ± 3,3 года.

Далее представлены характеристики ВИЧ-инфекции у заболевших туберкулезом.

Впервые установлен диагноз ВИЧ-инфекции у 3, уже состояли на диспансерном учете – 7. Путем заражения ВИЧ было употребление наркотических, психотропных веществ у 6, половой – у 3, не установлен – у 1. Стадия ВИЧ-инфекции: 3 (субклиническая) – у 7, 4А – у 3. На фоне приема АРВТ была достигнута вирусологическая эффективность у 2, не достигнута – у 3. Отказались от АРВТ 5 пациентов.

Туберкулезный процесс у половины пациентов (5/10) выявлен при обращении с жалобами в НОЦ СПИД или другие медицинские организации. Среди клинических форм доминировала диссеминированная (4/10), не было распада легочной ткани у 9/10, бактериовыделение установлено у всех. У 5 пациентов была сохранена лекарственная чувствительность возбудителя туберкулеза, у остальных 5 диагностирована устойчивость МБТ к изониазиду, из них у 4 – множественная лекарственная устойчивость МБТ.

При сопоставлении у пациентов уровня CD4⁺-лимфоцитов на дату назначения ХП и на дату регистрации туберкулеза наблюдалось угнетение иммунного статуса со снижением количества CD4⁺ менее 350 кл/мкл у 8 из 10 пациентов (табл. 3). Это обусловлено низкой приверженностью больных к АРВТ.

Таблица 3. Уровень CD4⁺-лимфоцитов у ЛЖВ при назначении химиопрофилактики туберкулеза и регистрации туберкулеза (n = 10)

Table 3. The CD4⁺ count in PLHIV when prescribing preventive treatment of tuberculosis and notification of the active disease (n = 10)

Количество CD4 ⁺ -лимфоцитов (кл./мл)	ЛЖВ, заболевшие туберкулезом (n = 10)	
	на дату назначения ХП	на дату регистрации ТБ
		абс.
Менее 100	1	2
100-349	5	6
350-500	3	1
Более 500	1	1
Всего	10	10

Из 10 пациентов, у которых развился туберкулез, 9 прервали ХП туберкулеза в разный период от ее начала (от 7 дней до 3 мес.). Только у 1 пациента, закончившего полный 6-месячный курс ХП, при проведении очередного флюорографического обследования был выявлен очаговый туберкулез с лекарственной устойчивостью МБТ. Таким об-

разом, в течение двух лет после приема последней дозы изониазида заболело 9 (1,16%) пациентов среди 773 прервавших ХП и только 1 (0,17%) из 601 пациента, получившего ХП в полном объеме ($\chi^2 = 4,66; p < 0,05$).

Один пациент умер от ВИЧ-инфекции (стадия 4B) с проявлениями туберкулезной инфекции легочной и внелегочной локализаций через 1,5 года от даты регистрации туберкулеза и получивший во время ХП всего 7 доз изониазида.

Таким образом, представленные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности проведения ХП туберкулеза ЛЖВ.

Выходы

1. Наблюдаются организационные проблемы в проведении ХП туберкулеза у ЛЖВ: низкая приверженность к лечению (закончили 6-месячный курс ХП 601/1 374 – 43,7% человек); трудности контроля за приемом лекарственных средств и мониторинга нежелательных явлений.

2. Заболевание туберкулезом развились у 10 (0,7 ± 2,7%) из 1 374 ЛЖВ, начавших ХП, из них у 9/10 к этому моменту уровень CD4⁺-лимфоцитов был менее 350 кл/мкл, отказались или прервали АРВТ 8/10.

3. Среди ЛЖВ, получивших 6-месячный курс превентивного лечения, заболело 0,17%, а среди прервавших – 1,16%, что составляет 170 и 1 160 на 100 тыс. контингента соответственно.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21.
2. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 2. Смертность от туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 8-16.
3. Зимина В. Н., Васильева И. А., Кравченко А. В., Попова А. А., Самойлова А. Г. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3-8.
4. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 13-19.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003. – 347 с.
6. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения / под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. – 52 с.
7. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А., Щукина И. В., Казенний А. Б. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9-12.

REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. Part 2. Tuberculosis mortality. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 7, pp. 8-16. (In Russ.)
3. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Kravchenko A.V., Popova A.A., Samoylova A.G. Prevention of tuberculosis in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 10, pp. 3-8. (In Russ.)
4. Nechaeva O.B. Tuberculosis situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 13-19. (In Russ.)
5. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Moscow, 2003, 347 p. (In Russ.)
6. TB/VICH v Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proyavleniy i rezul'taty lecheniya. [TB/HIV in the Russian Federation. Epidemiology, specific clinical manifestations and treatment outcomes]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIIIOIZ Publ., 2017, 52 p.
7. Frolova O.P., Polesskiy V.A., Novoselova O.A., Schukina I.V., Kazenny A.B. Tuberculosis in HIV patients as a national problem. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 10, pp. 9-12. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина, д.20/3, литер «Е».

Русановская Галина Федоровна
кандидат медицинских наук, врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (831) 436-24-29.
E-mail: rusanowskaya.galina@yandex.ru

Минаева Стелла Валерьевна
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.
Тел.: 8 (831) 436-01-30.
E-mail: mistella@mail.ru

Сидорова Наталья Николаевна
кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.
Тел.: 8 (831) 436-18-46.
E-mail: omonnov@rambler.ru

Балаганин Вячеслав Александрович
заведующий клинико-диагностическим отделом.
Тел.: 8 (831) 436-63-69.
E-mail: aidsnn@yandex.ru

Апоян Солomon Айказович
главный врач.
Тел.: 8 (831) 436-41-35; 8 (831) 436-00-05.
E-mail: aidsnn@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Nizhny Novgorod Center for AIDS and Infectious Diseases Prevention and Control,
Lit. A, 20/3, Minina St.,
Nizhny Novgorod, 603005

Galina F. Rusanovskaya
Candidate of Medical Sciences, Phthisiologist.
Phone: +7 (831) 436-24-29.
Email: rusanowskaya.galina@yandex.ru

Stella V. Minaeva
Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician.
Phone: +7 (831) 436-01-30.
E-mail: mistella@mail.ru

Natalia N. Sidorova
Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.
Phone: +7 (831) 436-18-46.
Email: omonnov@rambler.ru

Vyacheslav A. Balagarin
Head of Clinical Diagnostic Department.
Phone: +7 (831) 436-63-69.
Email: aidsnn@yandex.ru

Solomon A. Apoyan
Head Physician.
Phone: +7 (831) 436-41-35; +7 (831) 436-00-05.
Email: aidsnn@yandex.ru

Поступила 07.09.2018

Submitted as of 07.09.2018



ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В УСЛОВИЯХ СНИЖЕНИЯ ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ

Э. Б. ЦЫБИКОВА¹, Н. А. ЗУБОВА²

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

²ТКУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Республика Мордовия, г. Саранск, РФ

Цель исследования: разработка комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности раннего выявления и профилактики туберкулеза органов дыхания среди населения, в том числе лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), проживающего вблизи эпидемических очагов туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. Использованы данные о 34 пациентах из г. Саранска с хроническим течением туберкулеза органов дыхания, с бактериопозитивным выделением, находившихся под наблюдением в противотуберкулезном диспансере в 2015 г., и сведения о 198 заболевших туберкулезом органов дыхания в г. Саранске в 2014–2015 гг., полученные из отчетной формы Росстата № 33 и отчетных форм приказа 50 Минздрава России. Для всех пациентов указаны пол, возраст, год рождения, адрес фактического проживания (улица, номер дома).

Для анализа применяли методы статистического и картографического анализа на основе геоинформационных систем (ГИС), использованы сведения по г. Саранску о численности и плотности населения, о типе застройки в каждом районе города. В качестве картографической основы использован картографический web-сервис OpenStreetMap (OSM).

Результаты исследования. Использование картографического метода на основе ГИС позволило расширить понятие туберкулезного очага за счет буферных зон, в пределах которых происходит также распространение туберкулезной инфекции в результате случайных контактов источника инфекции с населением. Использование картографического метода показало, что в пределах буферных зон на 1 больного с хроническим туберкулезом органов дыхания с МБТ+ приходилось 4 пациента, впервые заболевших туберкулезом. Для снижения величины данного соотношения был разработан многоуровневый комплекс организационных мероприятий, направленных на раннее выявление и диагностику туберкулеза среди населения, в том числе ЛЖВ, проживающего вблизи эпидемических очагов.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, выявление, флюорография, очаги туберкулезной инфекции, картографический метод на основе геоинформационных систем

Для цитирования: Цыбикова Э. Б., Зубова Н. А. Подходы к организации выявления туберкулеза органов дыхания в условиях снижения его распространенности // Туберкулэз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 33-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39>

APPROACHES TO ORGANIZATION OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS DETECTION WHEN ITS PREVALENCE IS DECREASING

E. B. TSYBIKOVA¹, N. A. ZUBOVA²

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics by the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Republican TB Dispensary, Mordovia Republic, Saransk, Russia

The objective of the study: to develop a number of organizational measures aimed to improve the effectiveness of early detection and prevention of respiratory tuberculosis among the population including people living with HIV (PLHIV) exposed to tuberculosis infection.

Subjects and methods. The authors used data of 34 patients suffering from chronic respiratory tuberculosis residing in Saransk; they all had bacterial excretion and were monitored in the TB dispensary in 2015; also, data of 198 respiratory tuberculosis patients residing in Saransk in 2014–2015 were used, these data were obtained from Rosstat Form No. 33 and reporting forms of Edict no. 50 of the Ministry of Health of Russia. For all patients, gender, age, year of birth, address of actual residence (street, house number) are indicated.

For the analysis, statistical and cartographic analysis based on geographic information systems (GIS) was used as well as data on the number and density of the population in Saransk, and the type of development in each district of the city. The cartographic web service of OpenStreetMap (OSM) was used as a cartographic basis.

Results. The use of a cartographic method based on GIS allowed expanding the concept of a tuberculous nidus setting up buffer zones, within which tuberculosis infection also spread as a result of accidental exposure of population to the source of infection. Use of the cartographic method demonstrated that within the buffer zones for 1 patient with chronic respiratory tuberculosis with MTB+ there were 4 new tuberculosis patients. To reduce this ratio, multi-level comprehensive organizational measures were developed aimed at the early detection and diagnosis of tuberculosis among population, including PLHIV residing near infection nidi.

Key words: respiratory tuberculosis, detection, fluorography, nidi of tuberculosis infection, cartographic method based on geographic information systems

For citations: Tsybikova E.B., Zubova N.A. Approaches to organization of respiratory tuberculosis detection when its prevalence is decreasing. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 33-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-33-39>

В России за последние 17 лет наблюдается ежегодное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Достижение столь внушительных успехов во многом обусловлено тем, что за послед-

ние 10 лет в России последовательно реализуются федеральные программы по борьбе с туберкулезом, одним из важнейших направлений которых является раннее выявление пациентов с туберкулезом.

Вместе с тем за последние годы в России, как и в мире, наблюдается ежегодный рост заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией [2, 12, 15-18]. Основной причиной роста заболеваемости туберкулезом у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), на фоне стабильного снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза является значительный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией [12, 15]. Химиопрофилактика туберкулеза является основным фактором, способствующим снижению распространения туберкулеза среди ЛЖВ [2, 12, 15-18]. В России широкое применение химиопрофилактики туберкулеза среди ЛЖВ началось только в последние 2-3 года [2, 12]. Является весьма важным моментом организация химиопрофилактики туберкулеза среди ВИЧ-позитивных лиц, проживающих вблизи очагов хронической туберкулезной инфекции.

В 2014 г. резолюцией 67-й сессии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) принята новая стратегия, направленная на ликвидацию туберкулеза, одобренная всеми странами – участниками ВОЗ, в том числе и Россией [10]. Основным компонентом этой стратегии является ряд мероприятий, направленных на раннее выявление и диагностику туберкулеза. В России особенности течения туберкулеза в период спада его заболеваемости были достаточно хорошо изучены в 70-80-х годах прошлого века [3, 14]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными вопросы раннего выявления туберкулеза среди различных групп населения, проживающего вблизи очагов хронической туберкулезной инфекции, к таковым относятся места пребывания пациентов с хроническим течением туберкулеза органов дыхания (чередование периодов затихания и обострения), при котором сохраняются клинико-рентгенологические и бактериологические признаки активности туберкулезного процесса [9].

В связи с этим использование картографического метода на основе геоинформационных систем (ГИС) для анализа пространственного распределения очагов хронической туберкулезной инфекции и оценки их эпидемической опасности, а также определения численности населения, проживающего вблизи данных очагов и нуждающегося в обязательном проведении флюорографии в связи с высоким риском заболевания туберкулезом, представляется актуальным [4, 8]. Разработка комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности раннего выявления туберкулеза среди населения, проживающего вблизи эпидемических очагов, также представляется весьма актуальной.

Цель исследования: разработка комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности раннего выявления и профилактики туберкулеза органов дыхания среди населения, в том числе ЛЖВ, проживающего вблизи эпидемических очагов туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

Материалами исследования послужили выборочные сведения о 34 пациентах с хроническим туберкулезом органов дыхания, имевших бактериовыделение (МБТ+) и полости распада в легких (ПРЛ+), находившихся под диспансерным наблюдением в Республиканском противотуберкулезном диспансере Республики Мордовия (РПТД) в 2015 г., и сведения о 198 впервые выявленных в 2014-2015 гг. пациентах с туберкулезом органов дыхания (ТОД), полученные из отчетной формы Росстата № 33 и отчетных форм Минздрава России приказа 50. Кроме того, для всех пациентов указаны пол, возраст, год рождения, адрес фактического проживания (улица, номер дома).

Для анализа пространственного распределения очагов туберкулезной инфекции использованы сведения о численности населения г. Саранска, данные о плотности населения в различных районах города, а также сведения о типе застройки в каждом районе города.

Для анализа полученной информации использовали методы статистического и картографического анализа на основе ГИС. Анализ медико-картографических данных осуществляли с использованием инструментов пространственной статистики и управления данными ArcGIS, версия 10.0, доступными через интерфейс ArcToolbox. В качестве картографической основы использовали картографический web-сервис OpenStreetMap (OSM).

Результаты исследования

Для анализа пространственного распределения очагов хронической туберкулезной инфекции на карте г. Саранска определены места фактического проживания 34 пациентов с хроническим ТОД с МБТ+, которые были обозначены как эпидемические очаги туберкулезной инфекции или точечные объекты. После этого на карту нанесены места фактического проживания пациентов с ТОД с МБТ+ и МБТ-, впервые выявленных в 2014 и 2015 г. Сравнение мест постоянного проживания пациентов с хроническим туберкулезом легких и впервые выявленных пациентов с ТОД на протяжении 2 лет показало, что места проживания последних располагались непосредственно вокруг хронических очагов инфекции, включая их буферные зоны (рис. 1).

Эпидемические очаги имели тенденцию к слиянию с образованием крупных очагов и формированием кластеров, тем самым увеличивая площадь очагов и их эпидемическую опасность. При образовании кластеров площадь эпидемического очага возрастила за счет накладывания буферных зон, окружающих точечные очаги, что увеличивало их эпидемическую опасность за счет создания синергетического эффекта, в результате которого активность очагов могла длительное время поддер-

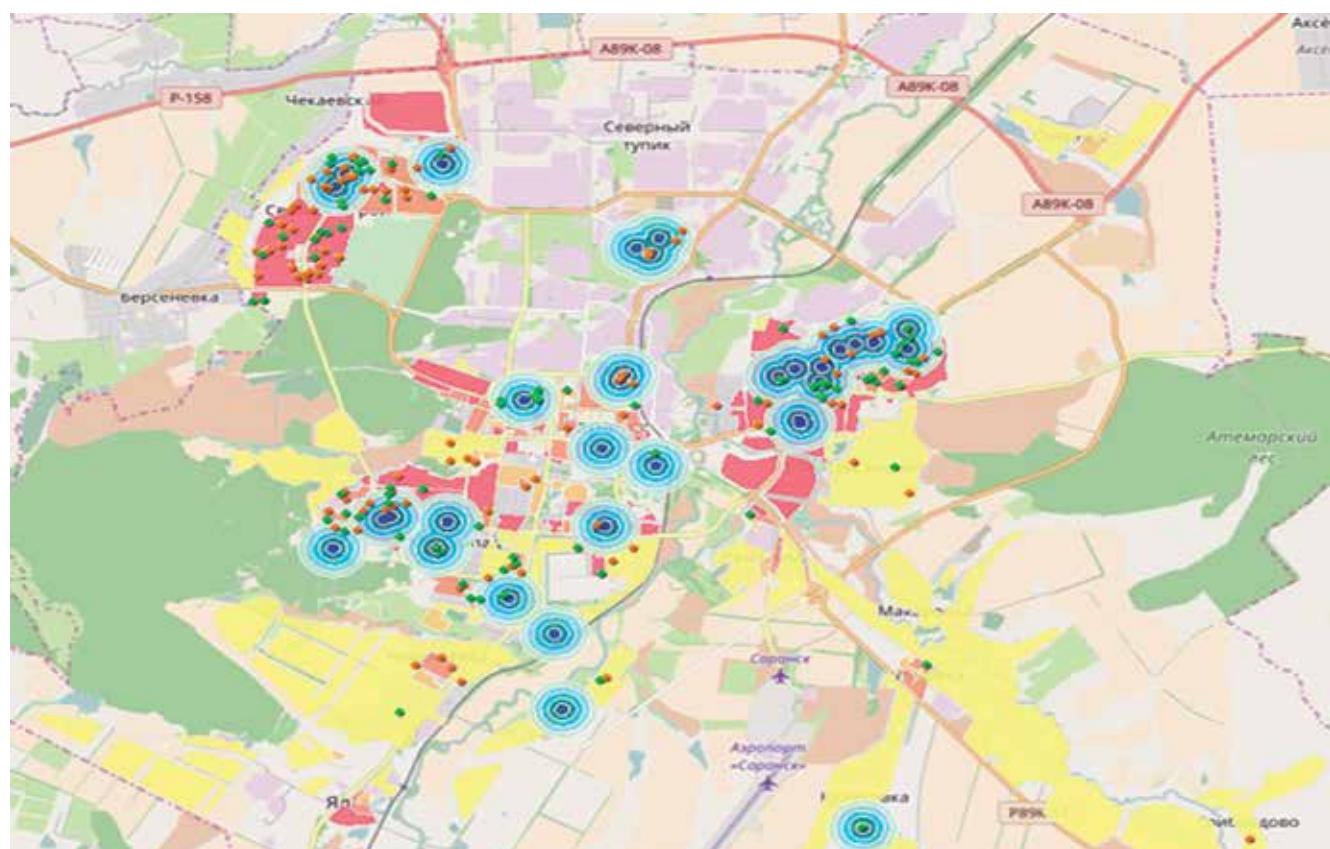


Рис. 1. Пространственное распределение очагов хронической туберкулезной инфекции на карте г. Саранска
Fig. 1. Distribution of nidi of chronic tuberculous infection on the map of Saransk

живаться за счет передачи туберкулезной инфекции от одного точечного очага к другому. На карте г. Саранска выявлено 3 кластера и 1 крупный очаг, которые располагались в нескольких спальных районах города (рис. 1).

Использование картографического метода показало, что риск заболевания туберкулезом среди населения, проживающего вблизи эпидемических очагов, находился в прямой зависимости от того, на каком расстоянии от очага было место их постоянного проживания. В зависимости от степени риска вокруг эпидемических очагов построены буферные зоны в виде 5 концентрических слоев, ширина каждого из которых составляла 100 м (рис. 2).

Наиболее близко к очагу или в 1-м слое буферной зоны риска заболевания туберкулезом был высоким для всех групп населения, в том числе ЛЖВ, находившихся в *тесном и длительном контакте* с источником туберкулезной инфекции (рис. 2).

Во 2-м и 3-м слоях буферной зоны риск заболевания туберкулезом снижался для *взрослых лиц (> 18 лет)* в связи с переходом от *тесных контактов к случайным*, но он оставался по-прежнему высоким для детей (0-17 лет) и ЛЖВ. В 4-м слое буферной зоны риск заболевания туберкулезом для взрослых пациентов (> 18 лет) резко снижался в результате перехода от *случайных к редким случайным контактам*. Однако он все еще оставался достаточно высоким для детей (0-17 лет) и высоким для ЛЖВ.

В 5-м слое буферной зоны риск заболевания туберкулезом оставался высоким для ЛЖВ.

По данным ГИС вблизи границ буферных зон обычно располагались места жительства впервые заболевших туберкулезом детей и ЛЖВ, в то время как другие группы пациентов здесь практически не встречались.

На карте г. Саранска вокруг мест проживания как впервые выявленных пациентов с ТОД с МБТ+, так и пациентов с хроническим ТОД с МБТ+ в пределах буферных зон в интерактивном режиме, меняя фокус, были определены вид жилых домов, их этажность и расположение по отношению к другим строениям, что позволило рассчитать численность населения, нуждающегося в ежегодном проведении флюорографии. Например, если общая численность населения, проживающего на территории одного из спальных районов, составляла 120 тыс. человек, то нуждалось в ежегодной флюорографии около 12 тыс. человек, или 10% из числа проживающих.

Использование картографического метода для анализа пространственного распределения очагов хронической туберкулезной инфекции показало, что в пределах буферных зон, расположенных вокруг каждого очага, на 1 больного с МБТ+ приходилось 4 пациента, впервые заболевших туберкулезом. Для снижения величины данного соотношения разработан многоуровневый комплекс организацион-

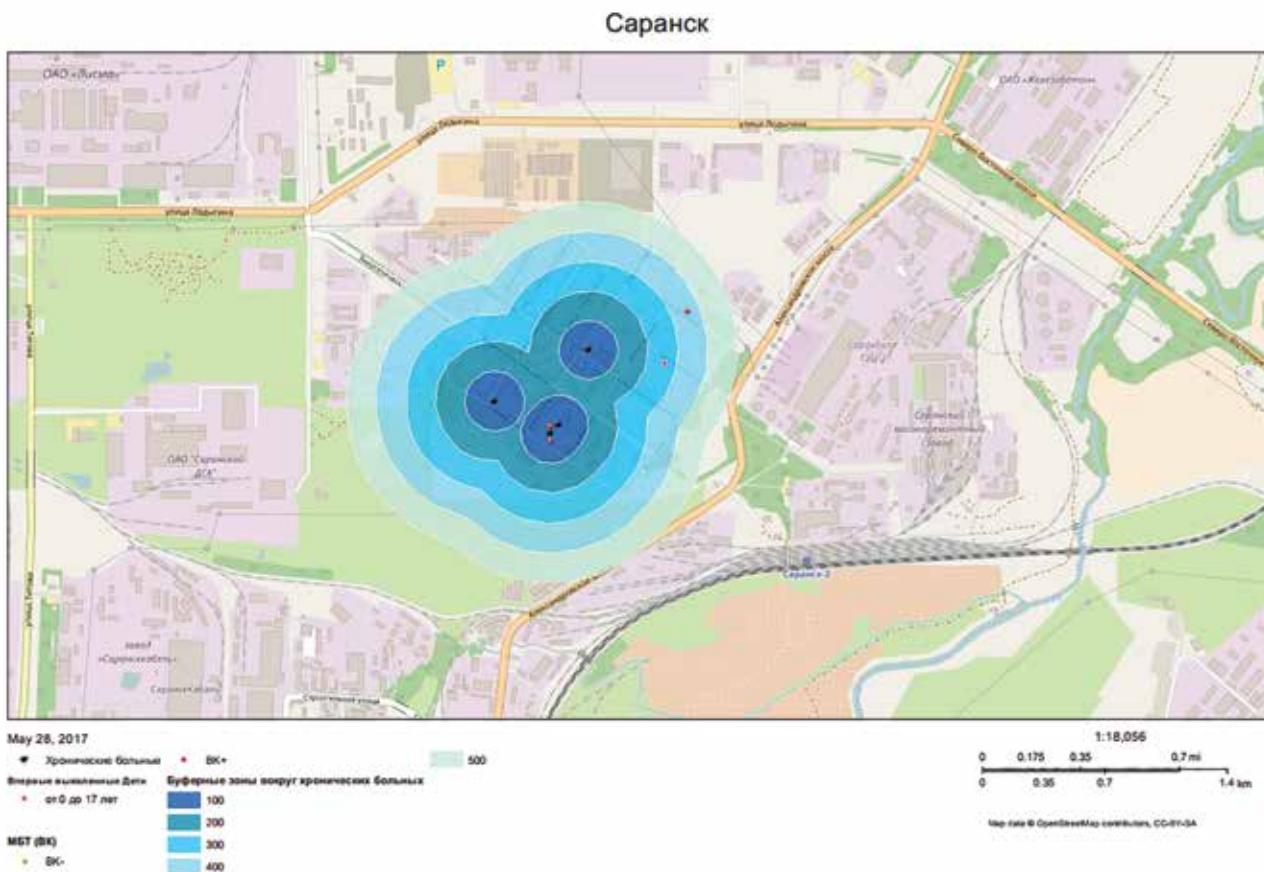


Рис.2. Эпидемический очаг хронической туберкулезной инфекции, г. Саранск, 2015 г.

Fig. 2. Epidemic nidus of chronic tuberculosis infection, Saransk, 2015

ных мероприятий (рис. 3), направленных на выявление туберкулеза и проведение профилактических мероприятий среди 3 групп населения – взрослых (> 18 лет), детей (0-17 лет) и ЛЖВ.

Обследование населения, проживающего в пределах буферных зон вокруг эпидемических очагов, проводят медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, на основании сведений, полученных от фтизиатров, о характере распределения эпидемических туберкулезных очагов на карте соответствующего района города и численности населения. Фтизиатры также осуществляют контроль за организацией периодических осмотров и проведением химиопрофилактики туберкулеза. При подозрении на наличие туберкулеза пациент направляется в РПТД для обследования. Если диагноз туберкулеза подтвержден, то ему назначается курс противотуберкулезной химиотерапии. Если диагноз туберкулеза исключен, то пациент направляется в медицинскую организацию, оказывающую первичную медико-санитарную помощь, по месту его постоянного жительства для проведения профилактических мероприятий (рис. 3).

При отсутствии активного туберкулеза терапевтическая служба проводит комплекс диагностических мероприятий среди взрослых лиц (> 18 лет)

повторно через 6 мес.; педиатрическая служба в зависимости от результатов иммунодиагностики проводит детям (0-17 лет) специфическую химиопрофилактику туберкулеза, а через 6 мес. их повторное обследование; центры СПИДа проводят химиопрофилактику туберкулеза среди всех пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживающих в пределах буферных зон, независимо от их иммунного статуса, а также их повторное обследование через 6 мес. (рис. 3).

Заключение

Проведенное исследование показало, что при снижении распространенности туберкулеза среди населения периодические осмотры должны фокусироваться прежде всего на тех группах населения, которые проживают вблизи очагов хронической туберкулезной инфекции (пациенты с хроническим ТОД с МБТ+). Об этом же свидетельствуют данные [5], показывающие, что в тех субъектах РФ, где заболеваемость туберкулезом ежегодно снижается, использование флюорографии становится малоэффективным, поскольку для выявления одного пациента с ТОД требуется ежегодно осматривать все большее число здоровых лиц. Например, в Мордовии в 2011 г. для выявления одного пациента с

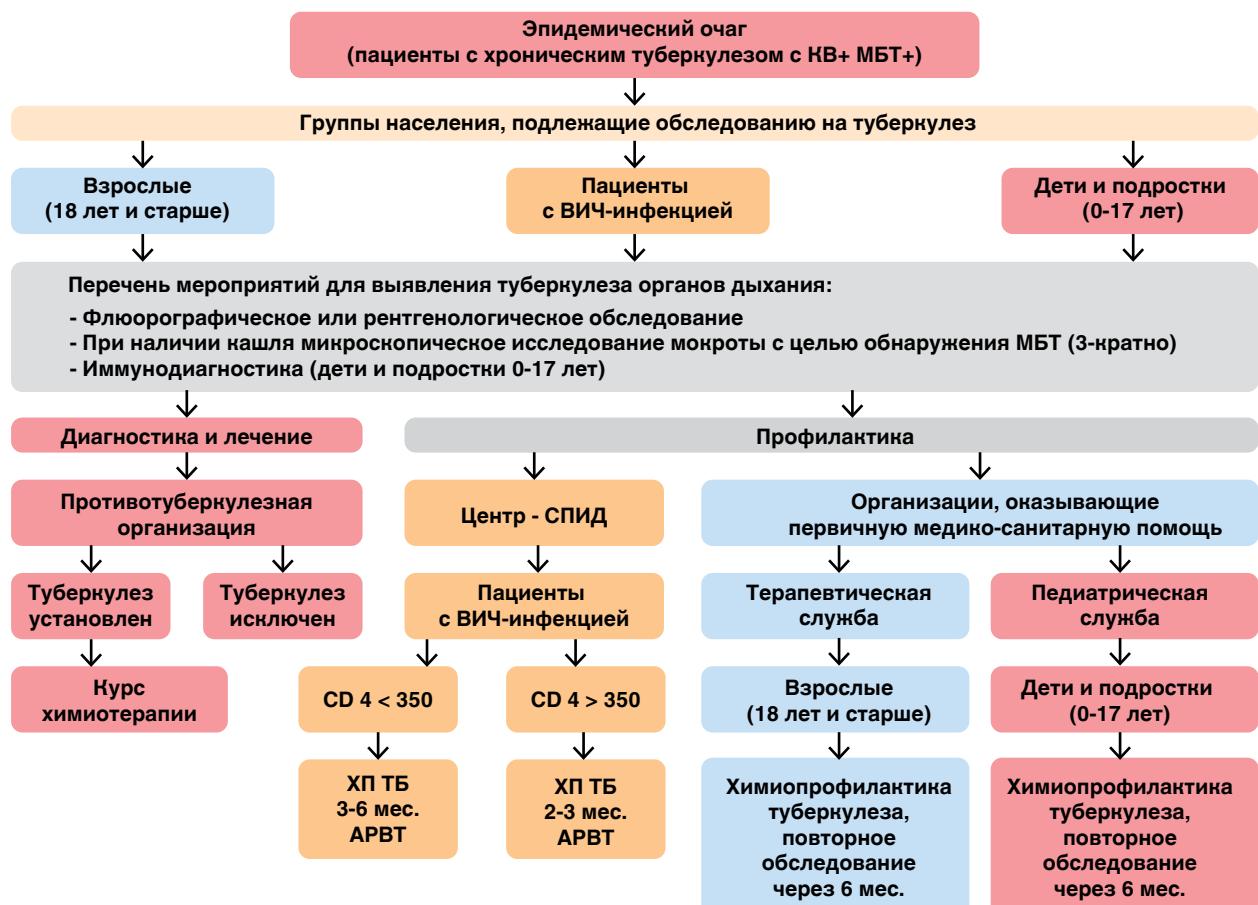


Рис. 3. Многоуровневый комплекс организационных мероприятий, направленных на раннее выявление и диагностику туберкулеза среди населения, проживающего вблизи эпидемических очагов, и пациентов с ВИЧ-инфекцией

Fig. 3. Multi-level comprehensive of organizational measures aimed at the early detection and diagnosis of tuberculosis among the population, including PLHIV residing near epidemic nidi

ТОД требовалось осмотреть 2 814 здоровых лиц, то в 2015 г. оно возросло на 17% и составляло 3 280 человек, то есть дополнительно потребовалось осмотреть 466 человек. А в 10 районах Мордовии, где уровень заболеваемости туберкулезом был ниже, чем по республике, для выявления одного пациента было дополнительно осмотрено еще большее число лиц – от 2 500 до 13 200 человек.

В работе авторов [6] доказано, что независимо от метода выявления 90% контактов являлись случайными и только 10% – тесными, среди которых 90% были семейными. Однако в соответствии с существующими нормативными документами основные усилия фтизиатров сегодня направлены на выявление туберкулеза среди лиц, имевших тесные контакты с пациентами с ТОД с МБТ+ [1, 11, 13], в то время как лица, имевшие случайные контакты с таковыми, остаются в значительной степени необследованными. Среди них особую опасность в эпидемическом плане представляют те лица, которые длительно уклоняются от прохождения флюорографии и обращаются в медицинские организации уже будучи на момент выявления распространителями туберкулезной инфекции [6, 7].

Для своевременного выявления туберкулеза среди лиц, имевших контакты с больными ТОД с МБТ+, необходимо обследовать не только тех, кто находился в тесном и длительном контакте с источником инфекции, но и население, проживающее вблизи очагов инфекции и имеющее высокий риск заболевания туберкулезом в результате случайных контактов с источниками инфекции.

Использование картографического метода на основе ГИС позволило расширить понятие туберкулезного очага за счет буферной зоны, в пределах которой также происходит распространение туберкулезной инфекции в результате случайных контактов источника инфекции с населением.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Сельцовский П. П. Очаги туберкулезной инфекции в мегаполисе: выявление, идентификация, ликвидация. - М.: МГНПЦБТ, 2015. - 167 с.: ил.
2. Добкина М. Н., Чернов А. С., Соловьева С. А. и др. Организация химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в Томской области // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 1. - С. 78-82.
3. Дятлова Н. С. Заболеваемость туберкулезом на спаде эндемии: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1974. - 268 с.
4. Ефимов Е. И., Никитин П. Н., Ершов В. И., Рябикова Т. Ф. Развитие и использование геоинформационных технологий в противоэпидемической практике. Цели, задачи, методы, результаты // Мед. альманах. - 2009. - № 2. - С. 43-47.
5. Зубова Н. А. Эффективность массовых профилактических осмотров в субъектах Российской Федерации с низким уровнем заболеваемости туберкулезом // Социальные аспекты здоровья населения. - 2016. - № 4 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/87/30/>
6. Зубова Н. А., Цыбикова Э. Б., Пунга В. В., Сабгайда Т. П. Туберкулез легких у пациентов, выявленных во время периодических осмотров и при обращении в медицинские организации // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 11. - С. 22-27.
7. Корецкая Н. М., Гринь Е. Н., Наркевич А. Н. Характеристика впервые выявленного туберкулеза в разные периоды времени на территории с низким уровнем заболевания // Здравоохранение Российской Федерации. - 2016. - № 2. - С. 94-100.
8. Мидоренко Д. А. Использование облачного сервиса ARCGIS для управления медико-географическими данными. Геоинформационные системы в здравоохранении России: данные, аналитика, решения. Труды 1-й и 2-й Всероссийских конференций с международным участием. 26-27 мая 2011 г. и 24-25 мая 2012 г. Санкт-Петербург: ООО Береста, 296 с.
9. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109, Приложение № 12 <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610>
10. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 11. - С. 7-15.
11. Рыбка Л. Н., Горбунов А. В. Очаги туберкулезной инфекции и их влияние на заболеваемость туберкулезом в Москве // Туберкулез. - 2011. - № 5. - С. 141.
12. Руководящие принципы для интенсивного выявления туберкулеза и профилактической терапии изониазидом у людей, живущих с ВИЧ, в условиях нехватки ресурсов. - ВОЗ, Женева, 2011. - 39 с. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf
13. Сон И. М., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Организация раннего выявления туберкулеза в Москве // Пробл. туб. - 2000. - № 6. - С. 10-13.
14. Шилова М. В. Информативность различных показателей для оценки распространенности туберкулеза // Туб. и экология. - 1993. - № 1. - С. 29-33.
15. Cain K. P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV // New England Journal of Medicine. - 2010. - № 362. - P. 707-716.
16. Golub J. E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: prospective cohort // AIDS. - 2009. - № 23. - P. 631-636.
17. Granich R. et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV // Clin. Infectious Diseases. - 2010. - № 50. - P. 215-222.
18. WHO Three Is Meeting: Intensified case funding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, WHO, 2008. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO_3Is_meeting_report.pdf

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Seltsovskiy P.P. *Ochagi tuberkuleznoy infektsii v megapolis: vyvaylenie, identifikatsiya, likvidatsiya*. [Nidi of tuberculous infection in a big city: detection, identification, elimination]. Moscow, MGNPTSBT Publ., 2015, 167 p.
2. Dobkina M.N., Chernov A.S., Solovieva S.A. et al. Organisation of tuberculosis preventive treatment in HIV infected patients in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 1, pp. 78-82. (In Russ.)
3. Dyatlova N.S. *Zabolevaemost tuberkulezom na spade endemii. Diss. dokt. med. nauk*. [Tuberculosis incidence at reduction of endemic. Doct. Diss.]. Moscow, 1974, 268 p.
4. Efimov E.I., Nikitin P.N., Ershov V.I., Ryabikova T.F. Development and use of geoinformation technologies in anti-epidemic practice. Tseli, Zadachi, Metody, Rezulaty. *Med. Almanakh*, 2009, no. 2, pp. 43-47. (In Russ.)
5. Zubova N.A. Efficacy of mass screening in the regions of the Russian Federation with the low incidence of tuberculosis. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 2016, no. 4, (Epub). (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/category/5/87/30/>
6. Zubova N.A., Tsybikova E.B., Punga V.V., Sabgayda T.P. Pulmonary tuberculosis patients detected during mass screening and by referral to medical units. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 22-27. (In Russ.)
7. Koretskaya N.M., Grin E.N., Narkevich A.N. Characteristics of new tuberculosis cases during different periods of time on the territory with the low incidence of the disease. *Zdravookhraneniye Rossiiyiskoy Federatsii*, 2016, no. 2, pp. 94-100. (In Russ.)
8. Midorenko D.A. *The use of ARCGIS cloud service for the management of medical geographic data. Geo-information systems in the Russian healthcare: data, analysis and solutions*. *Trudy 1-iy i 2-iy Vserossiyskih konferentsiy s mezhdunarodnym uchastiem. 26-27 maya 2011 g. i 24-25 maya 2012 g. Sankt-Peterburg*. [Abst. Book of the 1st and 2nd All-Russia conference with international participation. May 26-27, 2011 and May 24-25, 2012, St. Petersburg]. OOO Beresta Publ., 296,
9. On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. Edict no. 109 by RF MoH as of 21.03.2003, Annex 12. (In Russ.) Available at <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=156610>
10. Ravaglione M.C. Korobitsin A.A. End TB – The new WHO strategy in the SDG era, and the contributions from the Russian Federation *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 11, pp. 7-15. (In Russ.)
11. Rybka L.N., Gorbunov A.V. Nidi of tuberculous infection and their impact on tuberculosis incidence in Moscow. *Tuberkuz*, 2011, no. 5, pp. 141. (In Russ.)
12. *Rukovodyschie printsipy dlya intensivnogo vyavleniya tuberkuleza i profilakticheskoy terapii izoniazidom u lyudey, zhivushchikh s VICH, v usloviyah nekhvatki resursov*. [Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings]. WHO, Geneva, 2011, 39 p. (Epub). Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789244500705_rus.pdf
13. Son I.M., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Organization of early tuberculosis patients detection in Moscow. *Probl. Tub.*, 2000, no. 6, pp. 10-13. (In Russ.)
14. Shilova M.V. Informativeness of various rates to assess the prevalence of tuberculosis. *Tub. i Ekologiya*, 1993, no. 1, pp. 29-33. (In Russ.)
15. Cain K.P. et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2010, no. 362, pp. 707-716.
16. Golub J.E. et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: prospective cohort. *AIDS*, 2009, no. 23, pp. 631-636.
17. Granich R. et al. Prevention of tuberculosis in people living with HIV. *Clin. Infectious Diseases*, 2010, no. 50, pp. 215-222.
18. WHO Three Is Meeting: Intensified case funding (ICF), Isoniazid preventive therapy (IPT) and TB Infection control (IC) for people living with HIV. Report of a joint WHO HIV/AIDS and TB department meeting. Geneva, WHO, 2008. (Epub.), Available at: http://who.int/hiv/pub/meeting-reports/WHO_3Is_meeting_report.pdf

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Цыбикова Эржени Батожаргаловна

ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник
отдела анализа статистики здоровья населения.
127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11.
Тел./факс: 8 (495) 619-38-40.
E-mail: erzheny@bk.ru

Зубова Наталья Анатольевна

ГКУЗ «РПТД» Республики Мордовия,
заместитель главного врача
по организационно-методической работе,
главный внештатный специалист по фтизиатрии МЗ РМ.
430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 34.
Тел./факс: 8 (8342) 32-01-16.
E-mail: zubovanarptd@yandex.ru

Erzheni B. Tsybikova

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher
of Department for Public Health Statistical Analysis.
11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254
Phone/Fax: +7 (495) 619-38-40.
Email: erzheny@bk.ru

Natalya A. Zubova

Republican TB Dispensary of Mordoviya Republic,
Deputy Chief Doctor for Reporting and Recording,
Chief TB Expert.
34, Ulyanova St., Saransk,
Mordoviya Republic, 430032
Phone/Fax: +7 (8342) 32-01-16.
Email: zubovanarptd@yandex.ru

Поступила 9.09.2018

Submitted as of 9.09.2018



ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ МЕТОДА ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ *

Л. В. ПЕТРОВА¹, Э. В. СЕВАСТЬЯНОВА², А. М. ВАСИЛЬЕВА¹, Е. А. КУКЛИНА¹, Ю. А. СОЛОВЬЕВ¹, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА²

¹ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Йошкар-Ола, РФ

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Цель исследования: изучить влияние применения в алгоритме микробиологической диагностики туберкулеза молекулярно-генетического метода ПЦР-РВ на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Марий Эл.

Материалы и методы. В исследование включено 344 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Эффективность проводимой химиотерапии оценивали по показателю прекращения бактериовыделения, определяемого методом посева.

Результаты. Показано, что применение метода ПЦР-РВ для определения в образцах диагностического материала мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, и раннее назначение на основании данного исследования соответствующей схемы химиотерапии с последующей коррекцией схемы лечения по результатам фенотипических методов тестирования лекарственной устойчивости позволяет существенно (в среднем с 3,6 до 2,5 мес., $p < 0,05$) сократить сроки прекращения бактериовыделения, определяемого методом посева, что сократило сроки стационарного лечения больных.

Ключевые слова: микробиологическая диагностика туберкулеза, молекулярно-генетический метод ПЦР-РВ, эффективность химиотерапии, прекращение бактериовыделения

Для цитирования: Петрова Л. В., Севастьянова Э. В., Васильева А. М., Куклина Е. А., Соловьев Ю. А., Черноусова Л. Н. Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 40-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-40-44>

APPROACHES TO ORGANIZATION OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS DETECTION WHEN ITS PREVALENCE IS DECREASING

Л. В. PETROVA¹, Е. В. SEVASTYANOVA², А. М. VASILIEVA¹, Е. А. KUKLINA¹, YU. A. SOLOVIEV¹, L. N. CHERNOUSOVA²

¹Republican TB Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The objective of the study: to investigate the effect of the molecular genetic test of PCR-RT within the procedure of microbiological diagnosis of tuberculosis on the efficacy of chemotherapy in patients with multiple drug resistant tuberculosis in the Mary-El Republic.

Subjects and methods. 344 patients with multiple drug resistant tuberculosis were enrolled in the study. The efficacy of chemotherapy was assessed based on sputum conversion confirmed by culture.

Results. It was demonstrated that PCR-RT for determining mutations in the diagnostic material samples associated with drug resistance to rifampicin, isoniazid, and fluoroquinolones, and the early prescription of an adequate chemotherapy regimen based on this study, followed by amendment of the treatment regimen according to the results of phenotypic drug susceptibility tests, significantly (on average from 3.6 to 2.5 months, $p < 0.05$) reduced the time required for sputum conversion confirmed by culture, which reduced the time of in-patient treatment.

Key words: microbiological diagnosis of tuberculosis, the molecular genetic test of PCR-RT, chemotherapy efficacy, sputum conversion

For citations: Petrova L.V., Sevastyanova E.V., Vasilieva A.M., Kuklina E.A., Soloviev Yu.A., Chernousova L.N. The effect of real-time PCR as a part of diagnostic procedure on the efficacy of treatment of multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 40-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-40-44>

В Республике Марий Эл (РМЭ) частота выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) среди бактериовыделителей неуклонно растет, и в 2017 г., по данным, рассчитанным в бактериологической лаборатории Республиканского противотуберкулезного диспансера (РПТД), составила 20,9%.

В соответствии с отечественными нормативными документами [2, 4] с 2015 г. в диагностические алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза включены обязательные экспресс-методы определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к ряду основных и резервных противотуберкулезных пре-

* Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0015 «Формирование лекарственной устойчивости микобактерий и соматических клеток к противотуберкулезным препаратам»

паратов (ПТП), основанные на детекции мутаций, ассоциированных с ЛУ, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Их применение позволяет в кратчайшие сроки назначать больным МЛУ-ТБ адекватный режим лечения и снижает трансмиссию туберкулеза [1, 3].

Кроме картриджной GeneXpert MTB/RIF и ДНК-стриповой технологий, одним из наиболее распространенных в РФ методов молекулярно-генетического исследования является мультиплексная ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Эта отечественная технология весьма успешно применяется во многих лабораториях, так как использует недорогие тест-системы и дает возможность определять ЛУ к трем ПТП (рифампицин, изониазид и фторхинолоны). С 2012 г. метод ПЦР-РВ включен в алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза, применяемый в РМЭ.

Цель исследования: изучить влияние применения метода ПЦР-РВ для быстрого определения ЛУ непосредственно из диагностического материала и раннего назначения на основании полученных результатов адекватной химиотерапии (ХТ) на эффективность прекращения бактериовыделения у больных с МЛУ-ТБ в РМЭ.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включено 344 больных МЛУ-ТБ, проходивших лечение в РПТД РМЭ. Больные разделены на 2 группы.

В 1-ю группу включено 196 больных МЛУ-ТБ, которые находились на лечении в РПТД РМЭ с 2009 по 2011 г. и у которых мокрота исследовалась при люминесцентной микроскопии и посевом на плотных питательных средах (ППС).

Больным 1-й группы изначально эмпирически назначался I режим ХТ. Коррекция схемы ХТ проводилась после получения результатов фенотипического тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя методом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна – Йенсена к ПТП 1-го и 2-го рядов (изониазид, рифамицин, этамбутол, стрептомицин, офлоксацин, этионамид, канамицин, капреомицин, циклосерин, ПАСК). Средний срок получения результата ЛЧ МБТ с момента посева мокроты составил 56 дней. Коррекция ХТ потребовалась всем 196 больным данной группы.

Во 2-ю группу вошли 148 больных МЛУ-ТБ, которые находились на лечении в РПТД РМЭ с 2015 по 2017 г. Алгоритм микробиологического исследования включал микроскопическое исследование мокроты, посевы на ППС и жидкую среду в системе Bactec MGIT 960, а также исследование молекулярно-генетическим методом ПЦР-РВ для выявления ДНК МБТ и (при обнаружении достаточного количества ДНК) определения мутаций, ассоциированных с ЛУ к рифамицину, изониазиду и фторхинолонам. Далее, после получения культуры

МБТ, проводился ТЛЧ к ПТП 1-го ряда на жидких средах в системе Bactec MGIT 960 и одновременно ТЛЧ на ППС Левенштейна – Йенсена методом абсолютных концентраций ко всему спектру ПТП. Кроме того, эта же культура тестировалась методом ПЦР-РВ на наличие мутаций, ассоциированных с ЛУ к ПТП, в том случае, если данный вид исследования не был проведен непосредственно из мокроты. Средний срок получения результата ЛУ МБТ из диагностического материала методом ПЦР-РВ составил 2 дня с момента поступления материала в лабораторию, методом Bactec MGIT 960 на жидких средах – 22,5 дня с момента посева диагностического материала.

Больным 2-й группы изначально назначали IV режим ХТ по результатам, полученным методом ПЦР-РВ из образца мокроты. Последующая коррекция ХТ (при необходимости) проводилась после получения результатов ТЛЧ фенотипическими методами на жидких и плотных средах.

Для статистической обработки полученных результатов рассчитывали доверительный интервал и критерий Пирсона χ^2 .

Результаты исследования

Проведена сравнительная оценка результатов лечения в двух группах больных. Эффективность ХТ ретроспективно оценивали по срокам прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом посева.

До начала ХТ бактериовыделение, определяемое методом посева, было у всех больных обеих групп. Динамика прекращения бактериовыделения в процессе ХТ представлена в таблице.

Из данных, приведенных в таблице, следует, что во 2-й группе больных абациллирование происходило статистически значимо быстрее по сравнению с 1-й группой.

В 1-й группе больных за 21 мес. ХТ бактериовыделение прекратилось у 157/196 (80,1%) больных. Из 196 больных этой группы у 20 лечение признано неэффективным, а 19 – умерло по разным причинам, не исключая туберкулез.

Во 2-й группе из 148 больных бактериовыделение прекратилось у 116 (78,4%), последний из которых был абациллирован через 11 мес. ХТ. Лечение было неэффективно у 13 больных, умерло 19 больных.

Установлено, что средний срок прекращения бактериовыделения в 1-й и 2-й группах составил 3,6 и 2,5 мес. соответственно ($p < 0,05$).

Распределение больных (%) по времененным промежуткам ХТ среди прекративших бактериовыделение в 1-й и 2-й группах представлено на рис.

Отметим, что в 1-й группе бактериовыделение наиболее интенсивно прекращалось в течение первых 4 мес. лечения, но значительная часть больных – 35/157 (22,3%) – прекратили бактериовыделение лишь после длительного срока лечения.

Таблица. Частота и сроки прекращения бактериовыделения (методом посева) в группах больных

Table. The frequency and time frames of sputum conversion in the groups of patients

Срок ХТ (мес.)	Число больных, абациллированных к концу указанного срока ХТ					
	1-я группа (n = 196)		2-я группа (n = 148)		χ^2	p_{1-2}
	абс.	%	абс.	%		
1	40	20,4	49	33,1	6,45	0,01
2	64	32,7	79	53,4	14,07	0,0008
3	97	49,5	94	63,5	6,16	0,01
4	122	62,2	101	68,2	1,08	0,3
5	136	69,4	105	70,9	0,04	0,85
6	140	71,4	108	73,0	0,04	0,85
7	141	71,9	108	73,0	0,0087	0,93
8	146	74,5	110	74,3	0,0005	1,0005
9	149	76,0	114	77,0	0,0085	0,93
10	151	77,0	115	77,7	0,0007	0,99
11	152	77,6	116	78,4	0,0031	0,96
12	153	78,1	-	-	-	-
13	154	78,6	-	-	-	-
14	154	78,6	-	-	-	-
15	154	78,6	-	-	-	-
16	155	79,1	-	-	-	-
17	155	79,1	-	-	-	-
18	155	79,1	-	-	-	-
19	156	79,6	-	-	-	-
20	156	79,6	-	-	-	-
21	157	80,1	-	-	-	-

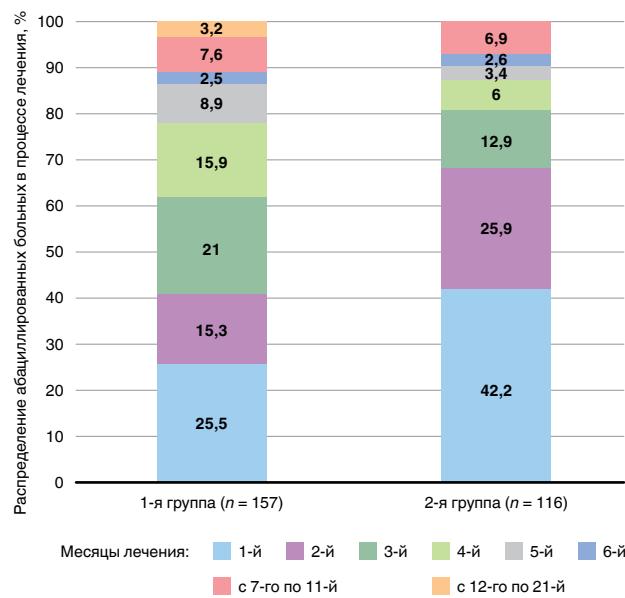
**Рис. Распределение больных (%) по временным промежуткам ХТ среди прекративших бактериовыделение**

Fig. The distribution of patients (%) as per chemotherapy time intervals among those who achieved sputum conversion

Во 2-й группе максимальное число больных было абациллировано уже в 1-3-й мес. ХТ – 94/116 (81%), что статистически значимо выше ($p < 0,05$) анало-

гичного показателя в 1-й группе, который составил 61,8%.

В данной работе не удалось добиться повышения итогового показателя абациллирования во 2-й группе – 116/148 (78,4%) по сравнению с 1-й группой – 157/196 (80,1%). Скорее всего это связано с тем, что в РМЭ в указанный период наблюдения в схемах ХТ применялось ограниченное количество ПТП. Среди больных МЛУ-ТБ, включенных в настоящее исследование, присутствовали в том числе и больные туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Из-за невозможности использования для них в схемах ХТ новых ПТП, таких как линезолид и бедаквилин, которые начали применять в РМЭ только с 2017 г., лечение больных ШЛУ-ТБ было зачастую неэффективно.

Однако в тех случаях, когда у больных МЛУ-ТБ не наблюдалось тотальной устойчивости к ПТП, используемым в схемах лечения в РМЭ, применение в диагностическом алгоритме молекуллярно-генетического экспресс-метода ПЦР-РВ в сочетании с ускоренным методом Bactec MGIT 960 позволило добиться абациллирования пациентов в статистически значимо более короткие сроки и тем самым снизить риск трансмиссии туберкулеза.

Помимо этого, использование отечественной технологии ПЦР-РВ для экспресс-детекции мутаций, ассоциированных к ПТП, и немедленное назначение больным МЛУ-ТБ рациональной схемы ХТ по-

зволило сократить сроки пребывания этих больных в стационаре за счет более раннего прекращения у них бактериовыделения по сравнению с больными, для которых указанный метод диагностики не использовали и применяли эмпирический режим лечения. Выполненные расчеты показали, что в РМЭ в 2016 г. экономия средств на стационарном лечении 59 больных МЛУ-ТБ, при выявлении у них устойчивости к изониазиду и рифампицину методом ПЦР-РВ (впервые выявленные и рецидив), составила более 4 млн руб.

Заключение

Проведенные исследования показали, что применение в диагностическом алгоритме молекулярно-генетического метода ПЦР-РВ оказывает по-

ложительное влияние на эффективность лечения больных МЛУ-ТБ, оцениваемую по срокам прекращения бактериовыделения, определяемого методом посева.

Использование метода ПЦР-РВ, выполняемого непосредственно из диагностического материала, для экспресс-определения мутаций, ассоциированных с ЛУ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, дает возможность немедленно назначить больному МЛУ-ТБ соответствующую схему ХТ, которая в дальнейшем при необходимости корректируется с учетом полученных результатов ТЛЧ фенотипическими методами. Указанная тактика позволила добиться абациллирования больных МЛУ-ТБ статистически значимо в более короткие сроки, что сократило сроки стационарного лечения больных МЛУ-ТБ в РМЭ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Буракова М. В., Васильева И. А., Ваниев Э. В., Багдасарян Т. Р., Самойлова А. Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – № 11. – С. 63-66.
2. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: приказ МЗ РФ от 29.12.2014 г. № 951.
3. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., Ленская В. В., Ваниев Э. В. Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2016. – № 9. – С. 16-21.
4. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. РОФ. – М., 2015. – 35 с.

REFERENCES

1. Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Vaniev E.V., Bagdasaryan T.R., Samoylova A.G. Efficacy of pulmonary tuberculosis chemotherapy in new cases depending on the time of drug resistance detection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 11, pp. 63-66. (In Russ.)
2. Clinical recommendations on improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis. Approved by Edict no. 951 by the Russian Ministry of Health as of 29.12.2014. (In Russ.)
3. Samoylova A.G., Burakova M.V., Vasilyeva I.A., Lenskaya V.V., Vaniev E.V. The impact of express rifampicin susceptibility testing on chemotherapy efficiency in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 9, pp. 16-21. (In Russ.)
4. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu mikrobiologicheskoy i molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki tuberkuleza. [Federal clinical recommendations in organization and implementation of microbiological and molecular-genetic diagnostics of tuberculosis]. ROF Publ., Moscow, 2015. 35 p.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУ РМЭ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»,
424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола,
ул. Больничная, д. 22.

Петрова Людмила Витальевна
заведующая бактериологической лабораторией.
Тел.: 8 (8362) 45-88-64.
E-mail: lvps@bk.ru

Васильева Алла Михайловна
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
Тел.: 8 (8362) 42-64-70.
E-mail: omk.rptd@minzdrav12.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Republican TB Dispensary,
22, Bolnichnaya St.,
Yoshkar-Ola,
Mary-El Republic, 424037

Lyudmila V. Petrova
Head of Bacteriological Laboratory.
Phone: +7 (8362) 45-88-64.
Email: lvps@bk.ru

Alla M. Vasilieva
Deputy Head Physician
on Reporting and Statistics.
Phone: +7 (8362) 42-64-70.
Email: omk.rptd@minzdrav12.ru

Куклина Елена Александровна
врач-фтизиатр.
Тел.: 8 (8362) 42-65-00.
E-mail: pyfikhelen@yandex.ru

Соловьев Юрий Александрович
главный врач.
Тел.: 8 (8362) 42-05-39.
E-mail: y.solov'yev@yandex.ru

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

Севастьянова Элина Викторовна
доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела микробиологии.
E-mail: elinasev@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна
доктор биологических наук, профессор,
заведующая отделом микробиологии.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Elena A. Kuklina
Phthisiologist.
Phone: +7 (8362) 42-65-00.
Email: pyfikhelen@yandex.ru

Yury A. Solov'ev
Head Physician.
Phone: +7 (8362) 42-05-39.
Email: y.solov'yev@yandex.ru

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

Elina V. Sevastyanova
Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Microbiology Department.
Email: elinasev@yandex.ru

Larisa N. Chernousova
Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiological Department
Email: lchernousova@mail.ru

Поступила 29.01.2019

Submitted as of 29.01.2019



ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФУНКЦИЮ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОПЫТ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

О. Н. ТИТОВА¹, Н. А. КУЗУБОВА¹, Д. Б. СКЛЯРОВА¹, В. А. ВОЛЧКОВ², Е. В. ВОЛЧКОВА³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

Цель: определить влияние длительной кислородотерапии (ДКТ) на модификацию клинико-функционального статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с тяжелой гипоксемической хронической дыхательной недостаточностью.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, средний возраст составил $64,8 \pm 6,9$ года. После первичного обследования пациентам назначалась ДКТ на дому продолжительностью 16 ч/сут. В качестве базисной терапии все пациенты получали комбинированный бронхолитик длительного действия индакатерол/гликопирроний в дозе 110/50 мкг 1 раз в сутки в сочетании с беклометазоном дипропионатом (БДП) в дозе 200-400 мкг/сут. Повторное обследование проводилось трехкратно с интервалом 1 год. Оценивались клинические показатели, газовый состав артериальной крови, результаты спирометрии, ультразвукового исследования диафрагмы.

Результаты. У больных ХОБЛ с гипоксемией исходно выявлены нарушения функционального состояния диафрагмы (снижение фракции утолщения, скорости расслабления). После первого года применения ДКТ выявлено повышение скоростей сокращения и расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании. На 2-й и 3-й год использования ДКТ отмечалась стабилизация показателей функционального состояния диафрагмы. Применение ДКТ приводило к уменьшению числа обострений и к снижению летальности у больных ХОБЛ с гипоксемией. На фоне базисной терапии индакатеролом/гликопирронием в сочетании с низкими дозами БДП нежелательных явлений за весь период наблюдения не отмечено.

Выводы. ДКТ в сочетании с комбинацией двойного длительно действующего бронходилататора и ингаляционных глюкокортикоидов в низкой дозе у больных ХОБЛ с гипоксемической хронической дыхательной недостаточностью способствует уменьшению одышки, числа тяжелых обострений, а также улучшению вентиляционной функции легких, газового состава крови, функций диафрагмы на протяжении первого года применения. В дальнейшем отмечается стабилизация показателей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительная кислородотерапия, фракция утолщения диафрагмы, скорость расслабления диафрагмы, скорость сокращения диафрагмы

Для цитирования: Титова О. Н., Кузубова Н. А., Склярова Д. Б., Волчков В. А., Волчкова Е. В. Влияние длительной кислородотерапии на клиническое течение заболевания и функцию диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемической дыхательной недостаточностью (опыт трехлетнего наблюдения) // Туберкулэс и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 45-51. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-45-51>

THE EFFECT OF PROLONGED OXYGEN THERAPY ON THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE AND DIAPHRAGM FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPOXEMIC RESPIRATORY FAILURE (THREE-YEAR FOLLOW-UP)

O. N. TITOVA¹, N. A. KUZUBOVA¹, D. B. SKLYAROVA¹, V. A. VOLCHKOV², E. V. VOLCHKOVA³

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

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

The objective: to determine the effect of prolonged oxygen therapy (POT) on changes in the clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severe hypoxemic chronic respiratory failure.

Subjects and methods. 30 patients with COPD were examined during the period of remission of the disease, the average age was $64,8 \pm 6,9$ years. After the initial examination, patients were prescribed POT at home for 16 hours/day. As a basic therapy, all patients received a combined bronchodilator of long-acting indacaterol/glycopyrronium at a dose of 110/50 µg once a day in combination with beclomethasone dipropionate (BDP) at the dose of 200-400 µg/day. The patients were examined repeatedly 3 times with a 1-year interval. Clinical indicators, gas composition of arterial blood, results of spirometry and ultrasound examination of the diaphragm were evaluated.

Results. Initially, disorders of the functional state of the diaphragm were detected in COPD patients with hypoxemia (decrease in the thickening fraction and relaxation rate). After the first year of using POT, an increase in the rates of contraction and relaxation of the diaphragm muscle under tidal respiration was observed. On the 2nd and 3rd year of using POT, it was noted that indicators of the functional state of the diaphragm stabilized. As a result of POT, the number of exacerbations went down and mortality in COPD patients with hypoxemia decreased. Against the

background of basic therapy with indacaterol/glycopyrronium in combination with low doses of BDP, no adverse events were observed for the entire period of follow-up.

Conclusions. POT in combination with a double long-acting bronchodilator and low-dose inhaled glucocorticosteroids in COPD patients with hypoxicemic chronic respiratory failure helps to reduce dyspnea, the number of severe exacerbations, as well as improve pulmonary ventilation functions, blood gas content, and the diaphragm function during the first year of its use. Further, the indicators continued to stabilize.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, prolonged oxygen therapy, diaphragm thickening fraction, diaphragm relaxation rate, diaphragm contraction rate

For citations: Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Volchkov V.A., Volchkova E.V. The effect of prolonged oxygen therapy on the clinical course of the disease and diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxicemic respiratory failure (three-year follow-up). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 45-51. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-45-51>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением легочной функции [5]. Предполагается, что в 2020 г. ХОБЛ окажется на третьем месте в ряду главных причин смертности в мире [10]. Одним из наиболее неблагоприятных осложнений при этом заболевании является развитие хронической гипоксемической дыхательной недостаточности (ХГДН), прогрессирование которой зачастую оказывается основной причиной летального исхода больных ХОБЛ.

В настоящее время длительная кислородотерапия (ДКТ) является единственным методом лечения, достоверно увеличивающим продолжительность жизни пациентов с ХГДН [1]. Рекомендации по применению ДКТ основываются на двух рандомизированных исследованиях, проведенных в 1980-х гг., – Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) и Medical Research Council (MRC) study [9, 11]. Показаниями к назначению ДКТ являются $\text{paO}_2 \leq 55$ мм рт. ст. в покое ($\text{SaO}_2 \leq 88\%$) и $\text{paO}_2 56-59$ мм рт. ст. ($\text{SaO}_2 \geq 90\%$) при наличии клинической картины легочного сердца, отеков или полицитемии. Режим назначения ДКТ предполагает использование потока кислорода от 1-2 до 4-5 л/мин на протяжении не менее 15 ч/сут и с перерывами не более 2 ч между сеансами. Более длительное применение ДКТ (на протяжении 24 ч/сут) не имеет никаких преимуществ перед рекомендуемым в настоящее время применением ДКТ в течение 16 ч в день и, кроме того, может снизить комплаентность пациентов к терапии [3].

ДКТ приводит к снижению летальности и числа госпитализаций [7, 16]. Среди пациентов с большим риском летального исхода – пациенты с низким индексом массы тела, большей выраженностью одышки и тяжестью гипоксемии, а также пациенты с большим количеством клинически значимой сопутствующей патологии [12]. По данным литературы, число госпитализаций на фоне применения ДКТ снижается в среднем на 27-35% [4, 6]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии ДКТ на дыхательные мышцы и прежде всего на диафрагмальную функцию у больных ХОБЛ.

В 2013 г. в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 249р от 25 июня 2013 г. в Санкт-Петербурге впервые в России был создан Городской

пульмонологический центр на базе СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» с целью организации помощи больным пульмонологического профиля с тяжелой ХГДН. В соответствии с решением Законодательного собрания Санкт-Петербурга с 2015 г. все больные пульмонологического профиля с тяжелой ХДН на безвозмездной основе обеспечиваются кислородными концентраторами, в результате чего за предшествующий период (2016-2018 гг.) 384 пациента с ХГДН получили кислородные концентраторы за счет средств городского бюджета.

Цель исследования: определение влияния ДКТ на модификацию клинико-функционального статуса у больных ХОБЛ с тяжелой гипоксемической ХДН.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, СПбГБУЗ «Введенская больница». Обследовано 30 больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания, средний возраст составил $64,8 \pm 6,9$ года. В исследование включались пациенты с ХОБЛ, относящиеся к группе GOLD III и IV стадий (группа D, смешанный фенотип: эмфизематозно-бронхитический) [15]. К критериям исключения относились клинически значимая сопутствующая патология, перенесенные хирургические вмешательства на органах грудной клетки, острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Все пациенты получали базисную терапию согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [2]. В качестве двойного бронходилататора назначали индакатерол/глико-пиррония бромид 110/50 мкг один раз в сутки на постоянной основе. Удобное средство доставки Бриз-халер®, позволяющее полностью контролировать правильность ингаляции и однократное суточное применение, способствовало высокой приверженности пациентов к базисной терапии ХОБЛ. В качестве ингаляционного глюкокортикоидостероида использовался экстрамелкодисперсный аэрозоль бекламетазона дипропионат 50 мкг по 2 вдоха 2 раза в день. Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия.

После первичного обследования пациентам назначалась ДКТ на дому с помощью кислородных

концентраторов INVACARE perfecto 2 (INVACARE, Германия) продолжительностью 16 ч/сут. Повторное обследование проводилось трехкратно с интервалом 1 год.

Тяжесть одышки оценивалась по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire). Всем пациентам проводились пульсоксиметрия (SpO_2) и анализ газового состава артериальной крови, полученный путем катетеризации лучевой артерии с определением величины парциального напряжения кислорода и углекислого газа (paO_2 , paCO_2 , мм рт. ст.). Спирометрия проводилась на приборе для комплексного исследования функциональных показателей легких "Masterscreen" фирмы Erich Jaeger GmbH (Германия). Оценка данных спирометрии выполнялась с использованием должных величин, разработанных Р. Ф. Клементом и Н. А. Зильбером. Определялись следующие показатели: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Оценка функционального состояния диафрагмы проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы VIVID 7 Dimension (GE, США), с использованием матричного конвексного датчика, несущая частота 2-4 МГц. Локация диафрагмы осуществлялась из правого подреберья по среднеключичной линии. Использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим. Все показатели функционального состояния диафрагмы определялись как при спокойном дыхании (СД), так и при форсированном (ФД). Рассчитывались фракция утолщения (ФУ), скорость сокращения (СС) и скорость расслабления (СР) мышечной части диафрагмы.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica для Windows V.13.0. Предварительно оценивалось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних величин использовался параметрический t-критерий Стьюдента. В противном случае использовались непараметрические методы. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациентов составил $65,57 \pm 6,18$ года. Длительность заболевания – $8,8 \pm 5,1$ года. Все больные предъявляли жа-

лобы на одышку, среднее число обострений в год составило $3,00 \pm 1,36$. У пациентов исходно определялось снижение уровня парциального напряжения кислорода в артериальной крови (paO_2) и сатурации крови кислородом (SatO_2). Наряду с этим, отмечены низкие показатели ФЖЕЛ, что может косвенно свидетельствовать о наличии гиперинфляции (табл. 1).

Таблица 1. Средние групповые показатели у больных ХОБЛ с гипоксемией

Table 1. Group average rates in COPD patients with hypoxemia

Показатель	Средние показатели ($n = 30$)
Возраст, лет	$65,57 \pm 6,18$
Стаж курения, пачка/лет	$40,43 \pm 10,48$
Длительность заболевания, лет	$8,80 \pm 5,06$
Число обострений в год	$3,00 \pm 1,36$
PaO_2 , мм рт. ст.	$55,30 \pm 5,76$
Сатурация крови кислородом (SpO_2), %	$86,73 \pm 3,11$
mMRC, баллы	$3,40 \pm 0,56$
ФЖЕЛ, %	$45,64 \pm 11,04$
ОФВ ₁ , %	$28,24 \pm 5,56$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$62,53 \pm 13,98$

На фоне базисной терапии комбинацией индактерола/гликопиррония в сочетании с БДП в низкой дозе (200-400 мкг/сут) за весь период наблюдения серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Несмотря на выраженные и крайне выраженные нарушения бронхиальной проходимости и возраст более 60 лет, пациенты были способны эффективно использовать ингалятор Бризхалер®, что объясняется его низким сопротивлением.

В табл. 2 представлена динамика клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ через 1, 2 и 3 года после начала применения ДКТ.

При обследовании, проведенном через 1 год использования ДКТ, выявлены уменьшение одышки по шкале mMRC, увеличение SpO_2 , paO_2 , ФЖЕЛ. В последующие 2 года лечения наблюдалась стабилизация вышеуказанных показателей (табл. 2). Число обострений у пациентов с ХОБЛ с гипоксемией существенно уменьшилось, что может способствовать снижению фармако-экономических затрат для пациентов с социально значимым респираторным заболеванием. Летальность составила 3,5% в первый год использования ДКТ, 13,5% – во второй год, 23,3% – в третий год, что значительно ниже, чем по результатам исследований, опубликованным в доступной литературе: смертность среди пациентов, получающих ДКТ, составляет от 12 до 31% в течение 1 года, от 22 до 62% – в течение 2 лет, от 36 до 81% – в течение 5 лет [12].

У всех обследованных пациентов на протяжении периода наблюдения проводилась оценка функционального состояния основной дыха-

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ с гипоксемией

Table 2. Changes in clinical and functional indicators in COPD patients with hypoxemia

Показатель	Исходно	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
<i>n</i>	30	29	26	23
Число обострений в год	3,00* ± 1,36	2,08 ± 1,04	2,35 ± 0,98	2,17 ± 1,12
mMRC, баллы	3,40* ± 0,56	2,89 ± 0,97	2,96 ± 0,59	2,87 ± 0,63
paO ₂ , мм рт. ст.	55,30* ± 5,76	59,37 ± 5,200	58,08 ± 5,94	58,64 ± 5,38
SpO ₂ , %	86,73* ± 3,11	90,21 ± 2,00	89,88 ± 1,86	90,43 ± 1,7
ФЖЕЛ, %	45,64* ± 11,04	50,76 ± 12,25	52,25 ± 12,92	50,32 ± 13,27
ОФВ ₁ , %	28,24 ± 5,56	28,69 ± 6,87	27,39 ± 5,68	26,37 ± 6,57

Примечание: * – различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год наблюдения ($p < 0,05$)

тельной мышцы – диафрагмы. У больных ХОБЛ с гипоксемией по сравнению с больными ХОБЛ, имеющими сопоставимые нарушения функции дыхания, нормальный газовый состав артериальной крови, выявлено достоверное снижение скорости расслабления основной дыхательной мышцы при спокойном дыхании ($1,54 \pm 0,54$ и $1,8 \pm 0,68$ см/с соответственно, $p < 0,05$) и фракции утолщения при форсированном дыхании ($0,17 \pm 0,06$ и $0,22 \pm 0,08$ соответственно, $p < 0,05$). Фракция утолщения и скорость сокращения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании также были снижены у пациентов с гипоксемией. Развитию этих изменений при ХОБЛ способствуют прогрессирующая гиперинфляция легких, оксидативный стресс, редукция миофибрилл, обусловленная сниженной продукцией белка, а также апоптоз мышечных клеток [13]. Появление диафрагмальной дисфункции является неблагоприятным прогностическим признаком и увеличивает риск летального исхода у пациентов с этой патологией [17]. В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между степенью дисфункции диафрагмы и стадией ХОБЛ. Так, F. R. Rocha et al., проводя рентгенологическую оценку экскурсии диафрагмы у больных ХОБЛ II–IV степеней тяжести по GOLD, обнаружили ее корреляции с ОФВ₁, ОЕЛ и степенью одышки [13]. Hellebrandová L. et al., обследовав больных ХОБЛ I–III степеней тяжести по GOLD, выявили ограничение экскурсии диафрагмы при дыхании (в особенности при максимальном выдохе), обусловленное наличием признаков гиперинфляции у обследуемых пациентов, что было подтверждено установленными взаимосвязями между степенью диафрагмальной дисфункции и ООЛ/ОЕЛ [8]. N. Scheibe et al. показали, что подвижность диафрагмы коррелирует с ОФВ₁ [14]. Диафрагма является главной инспираторной мышцей, и нарушение ее функционального состояния способствует возникновению одышки и ухудшению газообменной функции, что подтверждается выявленными в проведенном исследовании корреляционными взаимосвязями между фракцией утолщения диафрагмы при форсированном дыхании и выраженностью одышки по шкале mMRC

($r = -0,45$, $p < 0,05$), а также между раO₂, скоростью расслабления диафрагмы при спокойном дыхании ($r = 0,49$, $p < 0,05$), раO₂ и фракцией утолщения диафрагмы при форсированном дыхании ($r = 0,38$, $p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Показатели функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ с гипоксемией

Table 3. Indicators of the functional state of diaphragm in COPD patients with hypoxemia

Показатель	Больные ХОБЛ с гипоксемией (<i>n</i> = 30)
ФУ СД (отношение толщины мышечной части диафрагмы на вдохе/толщины диафрагмы на выдохе при спокойном дыхании)	0,22 ± 0,06
ФУ ФД (отношение толщины мышечной части диафрагмы на вдохе/толщины диафрагмы на выдохе при форсированном дыхании)	0,17 ± 0,06
СС СД, см/с	1,90 ± 0,42
СР СД, см/с	1,54 ± 0,54
СС ФД, см/с	4,18 ± 1,94
СР ФД, см/с	3,69 ± 1,37

Примечание: ФУ СД – фракция утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании;
ФУ ФД – фракция утолщения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании;
СС СД – скорость сокращения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании;
СР СД – скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании;
СС ФД – скорость сокращения мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании;
СР ФД – скорость расслабления мышечной части диафрагмы при форсированном дыхании

При повторном обследовании через 1 год у больных ХОБЛ, получавших ДКТ, выявлены достоверное увеличение фракции утолщения при форсированном дыхании и скорости расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании, а также тенденция к повышению скоростей сокращения мышечной части диафраг-

Таблица 4. Динамика функционального состояния диафрагмы у больных ХОБЛ с гипоксемией на фоне ДКТ

Table 4. Changes in the functional state of the diaphragm in COPD patients with hypoxemia on the background of DCT

Показатель	Исходно	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года
<i>n</i>	30	29	26	23
ФУ СД	0,22 ± 0,06	0,24 ± 0,09	0,24 ± 0,06	0,22 ± 0,06
ФУ ФД	0,17* ± 0,06	0,22 ± 0,08	0,19 ± 0,07	0,20 ± 0,06
СС СД, см/с	1,90 ± 0,42	2,29 ± 0,84	2,19 ± 0,62	2,15 ± 0,46
СР СД, см/с	1,54* ± 0,54	1,79 ± 0,68	1,68 ± 0,63	1,72 ± 0,45
СС ФД, см/с	4,18 ± 1,94	4,17 ± 1,62	4,16 ± 1,45	4,15 ± 1,43
СР ФД, см/с	3,69 ± 1,37	4,16 ± 1,54	4,11 ± 1,51	4,05 ± 1,53

Примечание: * – различия достоверны между исходными показателями и показателями через 1 год наблюдения ($p < 0,05$)

мы (табл. 4). Положительному влиянию ДКТ на функциональное состояние основной дыхательной мышцы способствовало уменьшение гиперинфляции, о чем свидетельствует увеличение ФЖЕЛ, что приводило к снижению нагрузки на диафрагму. Учитывая полученные корреляционные взаимосвязи между показателями функционального состояния диафрагмы и выраженностью одышки по шкале mMRC, можно предположить, что уменьшение одышки происходит не только вследствие улучшения вентиляционной функции легких, но и за счет коррекции диафрагмальной дисфункции, чему помимо оптимизации механизма дыхания способствует и увеличение энергетического потенциала миофибрилл вследствие улучшения метаболизма и удлинения клеточного жизненного цикла на фоне коррекции уровня гипоксемии [14]. Достоверно значимых изменений функционального состояния диафрагмы через 2

и 3 года после начала использования ДКТ не наблюдалось.

Выводы

1. ДКТ на фоне применения двойного длительно действующего бронходилататора (индактерол/гликопирроний) в сочетании с низкой дозой ингаляционного глюкокортикоидного (экстрамелкодисперсного БДП) у больных ХОБЛ с гипоксемической ХДН способствует уменьшению одышки, числа тяжелых обострений, а также улучшению вентиляционной функции легких, газового состава крови и функции диафрагмы.

2. Наиболее выраженный эффект ДКТ у больных ХОБЛ с гипоксемической ХДН проявляется в течение первого года использования кислородного концентратора и стабилизируется на протяжении последующего срока наблюдения.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Авдеев С. Н. Длительная кислородная терапия при хронической недостаточности. – М.: ФГУ НИИ Пульмонологии Росздрава, 2011. – 22 с.
- Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество // Пульмонология. 2014. – Т. 3. – С. 15-36.
- Ahmadi Z., Sundh J., Bornefalk-Hermansson A. et al. Long-term oxygen therapy 24 vs 15 h/day and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. 768-774. DOI: 10.1371/journal.pone.0163293.
- Cho K. H., Kim Y. S., Nam C. M. Home oxygen therapy reduces risk of hospitalisation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based retrospective cohort study, 2005-2012 // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5, № 11. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009065.
- COPD Working Group. Long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis // Ontario Health Technol. Assessment. – 2012. – Vol. 12, № 7. – P. 1-64.
- Ekström M. P., Jogrénus C., Ström K. E. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 1149-1156. DOI: 10.1371/journal.pone.0035806.

REFERENCES

- Avdeev S.N. *Dlitelnaya kislorodnaya terapiya pri khronicheskoy nedostatochnosti*. [Continuous oxygen therapy of chronic failure]. Moscow, FGU NII Pulmonologii Roszdrava Publ., 2011, 22 p.
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society, *Pulmonoloiya*, 2014, vol. 3, pp. 15-36. (In Russ.)
- Ahmadi Z., Sundh J., Bornefalk-Hermansson A. et al. Long-term oxygen therapy 24 vs 15 h/day and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, pp. 768-774. doi: 10.1371/journal.pone.0163293.
- Cho K.H., Kim Y.S., Nam C.M. Home oxygen therapy reduces risk of hospitalisation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based retrospective cohort study, 2005-2012. *BMJ Open*, 2015, vol. 5, no. 11, doi: 10.1136/bmjopen-2015-009065.
- COPD Working Group. Long-term oxygen therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based analysis. *Ontario Health Technol. Assessment*, 2012, vol. 12, no. 7, pp. 1-64.
- Ekström M.P., Jogrénus C., Ström K.E. Comorbidity and sex-related differences in mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 1149-1156. doi: 10.1371/journal.pone.0035806.

7. Goldbart J., Yohannes A. M., Woolrych R. «It is not going to change his life but it has picked him up»: a qualitative study of perspectives on long term oxygen therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2013. – № 11. – P. 124-129. DOI: 10.1186/1477-7525-11-124.
8. Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P. et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction // *Physiol. Res.* 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 469-479.
9. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party // *Lancet*. – 1981. – Vol. 1. – P. 681-686.
10. Murray C. J., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498-1504. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
11. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial // *Ann. Internal Med.* – 1980. – Vol. 93. – P. 391-398.
12. Pavlov N., Hayness A. G., Stucki A. et al. Long-term oxygen therapy in COPD patients: population-based cohort study on mortality // *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13. – P. 979-988. DOI: 10.2147/COPD.S154749.
13. Rocha F. R., Brüggemann A. K., Francisco D. S. et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD // *J. Brasileiro de Pneumologia*. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 32-37. DOI: 10.1590/S1806-375620160000000097.
14. Scheibe N., Sosnowski N., Pinkhasik A. et al. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients // *Intern. J. Chronic Obstructive Pulm. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 1925-1930. DOI: 10.2147/COPD.S85659.
15. Singh S., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2019 // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Mar 7. pii: 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
16. Stoller J. K., Panos R. J., Krachman S. et al. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial // *Chest*. – 2010. – Vol. 138, № 1. – P. 179-187. DOI: 10.1378/chest.09-2555.
17. Yamaguti W. P., Paulin E., Salge J. M. et al. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD // *J. Brasileiro de Pneumologia*. – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 1174-1181.
7. Goldbart J., Yohannes A.M., Woolrych R. «It is not going to change his life but it has picked him up»: a qualitative study of perspectives on long term oxygen therapy for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013, no. 11, pp. 124-129. doi: 10.1186/1477-7525-11-124.
8. Hellebrandová L., Chlumský J., Vostatek P. et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction. *Physiol. Res.*, 2016, vol. 65, no. 3, pp. 469-479.
9. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*, 1981, vol. 1, pp. 681-686.
10. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, vol. 349, pp. 1498-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
11. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Internal Med.*, 1980, vol. 93, pp. 391-398.
12. Pavlov N., Hayness A.G., Stucki A. et al. Long-term oxygen therapy in COPD patients: population-based cohort study on mortality. *Int. J. Chron Obstruct Pulmon Dis.*, 2018, vol. 13, pp. 979-988. DOI: 10.2147/COPD.S154749.
13. Rocha F.R., Brüggemann A.K., Francisco D.S. et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD. *J. Brasileiro de Pneumologia*, 2017, vol. 43, no. 1, pp. 32-37. doi: 10.1590/S1806-375620160000000097.
14. Scheibe N., Sosnowski N., Pinkhasik A. et al. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients. *Intern. J. Chronic Obstructive Pulm. Dis.*, 2015, vol. 10, pp. 1925-1930. doi: 10.2147/COPD.S85659.
15. Singh S., Agusti A., Anzueto A. et al. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2019. *Eur. Respir. J.*, 2019, Mar 7. pii: 1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
16. Stoller J.K., Panos R.J., Krachman S. et al. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 1, pp. 179-187. doi: 10.1378/chest.09-2555.
17. Yamaguti W.P., Paulin E., Salge J.M. et al. Diaphragmatic dysfunction and mortality in patients with COPD. *J. Brasileiro de Pneumologia*, 2009, vol. 35, no. 12, pp. 1174-1181.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.**

Титова Ольга Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института пульмонологии научно-клинического исследовательского центра.
Тел.: 8 (812) 338-78-40.
E-mail: titovaon@spb-gmu.ru.

Кузубова Наталья Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института пульмонологии научно-клинического исследовательского центра.
Тел.: 8 (812) 338-66-16.
E-mail: kuzubova@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

**Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022**

Olga N. Titova

Professor, Doctor of Medical Sciences,
Director of Research Institute of Clinical Pulmonology Research Center.
Phone: +7 (812) 338-78-40.
Email: titovaon@spb-gmu.ru.

Natalya A. Kuzubova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research
of Research Institute of Clinical Pulmonology Research Center.
Phone: +7 (812) 338-66-16.
Email: kuzubova@mail.ru

Склярова Дарья Борисовна

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник
научно-исследовательского института пульмонологии
научно-клинического исследовательского центра.

Тел.: 8 (812) 417-36-97.

E-mail: darya_sklyarova@mail.ru

Волчиков Владимир Анатольевич

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет»,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии медицинского
факультета.

199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная,
д. 7-9.

Тел.: 8 (812) 338-48-84.

E-mail: b2@zdrav.spb.ru

Волчикова Елизавета Владимировна

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
клинический ординатор кафедры анестезиологии
и реаниматологии.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

E-mail: elizavetavolch@mail.ru

Darya B. Sklyarova

Candidate of Medical Sciences,
Junior Researcher of Research Institute of Clinical Pulmonology
Research Center.

Phone: +7 (812) 417-36-97.

Email: darya_sklyarova@mail.ru

Vladimir A. Volchkov

St. Petersburg University,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department
of Medical Faculty.

7-9, Universitetskaya Nab.,
St. Petersburg, 199034

Phone: +7 (812) 338-48-84.

Email: b2@zdrav.spb.ru

Elizaveta V. Volchkova

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
Resident of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
2, Litoyskaya St.,

St. Petersburg, 194100.

Email: elizavetavolch@mail.ru

Поступила 12.06.2019

Submitted as of 12.06.2019

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 + 3 = 5 минут

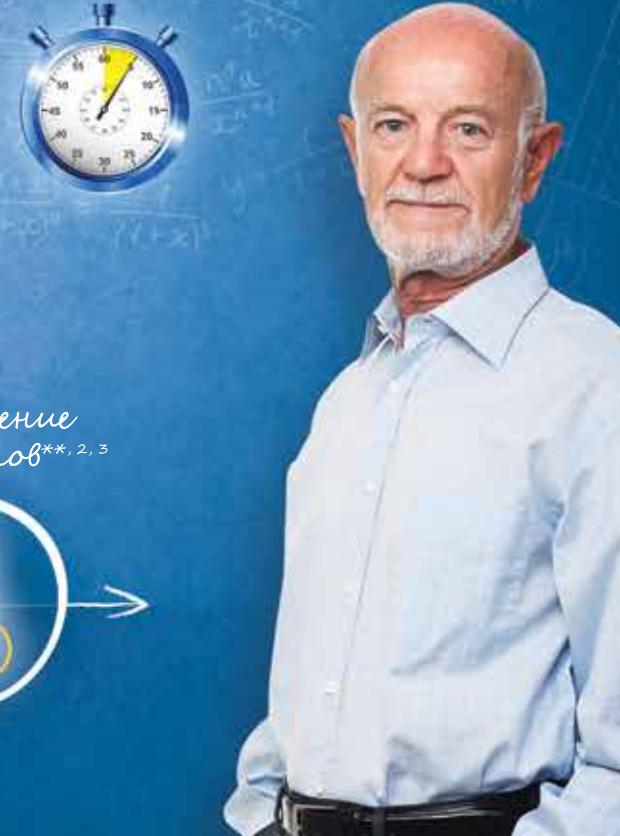
КОМПОНЕНТА



ДЕЙСТВИЯ

Улучшение функции легких*, 1, 2

НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶



Уменьшение симптомов**^{, 2, 3}



Уменьшение обострений^{#, 4, 5}



ultibro
breezhaler[®]

NOVARTIS

* Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. ** Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с тиотропием (изменение по шкале TDI через 6 недель в группе Ультибро® составило 0,88 балла, в группе тиотропия – 0,39 балла. Разница между группами – 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю ТДИ в группе тиотропия), на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро® составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона – 1,60 балла. Разница между группами – 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю ТДИ в группе салметерола/флутиказона). § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Bateman ED et al. Dual bronchodilation with OVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494. 2. Vogelmeier C, Bateman E, Palange L et al. Efficacy and safety of once-daily IBD/Gly compared with twice-daily salmeterol/fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel group study. Supplementary. Lancet Respir Med 2013;1:51–60.

‡ Адаптировано из Maher A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. Eur Respir J 2014 Jun;43(6):1599-609. 4. Wedzicha J, et al., Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glicopirronium and Tiotropium (SPARK); a Randomized, Double-blind, Parallel Group Study. Lancet Respir Med 2015 Jun;3:199-209. 5. Wedzicha J, A, et al. FLAME: Indacaterol-Glycopipronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016 Jun 9;374 (23):2222-34. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро® Бризхалер (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мг + 110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение № ЛП - 093386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®. Гликопирроний бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мг + 110 мкг. Регистрационный номер: ПЛ-093386. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая омокты и снижающая количество обострений. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к гликопирронию бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы; дефицит лактазы или глюкозо-галактозородный мальабсорбционный синдром (дефицит содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с некстакратными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холиноблокаторы длительного действия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ПОДОЗРЫ. Рекомендованная доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБЛ, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функций почек тяжелой степени не изучалось. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет. Способ применения. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациенту следует обучить правильной технике использования

устройства для ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует выдыхать, а не глотать. ПРЕДСТОРОХНОСТИ. Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-2-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. Бронхиальная астма не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития сервильных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность. В случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может привести к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма, препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинергические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоупоточной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты у пациентов с закрытоупоточной глаукомой: при применении препарата с тяжелым нарушением функции почек у пациентов с закрытоупоточенной глаукомой, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышенной частотой сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями ЭКГ. Препарат Ультибро® Бризхалер® следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острой инфарктом миокарда, нарушением ритма сердца, артериальной гипертензией) у пациентов с судорожными расстройствами или тиотропикозом: у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: препарат, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Гликопирония при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гликопиронию у некоторых пациентов, способствуя приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гликопирония может потенцироваться гликозидами и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. Гипертрофия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации гликозида в крови (4,9%) по сравнению с таблеткой (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неонтролируемым сахарным диабетом. Пациентам с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода;

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

** Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.

‡ +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Изображение не является изображением реальных пациентов.

§ Увеличивает ОФВ на 200 мл по сравнению с плацебо*, на 80 мл по сравнению с тиотропием†, на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном‡, на 80 мл по сравнению с индакатеролом/флутиказоном§. § Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с индакатеролом/флутиказоном.

† Novartis Farman, 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.



ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АБСЦЕДИРУЮЩЕЙ ПНЕВМОНИИ И ОГРАНИЧЕННОГО ВАРИАНТА ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА

М. Д. РОМАНОВ, Т. М. ЛЕВИНА

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, РФ

Приведен клинический пример, подтверждающий значение тщательного сбора и анализа данных анамнеза и активного выявления патологии верхних дыхательных путей, среднего уха и глаз, характерных для дебюта грануломатоза Вегенера. Показана необходимость исследования на раннем этапе заболевания уровня антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (ANCA) и выполнения биопсии в органах-мишениях с предпочтением менее инвазивной трансназальной биопсии. Положительные результаты ранней комплексной иммуносупрессивной терапии ex juvantibus подтверждают диагноз грануломатоза Вегенера.

Ключевые слова: абсцедирующая пневмония, грануломатоз Вегенера, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Романов М. Д., Левина Т. М. Трудности дифференциальной диагностики абсцедирующей пневмонии и ограниченного варианта грануломатоза Вегенера // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-53-58>

DIFFICULTIES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PNEUMONIA COMPLICATED BY AN ABSCESS AND A LIMITED VARIANT OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

M. D. ROMANOV, T. M. LEVINA

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

The article presents a clinical case that confirms the importance of careful collection and analysis of medical history and active identification of pathology of the upper respiratory tract, middle ear and eyes typical of the debut of Wegener's granulomatosis. It demonstrates the need for early testing of level of antibodies to the neutrophil cytoplasm in the blood serum (ANCA) and biopsy in the target organs giving the preference to less invasive transnasal biopsy. The positive results of early comprehensive immunosuppressive ex juvantibus therapy confirm the diagnosis of Wegener's granulomatosis.

Key words: pneumonia complicated by an abscess, Wegener's granulomatosis, differential diagnosis

For citations: Romanov M.D., Levina T.M. Difficulties in the differential diagnosis of pneumonia complicated by an abscess and a limited variant of Wegener's granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 53-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-53-58>

Проблема дифференциальной диагностики абсцедирующей пневмонии (АП) и осложненной формы ограниченного варианта грануломатоза Вегенера (ГВ) до настоящего времени остается актуальной в связи со сходством клинико-рентгенологических признаков этих заболеваний. Как при АП, так и при ГВ в остром периоде заболевания характерны бурное развитие клинической картины, высокий уровень интоксикации, тяжелое общее состояние, признаки выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, низкая эффективность антибактериальной терапии. Бактериологическое исследование мокроты не всегда эффективно из-за загрязнения микрофлорой верхних дыхательных путей и полости рта, а информативность посева материала, получаемого при бронхоскопии, также недостаточна из-за контаминации во время эндоскопического исследования [5]. Вероятность идентификации АП значительно возрастает при выделении анаэробных неклостридиальных микроорганизмов и при количественном выявлении из мокроты высоковирулентной аэробной микрофлоры. Бактериологические исследования важно проводить при начальных проявлениях поражения

легких, так как присоединение вторичной инфекции при ГВ может свести эффективность данных методов к минимуму.

При рентгенологическом обследовании больных АП на фоне некупирующейся пневмонической инфильтрации довольно рано обнаруживаются полости деструкции без четкого разграничения от жизнеспособной легочной ткани и недостаточном дренаже через бронхи [5], что может встречаться и при ГВ, а наличие ателектаза пораженных сегментов, долей легкого также не исключает вероятности данной патологии. При мультирезовой компьютерной томографии (МСКТ) легких у пациентов с ГВ можно выявить в легких множественные двусторонние узелки и полости распада, которые довольно часто располагаются в плащевой зоне и могут иметь клиновидную или округлую форму [4]. Бронхоскопическая картина при ГВ во втором периоде заболевания мало отличается от таковой при АП, ведущим признаком диверсификации является язвенно-некротическое поражение слизистых оболочек трахеи и бронхов, положительные результаты биопсии позволяют достоверно установить характер поражения [9].

Особенностью ГВ является то, что заболевание может протекать в трех клинических вариантах: локальном, ограниченном и генерализованном [3]. Затруднения при дифференциальной диагностике осложненной формы ограниченного варианта ГВ с АП могут встретиться в случаях, когда вслед за минимальными проявлениями патологии верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха возникает прогрессирующее поражение легких, сопровождающееся высокой температурой и выраженной дыхательной недостаточностью. В данной ситуации дифференцировка затрудняется тем, что из-за присоединения вторичной высоковирулентной инфекции на фоне ГВ в легком развивается гнойно-деструктивный процесс [1], особенно при длительном бесконтрольном применении антибиотиков. В установлении диагноза ГВ при этом могут помочь тщательный анализ данных анамнеза, активное выявление предшествующих клинических признаков, характерных для локального варианта ГВ. Особое внимание следует обращать на начальные признаки поражения носа, придаточных пазух, ротово-носоглотки [3, 8]. Иногда в дебюте ГВ развивается средний отит с последующим снижением слуха [7]. У некоторых пациентов наблюдается поражение глаз с развитием воспалительных и гранулематозных изменений и со снижением остроты зрения. Довольно часто у больных ГВ наблюдаются изменения кожных покровов и слизистых оболочек в виде подкожных узелков, пальпируемой пурпурсы, энантемы и язв, а также поражения суставов [4].

При возникновении подозрения на ГВ стандартный спектр диагностических исследований, необходимых для констатации АП, должен быть значительно расширен: используют как иммuno-логические методы (исследование уровня антител к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (ANCA) – anti-PR3 ANCA (антитела к протеиназе-3, c-ANCA) и anti-MPO ANCA (антитела к миелопeroxидазе, p-ANCA), так и биопсию органов-мишней (верхние дыхательные пути, легкие) [9]. Выявление в материалах, полученных при биопсии, признаков фибринOIDного некроза и воспаления сосудистых стенок в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами позволит верифицировать ГВ [2]. Однако выполнение биопсии легкого при АП чревато развитием осложнений, при этом положительные результаты биопсии легкого при ГВ наблюдаются только у 12% пациентов [9]. Несмотря на недостаточно высокий уровень информативности трансназальной биопсии, считаем необходимым ее выполнение как наименее опасной у всех пациентов с минимальными признаками ГВ.

Следует также иметь в виду тот факт, что у 10-30% больных с ГВ ANCA находится в пределах референсных значений [3, 6], что при отказе пациентов от выполнения биопсии в органах-мишениях также может привести к запоздалой диагностике данной патологии, дальнейшей генерализации

процесса и ухудшению прогноза. Патология почек (клинические признаки гломерулонефрита, нарушения структуры почек (УЗИ, МСКТ), протеинурия и гипо- диспротеинемия) при АП в результате высокой интоксикации вследствие гнойно-резорбтивного процесса также может явиться маской развития вторичного инфекционно-деструктивного процесса при переходе ГВ в генерализованную форму. В данной ситуации наиболее ценной для установления диагноза ГВ является биопсия почек, информативность которой достигает 91,5% [8, 9].

Таким образом, сходство клинических признаков АП и осложненной формы ограниченного варианта ГВ может приводить к запоздалой диагностике последней, что ухудшает прогноз из-за несвоевременного назначения специфической иммунодепрессивной комплексной терапии. Чем раньше будет установлен диагноз ГВ, тем выше вероятность выздоровления больных с этой тяжелой патологией.

Для иллюстрации особенностей дифференциальной диагностики ограниченного варианта ГВ и АП приводим клинический пример.

Клиническое наблюдение. Больная Б. 32 лет в течение 12 лет работает на газовой АЗС. Туберкулезом легких не болела, контакт с больными туберкулезом не установлен. С 2012 г. наблюдалась в районной больнице по поводу хронического рецидивирующего ринита с образованием «корочек с геморрагиями» без повышения температуры тела. В июле 2017 г. появилась седловидная деформация спинки носа. 15.09.2017 г. были срочные роды путем кесарева сечения. 18.10.2017 г. после переохлаждения появились заложенность носа, боли в ушах и в суставах, повысилась температура тела до 38°C. Госпитализирована в терапевтическое отделение ГБУЗ РМ «РКБ № 3» с диагнозом «АП правого легкого, двухсторонний отит и мастоидит». При рентгенографии органов грудной клетки выявлена картина правосторонней верхнедолевой пневмонии с наличием полости деструкции в C₂ (рис. 1).

В анализе крови: гемоглобин – 106 г/л, эритроциты – $3,92 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $247 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $14,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, лимфоциты – 22%, моноциты – 2%, гематокрит – 31%, СОЭ – 66 мм/ч. При бактериологическом исследовании крови роста аэробных бактерий не обнаружено; при поступлении и повторных исследованиях мокроты (в том числе и содержимого бронхов, полученного при бронхоскопии) методами микроскопии и посева *M. tuberculosis* не выявлены. Маркеры вирусного гепатита и анализ крови на ВИЧ – отрицательные. Анализ мочи без патологии.

Назначены в суточной дозировке цефтриаксон, амикацин, метрогил. Осмотрена ревматологом, заподозрен ГВ, к лечению добавлен дексаметазон 8 мг/сут внутривенно капельно, на фоне которого температура тела снизилась, уменьшились боли в суставах. 24.10.2017 г. пациентка консультирована

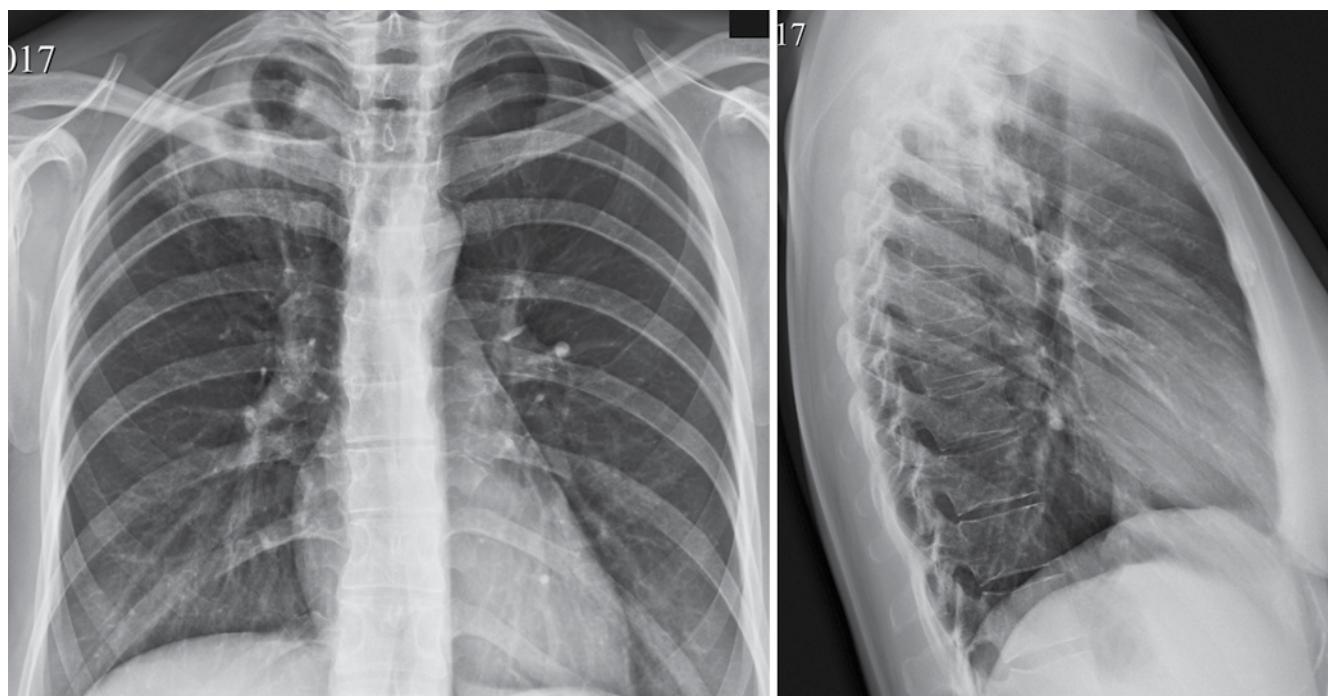


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Б. 32 лет в прямой и правой боковой проекциях (18.10.2017 г.)
Fig. 1. Chest X-ray of patient B, 32 years old, anteroposterior and lateral view (18.10.2017)

фтизиатром в ГКУЗ РМ «Республиканский противотуберкулезный диспансер»: данных за туберкулез легких нет, рекомендован повторный осмотр после дообследования.

29.10.2017 г. снова повысилась температура тела до 39°C. Цефтриаксон и амикacin отменены, назначены: кламосар 1,2 внутривенно 3 раза в сутки, лефлобакт по 0,5 × 2 раза в сутки, кеторолак, диклофенак 75 мг внутримышечно № 3, далее ибуклин 0,725 × 2 раза в сутки, омепразол 0,02 г, бронхорус 0,03 × 3 раза в сутки.

В связи с ухудшением состояния 31.10.2017 г. переведена в отделение торакальной хирургии ГБУЗ РМ «РКБ № 4» с диагнозом «внегоспитальная правосторонняя верхнедолевая АП, тяжелое течение». При поступлении состояние средней тяжести, кожные покровы бледные, на нижних конечностях имеются множественные геморрагические высыпания, выступающие над поверхностью кожи. При осмотре установлены седловидная деформация спинки носа и энантема твердого неба. Язык сухой, единичные геморрагии. Отмечается снижение слуха (шепотная речь – 3 м). При пальпации отмечены резкая болезненность суставов кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставов, ограничение в них пассивных и активных движений, пастозность голеней. Пальпация грудной клетки безболезненна. При перкуссии отмечается притупление над верхней долей правого легкого, при аусcultации выслушивается жесткое дыхание, ослабленное над верхней долей правого легкого, здесь же выслушиваются мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы, над нижней долей правого легкого – единичные

сухие жужжащие хрипы. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный – 76 уд/мин. Частота дыхания – 17 в мин. SpO₂ – 97%. Живот мягкий, умеренно болезнен при пальпации в правом подреберье, пальпация почек безболезненна.

В анализе крови от 1.11.2017 г. отмечено снижение гемоглобина до 80 г/л, эритроцитов – до $3,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрита – до 25%; лейкоцитов было $8,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов – 72%, лимфоцитов – 25% и моноцитов – 3%. Тромбоциты – $310 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 34 мм/ч. В анализе мочи белка нет, удельный вес – 1012, эритроциты, лейкоциты, эпителий – 0-1 в поле зрения, ураты (++) . В мокроте 1.11.2017 г. выделен *Str. haemolyticus* 10^5 КОЕ/мл, чувствителен к ванкомицину, клиндамицину, кларитромицину; устойчив к офлоксацину, цефтиазидину. В материале, полученном при трансназальной биопсии, обнаружены нейтрофильы, эозинофилы, лимфоциты, гистиоциты, плазмоциты и единичные гигантские многоядерные клетки типа Пирогова – Лангханса, расположенные вокруг участка некроза. Фибробронхоскопия 1.11.2017 г.: слизистая бронхов бледно-розовой окраски с участками пятнистой гиперемии, на слизистой левого главного бронха и угла карины имеются единичные острые эрозии с налетом фибрина и слизи, в долевых бронхах левого легкого – синяя пигментация, в устье Б2 правого легкого – скопление гнойной мокроты в виде пробки, слизистая отечная, просвет бронха сужен.

Получала сумамед 500 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки, реополиглюкин 10% – 200 мл внутривенно капельно ежедневно. 2.11.2017 г. появились боли в левой половине грудной клетки, сердцеび-

ение, слабость, АД снизилось до 90/60 мм рт. ст.; на ЭКГ зафиксированы признаки наджелудочковой тахикардии с ЧСС = 150 уд/мин. Нарушение ритма купировано внутривенной инфузией амиодарона. На ЭхоКГ 3.11.2017 г. – без патологии.

3.11.2017 г. возобновились боли в плечевых, локтевых, голеностопных суставах, появилась сгибательная контрактура левого локтевого сустава. Движения в суставах ограничены, болезненны. Установлен диагноз «ГВ с поражением верхних дыхательных путей (ринит), органа слуха (двусторонний отит), легких (множественные двухсторонние инфильтраты, полости распада в верхней доле правого легкого), гематологическим синдромом, поражением суставов (полиартрит) и геморрагическим васкулитом. Пароксизм наджелудочковой тахикардии».

Антитела к нативной и денатурированной ДНК не обнаружены, антитела к миелопероксидазе кл. pANCA – 3,0 Ед/мл, антитела к нуклеосомам кл. cANCA – 1,8 Ед/мл (6.11.2017 г.). К лечению добавлены меропенем 1,0 × 3 раза в сутки, дексаметазон 4% – 2 мл и диклофенак 1,5% – 3 мл внутривенно капельно. 7.11.2017 г. на рентгенограммах органов грудной клетки определяется интенсивное негомогенное затенение верхней доли и сегментов C₆ и C₁₀ правого легкого за счет инфильтрации легочной ткани с наличием на этом фоне неправильной формы сливающихся полостей в C₁ и C₂ (рис. 2).

При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 8.11.2017 г. патологии не обнаружено. На МСКТ грудной клетки 9.11.2017 г. выявлено увеличение зон инфильтрации по всем легочным полям, преимущественно в верхней доле

левого легкого с образованием трех полостей. Бронхи проходимы. Увеличение лимфатических узлов в корнях легких. 9.11.2017 г. назначена пульс-терапия метипредом в дозе 1 000 мг внутривенно капельно в течение 3 дней, циклофосфан 600 мг внутривенно капельно во второй день пульс-терапии, нимесулид 100 мг 2 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, затем после проведения пульс-терапии – преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела.

10.11.2017 г. переведена в ревматологическое отделение ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница» для продолжения специфической терапии, где после завершения полного курса комплексной иммуносупрессивной терапии выписана под наблюдение ревматолога с выраженной положительной динамикой. В ГБУЗ РМ «Зубово-Полянская районная больница» (по месту жительства) пациентка получала циклофосфан по 1 000 мг № 6 каждые 3 нед. и преднизолон по схеме. 12.04.2018 г. была госпитализирована в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница» для индукции ремиссии с помощью ритуксимаба 1 000 мг внутривенно однократно; лечение с положительным эффектом.

На МСКТ органов грудной клетки (9.10.2018 г.), выполненной по месту жительства при контролльном осмотре, признаков активного воспаления и деструкции в легких не обнаружено. В C₁ и C₂ правого легкого определяется тонкостенная полость без содержимого размером 32 × 40 × 21 мм, вокруг полости имеются участки пневмофиброза с округлыми кальцинатами и деформированными мелкими бронхами. Апикальная плевра уплотнена, деформирована плевральными швартами. Лимфа-

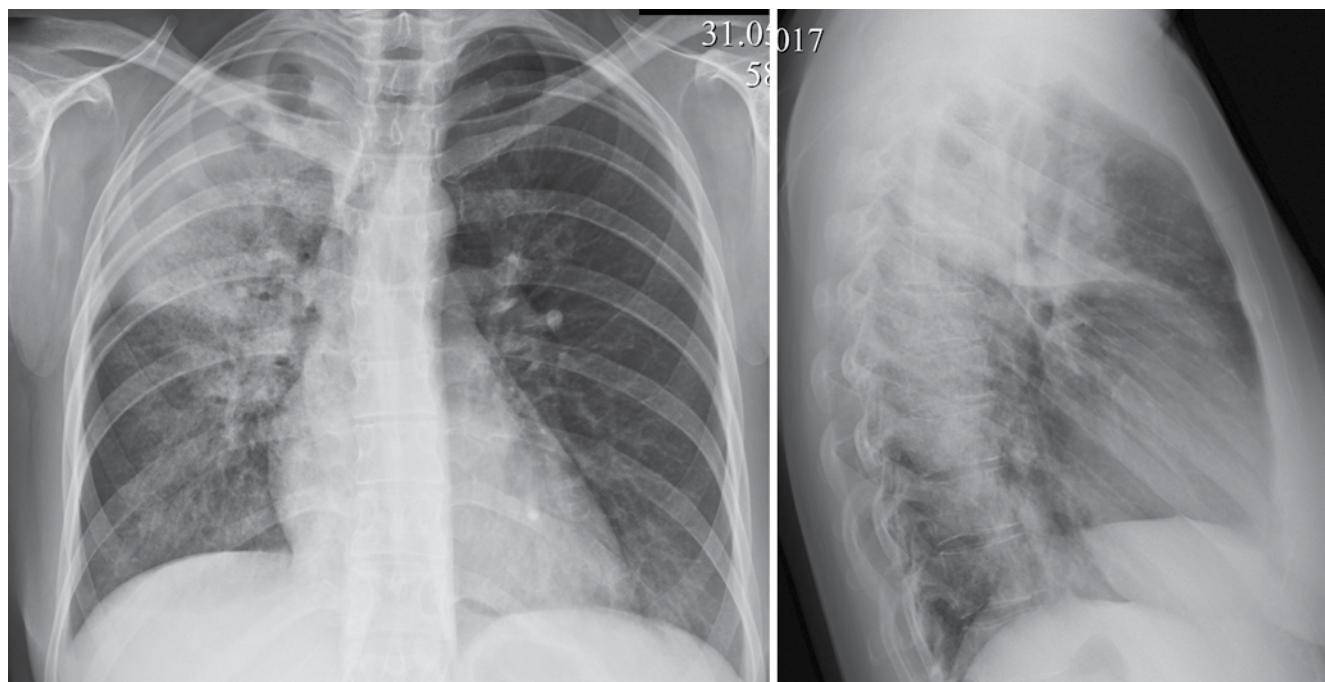


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Б. 32 лет в прямой и правой боковой проекциях (07.11.2017 г.)
Fig. 2. Chest X-ray of patient B., 32 years old, anteroposterior and lateral view (07.11.2017)

тические узлы прикорневой зоны и средостения не увеличены (рис. 3).

Больная госпитализирована 10.11.2018 г. в ревматологическое отделение для повторного введения ритуксимаба. При осмотре предъявляет жалобы на сердцебиение и одышку при физической нагрузке;

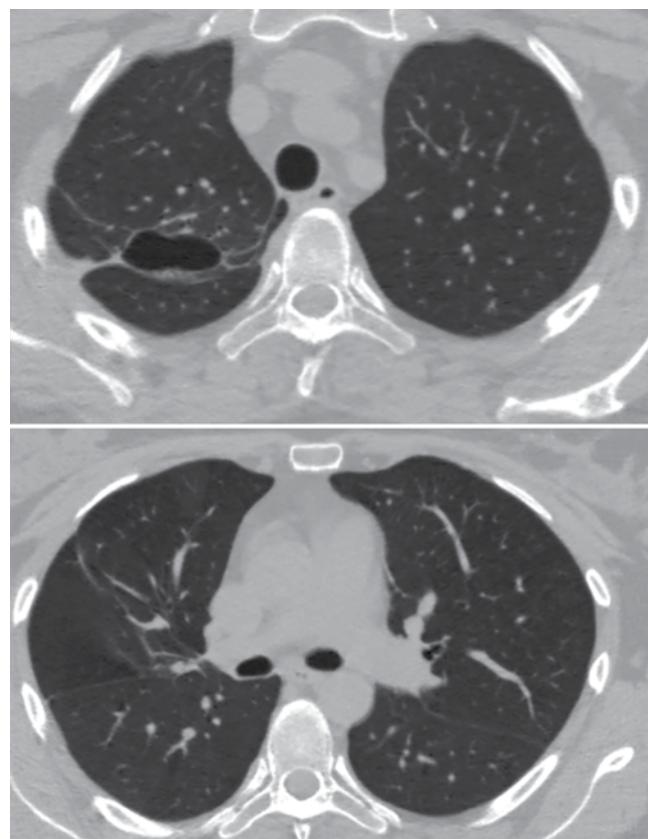


Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки пациентки Б. 32 лет (09.10.2018 г.)

Fig. 3. Chest MSCT of patient B., 32 years old (09.10.2018)

носовое дыхание восстановилось полностью, боли в коленных суставах периодически беспокоят только при большой физической нагрузке. На правой голени в нижней ее трети имеются участки пальпирующей пурпурсы мозаичной формы размером от 1,2 до 3 мм. В легких дыхание везикулярное, незначительно ослабленное в проекции верхней доли, хрипов нет. ЧД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются, пульс ритмичный, 68 уд/мин, АД – 125/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненности при пальпации не определяется; печень, селезенка не увеличены, почки не пальпируются, симптом «копохачивания» отрицательный.

При УЗИ 10.11.2018 г. размеры правой почки 118×58 мм, левой – 112×63 мм, контуры почек четкие, ровные, чашечно-лоханочная система уплотнена, без деформации, толщина паренхимы на полюсах 14 мм, в средней части 18 мм, конкрементов нет. Печень, поджелудочная железа без патологии, лимфатические узлы основных групп не увеличены.

В анализе крови от 10.11.2018 г.: гемоглобин – 112 г/л, СОЭ – 20 мм/ч; эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $290 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $5,8 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 3%, нейтрофилы – 68%, лимфоциты – 24% и моноциты – 5%. В биохимическом анализе крови: креатинин – 0,08 ммоль/л, мочевина – 5,3 ммоль/л, билирубин (непрямой) – 11,5 ммоль/л, АсАТ – 52 ед/л, АлАТ – 120 ед/л, общий белок – 72 г/л. В анализе мочи белка нет, удельный вес – 1018, эритроциты, лейкоциты, эпителий – 0-1 в поле зрения. Осмотрена 14.01.2019 г.: субъективно отмечает уменьшение одышки (только при значительной физической нагрузке), приступы надгрудничковой тахикардии не повторялись, состояние больной стабильное.

Заключение

Из особенностей диагностики в данном клиническом наблюдении следует отметить, что внимание врачей при поступлении в стационар было акцентировано на острое начало, связанное с переохлаждением (высокая температура, интоксикация, одышка и очень быстрое формирование полости в зоне инфильтрации легочной ткани), выраженную аускультативную картину в легком, которые более характерны для АП. Не учтены анамнез (хронический ринит с формированием «корочек с геморрагиями»), некоторые начальные клинические признаки ГВ («седловидный» нос, отит, мастоидит, боли в суставах и др.). Кроме того, от применения иммuno-супрессивной терапии *ex juvantibus* воздержались из-за отрицательной динамики, наступившей на следующий день после применения дексаметазона. Тем не менее, несмотря на ухудшение клинико-рентгенологической динамики и отрицательные результаты иммунологических тестов (ANCA), при положительном результате трансназальной биопсии назначена адекватная терапия, которая предотвратила генерализацию процесса и привела к стойкой ремиссии ГВ. Таким образом, бурное прогрессирование патологического процесса в легких, появление полостей деструкции на фоне низкой эффективности стартовой антибактериальной терапии может наблюдаться не только при АП, но и при присоединении вторичной инфекции в зоне грануломатозно-некротизирующего васкулита в легких у пациентов с ГВ. Наличие минимальных начальных признаков ГВ в анамнезе должно побуждать врачей к целенаправленному поиску клинических, иммунологических и гистологических критериев диагностики осложненной формы ограниченного варианта ГВ. В данной ситуации помогла морфологическая верификация процесса по материалу трансназальной биопсии. Даже отрицательные результаты иммунологического исследования уровня антител к цитоплазме нейтрофилов и сомнительные патоморфологические данные при минимальных клинических признаках поражения верхних дыхательных путей,

органов зрения и слуха в сочетании с характерными клинико-рентгенологическими проявлениями в легких должны служить основанием для установления диагноза ГВ. Положительный эффект от применения специфической иммуносупрессивной

комплексной терапии *ex juvantibus*, несмотря на ее нежелательное побочное действие при вторичном гнойно-деструктивном процессе в легком, послужит дополнительным дифференциально-диагностическим аргументом в пользу диагноза ГВ.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Багиров М. А., Токаев Т. К., Зайцева А. С., Токаев К. В., Евдокимов Ю. А., Хоменко В. А. Пневмонэктомия у пациента с осложненным течением гранулематоза Вегенера // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 49-54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54>.
- Бекетова Т. В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов-2016 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, № 1. – С. 12-16.
- Гранулематоз Вегенера. Клинические рекомендации МЗ РФ / под ред. А. А. Баранова. – М.: МЗ РФ, 2017. – 73 с.
- Крутко В. С., Потейко П. И., Ходош Э. М. Гранулематоз Вегенера (распространенность, причина, диагностика, собственные наблюдения) // Новости медицины и фармации. Пульмонология. Аллергология. Анти-микробная терапия. – 2015. – № 1 (530). – С. 63-72.
- Нагноительные заболевания легких. Национальные клинические рекомендации (проект) / под ред. Е. А. Корымасова. http://thoracic.ru/wp-content/uploads/HKP-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_-ПРОЕКТ_.pdf.
- Румянцев А. Г. Лечение васкулитов, ассоциированных с антineйтрофильными цитоплазматическими антителами // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – № 2. – С. 6-14. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13.
- Greco A, Marinelli C, Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 151-159. DOI: 10.1177/0394632015617063.
- Lutalo, P. M., D'Cruz D. P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis) // J. Autoimmun. – 2014. – Vol. 48-49. – P. 94-98.
- Yates M., Watts R. A., Bajema I. M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75. – P. 1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133 originally published online June 23, 2016.

REFERENCES

- Bagirov M.A., Tokaev T.K., Zaytseva A.S., Tokaev K.V., Evdokimov Yu.A., Khomenko V.A. Pneumonectomy in the patients with the complicated course of Wegener's granulomatosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 49-54. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-49-54>.
- Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2017, vol. 55, no. 1, pp. 12-16. (In Russ.)
- Granulematoz Vegenera. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. [Wegener's granulomatosis. Clinical recommendations of the Russian MoH]. A.A. Baranov, eds., Moscow, MZ RF Publ., 2017, 73 p.
- Krutko V.S., Poteyko P.I., Khodosh E.M. Wegener's granulomatosis (prevalence, causes, diagnostics, personal observations). *Novosti Meditsiny i Farmatsii. Pulmonologiya. Allergologiya. Antimikrobnaya Terapiya*, 2015, no. 1 (530), pp. 63-72. (In Russ.)
- Nagnoitelnye zabolevaniya legkikh. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii (proekt). [Suppurative lung diseases. National clinical recommendations (draft)]. E.A. Korymasova, eds., Available at: http://thoracic.ru/wp-content/uploads/HKP-по-лечению-нагноительных-заболеваний-легких_-ПРОЕКТ_.pdf.
- Rumyantsev A.G. Management of ANCA-associated vasculitis. *Voprosy Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii*, 2016, no. 2, pp. 6-14. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1708-2016-2-5-13.
- Greco A., Marinelli C., Fusconi M. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2016, vol. 29, no. 2, pp. 151-159. doi: 10.1177/0394632015617063.
- Lutalo, P.M., D'Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J. Autoimmun.*, 2014, vol. 48-49, pp. 94-98.
- Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, vol. 75, pp. 1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133 originally published online June 23, 2016.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.

Романов Михаил Дмитриевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры госпитальной хирургии.
Тел.: 8 (8342) 33-34-09, доб. 3.
E-mail: mdromanov@yandex.ru

Левина Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры госпитальной терапии.
E-mail: tmlevina@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshevistskaya St.,
Saransk, 430005

Mikhail D. Romanov

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Hospital Surgery Department.
Phone: +7 (8342) 33-34-09, ext. 3.
Email: mdromanov@yandex.ru

Tatyana M. Levina

Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Hospital Surgery Department.
Email: tmlevina@mail.ru



СКРИНИНГ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ В РОССИИ – ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

В. А. АКСЕНОВА^{1,2}, Л. А. БАРЫШНИКОВА³, Н. И. КЛЕВНО^{1,2}, Д. А. КУДЛАЙ⁴¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ²ТБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ³ТБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова», г. Самара, РФ⁴ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Представлен краткий обзор становления и развития системы скрининга детского населения на туберкулез и на латентную туберкулезную инфекцию – от альт-туберкулина Коха до современных рекомбинантных аллергенов туберкулезных для внутрикожного введения и лабораторных тестов *in vitro*. Приведены обширные данные о клиническом исследовании и внедрении в практическое здравоохранение РФ пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в качестве скрининга на туберкулез у детей с 8 до 14 лет включительно.

Ключевые слова: дети, скрининг туберкулеза, эволюция туберкулиновых проб, эффективность новых технологий

Для цитирования: Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>

SCREENING FOR TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA – PAST, PRESENT, FUTURE

V. A. AKSENOVA^{1,2}, L. A. BARYSHNIKOVA³, N. I. KLEVNO^{1,2}, D. A. KUDLAY⁴¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia³N. V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary, Samara, Russia⁴Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The article presents a brief overview of the establishment and development of screening system in the pediatric population for tuberculosis and latent tuberculosis infection - from Koch alt-tuberculin to modern recombinant tuberculosis allergens for intradermal administration and in vitro laboratory tests. It gives extensive data on clinical research and the introduction into practical public health of the Russian Federation of the test with recombinant tuberculosis allergen as a screening method for tuberculosis in children from 8 to 14 years old inclusively.

Key words: children, screening for tuberculosis, the evolution of tuberculin test, the efficacy of new technologies

For citations: Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlai D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 9, P. 59-67. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>

В XXI в. состояние здоровья детей и подростков стало предметом особого внимания общества. В 2011 г. необходимость решения вопросов профилактики заболеваний у детей определена на государственном уровне нормативным документом – статьей 4 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приоритет охраны здоровья детей и приоритет профилактики отнесены к перечню основных принципов охраны здоровья.

В стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сформулирована стратегия по ликвидации туберкулеза на 2016-2035 гг., определяющим компонентом которой является систематический скрининг лиц из групп высокого риска по туберкулезу [78].

Если организация противотуберкулезной помощи взрослому населению страны в Российской Федерации

основывалась на раннем выявлении заболевания при помощи флюорографии, то в отношении детей и подростков с начала прошлого века главным направлением была профилактика заболевания. Вопросы профилактики туберкулеза у детей и подростков активно разрабатывались отечественными учеными: М. П. Похитоновой, Е. Б. Меве, Л. А. Митинской, В. Ф. Елуфимовой, В. А. Фирсовой, Л. В. Лебедевой [27, 29, 30, 33, 34, 35, 46, 58]. Именно изучение состояния инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) у человека имеет определяющее значение в вопросах профилактики туберкулеза.

В середине прошлого века отечественными и зарубежными авторами было предложено немало терминов, характеризующих состояния инфицирования человека МБТ.

Первым термин «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ) использовал А. И. Каграманов [23]

в 1945 г., изучив вместе с В. И. Пузик различные паренхиматозные органы и лимфатические узлы 75 детей, умерших не от туберкулеза. При отсутствии специфических туберкулезных изменений выделены вирулентные культуры МБТ в 6 (8%) случаях. По мнению А. И. Каграманова, у ребенка еще задолго до формирования первичного комплекса в легком и даже до появления каких-либо туберкулезных изменений в органах и лимфатических железах могут находиться в латентном состоянии вирулентные бациллы Коха.

Морфологические изменения при первичном туберкулезе подробно изучены В. И. Пузик, которая среди прочих форм туберкулезной инфекции в организме ребенка выделяла «латентно существующую туберкулезную инфекцию без выраженных морфологических изменений в органах и тканях» и «туберкулезную инфекцию с параспецифическими изменениями в активной мезенхиме организма – преимущественно в лимфатических узлах» [49].

Начиная с конца прошлого века ученые разных стран продолжили изучение состояния инфицированности МБТ (наиболее используемым термином стал ЛТИ), применяя современные научные достижения [71]. Несмотря на это, единственным убедительным свидетельством наличия МБТ в макроорганизме до развития патологических изменений в органах оставалась реакция гиперчувствительности замедленного типа, определяемая при помощи туберкулина [66].

Препарат туберкулина получен Р. Кохом в 1890 г. [41] и назван альт-туберкулин Коха (АТК), использование его у больных туберкулезом с лечебной целью не принесло успеха. В 1907 г. К. Пирке предложил накожную пробу с АТК, что стало основой туберкулиодиагностики и новой науки – аллергологии-иммунологии. Недостатком пробы Пирке была невозможность точного дозирования препарата при скарификации кожи. Предложенное Ч. Манту в 1908 г. внутрикожное введение АТК решило эту проблему. Однако АТК имел большое количество белковых примесей, что вело к частым аллергическим реакциям.

Тем не менее начало скринингового обследования детей на туберкулез в России положено в 1923 г., когда на II Всероссийском туберкулезном съезде в Москве, затем на заседании II Всесоюзного съезда детских врачей была утверждена инструкция по применению АТК [36]. Для массовых обследований на туберкулез стала использоваться накожная проба Пирке.

В 1948, 1951 г. Министерством здравоохранения СССР последовательно утверждены инструкции по методике проведения туберкулиновых проб: пробы Пирке – при массовых обследованиях населения, пробы Манту – выборочно в отдельных контингентах [46]. Проба Пирке проводилась всем здоровым детям раннего и дошкольного возраста 3 раза в год (осенью, зимой и весной), детям школьного возрас-

та и подросткам – 2 раза в год (осенью и весной). При обращении детей за медицинской помощью при отсутствии признаков заболевания туберкулезом также проводилась проба Пирке. Проба Манту рекомендовалась в двух случаях: при необходимости проведения дифференциальной диагностики различных заболеваний с туберкулезом и при отборе детей с отрицательной пробой Пирке на противотуберкулезную вакцинацию и ревакцинацию. Для пробы Манту тогда использовали специальные разведения туберкулина (II, III или IV), а доза введения туберкулина определялась врачом индивидуально [46].

Она же заметила, что у многих детей после проведения вакцинации против туберкулеза имеется постvakцинальная аллергия, которая выражается в положительной реакции пробы Манту при отсутствии в организме вирулентной туберкулезной инфекции, поэтому в практической работе по выявлению детей, инфицированных возбудителем туберкулеза, следует применять только кожную пробу Пирке. Пробу Манту следует использовать только при отборе не инфицированных возбудителем туберкулеза детей для противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации [46].

В 1939 г. F. Seibert и S. Glenn получен более совершенный диагностический препарат – очищенный туберкулин PPD (Purified protein derivate – очищенный белковый дериват). Из него приготовлен международный стандарт очищенного туберкулина, который утвержден ВОЗ в 1952 г. и используется до настоящего времени. В ампуле с высушенным из замороженного состояния международным стандартом содержится 5 000 TU (tuberculin units). За международную туберкулиновую единицу принято такое количество туберкулина, которое у 80-90% спонтанно инфицированных МБТ лиц вызывает чувствительность к туберкулину, т. е. вызывает реакцию гиперчувствительности замедленного типа. В это же время под руководством М. А. Линниковой в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток разработан отечественный очищенный туберкулин – ППД-Л, а с 1954 г. очищенный туберкулин стал выпускаться производственным предприятием этого института. Начиная с 50-х годов проба Манту стала применяться все чаще для выявления инфицированности возбудителем туберкулеза [32]. При постановке пробы Манту использовалось 5 туберкулиновых единиц. Лишь к 1975 г. в соответствии с новой инструкцией проба Манту стала применяться для скрининга с использованием 2 туберкулиновых единиц [17]. Обследование подлежали все здоровые дети 1 раз в год – данная методика скрининга просуществовала в течение 42 лет (до 2017 г.).

После массового внедрения пробы Манту для выявления раннего периода инфицирования МБТ у детей в начале 60-х гг. под руководством Л. В. Лебедевой начало разрабатываться новое направление –

применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью. В России была внедрена химиопрофилактика туберкулеза, позволившая снизить заболеваемость детей и подростков в очагах туберкулезной инфекции в 5-7 раз [27, 29, 40]. В результате данных исследований во второй половине XX в. в России сформировалась надежная система оказания противотуберкулезной помощи детскому населению, в основе которой лежала профилактическая направленность – при помощи массовой туберкулиновидиагностики выявление лиц, имеющих повышенный риск заболевания туберкулезом, и проведение им полного комплекса профилактики туберкулеза, включая химиопрофилактику. Следующим компонентом системы противотуберкулезной помощи детям являлась вакцинация против туберкулеза, внедренная для массового использования в 1949 г. Иммунизация против туберкулеза, являясь до настоящего времени самым надежным и эффективным методом предупреждения тяжелых генерализованных форм туберкулеза у детей младшего возраста и, соответственно, детской летальности от туберкулеза, в то же время существенно затрудняет оценку результатов пробы Манту [8, 24, 28, 31]. Вопрос дифференцирования инфекционной и поствакцинальной аллергии все эти годы продолжал активно изучаться [19, 38, 44]. Проводился поиск возможностей повышения эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков путем изучения: факторов риска заболевания туберкулезом [45, 50, 63], особенностей работы с детским населением [61], различных подходов к химиопрофилактике туберкулеза [39, 45].

Наиболее важным показателем, доказывающим наличие недостатков при традиционной массовой туберкулиновидиагностике, является ежегодное выявление значительного числа детей (до 3 тыс.) с впервые установленными посттуберкулезными изменениями, подлежащих наблюдению в ППА группе диспансерного учета [60]. Таким образом, в Российской Федерации всегда существовала необходимость повышения эффективности массовых осмотров детей на туберкулез путем повышения специфичности метода, используемого для скрининга.

Со стремительным развитием в конце XX в. молекулярной биологии, генетики, генной инженерии и биотехнологии связано начало новой эры не только в медицине и здравоохранении в целом, но и во фтизиатрии. В 1996 г. был расшифрован геном МБТ [67]. Стало возможным дальнейшее изучение отдельных микобактериальных генов, ответственных за различные свойства возбудителя. В геноме вирулентного штамма МБТ была открыта область RD1, отсутствующая в вакцинном штамме БЦЖ, кодирующая синтез ранних секреторных специфических белков (антител) CFP10 и ESAT6, определяющих основные вирулентные свойства

МБТ, а также формирующих длительный иммунный ответ [65, 68, 75]. Данное открытие сделало возможным разработку новых диагностических методов, обладающих значительно более высокой специфичностью. В 2004-2005 гг. созданы два теста *in vitro*, основанные на измерении продукции гамма-интерферона Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специфическими антигенами CFP10 и ESAT6: QuantiFERON-TB Gold и ELISPOT [69, 70, 72, 73, 74]. Оба теста предполагают забор крови из вены, постановка их сложна технически и требует высокой квалификации персонала, что создает серьезные препятствия для их использования при скрининге.

С использованием антигенов CFP10 и ESAT6 связана разработка в России в 2008 г. аллергена туберкулезного рекомбинантного (АТР) для внутрикожного введения – препарат диаскинест [25, 26]. Проведенные доклинические и клинические исследования показали высокие чувствительность и специфичность данного препарата, возможность его использования для идентификации туберкулезной инфекции [9, 51, 53, 77]. Широкое использование внутрикожной пробы с АТР в условиях противотуберкулезных учреждений доказало свою эффективность [5, 7, 10, 51, 52, 76].

К 2013 г. кожная пробы с АТР была широко внедрена в клиническую практику врача-фтизиатра РФ. С 2009 г. регламентировано проведение профилактического противотуберкулезного лечения при наличии положительной реакции на АТР [48].

С 2010 г. начато внедрение нового препарата в практику врачей-педиатров общей лечебной сети. Опыт внедрения пробы с АТР в клиническую практику врача-педиатра детально изучен, показаны его положительные результаты [1, 3, 4, 12, 14, 20, 21, 22, 37, 54, 55, 56, 59]. Всего в 65 субъектах Российской Федерации в 2010-2012 гг. в условиях общей лечебной сети и в противотуберкулезных учреждениях обследовано 2 268 194 лица. В 2010 г. положительные реакции выявлены в 10,8% случаев (48 735/449 353), в 2011 г. – в 14,1% случаев (122 758/868 606), в 2012 г. – 13,6% случаев (129 012/950 235). Всего положительные реакции были выявлены у 13,3% обследованных. Выявлено больных туберкулезом в 2010 г. 1 033 человека, в 2011 и 2012 г. – 1 598 и 2 109 человек соответственно. Выявляемость больных туберкулезом в 2010, 2011 и 2012 г. от числа обследованных составила 0,2%; от числа лиц с положительными реакциями на пробу с АТР – 2,1; 1,3; 1,6% соответственно [6]. Проведенный в 2013 г. фармакоэкономический анализ применения разных кожных тестов для диагностики туберкулеза у детей и подростков показал преимущества пробы с АТР перед пробой Манту – модель с использованием АТР имела наименьший коэффициент «затраты – эффективность» [62].

С 2017 г. в Российской Федерации с целью скрининга на туберкулезную инфекцию дети в возрасте

до 7 лет включительно подлежат обследованию при помощи пробы Манту, с 8 и до 17 лет включительно – при помощи пробы с АТР [2, 47]. Полученные важные положительные результаты не только легли в основу новых нормативных документов, изменивших систему скрининга туберкулезной инфекции среди детей в России, но и нашли мировое признание в виде включения в сборник ВОЗ лучших практик по борьбе с туберкулезом среди детей и подростков [64]. Данная практика охватывает все указанные области плана действия по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ в 2016-2020 гг., обеспечивает систематический скрининг лиц, находившихся в контакте с больными туберкулезом, и групп высокого риска. Стратегия заключается во внедрении комплексных, доступных и экономически эффективных пациент-ориентированных подходов для профилактики дальнейшего распространения туберкулеза. ВОЗ оценены отдаленные результаты – новая система скрининга детского населения оказала в последующем положительное воздействие на уровень заболеваемости лиц молодого возраста – наблюдается снижение на 69,8% [13, 16, 64]. Таким образом, повышение качества и эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий в детском возрасте является мерой профилактической медицины в отношении взрослого человека, что полностью отвечает приоритету профилактики современного отечественного здравоохранения [11, 57].

Индикатором эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий в стране являются эпидемиологические показатели. Россия до настоящего времени относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза [15]. Анализ российских эпидемиологических показателей по туберкулезу на длительном промежутке времени показал рост регистрируемой заболеваемости у детей с 1990 по 2001 г. более чем в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие годы этот показатель незначительно снизился и оставался в пределах 95%-ного доверительного интервала на уровне 16,2-16,4 на 100 тыс. детей 0-14 лет, а к 2013 и 2014 г. при волнообразном колебании достиг 14,2 и 13,2 соответственно [18, 42, 43]. Современная эпиде-

мическая ситуация по туберкулезу в стране в целом и среди детского населения в частности характеризуется положительными тенденциями. К настоящему времени отмечена устойчивая тенденция к уменьшению числа детей, заболевших туберкулезом: показатель заболеваемости в 2016 г. составил 11,3 на 100 тыс. детского населения, в 2018 г. – 8,3. В структуре заболевших преобладают дети 6-8 лет, что связано, как правило, с более тщательным обследованием перед поступлением в школу, а также с отбором детей, подлежащих ревакцинации БЦЖ. Положительные тенденции характеризуют и эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди подростков: показатель заболеваемости в 2013 г. составлял 31,6 на 100 тыс. подросткового населения, в 2014 г. – 27,8, в 2016 г. – 23,9, в 2018 г. – 18,4. С 2014 по 2018 г. заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет снизилась на 37,1%, заболеваемость подростков – на 33,8%.

Таким образом, вековая история становления и развития системы скрининга детского населения на туберкулез и на ЛТИ в Российской Федерации на сегодняшний день характеризуется полученными новыми результатами и открывшимися перспективами. От туберкулина Коха детская фтизиатрия шагнула к высокоспецифичным и высокочувствительным тестам, описание которых сводится к точному знанию антигенов, ответственных за вирулентные и иммуногенные свойства возбудителя. Полученные в течение последнего десятилетия данные позволили внедрить в Российской Федерации скрининг детского населения в возрасте от 8 до 17 лет на туберкулезную инфекцию при помощи кожной пробы с АТР. На фоне изменения технологии скрининга не только достигнуты положительные эпидемиологические показатели по туберкулезу среди детей и подростков, но и получено положительное влияние на заболеваемость среди лиц молодого возраста. Новый скрининг не требует дополнительных финансовых и кадровых ресурсов, при этом позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом и именно среди них проводить превентивные мероприятия, включая превентивную терапию противотуберкулезными препаратами.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Долженко Е. Н., Кудлай Д. А. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях // Научно-практический рецензируемый журнал «Доктор.ру». – 2012. – № 8 (76). – С. 27-29.
- Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции: Метод. руководство. – М., 2018. – 47 с.

REFERENCES

- Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. et al. Topical issues of mass screening in children for tuberculosis under current conditions. *Nauchno-Prakticheskiy Retsenziuemy Journal Doktor.ru*, 2012, no. 8 (76), pp. 27-29. (In Russ.)
- Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Skriningovoe obsledovanie detey i podrostkov s tselyu vyvayleniya tuberkuleznoy infektsii. Metod. rukovodstvo. [Mass screening in children and adolescents aimed to detect tuberculous infection. Guidelines]. Moscow, 2018, 47 p.

3. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Современные подходы к скринингу туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Мед. совет. - 2015. - № 4. - С. 30-35.
4. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Сокольская Е. А., Долженко Е. Н., Шустер А. М., Мартянов В. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - № 4. - С. 16-22.
5. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Барышникова Л. А., Кудлай Д. А., Николенко Н. Ю., Курилла А. А. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена - диаскинвест: Метод. указания. - М., 2011. - 19 с.
6. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Моисеева Н. Н. Особенности туберкулеза у детей в ХХI веке. Достижения и перспективы в области профилактики и диагностики // Лечящий врач. - 2017. - № 2.
7. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Докторова Н. П. Туберкулез у детей в разных возрастных группах и подростков в Саратовской области // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 6. - С. 25-30.
8. Александрова Е. Н., Морозова Т. И., Паролина Л. Е., Докторова Н. П. Интерпретация комплексной когортной оценки результатов туберкулиодиагностики // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2008. - № 7. - С. 23-26.
9. Алексеев А. П., Фатыхова Р. Х. Опыт применения Диаскинкеста в Республике Татарстан // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 10. - С. 61-64.
10. Баласанянц Г. С., Скотникова Н. С. Возможности диагностики активности туберкулезного процесса у пациентов с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 4. - С. 37-44.
11. Баранов А. А. Профилактические технологии в педиатрии: научные и практические проблемы // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2003. - № 5. - С. 1-4.
12. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 5. - С. 56-60.
13. Баронова О. Д., Одинец В. С., Моисеева Н. Н., Терехина Т. В., Акинина С. А. Отдаленные результаты применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для выявления туберкулеза в Ставропольском крае // Туб. и болезни легких. - 2019. - № 5. - С. 22-27.
14. Барышникова Л. А., Лебедева Н. О., Каткова Л. И., Вдовенко С. А. и др. Эффективность нового препарата для диагностики туберкулеза у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. - 2012. - Т. 11. - № 5. - С. 104-108.
15. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Глобальные отчеты Всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 5. - С. 7-16.
16. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 6. - С. 9-21.
17. Глебович О. В., Зарецкий Е. И., Зарецкий В. Ф. Туберкулез: Учебник. - Ленинград, 1978. - 191 с.
18. Гордина А. В., Зайченко Н. М., Кучерявая Д. А., Марьина Н. С., Нечаева О. Б., Сон И. М., Стерликов С. А. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2013-2014 гг. (статистические материалы): Сборник. - М., 2015. - 90 с.
19. Довгалюк И. Ф., Целикова В. А., Ватутина В. В. Туберкулиодиагностика при локальных и сочетанных формах туберкулеза у детей: Метод. рекомендации. - СПб., 1997. - 17 с.
20. Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 56-57.
21. Зубарева С. В., Туркин Е. Н. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков Калининградской области // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 3. - С. 20-23.
22. Иконина И. В., Корниенко С. В., Кондрашева Л. В., Однолько О. В., Сковзигирд И. Н. Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у детей в Воронежской Области // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 7. - С. 54-59.
3. Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Current approaches to screening of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Med. Soviet*, 2015, no. 4, pp. 30-35. (In Russ.)
4. Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Dolzhenko E.N., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlai D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. New opportunities for screening and diagnostics of various manifestations of tuberculous infection in children and adolescents in Russia. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2011, no. 4, pp. 16-22. (In Russ.)
5. Aksanova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlai D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Vyayleniye tuberkuleza i takтика dispansernogo nabludeniya za litsami iz grupp riska s ispolzovaniem rekombinantnogo tuberkuleznogo allergena - Diaskintest^{*}. Metod. ukazaniya.* [Detection of tuberculosis and tactics for dispensary follow-up over risk groups with the use of the recombinant tuberculous allergen - Diaskintest^{*}. Guidelines]. Moscow, 2011, 19 p.
6. Aksanova V.A., Klevno N.I., Moiseeva N.N. Specific features of tuberculosis in children in the XXI century. Achievements and perspectives in prevention and diagnostics. *Lechashas Vrach*, 2017, no. 2. (In Russ.)
7. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Doktorova N.P. Tuberculosis in children and adolescents of various age groups in Saratov Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 6, pp. 25-30. (In Russ.)
8. Aleksandrova E.N., Morozova T.I., Parolina L.E., Doktorova N.P. Interpretation of complex cohort evaluation of tuberculin test results. *Probl. Tuberkuleza i Bolezni Legikh*, 2008, no. 7, pp. 23-26. (In Russ.)
9. Alekseev A.P., Fatykhova R.Kh. Experience of using diaskintest in Tatarstan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 10, pp. 61-64. (In Russ.)
10. Balasanyants G.S., Skotnikova N.S. Opportunities to diagnose active tuberculosis in the patients with clinically cured respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 4, pp. 37-44. (In Russ.)
11. Baranov A.A. Prevention technologies in pediatrics: scientific and practical problems. *Pediatriya, Journal im. G. N. Speranskogo*, 2003, no. 5, pp. 1-4. (In Russ.)
12. Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhhardt V.V. Screening for latent tuberculous infection using recombinant tuberculous allergen. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 5, pp. 56-60. (In Russ.)
13. Baronova O.D., Odinets V.S., Moiseeva N.N., Terekhina T.V., Akinina S.A. Long-term results of using the skin test with tuberculous recombinant allergen for tuberculosis detection in Stavropol Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, no. 5, pp. 22-27. (In Russ.)
14. Baryshnikova L.A., Lebedeva N.O., Katkova L.I., Vdovenko S.A. et al. Efficiency of the new medication for diagnostics of tuberculosis in children and adolescents. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 104-108. (In Russ.)
15. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, compilation and interpretation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 5, pp. 7-16. (In Russ.)
16. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
17. Glebovich O.V., Zaretskiy E.I., Zaretskiy V.F. *Tuberkulez: Uchebnik.* [Tuberculosis. Handbook]. Leningrad, 1978, 191 p.
18. Gordina A.V., Zaychenko N.M., Kucheryavaya D.A., Maryina N.S., Nечаева О.Б., Сон И.М., Стерликов С.А. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2013-2014 gg. (statisticheskiye materialy).* Sbornik. [Resources and activities of TB units in 2013-2014. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2015, 90 p.
19. Dovgaluk I.F., Tselikova V.A., Vatutina V.V. *Tuberkulinodiagnostika pri lokalnykh i sochetannykh formakh tuberkuleza u detey: Metod. rekomendatsii.* [Tuberculin diagnostics in local and concurrent forms of tuberculosis in children. Guidelines]. St. Petersburg, 1997, 17 p.
20. Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seregina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
21. Zubareva S.V., Turkin E.N. Experience of using recombinant tuberculous allergen in screening for tuberculous infection in children and adolescents in Kaliningrad Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 3, pp. 20-23. (In Russ.)
22. Ikonina I.V., Kornienko S.V., Kondrasheva L.V., Odnolko O.V., Skovzigird I.N. Experience of using a skin test with recombinant tuberculous allergen in children in Voronezh Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 7, pp. 54-59. (In Russ.)

23. Каграманов А. И. О латентной туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1945. – № 3. – С. 34-36.
24. Каграманов А. И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1953.
25. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-SFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
26. Киселев В. И., Барановский П. М., Рудых И. В., Шустер А. М., Мартынов В. А., Медников Б. Д., Демин А. В., Александров А. Н., Мушкин А. Ю., Леви Д. Т., Слогоцкая Л. В., Овсянкина Е. С., Медунинец Н. В., Литвинов В. И., Перельман М. И., Пальцев М. А. Клинические исследования нового кожного теста Диаскинвест® для диагностики туберкулеза // Пробл. туб. – 2009. – № 2. – С. 1-8.
27. Лебедева Л. В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1971.
28. Лебедева Л. В., Гречева С. Г. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей // Пробл. туб. – № 1. – 2007. – С. 5-9.
29. Лебедева Л. В., Николаева Н. В., Хрулева Т. С. Причины стабилизации заболеваемости туберкулезом детей и пути ограничения инфекции // Организация борьбы с туберкулезом у детей и подростков. – М., 1986. – С. 10-14.
30. Меве Е. Б. Туберкулинодиагностика. – М., 1970.
31. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стакхеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
32. Митинская Л. А. О туберкулиновой чувствительности детей школьного возраста // Пробл. туб. – 1962. – № 4. – С. 12-17.
33. Митинская Л. А., Гольцова Н. А., Пономарева М. Б. и др. Совершенствование химиопрофилактики у детей из групп с повышенным риском заболевания туберкулезом // Пробл. туб. – 1988. – № 1. – С. 6-8.
34. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В. и др. Эффективность химиопрофилактики туберкулеза изониазидом у детей с усиливающейся туберкулиновой чувствительностью // Пробл. туб. – 1995. – № 2. – С. 5-7.
35. Митинская Л. А., Елуфимова В. Ф., Юхименко Н. В., Куфакова Г. А., Демешко Н. Д. Группы риска заболевания туберкулезом у детей и принципы подхода к назначению химиопрофилактики // Пробл. туб. – 1996. – № 3. – С. 10-12.
36. Модель Л. М., Сидельникова Е. Ф. К вопросу о клиническом значении кожных туберкулиновых реакций // Вопросы туберкулеза. Журнал, посвященный патологии, клинике и социальной гигиене туберкулеза. – 1923. – Т. 1, № 3-4.
37. Моисеева Н. Н., Одигнец В. С. Опыт применения кожной пробы с Диаскинвестом при массовом обследовании на туберкулез // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
38. Мордовская Л. И., Владимирский М. А., Аксенова В. А., Ефремов Е. Е., Игнащенко Г. И., Власик Т. Н. Индукция γ-интерферона в образцах цельной крови *in vitro* – тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков // Пробл. туб. – 2009. – № 6. – С. 19-24.
39. Мотанова Л. Н. Клинические проявления туберкулезной инфекции и эффективность дифференцированной химиопрофилактики у детей из контакта с больными активными формами туберкулеза: Дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 1996. – 297 с.
40. Мурриев А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей в многодетных и малоодетных семьях в зависимости от эпидемической опасности очага туберкулезной инфекции // Пробл. туб. – 1990. – № 9. – С. 21-24.
41. Мюллер Ф. Туберкулез легких // Руководство И. Меринга по внутренним болезням. Т. 1. – ПГ: Практическая медицина. – 1924. – С. 259-288.
42. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Гордина А. В., Кучерявая Д. А., Марина Н. С., Сон И. М., Зайченко Н. М. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2014-2015 гг. (статистические материалы) // Сборник. – М., 2016. – 108 с.
43. Нечаева О. Б., Стерликов С. А., Гордина А. В., Кучерявая Д. А., Сон И. М., Зайченко Н. М. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2015-2016 гг. (статистические материалы) // Сборник. – М., 2017. – 102 с.
44. Овсянкина Е. С., Серебрякова Т. В., Губкина М. Ф., Авербах М. М. Туберкулинодиагностика у детей с отягощенным аллергическим анамнезом // Пробл. туб. – 2008. – № 5. – С. 25-29.
23. Kagramanov A.I. On latent tuberculous infection. *Probl. Tub.*, 1945, no. 3, pp. 34-36. (In Russ.)
24. Kagramanov A.I. *Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya i ee znachenie v patogeneze i imunitete. Diss. dokt. med. nauk.* [Latent tuberculous infection and its meaning for pathogenesis and immunity. Doct. Diss.]. Moscow, 1953.
25. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekuljarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
26. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Rudykh I.V., Shuster A.M., Martyanov V.A., Mednikov B.D., Demin A.V., Aleksandrov A.N., Mushkin A.Yu., Levi D.T., Slogotskaya L.V., Ovsyankina E.S., Medunitsin N.V., Litvinov V.I., Perelman M.I., Pal'tsev M.A. Clinical trials of the skin test of Diaskintest for tuberculosis diagnostics. *Probl. Tub.*, 2009, no. 2, pp. 1-8. (In Russ.)
27. Lebedeva L.V. *Khimioprofilaktika tuberkuleza u detey i podrostkov (pokazaniya, metodika, effektivnost).* Diss. dokt. med. nauk. [Preventive chemotherapy of tuberculosis in children and adolescents (indications, methods, efficacy). Doct. Diss.]. Moscow, 1971.
28. Lebedeva L.V., Gracheva S.G. Susceptibility to tuberculin and infection with tuberculosis mycobacteria in children. *Probl. Tub.*, no. 1, 2007, pp. 5-9. (In Russ.)
29. Lebedeva L.V., Nikolaeva N.V., Khruleva T.S. *Prichiny stabilizatsii zabolеваemosti tuberkulezom detey i puti ogranicenija infektsii. Organizatsiya borby s tuberkulezom u detey i podrostkov.* [The causes for tuberculosis incidence stabilization in children and the ways to limit the transmission of infection. Organization of tuberculosis control in children and adolescents]. Moscow, 1986, pp. 10-14.
30. Meve E.B. *Tuberkulinodiagnostika.* [Diagnostics with tuberculin]. Moscow, 1970.
31. Meysner A.F., Ovsvyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
32. Mitinskaya L.A. On tuberculin sensitivity in the children of school age. *Probl. Tub.*, 1962, no. 4, pp. 12-17. (In Russ.)
33. Mitinskaya L.A., Goltsova N.A., Ponomareva M.B. et al. Improvement of preventive treatment in children from groups facing the high risk of developing tuberculosis. *Probl. Tub.*, 1988, no. 1, pp. 6-8. (In Russ.)
34. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V. et al. Efficacy of preventive treatment of tuberculosis with isoniazid in children with growing tuberculin sensitivity. *Probl. Tub.*, 1995, no. 2, pp. 5-7. (In Russ.)
35. Mitinskaya L.A., Elufimova V.F., Yukhimenko N.V., Kufakova G.A., Demeshko N.D. Risk groups of developing tuberculosis in children and principles of prescribing the preventive chemotherapy. *Probl. Tub.*, 1996, no. 3, pp. 10-12. (In Russ.)
36. Model L.M., Sidelnikova E.F. On clinical value of skin tuberculin tests. *Voprosy Tuberkuleza. Journal, Posvyaschenny Patologii, Klinike i Sotsialnoy Gigienie Tuberkuleza*, 1923, vol. 1, no. 3-4. (In Russ.)
37. Moiseeva N.N., Odintsov V.S. Experience of using skin test with diaskintest in mass screening for tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 7, pp. 92-93. (In Russ.)
38. Mordovskaya L.I., Vladimirovskiy M.A., Aksanova V.A., Efremov E.E., Ignashenkova G.I., Vlasik T.N. Production of gamma-interferon in the samples of whole venous blood *in vitro* testing for identification of tuberculous infection in children and adolescents. *Probl. Tub.*, 2009, no. 6, pp. 19-24. (In Russ.)
39. Motanova L.N. Klinicheskie proyavleniya tuberkuleznoy infektsii i effektivnost differentirovannoy khimioprofilaktiki u detey iz kontakta s bolnymi aktivnymi formami tuberkuleza. Diss. dokt. med. nauk. [Clinical manifestations of tuberculous infection and efficacy of differential preventive treatment in children exposed to active tuberculosis cases. Doct. Diss.]. Vladivostok, 1996, 297 p.
40. Murriev A. Tuberculosis infection and incidence in children in multi-child and single-child families depending on the epidemic threat of tuberculous infection nidus. *Probl. Tub.*, 1990, no. 9, pp. 21-24. (In Russ.)
41. Myuller F. *Tuberkyuloy. Rukovodstvo I. Meringa po vnutrennim boleznyam.* [Tuberculosis. I. Mering guidelines on internal diseases]. vol. 1, PG, Prakticheskaya Meditsina Publ., 1924, pp. 259-288.
42. Nechaeva O.B., Sterlikov S.A., Gordina A.V., Kucheryavaya D.A., Maryina N.S., Son I.M., Zaychenko N.M. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2014-2015 gg. (statisticheskiye matrialy).* Sbornik. [Resources and activities of TB units in 2014-2015. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2016, 108 p.
43. Nechaeva O.B., Sterlikov S.A., Gordina A.V., Kucheryavaya D.A., Son I.M., Zaychenko N.M. *Resursy i deyatelnost protivotuberkuleznoy organizatsii v 2015-2016 gg. (statisticheskiye matrialy).* Sbornik. [Resources and activities of TB units in 2015-2016. (Statistic materials). Collection of materials]. Moscow, 2017, 102 p.
44. Ovsvyankina E.S., Serebryakova T.V., Gubkina M.F., Averbakh M.M. Tuberculin diagnostics in children with allergy in their medical history. *Probl. Tub.*, 2008, no. 5, pp. 25-29. (In Russ.)

45. Овчинникова Е. Л. Факторный анализ развития эпидемического и инфекционного процессов туберкулеза у детей в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Омск, 1999. - С. 18.
46. Похитонова М. П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей. - М., 1965.
47. Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2017 г. № 124 н «Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
48. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
49. Пузик В. И. Патоморфология начальных форм первичного туберкулеза. - М., 1958.
50. Сахарова Е. А., Бекежанова М. Б. Группы повышенного риска заболевания туберкулезом среди детей // Пробл. туб. - 1985. - № 1. - С. 12-14.
51. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. - 2017. - № 4. - С. 207-213.
52. Слогоцкая Л. В., Кочетков А. Я., Сенчихина О. Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинвест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Т. 10, № 3. - С. 70-75.
53. Слогоцкая Л. И., Литвинов В. И., Сельцовский П. П., Шустер А. М., Мартынов В. А., Кудлай Д. А., Филиппов А. В., Кочетков Я. А. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинвест) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ инфекцией // Пульмонология. - 2011. - № 1. - С. 60-64.
54. Сотнева И. Б. Опыт применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для массового обследования на туберкулез детей и подростков в Нижегородской области // Вопросы практической педиатрии. - 2017. - № 4. - С. 43-48.
55. Стасько Е. Ю. Анализ применения кожной пробы с препаратом аллергена туберкулезным рекомбинантным как скринингового метода обследования на туберкулезную инфекцию у детей старше 7 лет в Пензенской области в 2014-2016 гг. // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 3. - С. 29-34.
56. Фатыхова Р. Х., Алексеев А. П. Эффективность скрининговых обследований детского населения на наличие туберкулезной инфекции в Республике Татарстан // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 6. - С. 39-42.
57. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
58. Фирсова В. А. Итоги научных исследований подросткового отделения Центрального НИИ туберкулеза РАМН за 20 лет // Пробл. туб. - 2001. - № 1. - С. 55-58.
59. Фролова Ю. В., Мякишева Т. В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2017. - Т. 16, № 1. - С. 148-152.
60. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 году. - М., 2009. - 143 с.
61. Яворский К. М. и др. Проблемы и особенности противотуберкулезной работы среди детского населения // Пробл. туб. - 1998. - № 6. - С. 10-12.
62. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю. Фармакоэкономическое исследование лекарственных средств для диагностики туберкулезной инфекции // Журнал «Фармакоэкономика». - 2013. - № 1. - С. 11-14.
63. Яковлев Н. И. Влияние профилактических и социальных факторов на выражение туберкулиновых реакций у детей // Пробл. туб. - 1986. - № 10. - С. 20-21.
64. Aksanova V. A., Baryshnikova L. A., Klevno N. I., Kazakov A. V., Vasilieva L. A., Baronova O. D., Moiseeva N. N. Regular screening of children for TB in the Russian Federation // Best practices in child and adolescent tuberculosis care. - World Health Organization. - 2018. - P. 60-61.
65. Brodin P., Jonge M. I., Majlessi L., Leclerc C. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity // J. Biol. Chem. - 2005. - Vol. 280, № 40. - P. 33 953-33 959.
66. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. - 2000. - № 49. - P. 1-51.
45. Ovchinnikova E.L. Faktorny analiz razvitiya epidemicheskogo i infektsionnogo protsessov tuberkuleza u detey v usloviyah krupnogo promyshlennogo tsentra Zapadnoy Sibiri. Avtoreferat diss. kand. med. nauk. [Factor analysis of epidemic and infection process of tuberculosis in children in a large industrial city of the Western Siberia. Synopsis of Cand. Diss.]. Omsk, 1999, pp. 18.
46. Pokhitonova M.P. Klinika, lecheniye i profilaktika tuberkuleza u detey. [Symptoms, treatment and prevention of tuberculosis in children]. Moscow, 1965.
47. Edict no. 124n as of 21.03.2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
48. Edict no. 855 as of 29.10.2009 by the Russian Ministry of Health and Social Development On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of 21.03.2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
49. Puzik V.I. Patomorfologiya nachalnykh form pervichnogo tuberkuleza. [Pathomorphism of the initial forms of primary tuberculosis]. Moscow, 1958.
50. Sakharova E.A., Bekezhanova M.B. Tuberculosis risk groups in children. Probl. Tub., 1985, no. 1, pp. 12-14. (In Russ.)
51. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. Rossiyskiy Pediatriccheskiy Journal, 2017, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
52. Slogotskaya L.V., Kochetkov A.YA., Senchikhina O.Yu. Efficiency of the new skin test (Diaskintest) when detecting active and latent tuberculosis in adolescents exposed to tuberculosis. Voprosy Sovremennoy Pediatrii, 2011, vol. 10, no. 3, pp. 70-75. (In Russ.)
53. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Selitsovskiy P.P., Shuster A.M., Martyanov V.A., Kudlay D.A., Filippov A.V., Kochetkov Ya.A. Use of the skin test with recombinant tuberculous allergen (Diaskintest) for diagnostics of tuberculous infection in HIV patients. Pulmonoloiya, 2011, no. 1, pp. 60-64. (In Russ.)
54. Sotneva I.B. Experience of using recombinant tuberculous allergen in mass screening for tuberculous infection in children and adolescents in Nizhny Novgorod Region. Voprosy Prakticheskoy Pediatrii, 2017, no. 4, pp. 43-48. (In Russ.)
55. Stasko E.Yu. Analysis of using the skin test with tuberculous recombinant allergen as a screening tool in children above 7 years old in Penza Region in 2014-2016. Tuberculosis and Lung Diseases, 2018, no. 3, pp. 29-34. (In Russ.)
56. Fatykhova R.Kh., Alekseev A.P. Efficiency of screening for tuberculous infection among children in Tatarstan Republic. Tuberculosis and Lung Diseases, 2016, no. 6, pp. 39-42. (In Russ.)
57. RF Federal Law no. 323-FZ as of 21.11.2011 On the Basics of Health Care for Citizens of the Russian Federation. (In Russ.)
58. Firsova V.A. Outcomes of the research performed in Adolescent Department of Central Tuberculosis Research Institute of RAMS over 20 years. Probl. Tub., 2001, no. 1, pp. 55-58. (In Russ.)
59. Frolova Yu.V., Myakisheva T.V. Screening of children population for tuberculous infection and its efficacy. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 148-152. (In Russ.)
60. Shilova M.V. Tuberkulez v Rossii v 2008 godu. [Tuberculosis in Russia in 2008]. Moscow, 2009, 143 p.
61. Yavorskiy K.M. et al. Problems and specific features of tuberculosis control in children population. Probl. Tub., 1998, no. 6, pp. 10-12. (In Russ.)
62. Yagudina R.I., Zinchuk I.Yu. Pharmacoeconomic study of medicines for diagnostics of tuberculous infection. Journal Farmakoekonomika, 2013, no. 1, pp. 11-14. (In Russ.)
63. Yakovlev N.I. Impact of preventive and social factors on conversion of tuberculin tests in children. Probl. Tub., 1986, no. 10, pp. 20-21. (In Russ.)
64. Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Vasilieva L.A., Baronova O.D., Moiseeva N.N. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. Best practices in child and adolescent tuberculosis care. World Health Organization, 2018, pp. 60-61.
65. Brodin P., Jonge M.I., Majlessi L., Leclerc C. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of *Mycobacterium tuberculosis*, reveals key residues involved in secretion, complex formation, virulence, and immunogenicity. J. Biol. Chem., 2005, vol. 280, no. 40, pp. 33 953-33 959.
66. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 2000, no. 49, pp. 1-51.

67. Cole S. T., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537-544.
68. De Jonge M. I., Pehau-Arnaudet G., Fretz M. M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189, № 16. – P. 6028-6034.
69. Elhay M., Oettinger T., Andersen P. Delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3454-3456.
70. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States // *MMWR*. – 2005. – Vol. 54. – P. 49-55.
71. Nuermberger E., Bishai W. R., Grossset J. H. Latent tuberculosis infection // *Seminars in Resp. and Critic. Care Med.* – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 317-336.
72. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. Expert rev. // *Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
73. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149. – P. 177-184.
74. Pollock J., McNair J., Basset H. et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1856-1860.
75. Renshaw P. S., Panagiotidou P., Whelan A. et al. Conclusive evidence that the major T-cell antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex ESAT-6 and CFP-10 form a tight, 1:1 complex and characterization of the structural properties of ESAT-6, CFP-10, and the ESAT-6*CFP-10 complex. Implications for pathogenesis and virulence // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 24. – P. 21598-21603.
76. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. (2018) Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow // *PLoS ONE* 13 (12): e0208705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
77. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
78. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.
67. Cole S.T., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, no. 6685, pp. 537-544.
68. De Jonge M.I., Pehau-Arnaudet G., Fretz M.M. et al. ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* dissociates from its putative chaperone CFP-10 under acidic conditions and exhibits membrane-lysing activity. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 16, pp. 6028-6034.
69. Elhay M., Oettinger T., Andersen P. Delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 and MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* in the guinea pig. *Infect. Immunol.*, 1998, vol. 66, pp. 3454-3456.
70. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. CDC. Guidelines for using the Quantiferon-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*, 2005, vol. 54, pp. 49-55.
71. Nuermberger E., Bishai W.R., Grossset J.H. Latent tuberculosis infection. *Seminars in Resp. and Critic. Care Med.*, 2004, vol. 25, no. 3, pp. 317-336.
72. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2006, vol. 6, pp. 413-422.
73. Pai M., Zwerling A., Menzies D. T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann. Intern. Med.*, 2008, vol. 149, pp. 177-184.
74. Pollock J., McNair J., Basset H. et al. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, pp. 1856-1860.
75. Renshaw P.S., Panagiotidou P., Whelan A. et al. Conclusive evidence that the major T-cell antigens of the *Mycobacterium tuberculosis* complex ESAT-6 and CFP-10 form a tight, 1:1 complex and characterization of the structural properties of ESAT-6, CFP-10, and the ESAT-6*CFP-10 complex. Implications for pathogenesis and virulence. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 24, pp. 21,598-21,603.
76. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. (2018) Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *PLoS ONE*, 13 (12), e0208705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
77. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova, M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
78. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide, World Health Organization 2015.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

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

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

FOR CORRESPONDENCE::

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

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

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

Барышникова Лада Анатольевна

ГБУЗ «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. В. Постникова»,
доктор медицинских наук, заместитель главного врача
по медицинской части.
443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154.
E-mail: barishnikovala@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной
медицины и молекулярной иммунологии № 71.
115552, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com

Lada A. Baryshnikova

N.V. Postnikov Samara Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief Doctor for Medical
Activities.
154, Novo-Sadovaya St., Samara, 443068
Email: barishnikovala@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory
of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115552
Email: D624254@gmail.com

Поступила 26.06.2019

Submitted as of 26.06.2019

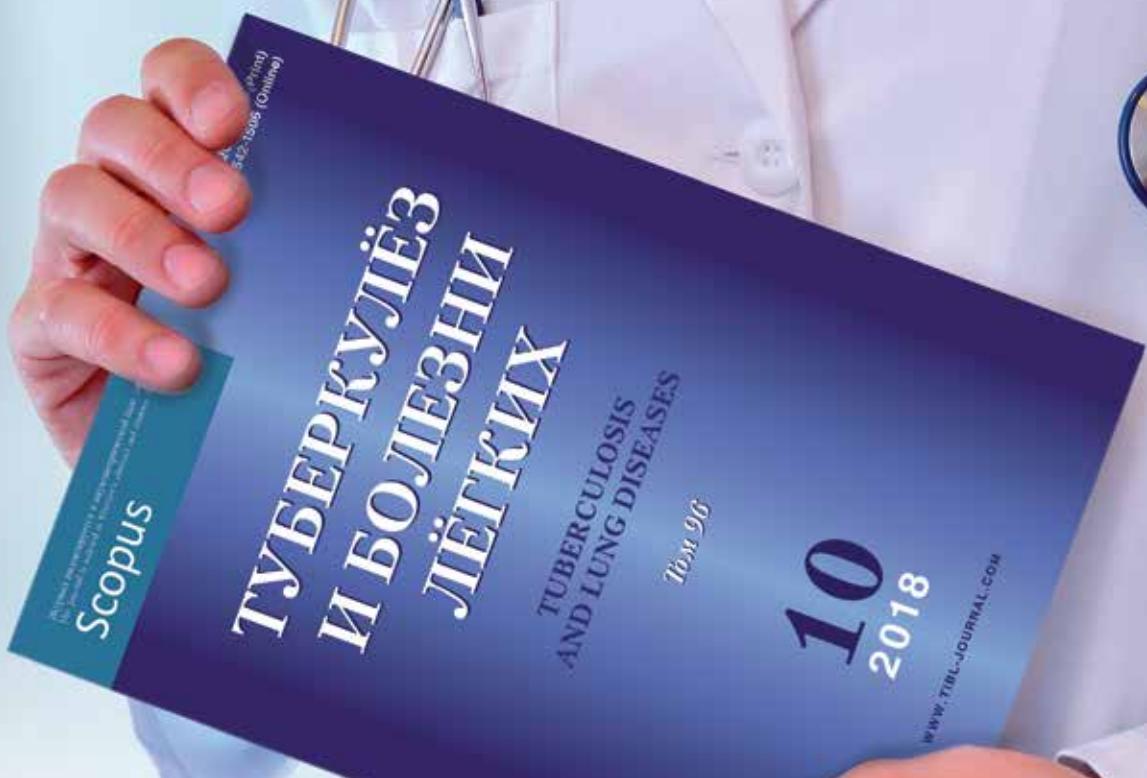
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

- «Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)
- «Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)
- «Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)
- «Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

С 07.2009 г. журнал выходит под названием «Туберкулез и болезни легких»

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций
В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail:info@tibl-journal.com

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

Научно-практический рецензируемый журнал «Туберкулез и болезни легких»
Scientific and practical peer-reviewed journal «Tuberculosis and Lung Diseases»

www.ttbl-journal.com

Журнал публикует результаты теоретических и практических исследований, информирует читателя о текущих достижениях во фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии, фундаментальных исследованиях, помогает в обучении молодых врачей и исследователей, способствуя тем самым осуществлению основной миссии медицины – успешному лечению и профилактике заболеваний.

Том 97, № 9, 2019

Свидетельство о регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций № ФС77-36197 от 07 мая 2009 г.

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка на каталог агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4,
НИИЦ ФПИ Минздрава России.

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tbl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

143090, Московская область, г. Краснознаменск, ул. Парковая, д. 2а

Подписано в печать: 25 сентября 2019 г.

Для публикации в журнале статья в электронном виде должна быть отправлена на почту tbl2015@yandex.ru

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несет рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL АДРЕС МАТЕРИАЛА.

The journal publishes results of theoretical and practical research, informs its readers of current achievements in phthisiology, pulmonology, thoracic surgery, and fundamental research, helps to train young doctors and researchers, thus implementing the main mission of medicine – successful treatment and prevention of diseases.

Volume 97, no. 9, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYeva

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: OOO NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tbl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by OOO Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: September 25, 2019

For publication in the journal the soft version of the manuscript is to be forwarded to tbl2015@yandex.ru

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

АКРИХИН – Ваш выбор в борьбе с туберкулезом

Российское производство по стандартам GMP⁵



акрихин

Люди заботятся о Людях



Терапия
туберкулеза
(различной формы
и локализации)^{1,2,3}



Профилактика
туберкулеза
в том, числе
и у больных
с ВИЧ инфекцией^{1,3}



Снижают
лекарственную
нагрузку на пациента
от 2 до 4 раз⁴



Список литературы:

1. Инструкции по применению препаратов, утвержденные МЗ РФ
2. Приказ №951 от 29.12.2014 г «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания»
3. Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у взрослых больных с ВИЧ инфекцией, под редакцией И.А. Васильевой, В.В. Покровского, Е.Е. Воронина. - 2016.
4. Г.Б. Соколова, А.П. Зуева, Л.В. Мохирева, Р.Д. Дубенский. Клиническая эффективность и фармакономика комбинированных противотуберкулезных препаратов. // Главный врач-2005-С.26-33
5. Good Manufacturing Practice - Надлежащая производственная практика.
6. Product GMP Standard - Продукт по стандартам GMP.

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

Sirturo®



Закрываем
проблему
МЛУ
туберкулеза



Generium

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

Фармстандарт

ЛП-002281