

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

SCOPUS
WEB of Science platform – RSCI

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

**TUBERCULOSIS
AND LUNG DISEASES**

Том 97

11
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
11
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, ФГУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

БРИКО Николай Иванович

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

ВЛАСОВ Василий Викторович

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

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович

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

КРАСНОВ Владимир Александрович

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

КУДЛАЙ Дмитрий Анатольевич

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

ЛОВАЧЕВА Ольга Викторовна

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

МАЛИЕВ Батарбек Мусаевич

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

ОВСЯННИНА Елена Сергеевна

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

ПАРШИН Владимир Дмитриевич

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

РАВИЛЬОНЕ Марио

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

СКРЯГИНА Елена Михайловна

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

СМЕРДИН Сергей Викторович

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

СТАХАНОВ Владимир Анатольевич

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

ФАРМЕР Пол

профессор, Гарвардский университет, Бостон, США

ШМЕЛЕВ Евгений Иванович

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

ЭРГЕШОВ Атаджан Эргешович

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

ЯБЛОНСКИЙ Петр Назимович

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

ВАЛИЕВ Равиль Шамильевич

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

ГУРЕВИЧ Геннадий Львович

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

САФАРИЯН 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

Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России
Нечаева О. Б. 7

Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ
Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Нудлай Д. А. 19

Опыт хирургического лечения туберкулезного и неспецифического артрита методом двухэтапной артропластики с использованием артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками
Зубиков В. С., Перецманас Е. О., Герасимов И. А. 25

Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких
Кирюхина Л. Д., Володич О. С., Денисова Н. В., Нефедова Н. Г., Новалева С. А., Арчакова Л. И. 34

ОБЗОРЫ

Обоснование концепции химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков
Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В. 41

Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза
Слогоцкая Л. В., Сеницын М. В., Нудлай Д. А. 46

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Эпидемическая ситуация по туберкулезу внелегочных локализаций в Удмуртской Республике
Афанасьев Е. И., Русских О. Е. 60

Клинико-экономический анализ применения метода клапанной бронхоблокации для лечения больных деструктивным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью
Егоров Е. А., Залетаева Г. Е., Нильдюшева Е. И. 61

Применение технологий искусственного интеллекта для диагностики туберкулеза и онкологических заболеваний
Падалко М. А., Наумов А. М., Назаринов С. И., Лушников А. А. 62

Туберкулез у детей и подростков в Витебской области Республики Беларусь
Правада Н. С., Будрицкий А. М., Серегина В. А. 63

Стратегии обеспечения интегрированной комплексной медицинской помощи, ориентированной на больных туберкулезом и другими социально значимыми заболеваниями легких
Яворский К. М., Александрю С. М., Вильн В. В., Болотникова В. А., Московчук А. Ф., Брумару А. Г., Шинкаренко И. В. 64

Сравнительный анализ результатов молекулярно-генетических и культуральных методов в определении лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза <i>Нушнир Н. П., Ложкин В. С., Новалевич Н. Л., Коломеец А. Н.</i>	65
Результаты применения деламаида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации <i>Марьяндышев А. О., Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хуннарсултанов С. Б., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Гайда А. И., Привольнев В. В.</i>	67
Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Кировской области <i>Фесюк Е. Г., Новиков В. Г., Булатов О. Ф.</i>	69

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97

11
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 Phthysiologists' Society, Moscow,
Russia

Irina V. BOGADELNIKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Russian Phthysiologists' 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 Phthysiology, 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 Phthysiology, 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 Phthysiology
and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Yury P. CHUGAEV

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

ORIGINAL ARTICLES

- Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia
Nechaeva O.B. 7
- The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG
Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. 19
- The experience of surgical treatment of tuberculosis and non-specific arthritis with two-stage arthroplasty using articulating cement spacers saturated with antibiotics
Zubikov V.S., Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A...... 25
- Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients
Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V., Nefedova N.G., Kovaleva S.A., Archakova L.I...... 34

REVIEWS

- Feasibility of the concept for respiratory tuberculosis chemotherapy in children and adolescents
Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V.41
- Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis
Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. 46

CONFERENCE MATERIALS

- Extrapulmonary tuberculosis epidemic situation in the Udmurt Republic
Afanasiev E. I., Russkikh O. E. 60
- Clinical and economic analysis of the use of valve bronchial block for treatment of patients suffering from destructive pulmonary tuberculosis with extensive drug resistance
Egorov E. A., Zaletaeva G. E., Kildyusheva E. I......61
- Using artificial intellect for diagnosis of tuberculosis and oncologic diseases
Padalko M. A., Naumov A. M., Nazarikov S. I., Lushnikov A. A...... 62
- Tuberculosis in children and adolescents in Vitebsk region, Belarus Republic
Pravada N. S., Budritskiy A. M., Seregina V. A. 63
- Strategies for integrated health care provision oriented at tuberculosis patients and other socially important lung diseases
Yavorskiy K. M., Aleksandru S. M., Vilik V. V., Bolotnikova V. A., Moskovchuk A. F., Brumaru A. G., Shinkarenko I. V. 64
- Comparative analysis of the results of molecular genetic tests and culture for drug susceptibility testing of Mycobacteria tuberculosis
Kushnir N. P., Lozhkin V. S., Kovalevich N. L., Kolomeets A. N. 65

Treatment outcomes of regimens containing delamanid within therapy of multiple and extensive drug resistant tuberculosis in the Russian Federation

Maryandyshev A. O., Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Gayda A. I., Privolnev V. V. 67

Tuberculosis epidemic situation in Kirov region

Fesyuk E. G., Novikov V. G., Bulatov O. F. 69



СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКУЮ УГРОЗУ НАСЕЛЕНИЮ РОССИИ

О. Б. НЕЧАЕВА

Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, Москва, РФ

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

Цель: определить состояние и перспективы оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях, представляющих биологическую угрозу населению России.

Материалы и методы. Изучены данные форм ФГСН №№ 4, 8, 12, 14, 14 ДС, 30, 33, 47, 61. Численность умерших представлена по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

Результаты. При заболеваниях, представляющих биологическую угрозу населению (туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С), в настоящее время отмечаются разные эпидемиологические тенденции: улучшение ситуации при туберкулезе и острых вирусных гепатитах В и С, стабилизация с наклонностью к улучшению при хронических вирусных гепатитах В и С, стабилизация при ВИЧ-инфекции.

В трудоспособном возрасте заболевания, представляющие биологическую угрозу населению, и их сочетание в качестве причин смерти в 2018 г. зарегистрированы у 9,2% от числа умерших (без учета причины смерти от внешних причин).

Мониторинг за состоянием заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от ВИЧ-инфекции в РФ и мероприятий, направленных на предотвращение распространения заболевания, вызываемого ВИЧ, а также при вирусных гепатитах В и С не совершенен. Нет форм ФГСН при вирусных гепатитах, несовершенны формы ФГСН при ВИЧ-инфекции. Нет учетных форм по регистрации случаев ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С. В итоге разнятся показатели, рассчитанные по данным форм ФГСН и данным Роспотребнадзора. Таким образом, нет достоверных данных по заболеваемости и распространенности при ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах В и С.

В связи с резким уменьшением заболеваемости туберкулезом, как результат изменения социально-экономической обстановки в стране и квалифицированно организованной работы по оказанию противотуберкулезной помощи населению, в настоящее время численность контингентов противотуберкулезных медицинских организаций не позволяет закрыть план посещений врачей-фтизиатров в поликлинических условиях и выполнить нормативы работы туберкулезной койки. Хорошо сформированная и организованная противотуберкулезная служба, умеющая работать с разными объектами и службами, может помочь в оказании медицинской помощи пациентам, инфицированным ВИЧ, с гепатитами В и С.

Организация в субъектах РФ медицинских организаций «Центр социально значимых инфекционных заболеваний» на базе противотуберкулезных медицинских организаций и центров СПИДа может помочь в организации борьбы с заболеваниями, представляющими биологическую угрозу населению страны.

Ключевые слова: эпидемиологические показатели, туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, заболеваемость, распространенность, смертность

Для цитирования: Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 7-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>

SOCIALLY IMPORTANT INFECTIOUS DISEASES POSING A BIOLOGICAL THREAT TO THE POPULATION OF RUSSIA

O. B. NECHAEVA

Federal Monitoring Center of Tuberculosis Transmission Control in RF, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

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

The objective: to determine the status and prospects of medical care provision for socially important infectious diseases that pose a biological threat to the population of Russia.

Subjects and methods. Data from FGSN forms no. 4, 8, 12, 14, 14 DS, 30, 33, 47, 61 were analyzed. The number of those died is presented as per the data of Rosstat. Research methods: epidemiological and statistical analysis, expert assessment, content analysis of publications and regulations.

Results. For diseases that pose a biological threat to the population (tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis B and C), various epidemiological trends are currently observed: improved situation with tuberculosis and acute viral hepatitis B and C, stabilization with a tendency to improve in chronic viral hepatitis B and C, and stabilization in HIV infection situation.

At employable age, diseases representing a biological threat to the population and their combination as causes of death in 2018 were registered in 9.2% of those died (excluding the cause of death from external causes).

Monitoring of HIV incidence and HIV mortality in the Russian Federation and activities aimed at preventing the transmission of the disease caused by HIV, as well as viral hepatitis B and C, requires improvement. There are no FGSN forms on viral hepatitis; FGSN forms on HIV infection are to be improved. There are no registration forms for notification of HIV infection and viral hepatitis B and C cases. As a result, the indicators calculated based on data from FGSN forms and Rospotrebnadzor differ. Thus, there are no reliable data on the incidence and prevalence of HIV infection, viral hepatitis B and C.

Due to a significant decrease in tuberculosis incidence resulting from changes in the socio-economic situation in the country and properly organized work in tuberculosis care provision to the population, at present, the number of contingents of tuberculosis medical organizations does not allow closing the visit plan for TB doctors in outpatient settings and fulfilling work standards for beds in in-patient TB units. Properly organized TB service, able to work with different units and services, can help to provide medical care to patients infected with HIV and hepatitis B and C.

Setting up medical units such as Centers for Socially Important Infectious Diseases in the regions of the Russian Federation using the facilities of TB services and AIDS centers can help in the organization of control over diseases that pose a biological threat to the population of this country.

Key words: epidemiological indicators, tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis, incidence, prevalence, mortality

For citations: Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 7-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17>

В соответствии с указом Президента Российской Федерации (РФ) от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [8] Правительству РФ при разработке национального проекта в сфере здравоохранения исходить из того, что в 2024 г. необходимо обеспечить снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста.

Цели, основные задачи, приоритетные направления и механизмы реализации государственной политики в области обеспечения национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан [11] включают профилактику и лечение инфекционных заболеваний, в том числе тех, распространение которых представляет биологическую угрозу населению РФ, совершенствование учета и отчетности о социально значимых инфекционных заболеваниях.

Указом Президента РФ от 06.06.2019 г. № 254 [12] утверждена Стратегия развития здравоохранения РФ на период до 2025 г. Среди угроз и вызовов национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан указан достаточно высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С (ВГВ и ВГС), туберкулеза (ТБ). В числе основных задач развития здравоохранения в РФ названы профилактика заболеваний, предотвращение распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, обеспечение биологической безопасности, совершенствование системы федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Обеспечение биологической безопасности предусматривает в том числе профилактику и лечение инфекционных заболеваний, включая такие, распространение которых представляет биологическую угрозу населению (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС). Для оценки состояния национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан включены показатели смертности от ТБ и ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. человек).

ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС в соответствии с постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 отнесены к социально значимым заболеваниям и болезням, представляющим опасность для окружающих [18].

В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и плановый период 2020 и 2021 г. [9, 13] в базовую программу ОМС не

включены заболевания, вызванные вирусом иммунодефицита человека, и ТБ; они финансируются бюджетами разных уровней.

Утверждена государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» [15], в которой утверждены мероприятия «Профилактика ВИЧ, вирусных гепатитов В и С», «Совершенствование методов борьбы с вертикальной передачей ВИЧ-инфекции от матери к плоду», «Совершенствование оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С» и «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом».

В ведомственной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [14] утверждены целевые показатели выполнения программы по цели 1 (улучшение эпидемической обстановки по ТБ и снижение к 2025 г. заболеваемости ТБ) и цели 2 (обеспечение доступности медицинской помощи лицам, зараженным ВИЧ, и увеличение доли лиц, зараженных ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных ВИЧ и состоящих под диспансерным наблюдением).

Цель работы: определить состояние и перспективы оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях, представляющих биологическую угрозу населению России.

Материалы и методы

Изучены данные форм федерального государственного статистического наблюдения (ФГСН): № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» (до 2015 г. включительно) / «Сведения о болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека» (с 2016 г.), № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», № 30 «Сведения о медицинской организации», № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций», № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях», № 14 ДС «Сведения о деятельности дневных стационаров

медицинских организаций». Численность умерших представлена по данным Росстата. Методы исследования: эпидемиологический, статистический, экспертная оценка, контент-анализ источников литературы и нормативных актов.

Результаты исследования

Среди умерших от инфекционных и паразитарных болезней в 2018 г. на ВИЧ-инфекцию приходится 59,5%; ТБ – 24,9%; ВГ – 6,4%; прочие болезни – 9,2%; в 2017 г. – 57,2; 27,4; 6,1 и 9,3% соответственно; в 2010 г. – 20,2; 65,0; 3,8 и 11,0% соответственно. То есть доля умерших от ВИЧ-инфекции растет, а умерших от ТБ – уменьшается. В сумме на ТБ и ВИЧ-инфекцию приходится: 2018 г. – 84,4%; 2017 г. – 84,6%; 2010 г. – 85,2%. Смертность от ТБ, ВИЧ-инфекции и сочетания этих двух инфекций в 2018 г. составила 19,9 на 100 тыс. населения; в 2017 г. – 20,2 на 100 тыс. населения; в 2010 г. – 20,1 на 100 тыс. населения.

Трудно разделить причины смерти, так как примерно 40% больных ВИЧ-инфекцией и с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ-и) имеют еще и ВГ. В случае смерти такого пациента, как правило, в качестве причины смерти регистрируется ВИЧ-инфекция, а не ТБ или ВГ.

Эти тенденции отмечены и в предыдущей публикации [6].

В 2018 г. в трудоспособном возрасте умерло в РФ 393 518 человек, без учета внешних причин смерти – 298 367 человек, из них: от ВИЧ-инфекции – 19 708 (6,6%), от ТБ – 6 292 (2,1%), от ВГВ и ВГС – 1 382 (0,5%), от сифилиса – 16 человек. Инфекционные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем, не оказывают влияния на смертность населения. В трудоспособном возрасте на показатель смертности населения существенное влияние оказывают ВИЧ-инфекция, ТБ, ВГВ, ВГС и прежде всего сочетание этих социально значимых заболеваний (9,2% от числа умерших без учета смерти от внешних причин).

По данным Роспотребнадзора [10], экономический ущерб от социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС) в 2018 г. составил 47,5 млрд руб. Экономическая значимость инфекционных заболеваний в РФ: ТБ (впервые выявленный), активные формы – 33 682,4 млн руб.; болезнь, вызванная ВИЧ, и бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ (впервые выявленные и летальные случаи), – 11 008,1 млн руб.; острый вирусный гепатит С (ОВГС) – 273,1 млн руб.; хронический вирусный гепатит С (ХВГС) (впервые установленный) – 1 842,7 млн руб.; острый вирусный гепатит В (ОВГВ) – 227,7 млн руб.; носительство возбудителя ВГВ – 491,7 млн руб. За последние 10 лет вырос рейтинг при оценке инфекционных болезней по величине экономического ущерба от ВГВ и ВГС.

Туберкулез

С 2008 по 2018 г. показатели по ТБ уменьшились: заболеваемость ТБ – с 85,1 до 44,4 (на 47,8%), распространенность ТБ – со 190,7 до 101,6 (на 46,7%), смертность от ТБ – с 17,9 до 5,9 на 100 тыс. населения. По нашему прогнозу, в ближайшие 10 лет заболеваемость ТБ уменьшится еще в 2 раза.

При снижении показателя «смертность от ТБ» растет показатель «летальность пациентов с ТБ от всех причин»: 2012 г. – 11,6%; 2018 г. – 13,3%. Параллельно с 2012 по 2018 г. уменьшался показатель «соотношение клинически излеченных и умерших от всех причин»: 2012 г. – 3,00; 2018 г. – 2,81. Показатель «распространенность ТБ» уменьшается не столько вследствие излечения ТБ, сколько вследствие смерти пациентов с ТБ от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции.

На общем фоне снижения заболеваемости ТБ остается проблемой здравоохранения России, требующей надзора и контроля, прежде всего в ряде субъектов РФ с высокой заболеваемостью ТБ, а также в регионах с большим числом больных ТБ в абсолютном выражении.

Вносят вклад в заболеваемость ТБ и случаи завоза данной инфекции из разных стран, что наблюдается ежегодно и практически повсеместно – в 2018 г. завоз был осуществлен на территориях 76 субъектов РФ. Основная часть больных ТБ въезжают из стран СНГ [10]. После роста случаев завоза ТБ в связи с событиями 2014 г. в последние годы началось их сокращение: 2012 г. – 2 101; 2015 г. – 3 066; 2018 г. – 1 765 случаев.

ВИЧ-инфекция

В методических рекомендациях [2], утвержденных Минздравом России, использование кода Z21 (бессимптомный инфекционный статус, вызванный ВИЧ) в отношении пациентов с лабораторно подтвержденным инфицированием ВИЧ не применяется. Вместо него используется код B23 (болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний), что в корне неправомерно, так как завышает показатели смертности от ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция должна кодироваться по МКБ-10 как Z21, когда антитела (АТ) к ВИЧ обнаружены методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблота (ИБ) или вирусологическими лабораторными методами, но у пациента нет клинических проявлений, вторичных заболеваний. Среди впервые зарегистрированных случаев наличия АТ к ВИЧ на регистрацию на Z21 должно приходиться около 70% (если меньше, то это свидетельствует о позднем выявлении, чего в России нет).

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции остается напряженной. ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции [10], более половины больных (57,5%), впервые выявленных в 2018 г., заразились при гетеросексуальных контактах, доля инфицированных ВИЧ при употре-

блении наркотиков снизилась до 39,0%. Умирают лица, инфицированные ВИЧ, в молодом возрасте (в среднем 38 лет). Ведущей причиной летальных исходов среди них остается ТБ.

Предупреждение распространения ВИЧ – одна из важнейших задач, что закреплено в «Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ в РФ до 2020 г. и дальнейшую перспективу» [16] и плане мероприятий по ее выполнению [19].

Мониторинг состояния заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от ВИЧ-инфекции в РФ и мероприятий, направленных на предотвращение распространения заболевания, вызываемого ВИЧ, на основании ФГСН не совершенен. Нет учетной формы по регистрации случая ВИЧ-инфекции, поэтому разнятся показатели, рассчитанные по данным утвержденных форм ФГСН. Для Минздрава России и, соответственно, для Росстата значение имеет форма ФГСН № 61, для Роспотребнадзора для расчета показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией – форма ФГСН № 4, основанная на лабораторной диагностике АТ к ВИЧ. В 2013-2015 гг. показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией, рассчитанные по форме ФГСН № 61, соответствовали 80% от показателей заболеваемости по данным ФГСН № 4 по ИБ, а в 2016-2018 гг. (после внедрения новой формы ФГСН № 61) – только 66-67%.

При анализе форм ФГСН № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» с 2014 по 2018 г. обращаем внимание:

- растет доля населения, обследованного на АТ к ВИЧ, и в 2018 г. данный показатель (27,6%) несущественно отличается от расчетов по формам ФГСН № 30 (25,5%) и № 61 (26,8%);

- сокращается доля обследованных анонимно (с 1,17 до 0,58%);

- доля иностранных граждан в структуре всех обследований сохраняется примерно на одном уровне с небольшими колебаниями по годам (6,3-7,1%);

- среди обследованных на АТ к ВИЧ растет доля населения, которое обследуется не из групп риска по ВИЧ-инфекции (с 40,6 до 48,0%). Это население, которое обследовано на АТ к ВИЧ при госпитализации в стационары, в поликлиниках при прохождении диспансеризации. Такие обследования очень важны, так как ВИЧ-инфекция из групп риска распространилась на общее население, во многих субъектах РФ преобладающим методом инфицирования ВИЧ становится половой гетеросексуальный путь заражения. В данных группах населения растет доля выявленных АТ к ВИЧ среди всей выявленной патологии, как в ИФА (с 29,4 до 37,0%), так и в ИБ (с 27,1 до 33,7%);

- среди групп риска по ВИЧ-инфекции показатель выявляемости АТ к ВИЧ в ИБ в 2018 г. составил:

- гомо- и бисексуалы (код 103) – 23,1%;

- пациенты с наркоманией (код 102) – 2,6%;

- обследованные по эпидемиологическим показаниям (код 120) – 5,5%;

- заключенные и подследственные (код 112) – 2,6%;

- пациенты с заболеваниями, передающимися преимущественно половым путем (код 104) – 0,6%;

- обследованные по клиническим показаниям (код 113) – 0,4%;

- беременные вместе с женщинами, обследованными перед абортom (код 109) – 0,2%;

- медицинский персонал, работающий с ВИЧ-инфекцией (код 115) – 0,03%;

- доноры (код 108) – 0,03%.

Высокая выявляемость инфицирования ВИЧ среди гомо- и бисексуалов может быть следствием недостоверных сообщений обследуемых о себе медикам, так как в России нетрадиционный секс часто негативно воспринимается населением.

Выявляемость АТ к ВИЧ в ИБ среди прочих обследованных (0,2%) высока и обосновывает обследование населения, которое по формальным признакам к группам риска по ВИЧ-инфекции не относится.

В 2018 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией (по форме ФГСН № 61) составил 58,6 на 100 тыс. населения (2005 г. – 27,3; 2010 г. – 44,0; 2015 г. – 68,5; после внедрения новой формы ФГСН № 61: 2016 г. – 59,2; 2017 г. – 58,4), в том числе В20-В24 – 56,1 на 100 тыс. населения (95,7% случаев). На Z21 приходится только 4,3%, что должно свидетельствовать о позднем выявлении ВИЧ-инфекции, когда уже есть развернутая клиническая картина болезни. Но организация выявления ВИЧ-инфекции в России поставлена лучше, чем в других странах, где исследования на АТ к ВИЧ проводят только в группах риска по ВИЧ-инфекции (гомосексуалисты, проститутки, наркоманы и др.) – 2-8% населения.

Нельзя говорить о плохой организации выявления ВИЧ-инфекции в России. Имеют место ошибки в регистрации заболевания и диспансерном наблюдении за инфицированными ВИЧ. Если среди состоявших на учете в течение года инфицированных ВИЧ на Z21 в 2005 г. приходилось 92,8%, в 2015 г. – 77,1%, то после введения новой формы ФГСН № 61 в 2016 г. – 16,8%; 2017 г. – 8,0%; 2018 г. – 4,5%.

Показатель смертности от ВИЧ-инфекции в 2018 г. составил 14,0 на 100 тыс. населения (в 2005 г. – 1,1; в 2010 г. – 4,8; в 2015 г. – 10,6; в 2016 г. – 12,7; в 2017 г. – 13,7). Рост смертности от ВИЧ-инфекции будет продолжаться, так как растут абсолютное число и доля больных с поздними стадиями (4Б + 4В + 5) среди состоящих на учете в центрах СПИДа: 2005 г. – 2,8%; 2010 г. – 11,3%; 2015 г. – 15,9%; 2016 г. – 20,9%; 2017 г. – 22,3%; 2018 г. – 22,9%. С 2005 по 2018 г. число больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции выросло в 25 раз (с 6 505 до 163 394 человек).

ВИЧ-инфекция в молодом трудоспособном возрасте (18-44 года) выходит на одно из первых мест в структуре смертности населения (2018 г.).

От ВИЧ-инфекции в данном возрасте (без случаев смерти от внешних причин) умирает больше (15,8%), чем от злокачественных новообразований (13,1%), заболеваний органов дыхания (5,4%), пищеварения (14,9%) и нервной системы (3,6%), ишемической болезни сердца (8,4%), цереброваскулярных болезней (5,1%), ТБ (3,3%). Мужчины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (15,5%), чем от злокачественных новообразований (8,7%), болезней органов дыхания (5,7%), пищеварения (14,7%) и нервной системы (3,5%), ишемической болезни сердца (10,2%), цереброваскулярных болезней (5,1%), ТБ (3,8%). Женщины от ВИЧ-инфекции умирают чаще (16,6%), чем от заболеваний органов дыхания (4,7%), пищеварения (15,3%) и нервной системы (3,8%), ишемической болезни сердца (4,7%), цереброваскулярных болезней (5,1%), ТБ (2,4%).

При этом следует отметить следующее:

- значительно снизились темпы роста смертности от ВИЧ-инфекции. Если средний темп роста смертности за 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 26,6%, то за последние три года (2016-2018 гг.) – 10,0%, а в 2018 г. по сравнению с 2017 г. – только 2,2%;

- последние три года впервые регистрируется примерно одинаковое число инфицированных ВИЧ (2016 г. – 86 855 человек; 2017 г. – 85 802; 2018 г. – 85 995); средний темп роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 9,8%;

- повышается средний возраст лиц, у которых впервые выявлены АТ к ВИЧ, и умерших от ВИЧ-инфекции. В возрасте 15-34 года реже заболевают (2016 г. – 47,2%; 2017 г. – 43,7%; 2018 г. – 39,6%) и умирают (2016 г. – 35,0%; 2017 г. – 30,8%; 2018 г. – 26,9%) по отношению ко всем впервые зарегистрированным лицам и умершим от ВИЧ-инфекции;

- в 2018 г. впервые сократилось число больных ТБ, инфицированных ВИЧ, которые умерли от разных причин (2016 г. – 8 217 человек, 34,0% инфицированных ВИЧ, умерших от разных причин; 2017 г. – 8 439 человек, 31,3%; 2018 г. – 8 022 человек, 26,5%).

Учитывая, что летальность инфицированных ВИЧ невысокая (3-4%), не нужно бояться роста показателя «распространенность ВИЧ-инфекции». За счет стабилизации заболеваемости ВИЧ-инфекцией контингенты центров СПИДа в последние годы также стали расти медленнее. Показатель распространенности инфицированных ВИЧ в 2018 г. вырос всего на 1,2% по сравнению с 2017 г. (435,3 против 430,2 на 100 тыс. населения). Средний темп роста распространенности ВИЧ-инфекции за 10 лет (2006-2015 гг.) составлял 9,4%.

Таким образом, можно говорить о наступающей стабилизации ситуации по ВИЧ-инфекции.

Туберкулез и ВИЧ-инфекция

С 2008 г. распространенность ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность ТБ, заболе-

ваемость ВИЧ-инфекцией – с 2014 г., смертность от ВИЧ-инфекции – с 2015 г.

Показатели заболеваемости ТБ выше, чем показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией (2018 г.), в Южном федеральном округе (ФО), Северо-Кавказском ФО и Дальневосточном ФО. Показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией выше, чем показатели заболеваемости ТБ, в Центральном ФО, Северо-Западном ФО, Приволжском ФО, Уральском ФО и Сибирском ФО.

Пик заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией приходится на возраст 35-44 года. В возрасте 0-44 года (2018 г.) впервые зарегистрированы 65,0% случаев; 0-17 лет – 4,5%; 18-24 года – 5,4%; 25-34 года – 24,8%; 35-44 года – 30,3%; 45-54 года – 15,9%; 55 лет и более – 19,1%. В возрасте 0-44 года впервые выявлены АТ к ВИЧ (В20-В24 + Z21) и пациенты были зарегистрированы как впервые заболевшие ВИЧ-инфекцией по форме ФГСН № 61 – в 79,1% случаев; 0-17 лет – 1,1%; 18-24 года – 6,0%; 25-34 года – 33,3%; 35-44 года – 38,9%; 45-54 года – 14,7%; 55 лет и более – 6,0%.

Обследуются на ТБ (2018 г.) 77,7% всех инфицированных ВИЧ-инфекцией и 90,7% с кодами В20-В24. Обследуется на АТ к ВИЧ 85,7% пациентов с ТБ, а впервые выявленные пациенты с ТБ обследованы в 95,8% случаев.

Химиопрофилактика ТБ в 2018 г. проведена среди всех пациентов, инфицированных ВИЧ, – в 17,3% случаев; по отношению к кодам В20-В24 – в 20,2% случаев. Среди впервые вставших на учет инфицированных ВИЧ – в 28,2% случаев.

С 2010 по 2018 г. заболеваемость и распространенность ТБ/ВИЧ-и на окончание года выросли в 1,6-1,7 раза. Среди постоянного населения и лиц, находящихся в местах лишения свободы, показатель заболеваемости ТБ/ВИЧ-и вырос с 6,1 до 9,7 на 100 тыс. населения; показатель распространенности ТБ/ВИЧ-и – с 14,8 до 24,8 на 100 тыс. населения.

В 2018 г. 23,1% впервые выявленных и вставших на учет больных ТБ были также инфицированы ВИЧ, на окончание 2018 г. – 20,7% больных ТБ имели ВИЧ-инфекцию. Среди всех умерших по разным причинам пациентов с ТБ, состоявших на учете, были инфицированы ВИЧ: 2009 г. – 11,7%; 2018 г. – 39,0%.

Заболеваемость ТБ пациентов, инфицированных ВИЧ, среди постоянного населения в 2018 г. составила 1 764,3 на 100 тыс. пациентов, что в 58,6 раза больше, чем в среднем по России без инфицированных ВИЧ (30,1 на 100 тыс. населения). Показатель заболеваемости ТБ постоянного населения, не инфицированного ВИЧ, ниже минимального показателя заболеваемости ТБ, который регистрировался в России в 1991 г. (34,0 на 100 тыс. населения), когда в стране случаи ВИЧ-инфекции регистрировались в единичных случаях.

На показатели заболеваемости ТБ инфицированных ВИЧ существенное влияние оказывает общая

эпидемическая ситуация по ТБ в субъекте, пораженность населения ТБ, уровень инфицированности населения микобактериями туберкулеза (МБТ). Наиболее низкие уровни заболеваемости ТБ инфицированных ВИЧ среди постоянного населения в 2018 г. отмечались в Центральном ФО (954,6 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ) и Северо-Западном (864,9) ФО России, а самые высокие – в Сибирском ФО (2 916,0) и Дальневосточном (1 959,2) ФО, как и среди постоянного населения, не инфицированного ВИЧ: Центральный ФО – 19,1; Северо-Западный ФО – 19,7; Сибирский ФО – 49,7; Дальневосточный ФО – 58,5 на 100 тыс. населения.

Показатель смертности от ТБ, который сейчас практически не включает умерших от ТБ инфицированных ВИЧ, в 2018 г. (5,9 на 100 тыс. населения) ниже минимального показателя смертности от ТБ, который фиксировался в России с 1989 г. (7,4 на 100 тыс. населения).

ТБ может возникать на любой фазе развития ВИЧ-инфекции, а его клинические проявления четко соответствуют степени нарушения иммунного статуса пациента. Если ТБ у инфицированных ВИЧ пациентов развивается относительно рано в ходе ВИЧ-инфекции, заболевание часто проявляется легкой формой. По мере прогрессирования иммунодепрессии развиваются ТБ лимфатической системы и поражение серозных оболочек (плевра, брюшина и перикард), а затем и ТБ-менингит. При низком числе клеток CD4⁺ (50-100 клеток) часто развивается диссеминированный ТБ. ВИЧ-инфекция может влиять на эпидемиологию ТБ тремя разными способами: способствуя реактивации эндогенной инфекции *M. tuberculosis*, полученной в прошлом до заражения ВИЧ; облегчая быстрое прогрессирование в активный ТБ вновь полученной инфекции *M. tuberculosis*; путем передачи *M. tuberculosis* от пациентов, у которых ТБ развился из-за ВИЧ-инфекции, в общую популяцию.

Вирусные гепатиты В и С

В настоящее время ВГ – единственные социально значимые инфекционные заболевания, которые не имеют своей формы отчетности, что не позволяет проводить полноценный анализ эпидемической ситуации, рассчитывать потребность в медикаментах и т. д. Нет учетной формы по регистрации случая ВГ, поэтому разнятся показатели, рассчитанные по данным формы ФГСН № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и данным Роспотребнадзора:

- форма ФГСН № 12: впервые выявлено ВГ (код МКБ-10 В15-В19) в 2018 г. – 83 699 (2017 г. – 86 987; -3,8%); состояли на учете в течение 2018 г. – 916 884 (2017 г. – 892 689; +2,7%); состоит на учете на 31.12.2018 г. – 774 507 (2017 г. – 750 480; +3,2%);

- данные Роспотребнадзора (2018 г.): впервые выявлено новых случаев ВГ всего – 68 998; 74,0 на 100 тыс. населения (2017 г. – 76 722; -10,1%), в

том числе острые ВГ – 7 132; 4,9 на 100 тыс. населения (2017 г. – 11 547; -38,3%): А – 4 165, В – 993, С – 1 624, Е – 157, прочие ВГ – 193; хронические ВГ – 61 866; 42,2 на 100 тыс. населения (2017 г. – 65 175; -5,3%): В – 13 615, С – 48 012, прочие ВГ – 239. Носительство возбудителя ВГВ – 12 877; 8,8 на 100 тыс. населения (2017 г. – 14 869; -13,3%).

По данным Роспотребнадзора, заболеваемость острыми формами парентеральных ВГ (ОВГ) в РФ [10], а в первую очередь острым ВГВ (ОВГВ), продолжает снижаться. В структуре ОВГ за 10 лет с 2009 г. доля ОВГВ уменьшилась в 1,5 раза и составила в 2018 г. 13,9% от общего числа ОВГ (11,0% – в 2017 г.; 13,8% – в 2016 г.). За последнее десятилетие (с 2009 по 2018 г.) заболеваемость ОВГВ снизилась в 3,9 раза (с 2,70 до 0,67 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Значительные успехи в борьбе с данной инфекцией достигнуты в результате реализации программы массовой иммунизации населения против гепатита.

С 2001 г. в РФ [10] отмечается ежегодное снижение заболеваемости ОВГС, с 2014 по 2018 г. снижение составило 1,4 раза – с 1,54 до 1,10 на 100 тыс. населения (2017 г. – 1,22; 2016 г. – 1,23). По данным Роспотребнадзора, с 2009 по 2017 г. отмечается достаточно большая доля (увеличение до 54,0% к 2017 г.) случаев ОВГС с неустановленными путями передачи возбудителя, что свидетельствует о недостаточно эффективном эпидемиологическом расследовании очагов ОВГС.

Одним из главных вопросов в практическом здравоохранении России остается проблема хронических ВГ (ХВГ). Показатели заболеваемости ХВГ резко отличаются по субъектам РФ (от 1,85 до 128,69 на 100 тыс. населения), что в определенной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний [10]. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает ХВГС. С начала регистрации (1999 г.) до 2018 г. его доля возросла с 54,8 до 77,6%, при этом доля ХВГВ снизилась с 38,0% в 1999 г. до 21,5% в 2018 г. За последнее десятилетие с 2009 г. заболеваемость ХВГС снизилась на 20,0% и составила в 2018 г. 32,72 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 34,63). Заболеваемость ХВГВ снизилась на 35,4% и составила 9,27 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 9,57).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что позитивные тесты на АТ к ВГС имеют около 2,5% населения, из которых как минимум 60% имеют активный клинико-морфологический процесс – ХВГС [20, 21]. По данным экспертов [4, 7], в стране насчитывается более 2 млн человек с ХВГС (все они нуждаются в лечении) и 3 млн пациентов с ХВГВ, из которых 550 тыс. нуждается в терапии. Они должны рассматриваться как популяция повышенного риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы; кроме того, это потенциальный «резервуар» для распространения

и поддержания в популяции инфекционного процесса. Расчетная стоимость лечения пациентов с учетом стоимости противовирусных препаратов на рынке РФ: ХВГС – 1,3 трлн руб.; ХВГВ – 53 млн руб. на 1 год. ВГС, как и ТБ, лечится курсами, а ВГВ, как и ВИЧ-инфекция, – пожизненно.

Текущее финансово-экономическое положение страны и сложившаяся структура организации медицинской помощи пациентам с ХВГ не позволят оказать медицинскую помощь одновременно всем нуждающимся. Следует определить список пациентов, требующих первоочередного лечения ХВГС препаратами прямого действия. На лечение наиболее приоритетных групп ХВГС (100 тыс. человек) необходимо более 5 млрд руб. в год [7].

В Москве на фоне снижения заболеваемости ОВГ растет заболеваемость ХВГВ и ХВГС [1]. Возрастная структура заболевших изменилась в сторону более старшего возраста. Мужчины по сравнению с женщинами болеют ВГ чаще в 1,3-3,9 раза. Ведущим путем передачи возбудителей инфекций является половой.

На арктической территории России [3] в 1990-2000 гг. обнаружена высокая частота инфицирования ВГВ (1,8-11,8%). Внедрение программ массовой иммунизации населения против ВГВ в 1980-1990 гг. привело к снижению заболеваемости циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой и смертности от них в приарктических странах. АТ к ВГС чаще выявляли среди населения российской Арктики (0,9-2,9%) по сравнению с арктическими территориями других стран (менее 1%). В большинстве арктических регионов распространенность ХВГ среди коренного населения значительно выше, чем среди некоренного.

В отличие от ТБ и ВИЧ-инфекции, при ВГВ и ВГС не решен вопрос о финансировании лечения, если пациент не инфицирован ВИЧ. Но сегодня нельзя даже рассчитать стоимость препаратов прямого действия, так как нет объективных данных о численности пациентов, подлежащих лечению.

Учитывая актуальность проблемы сочетания ВИЧ-инфекции с различными вторичными и ассоциированными заболеваниями, представляется целесообразным развивать взаимодействие и преемственность в работе медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь при социально значимых инфекционных заболеваниях.

Противотуберкулезные медицинские организации

Число юридических лиц противотуберкулезных медицинских организаций (ПТМО) сократилось в 2005-2018 гг. с 571 до 208. На окончание 2018 г. есть 156 противотуберкулезных диспансеров (со стационаром – 135), 40 туберкулезных больниц, 12 Центров фтизиатрии и пульмонологии. Несмотря на уменьшение числа туберкулезных стационарных коек, число пациентов с ТБ на 1 койку сокращается (с 2009 по 2018 г.): всего – с 3,4 до 2,6; бактериовы-

делители – с 1,4 до 1,1. Растет число пациентов на 1 туберкулезную койку: ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) – с 0,4 до 0,6; ТБ/ВИЧ-и – с 0,2 до 0,5. Необходимо менять структуру коечного фонда, но в настоящее время не известно, сколько имеется коек торакальной хирургии, для внелегочных форм ТБ, МЛУ-ТБ, ТБ/ВИЧ-и, так как этих данных нет в формах ФГСН.

Число врачей-фтизиатров с 2005 по 2018 г. сократилось с 9 027 до 7 015 человек (22,3%). Выросла доля врачей, имеющих сертификат, – с 83,4 до 99,5%. Коэффициент совмещения врачей-фтизиатров – 1,6.

Больные с активным ТБ (на 31.12.2018 г.) составляют только 10,4% от пациентов, состоящих на учете в ПТМО. Остальные контингенты – это группы риска по ТБ (перенесшие ТБ, инфицированные МБТ, контактирующие с больными ТБ). Численность контингентов не позволяет закрыть план посещений врачей-фтизиатров и выполнить нормативы работы туберкулезной койки.

Материально-техническая база и кадры ПТМО позволяют расширить функции для выполнения цели и задач Стратегии развития здравоохранения РФ на период до 2025 г. по заболеваниям, представляющим биологическую угрозу населению, о чем говорилось и ранее [5]. В плане мероприятий по выполнению Стратегии предлагаем предусмотреть создание в субъектах РФ медицинских организаций «Центр социально значимых инфекционных заболеваний» (далее Центр).

В приказе Минздрава России от 6 августа 2013 г. № 529н [17] в утвержденной структуре медицинских организаций в разделе «1.17. Центры (в том числе детские), а также специализированные центры государственной и муниципальной систем здравоохранения» есть Центры специализированных видов медицинской помощи. Таким образом, создание Центров, которые будут заниматься несколькими специализированными видами медицинской помощи, законно (например, медицинская организация субъекта РФ «Центр социально значимых инфекционных заболеваний и пульмонологии»).

Центр – это самостоятельная медицинская организация для оказания специализированной медицинской помощи населению при заболеваниях, распространение которых представляет биологическую угрозу населению (туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и вирусный гепатит С) на территории субъекта РФ. Структура, штатная численность и оснащение Центра устанавливаются его руководителем в зависимости от объема проводимой лечебно-диагностической, научно-практической, организационной работы и численности обслуживаемого населения с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных Порядками оказания медицинской помощи населению в связи с туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным

гепатитом. На должность руководителя Центра назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по специальности «организация здравоохранения и общественное здоровье».

Основными функциями Центра являются:

- осуществление комплекса диагностических мероприятий по установлению диагноза у лиц с подозрением на ТБ, ВИЧ-инфекцию, ВГВ и ВГС;
- проведение комплекса диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий больным с заболеваниями органов дыхания и средостения до установления окончательного диагноза;
- отбор больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС, нуждающихся в оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи;
- ежегодное прогнозирование и учет числа больных, нуждающихся и получивших высокотехнологичную медицинскую помощь;
- оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи и специализированной медицинской помощи больным ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС;
- направление больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС на обследование и лечение в федеральные медицинские организации, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь данным больным;
- проведение экспертизы временной нетрудоспособности и направление больных на медико-социальную экспертизу;
- осуществление реабилитационных мероприятий в отношении больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС;
- диспансерное наблюдение больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС;
- консультирование врачами медицинских организаций по сложным вопросам диагностики и лечения ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- осуществление организационных мероприятий по раннему выявлению ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС, в том числе массовых обследований населения;
- разработка рекомендаций по осуществлению профилактических мероприятий среди населения в связи с ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС;
- учет, диспансерное наблюдение за лицами, контактными с больными ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС, осуществление в их отношении профилактических и оздоровительных мероприятий;
- анализ состояния организации и качества оказания медицинской помощи больным ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС, эффективности профилактических мероприятий, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения;
- внедрение современных информационных технологий по учету заболеваемости и ведению меди-

цинской документации в связи с ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС;

- участие в организации и проведении научно-практических мероприятий по вопросам ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- санитарно-просветительская работа;
- организационно-методическая помощь медицинским организациям в проведении мероприятий по вопросам ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- методическая помощь учреждениям образования (дошкольные учреждения, учреждения среднего и высшего образования, интернаты) в планировании мероприятий по вопросам ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- взаимодействие с органами социальной защиты населения, органами, осуществляющими санитарно-эпидемиологический надзор, государственными и общественными организациями по вопросам социальной поддержки и мотивирования больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ВГВ и ВГС к лечению, организации санитарно-эпидемиологического благополучия в очагах ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- организация и координация деятельности всех государственных и негосударственных организаций, а также частных лиц, принимающих участие в реализации мероприятий по оптимизации эпидемической ситуации по ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС;
- иные функции в соответствии с законодательством РФ.

Центр может использоваться в качестве клинической базы образовательных учреждений среднего, высшего и дополнительного профессионального образования, оказывающих медицинскую помощь при социально значимых инфекционных заболеваниях.

В составе Центра организуется подразделение «Центр мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний». Центр мониторинга будет играть координирующую роль при оказании медицинской помощи при заболеваниях, распространение которых представляет биологическую угрозу населению (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГВ и ВГС), обеспечивает единое информационное пространство на территории субъекта РФ по данной проблеме. Центр помогает в работе главным специалистам (по фтизиатрии, инфекционным болезням, ВИЧ-инфекции, эпидемиологии, торакальной хирургии, пульмонологии, клинической фармакологии, лучевой и инструментальной диагностике, медицинской профилактике и др.) при проведении анализа по оказанию медицинской помощи населению субъекта РФ по своему профилю.

Задачами Центра мониторинга являются:

- мониторинг мероприятий по предотвращению распространения ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГВ и ВГС, оказанию медицинской и социальной помощи при данных социально значимых инфекционных заболеваниях, включая оценку качества оказания медицинской помощи;

Заключение

- эпидемиологический мониторинг ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС;
- мониторинг ресурсного обеспечения медицинских организаций, осуществляющих мероприятия при ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС, включая финансово-экономический мониторинг;
- мониторинг лекарственного обеспечения при ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС;
- мониторинг лабораторной диагностики при выявлении и лечении ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС в медицинских организациях;
- мониторинг эффективности государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» на уровне субъекта РФ, целевых муниципальных и международных программ по противодействию распространения ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС;
- организация движения информации между различными уровнями Национальной системы мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС);
- организация межведомственного обмена данными при проведении мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС);
- проведение на основе данных эпидемиологических исследований по изучению эффективности оказания медицинской помощи, исследований воздействия на распространение ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС, демографических, экологических, экономических, социальных и других факторов на всех уровнях Национальной системы мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний;
- организация технического, организационно-методического и научного взаимодействия с федеральными учреждениями и учреждениями субъектов РФ по внедрению и сопровождению Национальной системы мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС);
- организация обучения специалистов, участвующих в медицинских мероприятиях, работе с информационной программной системой Национальной системы мониторинга социально значимых инфекционных заболеваний (ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС);
- организация и участие в конференциях и семинарах национального и международного уровней по проблеме противодействия социально значимым инфекционным заболеваниям (ТБ, ВИЧ-инфекции, ВГБ и ВГС).

При заболеваниях, представляющих биологическую угрозу населению (ТБ, ВИЧ-инфекция, ВГБ и ВГС), в настоящее время отмечаются разные эпидемиологические тенденции: улучшение ситуации при ТБ и ОВГБ и ОВГС, стабилизация с тенденцией к улучшению при ХВГБ и ХВГС, стабилизация при ВИЧ-инфекции.

В трудоспособном возрасте заболевания, представляющие биологическую угрозу населению, и их сочетание в качестве причин смерти в 2018 г. зарегистрированы у 9,2% от числа умерших (без учета причины смерти от внешних причин). Мониторинг состояния заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности от ВИЧ-инфекции в РФ и мероприятий, направленных на предотвращение распространения заболевания, вызываемого ВИЧ, а также при вирусных гепатитах В и С не совершенен. Нет форм ФГСН при вирусных гепатитах, несовершенны формы ФГСН при ВИЧ-инфекции. Нет учетных форм по регистрации случаев ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С. В итоге разнятся показатели, рассчитанные по данным форм ФГСН и данным Роспотребнадзора. Таким образом, нет достоверных данных о заболеваемости и распространенности при ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитах В и С.

В связи с резким уменьшением заболеваемости ТБ, как результат изменения социально-экономической обстановки в стране и квалифицированно организованной работы по оказанию противотуберкулезной помощи населению, в настоящее время численность контингентов противотуберкулезных медицинских организаций не позволяет закрыть план посещений врачей-фтизиатров в поликлинических условиях и выполнить нормативы работы туберкулезной койки. Хорошо сформированная и организованная противотуберкулезная служба, умеющая работать с разными объектами и службами, может помочь в оказании медицинской помощи пациентам, инфицированным ВИЧ, с гепатитами В и С.

Организация в субъектах РФ медицинских организаций «Центр социально значимых инфекционных заболеваний» на базе противотуберкулезных медицинских организаций и центров СПИДа может помочь в организации борьбы с заболеваниями, представляющими биологическую угрозу населению страны.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Асратян А. А., Соловьев Д. В., Смирнова О. А., Казарян С. М., Русакова Е. В. Парентеральные вирусные гепатиты и туберкулез: современные проблемы эпидемиологии и профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 3. – С. 9-14.
- ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. 2017. 64 с. [Интернет]. 2017. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzrosle.pdf> (дата обращения 11 июня 2019 г.).
- Зялялов Б. А., Пименов Н. Н., Комарова С. В., Карандашова И. В., Чуланов В. П. Эпидемиологические особенности гепатитов В и С в Арктике // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 1. – С. 81-92. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.1.81-92>.
- Кравченко А. В. Ингибиторы протеазы вируса гепатита С в составе схем тройной терапии хронического гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2014. – № 6 (3). – С. 86-94. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-3-86-94>.
- Михайлова Ю. В., Нечаева О. Б., Шикина И. Б., Михайлов А. Ю. Ресурсы медицинских организаций России, оказывающих помощь при инфекционных социально значимых заболеваниях // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 8-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>.
- Нечаева О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15-24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
- Никитин И. Г., Чуланов В. П., Андреева К. В., Мурашко М. М. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 4-11.
- О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Интернет]. 2018. URL: <https://nangs.org/docs/pr-ezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (дата обращения 17 мая 2018 г.).
- О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 г.: Постановление Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. № 1506. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/> (дата обращения 13 июня 2019 г.); Постановление Правительства Российской Федерации от 12 апреля 2019 г. № 440. [Интернет]. 2019. URL: <https://fzakon.ru/postanovleniya-pravitelstva/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-12.04.2019-n-440/> (дата обращения 13 июня 2019 г.).
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г.: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с. [Интернет]. 2019. URL: <https://rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoj-federatsii-v-2018-godu.pdf> (дата обращения 11 июня 2019 г.).
- О стратегии национальной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 г. № 683. [Интернет]. 2015. URL: <https://base.garant.ru/71296054/> (дата обращения 03 апреля 2019 г.).
- О стратегии развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 г.: указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254. [Интернет]. 2019. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (дата обращения 11.06.2019 г.).
- О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 г.: письмо Минздрава России от 21 декабря 2018 г. № 11-7/10/1-511. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (дата обращения 13 июня 2019 г.).
- Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями»: приказ Минздрава России от 5 апреля 2019 г. № 199. [Интернет]. 2018. URL: <https://base.garant.ru/72227892/> (дата обращения 13 июня 2019 г.).
- Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640. [Интернет]. 2018. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71748440/> (дата обращения 13 июня 2019 г.).
- Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу: распоряжение Правительства Российской Фе-
- Asratyan A.A., Soloviev D.V., Smirnova O.A., Kazaryan S.M., Rusakova E.V. Parenteral viral hepatitis and tuberculosis: current problems of epidemiology and prevention. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2017, no. 3, pp. 9-14. (In Russ.)
- VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii*. [HIV infection in adults: clinical recommendation]. 2017, 64 p. Epub., 2017, Available: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-2017-protokol-vich-vzrosle.pdf> (Accessed as of June 11, 2019).
- Zalyalov B.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Chulanov V.P. Epidemiological parameters of hepatitis B and C in the Arctic Region. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2019, no. 1, pp. 81-92. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.1.81-92>.
- Kravchenko A.V. Protease inhibitor of viral hepatitis C within the regimen of triple therapy of chronic hepatitis C in HIV patients. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2014, no. 6 (3), pp. 86-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-3-86-94>.
- Mikhaylova Yu.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Mikhaylov A.Yu. Resources of the Russian medical units providing care for those with socially important infectious diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 6, pp. 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-6-8-14>.
- Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
- Nikitin I.G., Chulanov V.P., Andreeva K.V., Murashko M.M. Topical issues of medical care provision for patients with chronic viral hepatitis. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni, Aktualnye Voprosy*, 2016, no. 1, pp. 4-11. (In Russ.)
- Edict no. 204 by the RF President as of May 07, 2018 On National Goals and Strategic Tasks for the Russian Federation Development till 2024. Epub., 2018, Available: <https://nangs.org/docs/prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strategicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda> (Accessed as of May 17, 2018). (In Russ.)
- On the Program of State Guarantee of the Free Medical Care Provision for the Population for 2019 and Planned Period of 2020 and 2021. 1506 by the RF Government as of December 10, 2018. (In Russ.) Epub. 2018, Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023058/> (Accessed as of June 13, 2019) (In Russ.) Edict no. 440 by the Russian President as of April 12, 2019. Epub., 2019, Available: <https://fzakon.ru/postanovleniya-pravitelstva/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-12.04.2019-n-440/> (Accessed as of June 13, 2019). (In Russ.)
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoj Federatsii v 2018 g. Gosudarstvennyy doklad*. [State report on the state on sanitary and epidemiological welfare of population in the Russian Federation in 2018]. Moscow, Federal Surveillance Service for Protection of Consumers' Rights and Well-being Publ., 2019. 254 p. Epub., 2019, Available: <https://rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoj-federatsii-v-2018-godu.pdf> (Accessed as of June 11, 2019). (In Russ.)
- On the Strategy on the National Safety of the Russian Federation. Edict no. 683 by the RF President dated December 31, 2015. Epub., 2015. Available: <https://base.garant.ru/71296054/> (Accessed as of April 03, 2019). (In Russ.)
- On the Strategy for Health Care Development in the Russian Federation till 2025. Edict no. 254 by the RF President as of June 06, 2019. Epub., 2019, Available: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72164534/> (Accessed as of June 11, 2019). (In Russ.)
- Letter no. 11-7/10/1-511 by the Russian Ministry of Health as of December 21, 2018 On the Formation and Feasibility of Regional Program of the State Guarantee for Free Medical Care for Citizens for 2019 and the planned period of 2020 and 2021. Epub., 2018, Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72044032/> (Accessed as of June 13, 2019). (In Russ.)
- On Approval of Ministerial Targeted Program on Prevention and Control of Socially Important Infectious Diseases. Edict no. 199 by the Russian Ministry of Health dated April 05, 2019. Epub., 2018, Available: <https://base.garant.ru/72227892/> (Accessed as of June 13, 2019). (In Russ.)
- Order no. 1640 by RF Government as of December 26, 2017 On Approval of State Program of the Russian Federation on Health Care Development. Epub., 2018, Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71748440/> (Accessed as of Thursday, June 13, 2019). (In Russ.)
- On Approval of State Strategy on HIV Infection Transmission Control in the Russian Federation till 2020 and further. Edict no. 2203-p by the RF Government dated October 20, 2016. Epub., 2016, Available: <http://docs.cntd.ru/document/420380452/> (Accessed as of September 27, 2017). (In Russ.)

- дерации от 20 октября 2016 г. № 2203-р. [Интернет]. 2016. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420380452/> (дата обращения 27 сентября 2017 г.).
17. Об утверждении номенклатуры медицинских организаций: приказ Минздрава России от 6 августа 2013 г. № 529н (зарегистрирован в Минюсте России 13.09.2013 г. № 29950). [Интернет]. 2013. URL: <https://base.garant.ru/70453400/#friends> (дата обращения 27 сентября 2019 г.).
 18. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих: постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715. 2004. URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 27.09.2017 г.).
 19. Об утверждении плана мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу: распоряжение Правительства Российской Федерации от 20 апреля 2017 г. № 754-р. [Интернет]. 2017. URL: <http://docs.cntd.ru/document/420397283/> (дата обращения 27 сентября 2017 г.).
 20. Пименов Н. Н., Чуланов В. П. Актуальные вопросы эпидемиологии вирусных гепатитов в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4-10.
 21. Чуланов В. П. Актуальные аспекты эпидемиологии и диагностики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации // Материалы межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, методы борьбы, профилактики». – 2015. – С. 12-15.
 17. Edict no. 529n by the Russian Ministry of Health as of August 06, 2013 On Approval of Nomenclature of Medical Units. (Registered in the Russian Ministry of Health no. 29950 dated as of September 13, 2013). Epub. 2013. Available: <https://base.garant.ru/70453400/#friends> (Accessed as of September 27, 2019). (In Russ.)
 18. Edict no. 715 as of December 1, 2004 by the Russian Federation Government On Approval of the List of Socially Important Diseases and List of Diseases Presenting the Threat to the Community. 2004, Available: <http://base.garant.ru/12137881/> (Accessed as of September 27, 2017). (In Russ.)
 19. On Approval of Activities Aimed to Implement State Strategy on HIV Infection Transmission Control in the Russian Federation till 2020 and further. Edict no. 754-p by the RF Government dated April 20, 2017. Epub., 2017. Available: <http://docs.cntd.ru/document/420397283/> (Accessed as of September 27, 2017). (In Russ.)
 20. Pimenov N.N., Chulanov V.P. Topical issues of epidemiology of viral hepatitis in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2012, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
 21. Chulanov V.P. *Topical issues of epidemiology and diagnostics of viral hepatitis B and C in the Russian Federation. Materialy mezhdromstvennoi nauchno-prakticheskoy konferentsii Infektsionnye bolezni – aktualnye problemy, metody borby, profilaktiki*. [Materials of Inter-Agency Scientific Practical Conference on Infectious Diseases – Topical Issues, Methods of Control and Prevention]. 2015, pp. 12-15. (In Russ.)

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нечаева Ольга Брониславовна

Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель. 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11. Тел.: 8 (495) 618-29-13, доб. 330. E-mail: nechaeva_ob@mail.ru nechaeva@mednet.ru

Поступила 20.06.2019

FOR CORRESPONDENCE:

Olga B. Nechaeva

Federal Monitoring Center of Tuberculosis Transmission Control in Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director. 11, Dobrolyubova St., Moscow, 127254 Phone: +7 (495) 618-29-13, ext. 330. Email: nechaeva_ob@mail.ru nechaeva@mednet.ru

Submitted as of 20.06.2019

ВЫЗОВ

привычному подходу

ТИВИКАЙ — ингибитор интегразы ВИЧ второго поколения, бросающий вызов привычному подходу

- Быстрая и устойчивая эффективность¹⁻⁴
- Высокий барьер для развития резистентности¹⁻⁴
- Хорошая переносимость и низкая частота прерывания терапии¹⁻⁴
- Прием один раз в сутки^{5*}

Краткая инструкция по применению препарата Тивикай®

Торговое наименование препарата: Тивикай®/Tivicay®. **Регистрационный номер:** ЛП-002536. **МНН:** Долутеграви́р/dolutegravir. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит активное вещество: долутеграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутеграви́на). **Показания к применению:** Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к долутеграви́ру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с dofetilidom или пилсиканидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг. **С осторожностью:** Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью); при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай®, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай®. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Препарат Тивикай® можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендуется отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции. **Способ применения и дозы:** Препарат Тивикай® можно принимать независимо от приема пищи. Взрослым (от 18 лет и старше) пациентам без резистентности к ингибиторам интегразы (ИИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эfavirenном, неvirатином, рифабутинином или тирапанави́ром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИИ (документированной или подозреваемой клинически) - 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечения ИИИ, рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ. **Побочные действия:** Головная боль, тошнота, диарея, бессонница, необычные сновидения, депрессия, головокружение, рвота, метеоризм, боль в верхней области живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота, сыпь, зуд, утомляемость, повышение активности АЛТ, АСТ, ХФК, гиперчувствительность, синдром восстановления иммунитета, оппортунистические инфекции, суицидальные мысли или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. **Передозировка:** Данные о передозировке препарата Тивикай® ограничены. Специфическое лечение передозировки отсутствует. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Долутеграви́р выводится иным образом

путем метаболитами УДФ-ПТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, СУР3А4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снизить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект. Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ПТ1А1, УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, СУР3А4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравиринем (без усиления ингибиторами протазы), эfavirenном, неvirатином, тирапанави́ром/ритонавиром, рифабутинем, карбамазепином, фенобарбиталом и звероном продвинутого поколения. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих поливалентные катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок. Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. **Особые указания:** При применении ИИИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует проявлять внимание, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, в том числе препарат Тивикай®, может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции; обычно во время начала АРТ у пациентов с высоким иммунодефицитом могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полипропилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термолабильной пленкой и нависивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в паку картонную. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением следует ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата.

* При совместном приеме с определенными препаратами или при подтвержденной резистентности к ИИИ рекомендованная доза Тивикай® - 50 мг дважды в день.

Литература: 1. Wainwright S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19): 1807-1816. 2. Clotet B et al. on behalf of the ING114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9866):735-743. 4. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

RU/DLG/0099/18 19.09.2018

Реклама



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщений о нежелательном явлении на препарат GSK обращайтесь в АО «БайерСмилтлайв Трейдинг» по адресу: 125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, стр. 4, либо по тел.: (495) 771-89-00, факсу: (495) 771-89-01, электронной почте: EAEU.PV@autonov@gsk.com.





ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МЛУ/ШЛУ НА ИЗМЕНЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИНТЕРВАЛА QT НА ЭКГ

Е. М. ЖУКОВА¹, Л. Г. ВОХМИНОВА¹, Д. А. КУДЛАЙ²

¹ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва, РФ

Цель исследования: оценить влияние современной химиотерапии на длительность интервала QT у больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. Наблюдалось 87 больных (впервые выявленных либо с рецидивом) деструктивным туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ.

Результаты. В процессе проведения противотуберкулезной терапии по V режиму у 27,6% пациентов с туберкулезом с МЛУ/ШЛУ установлено повышение продолжительности интервала QTc в диапазоне 450-500 мс, которое чаще всего регистрировалось в конце 12-й нед. химиотерапии. Увеличение длительности интервала QTc носило обратимый характер (у большинства пациентов QTc вернулся к исходным значениям), не сопровождалось клиническими проявлениями, ЭКГ-признаками желудочковых аритмий и не потребовало дополнительных лечебных мероприятий (ни в одном случае). Больным туберкулезом с МЛУ/ШЛУ при проведении ПТГ с включением бедаквилина и фторхинолонов необходимо регулярное ЭКГ исследование для динамического контроля за длительностью интервала QTc.

Ключевые слова: удлинение интервала QTc, химиотерапия туберкулеза, туберкулез с МЛУ/ШЛУ возбудителя, бедаквилин

Для цитирования: Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19-22. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>

THE EFFECT OF THE CURRENT CHEMOTHERAPY OF MDR/XDR TUBERCULOSIS ON QT INTERVAL CHANGES IN ECG

E. M. ZHUKOVA¹, L. G. VOKHMINOVA¹, D. A. KUDLAY²

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

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

The objective of the study: to assess the effect of current chemotherapy on QT interval length in tuberculosis patients suffering from multiple/extensive drug resistance (M/XDR).

Subjects and methods. 87 patients (new cases and relapses) with destructive pulmonary MDR/XDR tuberculosis were followed up.

Results. During anti-tuberculosis therapy with regime V, the prolongation of QTc interval in the range of 450-500 ms was observed in 27.6% of MDR/XDR tuberculosis patients, which was most often recorded at the end of the 12th week of chemotherapy. The prolongation of QTc interval was reversible (in the majority of patients, QTc returned to its original values), it was not accompanied by clinical manifestations and ECG signs of ventricular arrhythmias, and did not require additional therapeutic measures (not in a single case). MDR/XDR tuberculosis patients receiving treatment with bedaquiline and fluoroquinolones need regular ECG examination to monitor changes in the QTc interval prolongation.

Key words: prolongation of QTc interval, tuberculosis chemotherapy, tuberculosis, MDR/XDR tuberculosis, bedaquiline

For citations: Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 19-22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22>

Интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) – общепринятый и в то же время широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систолу желудочков сердца. Измерение интервала QT имеет большое клиническое значение главным образом потому, что его удлинение может ассоциироваться с повышенным риском смерти, в том числе внезапной сердечной смерти [9-11], вследствие развития фатальных желудочковых аритмий, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии [желудочковой тахикардии типа «пируэт» – torsade de pointes, (TdP)]. Увеличение продолжительности интервала QT может быть как врожденным, связанным с мутациями генов, кодирующих структурные единицы мембранных каналов кардиомиоцитов, так и приобретенным.

Приобретенный синдром удлиненного интервала QT вызван воздействием различных причин: перенесенным мио- или перикардитом, атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, пролапсом митрального клапана, синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой, нарушениями электролитного баланса. Длительность интервала QT может возрасти при приеме ряда лекарственных препаратов, как антиаритмических, так и «некардиальных». «Некардиальные» препараты могут быть причиной удлинения QT и, следовательно, развития TdP, если они способны блокировать или влиять на блокировку калиевых каналов путем взаимодействия с другими препаратами. Лекарственное удлинение QT может иметь генетический фон [7, 9].

Среди препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя, увеличение длительности интервала QT ассоциируется прежде всего с беквацилином и фторхинолонами [5]. В инструкции по применению беквацилина указано, что препарат следует назначать с осторожностью при удлинении интервала QT > 450 мс. При этом в большинстве исследований доказана высокая эффективность беквацилинсодержащих схем химиотерапии туберкулеза с МЛУ возбудителя [3, 4, 6]. С. Е. Борисов и др. (2019) отметили хорошую переносимость используемых режимов: серьезные нежелательные реакции (НР) отмечены только у 27,6% пациентов, причем вклад беквацилина в их развитие не являлся существенным. Установлено, что спектр НР практически не отличался от такового при использовании только традиционных противотуберкулезных препаратов (ПТП) [1]. Своевременный мониторинг химиотерапии, выявление начальных проявлений НР и проведение профилактических мероприятий существенно влияют на эффективность лечения [8]. При современных схемах химиотерапии оценка кардиотоксического действия каждого ПТП, в том числе риска удлинения интервала QT при взаимодействии препаратов, является актуальной.

Цель исследования: оценить влияние современной химиотерапии на длительность интервала QT у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ.

Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» г. Новосибирска проведено одноцентровое открытое контролируемое проспективное когортное исследование. В исследование включено 87 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст от 18 до 60 лет; впервые выявленный туберкулез легких либо рецидив заболевания; доказанная МЛУ возбудителя с устойчивостью к фторхинолонам либо ШЛУ. Критериями исключения были: ВИЧ-инфекция; сопутствующая патология, препятствующая назначению адекватной противотуберкулезной терапии (ПТТ), беременность и кормление грудью.

Всем больным проводилась ПТТ по V режиму, включающая шесть ПТП. Наиболее часто (62/87; 71,2%) основой режима химиотерапии служило сочетание беквацилина, линезолида, фторхинолона (в основном левофлоксацина), капреомицина и циклосерина. Следует подчеркнуть, что у всех наблюдаемых пациентов было одновременное назначение двух ПТП (беквацилина и фторхинолона), потенциально способных привести к увеличению длительности интервала QT.

Всем больным проводили стандартную ЭКГ покоя до включения в ПТТ курса беквацилина, затем каждые 4 нед. (в конце 4, 8, 12, 16, 20, 24-й нед. лечения – по завершении курса беквацилина). В эти

сроки наблюдения определяли скорректированный интервал QTc, который вычисляли при RR менее 1 000 мс по формуле Базетта, при RR более 1 000 – по формуле Фредерика.

На момент начала исследования и до начала беквацилинсодержащей схемы 9/87 (10,3%) пациентов имели удлинённый интервал QTc (более 450 мс).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли такие статистические показатели, как средняя арифметическая величина (M), стандартное отклонение (m), стандартная ошибка средней (σ). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью w-критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Представление полученных результатов проводили с учетом стандартных рекомендаций [2].

Результаты исследования

Среди наблюдаемых преобладали (81/87; 93,1%) пациенты в возрасте до 50 лет (средний возраст $32,1 \pm 1,09$ года), мужчин было 47/87 (54%). Туберкулез легких впервые выявлен у большинства (62/87; 70,1%) больных, рецидив заболевания – в 29,9% (26/87) случаев. По клиническим формам туберкулеза легких состав больных был однородным, превалировал инфильтративный процесс (64/87; 73,6%). В большинстве случаев (48/87; 55,1%) процесс в легких был распространенным (более 3 сегментов), сопровождался распадом (61/87; 70,1%). У 19,5% (17/87) пациентов зарегистрирована ШЛУ МБТ, у 70/87 (80,5%) – МЛУ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам.

У большинства (63/87; 72,4%) наблюдаемых пациентов длительность интервала QTc на фоне 24-недельной химиотерапии была менее 450 мс. У 24/87 (27,6%) пациентов во время лечения отмечено удлинение продолжительности интервала QTc более 450 мс. Частота пациентов с удлинением интервала QTc в различные сроки наблюдения представлена на рис. 1.

Отмечено статистически значимое (до 23,3%) увеличение частоты пациентов с удлинённым ин-

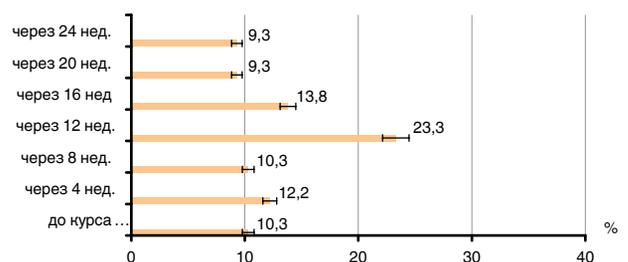


Рис. 1. Частота пациентов с удлинённым интервалом QT в разные сроки наблюдения

Fig. 1. Frequency of patients with QT interval prolongation at different follow-up periods

тервалом QTc в конце 12-й нед. (в сравнении с частотой таких пациентов на начало настоящего курса ПТТ). После окончания приема бедаквилина, то есть через 24 нед. химиотерапии, частота пациентов с удлинением интервала QTc практически достигла исходных величин.

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 24 пациента, у которых длительность интервала QTc превысила 450 мс в один или более срок наблюдения; во 2-ю группу включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QTc во все сроки наблюдения была менее 450 мс.

Сопоставление пациентов 1-й и 2-й групп по полу, возрасту, клиническим характеристикам, уровню калия в крови продемонстрировало отличие лишь по половой принадлежности: в 1-й группе преобладали (17/24; 70,8%) женщины ($p < 0,05$). Средние значения содержания калия в крови у пациентов 1-й, 2-й групп значимо не менялись, были в диапазоне нормальных значений и составили до и по завершении приема бедаквилина $4,01 \pm 0,16$ и $3,85 \pm 0,07$ ммоль/л; $4,2 \pm 0,12$ и $4,06 \pm 0,16$ ммоль/л (соответственно 1-й и 2-й группам) ($p > 0,05$).

У 13/24 (54,2%) пациентов 1-й группы длительность QTc вернулась к нормальным значениям в течение 4-8 нед. У 8/24 (33,3%) увеличение интервала QTc более 450 мс носило стойкий характер, оно сохранялось преимущественно в течение 12 нед. Удлинения интервала QTc более 500 мс у пациентов 1-й группы не зарегистрировано ни в одном случае. Наибольшее значение интервала QTc среди наблюдаемых пациентов – 498 мс. При этом увеличение интервала QTc в диапазоне 450-500 мс у пациентов не сопровождалось клиническими проявлениями аритмии (головокружением, предобморочным состоянием, сердцебиением), ЭКГ-наличием желудочковых аритмий и не требовало лечебных мероприятий.

У пациентов 1-й группы длительность QTc в процессе химиотерапии значимо не изменилась и среднее значение показателя составило $433,9 \pm 5,8$ мс до включения в химиотерапию курса бедаквилина и $442,6 \pm 4,7$ мс по завершении курса бедаквилина ($p > 0,05$). Наибольшее увеличение среднего значения QTc в течение 24 нед. терапии наблюдалось в конце 8-й и 12-й нед. и составило $449,8 \pm 9,9$ и $445,8 \pm 4,0$ мс соответственно (рис. 2).

Средние значения длительности QTc у пациентов 2-й группы были меньше ($p < 0,01$) чем в 1-й группе, находились в диапазоне нормативных значений на всех сроках наблюдения, в процессе химиотерапии значимо не менялись и составили до и по заверше-

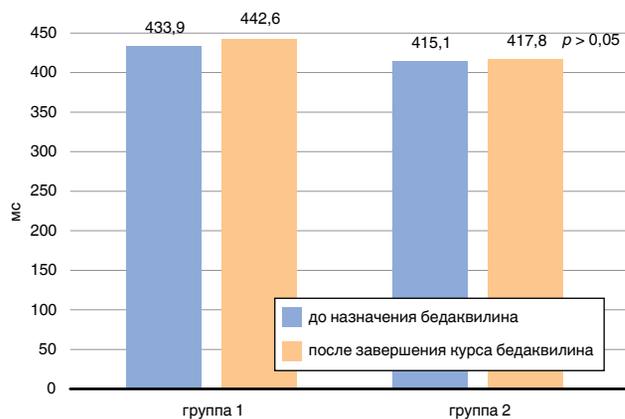


Рис. 2. Средняя длительность интервала QTc у пациентов с МЛУ туберкулезом в процессе химиотерапии по группам, мс

Fig. 2. The average length of QTc interval in MDR tuberculosis patients during chemotherapy, in groups, ms

нии курса бедаквилина $415,1 \pm 2,7$ и $417,8 \pm 3,4$ мс ($p > 0,05$).

При назначении препарата, который способствует увеличению длительности интервала QT, пациенты были предупреждены о необходимости оперативно сообщать лечащему врачу о любых симптомах, которые могут быть проявлениями TdP: обмороках, приступообразном, особенно вновь развившемся, сердцебиении и предобморочном состоянии, предобморочном состоянии без сердцебиения, а также интеркуррентных условиях или методах лечения, которые могут привести к гипокалиемии (например, гастроэнтерите или добавлении мочегонных средств).

Заключение

В процессе проведения ПТТ по V режиму у 27,6% больных ТБ с МЛУ/ШЛУ установлено повышение продолжительности интервала QTc в диапазоне 450-500 мс, которое чаще всего регистрировалось в конце 12-й нед. химиотерапии. Увеличение длительности интервала QTc носило обратимый характер (у большинства пациентов QTc вернулся к исходным значениям), не сопровождалось клиническими проявлениями, ЭКГ-признаками желудочковых аритмий и не потребовало дополнительных лечебных мероприятий (ни в одном случае).

Пациентам с ТБ с МЛУ/ШЛУ при проведении ПТТ с включением бедаквилина и фторхинолонов необходимо регулярное ЭКГ-исследование для динамического контроля за длительностью интервала QTc.

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. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 5. - С. 28-40.
2. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. - М.: Практическая медицина, 2011. - 39 с.
3. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквиллин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 2. - С. 29-35.
4. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой устойчивостью возбудителя. Издание третье. - М., 2015. - 68 с.
6. Borisov S. E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. - 2017. - Vol. 49. - P. 6.
7. Kannankeril P., Roden D. M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome // Pharmacol. Rev. - 2010. - Vol. 62, № 4. - P. 760-781.
8. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Franchuk I. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (xdr) lung tuberculosis // Eur. Resp. J. - 2018. - Vol. 52. - PA4747.
9. van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B. H. Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation // Brit. J. Clin. Pharmacology. - 2010. - Vol. 70, № 1. - P. 16-23.
10. Zhang Y., Post W. S., Blasco-Colmenares E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis // Epidemiology. - 2011. - Vol. 22, № 5. - P. 660-670.
11. Zhang Y., Post W. S., Dalal D. et al. QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Intern. Med. - 2011. - Vol. 171, № 19. - P. 1727-1733.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-57, 8 (383) 203-78-25, 203-83-65.

Жукова Елена Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник.
E-mail: zhukovaem@ngs.ru

Вохминова Людмила Геннадьевна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделением функциональной диагностики.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-79-22.
E-mail: D624254@gmail.com

REFERENCES

1. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)
2. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh*. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.
3. Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, no. 2, pp. 29-35. (In Russ.)
4. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
5. *Federalnye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd Edition, Moscow, 2015, 68 p.
6. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, pp. 6.
7. Kannankeril P., Roden D.M., Darbar D. Drug-Induced Long QT Syndrome. *Pharmacol. Rev.*, 2010, vol. 62, no. 4, pp. 760-781.
8. Shovkun L., Kudlay D., Nikolenko N., Franchuk I. Accompanying therapy of patients with extensive drug-resistant (xdr) lung tuberculosis. *Eur. Resp. J.*, 2018, vol. 52, pp. PA4747.
9. van Noord C., Eijgelsheim M., Stricker B.H. Ch. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Brit. J. Clin. Pharmacology*, 2010, vol. 70, no. 1, pp. 16-23.
10. Zhang Y., Post W.S., Blasco-Colmenares E. et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis. *Epidemiology*, 2011, vol. 22, no. 5, pp. 660-670.
11. Zhang Y., Post W.S., Dalal D. et al. QT-Interval Duration and Mortality Rate. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.*, 2011, vol. 171, no. 19, pp. 1727-1733.

FOR CORRESPONDENCE:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone/Fax: +7 (383) 203-83-57, +7 (383) 203-78-25, 203-83-65.

Elena M. Zhukova

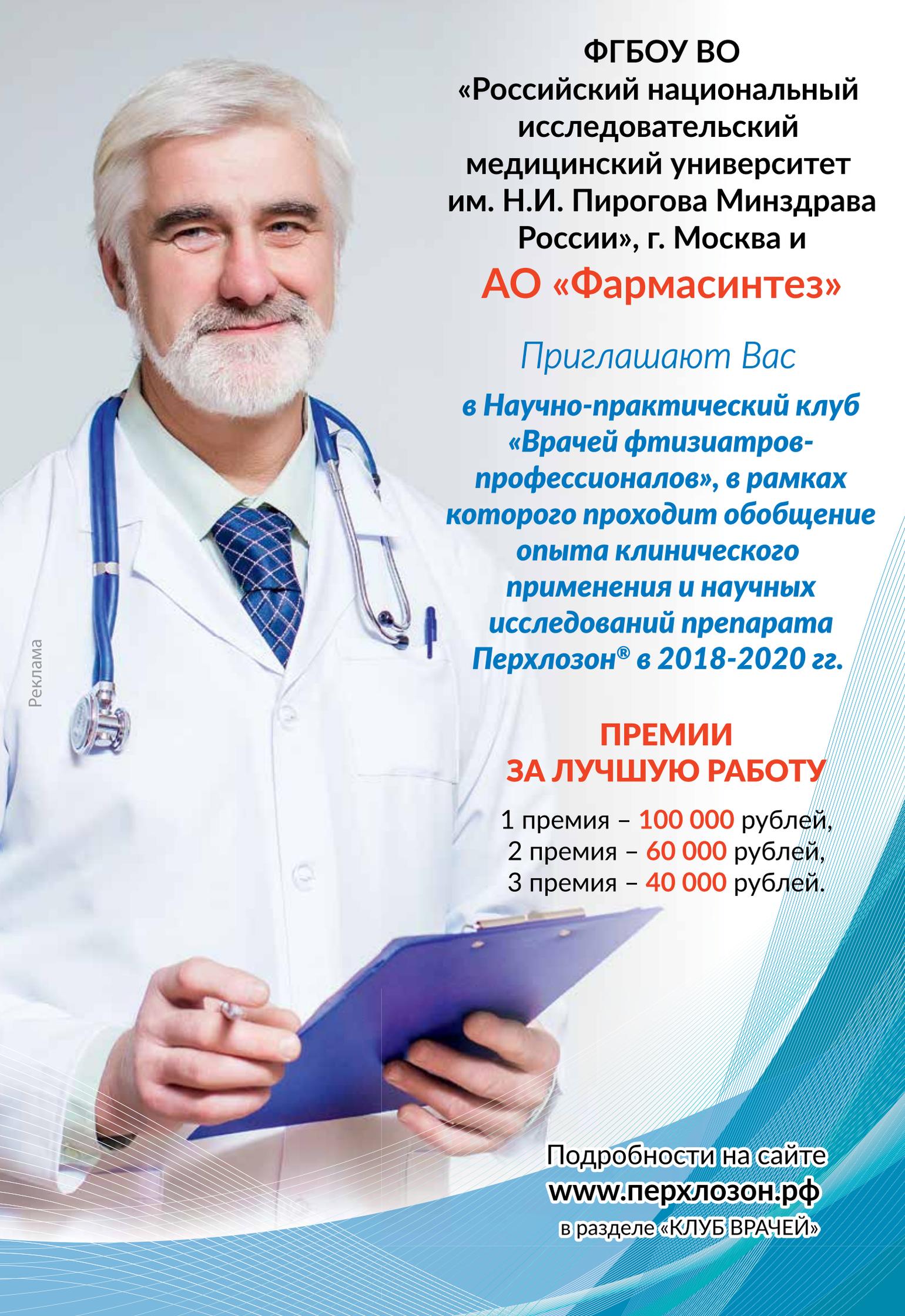
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher.
Email: zhukovaem@ngs.ru

Ljudmila G. Vokhminova

Candidate of Medical Sciences,
Head of Functional Diagnostics Department.
Email: nniit@sibnet.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115522
Phone: +7 (499) 617-79-22.
Email: D624254@gmail.com



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

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

**ПРЕМИИ
ЗА ЛУЧШУЮ РАБОТУ**

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

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

ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**



Реклама

- ОКАЗЫВАЕТ СТРОГО ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА МБТ
- АКТИВИЗИРУЕТ ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ
- СОКРАЩАЕТ ВРЕМЯ ЗАЖИВИВЛЕНИЯ ОЧАГОВ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ
- ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ЖНВЛП

Перхлозон.рф



группа компаний
ФАРМАСИНТЕЗ

Создавая лекарства, сохраняем жизни!



ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АРТРИТА МЕТОДОМ ДВУХЭТАПНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АРТИКУЛИРУЮЩИХ ЦЕМЕНТНЫХ СПЕЙСЕРОВ, НАСЫЩЕННЫХ АНТИБИОТИКАМИ

В. С. ЗУБИКОВ, Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, И. А. ГЕРАСИМОВ

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

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения туберкулезного и неспецифического артритов крупных суставов конечностей методом двухэтапного эндопротезирования с использованием цементных артикулирующих спейсеров, насыщенных антибиотиками.

Материалы и методы. В проспективное моноцентровое когортное исследование включены 36 клинических наблюдений у 35 пациентов с гнойным деструктивным артритом тазобедренного, коленного и плечевого суставов, оперированных с 2010 по 2018 г. двухэтапным методом. Особенностью метода являлось использование цементных артикулирующих спейсеров на первом этапе хирургического лечения с последующей заменой эндопротезом. Туберкулез суставов диагностирован у 7 (20,0%) пациентов, во всех других случаях имел место неспецифический артрит.

Результаты. Во всех 36 случаях пациентам выполнен полный цикл двухэтапного эндопротезирования суставов, пораженных туберкулезной или неспецифической инфекцией, имеющих выраженные деструктивные изменения. В 33 наблюдениях у больных (91,67%) получен положительный итоговый результат с восстановлением функции сустава и конечности в целом со стойкой эрадикацией инфекции. Отрицательный результат получен у 3 больных в связи с развитием перипротезной инфекции и расшатыванием установленного импланта, у 2 из них был туберкулезный артрит.

Ключевые слова: туберкулезный и неспецифический артрит, артикулирующие цементные спейсеры, метилметакриловый цемент, насыщенный антибиотиками, двухэтапное эндопротезирование суставов

Для цитирования: Зубиков В. С., Перецманас Е. О., Герасимов И. А. Опыт хирургического лечения туберкулезного и неспецифического артрита методом двухэтапной артропластики с использованием артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 25-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-25-32>

THE EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF TUBERCULOSIS AND NON-SPECIFIC ARTHRITIS WITH TWO-STAGE ARTHROPLASTY USING ARTICULATING CEMENT SPACERS SATURATED WITH ANTIBIOTICS

V. S. ZUBIKOV, E. O. PERETSMANAS, I. A. GERASIMOV

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

The objective: to analyze the results of surgical treatment of tuberculosis and non-specific arthritis of large joints of extremities by two-stage endoprosthesis replacement using cement articulating spacers saturated with antibiotics.

Subjects and methods. The prospective single-center cohort trial included 36 clinical cases in 35 patients with purulent destructive arthritis of the hip, knee, and shoulder joints, who underwent two-stage surgery from 2010 to 2018. This method implied using cement articulating spacers at the first stage of surgery followed by replacement with a prosthetic implant. Joint tuberculosis was diagnosed in 7 (20.0%) patients, all other cases were non-specific arthritis.

Results. In all 36 cases, patients underwent a full cycle of two-stage endoprosthesis replacement of joints affected by tuberculosis or non-specific infection resulting in pronounced destructive changes. In 33 clinical cases of the patients (91.67%), a positive outcome was observed with restoration of joint and extremity function in general with persistent eradication of the infection. An unfavorable outcome was obtained in 3 patients due to development of periprosthetic infection and loosening of the implant, 2 of them had tuberculous arthritis.

Key words: tuberculosis and non-specific arthritis, articulating cement spacers, methyl methacrylic cement saturated with antibiotics, two-stage joint replacement

For citations: Zubikov V.S., Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A. The experience of surgical treatment of tuberculosis and non-specific arthritis with two-stage arthroplasty using articulating cement spacers saturated with antibiotics. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 25-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-25-32>

Туберкулезный и неспецифический бактериальный артриты являются тяжелыми заболеваниями, которые оставляют необратимые изменения в суставе, обусловленные деструкцией суставного хряща и костной ткани и приводят к формированию постартритического артроза. Для предотвращения последствий бактериального артрита как

туберкулезной, так и неспецифической этиологии лечение должно быть направлено на купирование воспаления и восстановление опорно-двигательной функции поврежденного сустава в короткие сроки. Это достижимо при сочетании рациональной антибактериальной терапии с эндопротезированием сустава.

Опыт успешного применения двухэтапного эндопротезирования при лечении перипротезной инфекции доказывает возможность выживания эндопротеза в зоне перенесенного воспалительно-го процесса [2, 4, 5, 7-12]. По данным ряда авторов, такой подход в лечении перипротезной инфекции оказывает положительный эффект в 90-92% случаев [1, 7]. Ключевым моментом метода является использование (на первом этапе) артикулирующих цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками (ЦСНА), что аналогично местному применению этиотропной терапии. Логично предположить, что подобная методика была бы эффективна и при лечении бактериальных артритов крупных суставов в деструктивной фазе заболевания.

Использованию ЦСНА при лечении бактериальных артритов крупных суставов, особенно при специфическом артрите, посвящены единичные публикации с малым числом наблюдений [4, 6].

Цель исследования: анализ результатов хирургического лечения туберкулезного и неспецифического артритов крупных суставов конечностей методом двухэтапного эндопротезирования с использованием цементных артикулирующих спейсеров, насыщенных антибиотиками.

Материалы и методы

В исследование включено 35 пациентов с гнойным деструктивным артритом крупных суставов, оперированных с 2010 по 2018 г. двухэтапным методом. У 1 из них было поражение двух суставов, то есть всего 36 случаев поражения крупных суставов. У 28 (80,0%) больных диагностирован неспецифический артрит, у 7 (20,0%) пациентов верифицирован туберкулезный артрит. Поражение тазобедренного сустава имело место в 28 (77,77%) случаях, коленного – в 6 (16,67%) случаях, плечевого – в 2 (5,56%)

случаях. В двух наблюдениях туберкулезный коксит развился у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Методика двухэтапного хирургического лечения включала: резекцию сустава с установкой ЦСНА – на первом этапе; удаление спейсера и установку эндопротеза – на втором этапе. При этом спейсер, кроме биомеханической функции, выполнял еще и роль депо антибиотиков для пролонгированной локальной антибактериальной терапии. Но это было справедливо лишь для случаев с неспецифической инфекцией. У пациентов с туберкулезным артритом хирургическое лечение сочеталось с противотуберкулезной химиотерапией.

Как следует из табл. 1, поражение тазобедренного сустава имело место у большинства больных: у 5/7 (71,42%) больных туберкулезным артритом и у 23/29 (79,31%) больных неспецифическим артритом (из них у 1 больного было двустороннее неспецифическое поражение тазобедренных суставов).

ЦСНА в качестве первого этапа артропластики начали использовать при хирургическом лечении туберкулезного и неспецифического артритов с 2010 г. В 2011 г. получен патент РФ на изобретение № 2480175 «Способ эндопротезирования тазобедренного сустава» [3]. В дальнейшем методика двухэтапного хирургического лечения бактериальных артритов была применена на коленном и плечевом суставах.

Для дифференциальной диагностики артрита до операции использовали методы клинической, лабораторной и лучевой диагностики, пункционную трепанобиопсию сустава с последующим гистологическим и бактериологическим исследованием. Окончательный диагноз уточнялся по результатам гистологического и микробиологического исследования тканей, удаленных в ходе первого хирургического этапа.

Возрастно-половой состав пациентов представлен в табл. 2. Среди пациентов преобладали мужчины и лица в возрасте 45-60 лет.

Таблица 1. Распределение клинических наблюдений по локализации, патологии и характеру процесса (туберкулезный или неспецифический)

Table 1. Distribution of clinical cases by the site of the disease, pathology and nature of the disease (tuberculous or nonspecific one)

Локализация	Число случаев				OR	95%-ный ДИ
	туберкулезный артрит		неспецифический артрит			
	абс.	%	абс.	%		
Тазобедренный сустав	5	71,42	23	79,31	0,652	0,101; 4,231
Коленный сустав	1	14,29	5	17,24	0,800	0,078; 8,189
Плечевой сустав	1	14,29	1	3,45	4,667	0,255; 85,556
Итого	7	100	29	100	-	-

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 2. Distribution of patients as per age and gender

Пол	25-44 года	45-60 лет	60-75 лет	75-90 лет	Итого
М	5 (14,3%)	11 (31,4%)	5 (14,3%)	0	21 (60%)
Ж	3 (8,6%)	5 (14,3%)	5 (14,3%)	1 (2,8%)	14 (40%)
Всего	8 (22,9%)	16 (45,7%)	10 (28,6%)	1 (2,8%)	35 (100%)

Лица трудоспособного возраста составили 68,6% (24 человека). Клинически значимый коморбидный фон присутствовал у ряда пациентов: сахарный диабет I типа – 1 пациент, ВИЧ-инфекция – 2, сердечно-сосудистая патология – 4 пациента.

Сепсис, обусловленный неспецифическим артритом, перенесли 3 пациента. Из 7 случаев туберкулеза суставов лишь в 3 диагноз подтвержден микробиологически и гистологически, у 1 пациента диагноз подтвержден только по морфологической картине, у 1 пациентки обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза в операционном материале, у 2 – диагноз установлен на основании положительной клинико-рентгенологической динамики на фоне протivotуберкулезной химиотерапии.

При неспецифическом артрите возбудитель инфекции верифицирован не во всех наблюдениях, так как ряд больных (чаще на фоне поздней диагностики заболевания) поступали в фазе редукции активного воспалительного процесса после проведенных курсов антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия, а на предыдущих этапах лечения микробиологические исследования им не проводились. Так, в 9 случаях диагноз выставлен по клинико-рентгенологическим критериям и затем подтвержден гистологически. У 18 больных из тканевых и жидкостных образований сустава высеян *Staphylococcus aur.* (18 наблюдений), у 2 – *Klebsiella spp.*, у 1 – *E. coli*.

Важную роль в ранней диагностике артритов играла компьютерная томография (КТ). Наиболее характерные признаки представлены на рис. 1.

Технология хирургического лечения артрита в деструктивной фазе была общей для всех случаев заболевания и состояла из 2 основных этапов:

I. Саннирующая резекция сустава, дебридмент, установка ЦСНА.

II. Удаление спейсера, установка эндопротеза.

Критериями, позволяющими осуществить второй этап хирургического лечения (удаление спейсера и установку эндопротеза), считали клинические признаки эрадикации инфекции:

- отсутствие местной воспалительной реакции в области оперированного сустава;
- длительное (не менее 3 мес.) отсутствие признаков общей интоксикации;
- нормализация лабораторных показателей (уровня гемоглобина и лейкоцитов крови, СОЭ, С-реактивный белок);
- отрицательные результаты микробиологического исследования пунктата (при наличии жидкостных параартикулярных образований через 2,5-3,0 мес. после первого этапа операции).

При невозможности получения пунктата (отсутствие жидкостных образований вокруг спейсера) руководствовались только клиническими и лабораторными критериями оценки. Пункцию сустава после установленного ЦСНА перед повторным этапом хирургического лечения (обычно однократ-

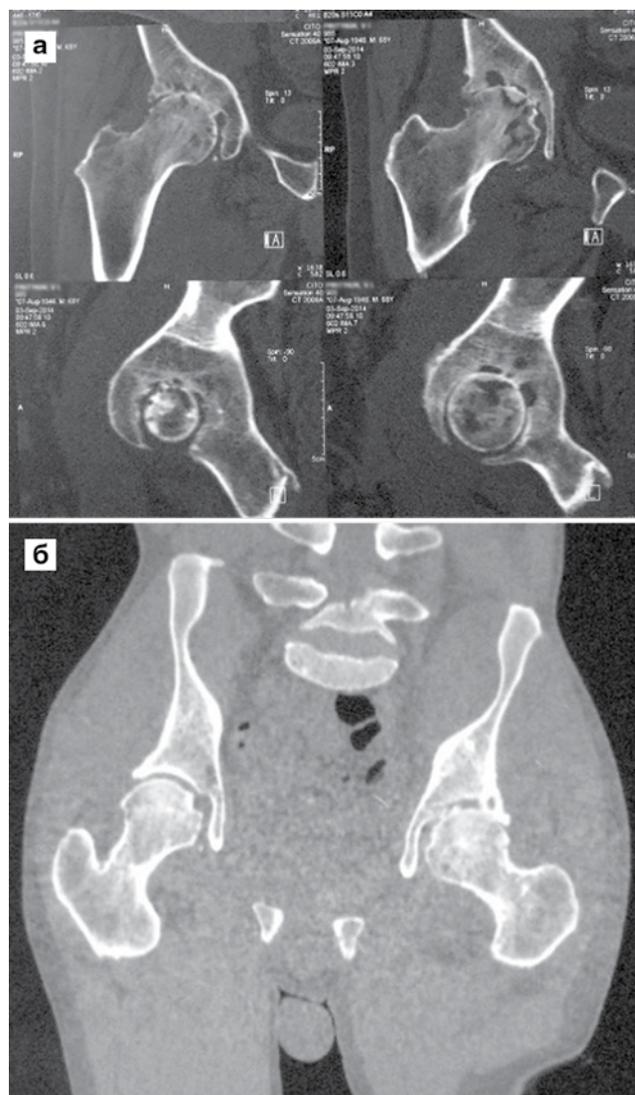


Рис. 1. Диагностика артрита по результатам КТ: а) картина туберкулезного поражения правого тазобедренного сустава у пациента П., 71 год: множественные очаги костной деструкции с неровными контурами в головке бедра и тазовой кости;

б) неспецифический коксит слева у больного Б., 36 лет: преимущественно контактная деструкция костной ткани в суставе, отсутствие выраженной очаговой деструкции

Fig. 1. Diagnosis of arthritis based on CT scan:

a) tuberculous lesion is visualized in the right hip joint in Patient P., 71 years old: multiple foci of bone destruction with uneven contours in the femoral head and pelvic bone;

b) nonspecific coxitis on the left in Patient B., 36 years old: predominantly contact destruction of bone tissue in the joint, the absence of pronounced focal destruction

ную) проводили в обязательном порядке под рентгенологическим контролем с С-дугой. Параартикулярные жидкостные образования выявлены только в 9 случаях. Посевы жидкости во всех указанных наблюдениях давали отрицательные результаты – отсутствие роста патогенной флоры.

Результаты лечения оценивались как положительные или отрицательные. К положительным результатам лечения отнесены случаи стойкого купирования воспалительного процесса в суставе и восстановления опорно-двигательной функции конечности. Под отрицательными результатами понимались некупирующиеся осложнения в виде рецидива инфекции и отсутствия полноценной опорно-двигательной функции оперированного сустава. Сроки клинического наблюдения за больными после заключительного этапа хирургического лечения (установки эндопротеза) составили от 1 года до 8 лет. Средний срок наблюдения составил $3,8 \pm 1,1$ года.

Операции на тазобедренном суставе

Из больных с поражением тазобедренного сустава по предлагаемой методике пролечено 27 больных, с учетом билатерального неспецифического поражения суставов у 1 из них, пролечено 28 суставов. У 5 больных диагностирован туберкулезный процесс в суставе. При первичной двухэтапной замене тазобедренного сустава использовали как стандартные преформированные спейсеры G «Tescres», изготовленные промышленным путем из цемента, насыщенного гентамицином (15 (53,57%) случаев), так и специально изготовленные во время оперативного вмешательства анатомические спейсеры (13 (46,43%) случаев). Для интраоперационного изготовления подобных спейсеров использован цемент, официально насыщенный гентамицином (11 случаев) или гентамицином и клиндомицином (2 случая).

Замену спейсера эндопротезом осуществляли в сроки от 3 до 9 мес. в соответствии с вышеперечисленными критериями. Этапы лечения представлены на рис. 2.

У 4 пациентов с кокситом выполнен дополнительный промежуточный этап хирургического лечения – удаление спейсера и замена его другим. У 2 из них это было связано с неполной эрадикацией инфекции после первичной установки спейсера, а у 2 – спейсер заменен в связи с нестабильностью и рецидивирующим вывихом.

Операции на коленном суставе

Из 6 больных с поражением коленного сустава у 1 имел место туберкулезный гонит, у 5 – неспецифическая инфекция сустава. Все больные были приняты на лечение с признаками развившихся деструктивных изменений в коленном суставе с глубоким повреждением гиалинового хряща и костной ткани сустава.

Как видно из рис. 3, разработанная технология изготовления и имплантации артикулирующего ЦСНА для коленного сустава позволяла устанавливать его при очень экономном удалении пораженной костной ткани и обеспечивала достаточно эффективный процесс функциональной реабилитации на промежуточном этапе лечения.

Операции на плечевом суставе

Из 2 больных с поражением плечевого сустава у 1 был диагностирован туберкулезный процесс, у 1 – неспецифическая инфекция. Диагноз тубер-



Рис. 2. Случай лечения тяжелой формы туберкулеза тазобедренного сустава двухэтапным методом с использованием цементных спейсеров, насыщенных антибиотиками, у больного К., 37 лет:

а) рентгенологическая картина активного туберкулеза тазобедренного сустава с обширной костной деструкцией; б) после санирующей резекции, дебридмента и установки ЦСНА; в) после удаления спейсера и имплантации эндопротеза; г) функциональный результат через 2,5 года после установки эндопротеза

Fig. 2. The clinical case of treatment of advanced tuberculosis of the hip joint with a two-stage method using cement spacers saturated with antibiotics in Patient K., 37 years old: а) X-ray signs of active tuberculosis of the hip joint with extensive bone destruction; б) after a sanitizing resection, debridement and implantation of the cement spacer saturated with antibiotics; в) after removal of the spacer and implantation of endoprosthesis; г) the functional result 2.5 years after the installation of the endoprosthesis

кулезного омартрита верифицирован по результатам гистологического исследования образца ткани, полученного при чрескожной трепанобиопсии. Пациенту в течение 3 мес. до операции проводили противотуберкулезную химиотерапию по I режиму.

У пациента с неспецифическим артритом патологический процесс в области плечевого сустава был связан с полученной травмой (оскольчатый переломом шейки плечевой кости) и нагноением раны после металлоостеосинтеза. После удаления металлоконструкций сформировался свищевой ход на фоне вялотекущего гнойного процесса в суставе с образованием секвестра головки плечевой кости.

Спейсеры плечевого сустава в обоих случаях были изготовлены интраоперационно, путем 2-этапной отливки с использованием силиконовых форм и металлической арматуры из нержавеющей стали. У пациента с туберкулезным омартритом (рис. 4)



Рис. 3. Случай двухэтапной артропластики коленного сустава при туберкулезном гоните с использованием ЦСНА: а) клиническая и рентгенологическая картина перенесенного туберкулезного гонита; б) установка индивидуально изготовленного двухкомпонентного артикулирующего спейсера с антибиотиками, реабилитация на промежуточном этапе лечения; в) установка эндопротеза коленного сустава; г) ранний функциональный результат лечения

Fig. 3. A case of two-stage arthroplasty of the knee joint affected by tuberculosis gonitis, using cement spacer saturated with antibiotics: a) the clinical and X-ray signs of prior tuberculous gonitis; б) implantation of an individually manufactured two-component articulating spacer with antibiotics, rehabilitation at an intermediate stage of treatment; в) implantation of the knee joint endoprosthesis; г) early functional outcome of treatment

спейсер играл в основном биомеханическую роль и заполнял диастаз, образовавшийся после удаления гнойной полости, которая являлась одним из субстратов хронического воспалительного процесса.

Результаты исследования

Полный цикл двухэтапного хирургического лечения к настоящему моменту завершён во всех 36 клинических наблюдениях. В большинстве случаев

(у 33 (91,7%) пациентов) достигнут положительный итоговый клинический результат, связанный с полной эрадикацией местной специфической или неспецифической инфекции и установкой эндопротеза с хорошим восстановлением функции оперированной конечности. Полученные осложнения в подавляющем большинстве удалось купировать (табл. 3). Привели к отрицательному конечному результату осложнения хирургического лечения в 3 (8,3%) случаях, когда на втором этапе диагности-



Рис. 4. Двухэтапная артропластика плечевого сустава при туберкулезном омартрите у пациента Ф., 62 года: а) рентгенологическая картина туберкулезного омартрита с поражением головки плеча; б) интраоперационно изготовленный ЦСНА и рентгенограмма плечевого сустава после его установки; в) рентгенограмма установленного эндопротеза на втором этапе лечения; г) функциональный результат через 8 мес. после установки эндопротеза

Fig. 4. Two-stage arthroplasty of the shoulder joint affected by tuberculous omartitis in Patient F., 62 years old: а) X-ray signs of tuberculous omartitis with lesions of the shoulder head; б) an intra-operatively made cement spacer saturated with antibiotics and X-ray of the shoulder joint after its implantation; в) X-ray of the implanted endoprosthesis at the second stage of treatment; г) the functional result 8 months after the endoprosthesis implantation

Таблица 3. Характеристика послеоперационных осложнений у больных с септическим артритом тазобедренного сустава (кокситом)**Table 3.** Characteristics of postoperative complications in patients with septic arthritis of the hip joint (coxitis)

Этап лечения	Вид осложнения	Кол-во случаев	Характер предшествующей инфекции	Тактика лечения осложнения	Общий клинический результат
Первый	Вывих головки спейсера	2	неспецифич.	Замена спейсера	положит.
Первый	Поздняя глубокая перипротезная инфекция в области спейсера	2	неспецифич.	Замена спейсера	положит.
Первый	Серома мягких тканей сустава	1	неспецифич.	Аспирационно-промывное дренирование	положит.
Второй	Серома мягких тканей сустава	1	неспецифич.	Аспирационно-промывное дренирование	положит.
Второй	Асептическое расшатывание бедренного компонента эндопротеза	1	неспецифич.	Замена бедренного компонента	положит.
Второй	Поздняя поверхностная инфекция тканей оперированного бедра	1	туберкулез	Консервативное лечение после малоинвазивной хирургической санации очага	положит.
Второй	Поздняя глубокая перипротезная инфекция с расшатыванием компонентов эндопротеза	1	туберкулез	Удаление эндопротеза	отрицат.
		1	неспецифич.	Удаление эндопротеза	отрицат.
		1	туберкулез	Консервативное лечение в связи с отказом больного от удаления эндопротеза	отрицат.

рована и не купировалась реактивация инфекции с расшатыванием эндопротеза. Следует отметить, что все отрицательные результаты имели место только при операциях на тазобедренном суставе. Учитывая общий подход к лечению больных с септическим артритом разных суставов и сходные прогностические риски, считали возможным определять процент возникших осложнений по отношению ко всей клинической группе.

Все указанные осложнения (табл. 3) делились на осложнения первого этапа хирургического лечения, когда больному выполняли санирующую резекцию сустава и установку ЦСНА, и осложнения второго этапа, в ходе которого производили замену спейсера эндопротезом. Осложнения первого этапа, как видно из табл. 3, имели место лишь у пациентов с неспецифической инфекцией.

По данным табл. 3, общий клинический положительный результат с восстановлением функции конечности и затиханием воспалительного процесса достигнут у 6 из 9 пациентов с послеоперационными осложнениями.

Отрицательные результаты получены у 1 пациента с неспецифическим кокситом и 2 пациентов с туберкулезным кокситом. У всех троих на втором этапе диагностирована реактивация инфекции с расшатыванием эндопротеза.

У пациента с неспецифическим кокситом с отрицательным результатом лечения на фоне реактивации инфекции сформировался свищ с гнойным отделяемым. Эндопротез был удален и заменен спейсером, насыщенным гентамицином и клиндомицином, но добиться эрадикации инфекции не удалось и свищ со скудным гнойным отделяемым сохранялся.

У 2 больных с туберкулезной этиологией воспалительного процесса с отрицательным результатом сформировались гнойные свищи. У 1 пациента с

ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью реактивация местной инфекции произошла лишь через 3,5 года после установки эндопротеза с развитием признаков нестабильности ацетабулярного компонента эндопротеза. Другому больному произведена ревизионная операция с заменой эндопротеза спейсером. В послеоперационном периоде у него вновь отмечено обострение воспалительного процесса с формированием свища. От повторного хирургического лечения пациенты отказались.

В 33 случаях лечения, где результат оценен как положительный, у пациентов отмечено длительное и стойкое подавление местной инфекции при хорошем функционировании установленного эндопротеза. Максимальные сроки наблюдения за оперированными больными составляли 8 лет. Сроки наблюдения у 21 (60%) пациента составили от 3 до 4 лет, у 5 (14,3%) больных – от 5 до 6 лет, у 2 (5,7%) больных – 7 и 8 лет, еще у 7 (20%) больных – от года до 2 лет.

Таким образом, применение двухэтапного эндопротезирования позволило получить положительные результаты лечения у 97% пациентов с неспецифической этиологией артрита и у 71% больных с туберкулезным артритом. Неудовлетворительные результаты в группе больных с неспецифическим процессом составили соответственно $\approx 3\%$ (1/29), с туберкулезным артритом $\approx 29\%$ (2/7 пациента).

Заключение

Применение двухэтапного метода хирургического лечения при бактериальных артритах как специфической, так и неспецифической этиологии с использованием артикулирующих спейсеров из цемента, насыщенного антибиотиками, на наш взгляд, является достаточно эффективным при лечении бактериальной инфекции крупных

суставов конечностей, в том числе при подготовке к эндопротезированию первично инфицированных суставов. В случаях неспецифической инфекции имплантируемый спейсер выполняет как биомеханическую функцию, сохраняя длину конечности и артикуляцию сустава, так и образует депо антибиотика с постепенным его элюированием для дополнительной локальной противомикробной

терапии, в случаях когда возбудитель чувствителен к гентамицину. При туберкулезном поражении сустава спейсер с гентамицином играл лишь биомеханическую роль, возможно, профилируя возникновение неспецифического воспаления. Двухэтапный метод позволяет осуществить более раннее и менее рискованное эндопротезирование инфицированных суставов.

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. Волошин В. П., Еремин А. В., Зубиков В. С., Шатохина С. Н., Мартыненко Д. В., Захарова Н. М., Ошкучков С. А. Место цитологического исследования в диагностике и мониторинге перипротезной инфекции крупных суставов // Вестн. травматол. ортопед. - 2013. - № 1. - С. 58-62.
2. Волошин В. П., Еремин А. В., Оноприенко Г. А., Лекишвили М. В., Васильев М. Г. Двухэтапное тотальное замещение тазобедренных суставов в условиях глубокой перипротезной инфекции // Вестн. травматол. ортопед. - 2012. - № 4. - С. 3-9.
3. Зубиков В. С., Волошин В. В., Еремин А. В., Перецманас Е. О. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава. Патент на изобретение РФ № 2480175, зарегистрировано в ГРИ РФ 27.04.2013 г., приоритет от 22.12.2011 г.
4. Сердобинцев М. С., Бердес А. И., Кафтырев А. С., Советова Н. А. Хирургическое лечение осложненного течения коксита с применением артикулирующих цементных спейсеров: Мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. А. Н. Горячева «Риски и осложнения в современной травматологии и ортопедии». - Омск, 2015. - С. 162-163.
5. Cho Y.J., Patel D., Chun Y.S., Shin W.J., Rhyu K.H. Novel antibiotic-loaded cement femoral head spacer for the treatment of advanced pyogenic arthritis in adult hip // J. Arthroplasty. - 2018 - Vol. 33, № 6. - P. 1899-1903.
6. Huang T.W., Huang K.S., Lee P.S., Tai S.L., Hsieh P.N. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip // J. Trauma. - 2010. - Vol. 68, № 4. - P. 965-969.
7. Kelm J., Bohrer P., Shmitt E., Anagnostacos K. Treatment of proximal femur infections with antibiotic-loaded cement spacer // Int. J. Med. Sci. - 2009. - Vol. 6, № 5. - P. 258-264.
8. Romano C.L., Romano D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study // BMC Infect. Dis. - 2011. - Vol. 16, № 11. - P. 129-136.
9. Shen H., Wang Q.G., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis // Orthopedics. - 2013. - Vol. 36, № 4. - P. 404-408.
10. Uchiyama K., Takahira N., Fukushima K., Moriya M., Yamamoto T., Minegishi Y., Sakai R., Itoman M., Takaso M. Two-stage revision hip replacement for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement pads of various types and materials // Scientific World J. - 2013. - P. 147248.
11. Yamamoto K., Miyagawa N., Masoaka T., Katori Y., Shisido T., Imakiire A. Cement spacer loaded with antibiotic for infected implants of the hip joint // J. Arthroplasty. - 2009. - Vol. 24. - P. 83-88.
12. Zou J., Shi Z., Mei G., Xue J., Gu W., Li X. Two-stage operation to treat destructive midfoot tuberculosis: 14 cases experience // Clin. Orthop. Relat. Res. - 2013. - Vol. 471, № 7. - P. 2400-2406.

REFERENCES

1. Voloshin V.P., Eremin A.V., Zubikov V.S., Shatokhina S.N., Martynenko D.V., Zakharova N.M., Oshkukov S.A. The place of cytological examination in the diagnostics and monitoring of peri-implant inflammation of large joints. *Vestn. Travmatol. Ortoped.*, 2013, no. 1, pp. 58-62. (In Russ.)
2. Voloshin V.P., Eremin A.V., Onoprienko G.A., Lekishvili M.V., Vasiliev M.G. Two-stage total hip replacement in case of deep periprosthetic infection. *Vestn. Travmatol. Ortoped.*, 2012, no. 4, pp. 3-9. (In Russ.)
3. Zubikov V.S., Voloshin V.V., Eremin A.V., Peretsmanas E.O. *Sposob endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava*. [The method of hip replacement]. RF Patent no. 2480175, registered in RF GRI as of April 27, 2013, Priority as of December 22, 2011.
4. Serdobintsev M.S., Berdes A.I., Kaftyrev A.S., Sovetova N.A. *Surgical treatment for the complicated course of coxitis using articulating cement spacers. Mat-ly Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyaschennoy pamyati prof. A. N. Goryacheva Riski i oslozhneniya v sovremennoy travmatologii i ortopedii*. [Materials of All-Russian Scientific Practical Conference Devoted to the Memory of Prof. A.N. Goryachev on Risks and Complications in Contemporary Traumatology and Orthopedics]. Omsk, 2015. pp. 162-163. (In Russ.)
5. Cho Y.J., Patel D., Chun Y.S., Shin W.J., Rhyu K.H. Novel antibiotic-loaded cement femoral head spacer for the treatment of advanced pyogenic arthritis in adult hip. *J. Arthroplasty*, 2018, vol. 33, no. 6, pp. 1899-1903.
6. Huang T.W., Huang K.S., Lee P.S., Tai S.L., Hsieh P.N. Encouraging outcomes of staged, uncemented arthroplasty with short-term antibiotic therapy for treatment of recalcitrant septic arthritis of the native hip. *J. Trauma*, 2010, vol. 68, no. 4, pp. 965-969.
7. Kelm J., Bohrer P., Shmitt E., Anagnostacos K. Treatment of proximal femur infections with antibiotic-loaded cement spacer. *Int. J. Med. Sci.*, 2009, vol. 6, no. 5, pp. 258-264.
8. Romano C.L., Romano D., Meani E., Logoluso N., Drago L. Two stage revision surgery with preformed spacers and cementless implants for septic hip arthritis: a prospective, non-randomized cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2011, vol. 16, no. 11, pp. 129-136.
9. Shen H., Wang Q.G., Zhang X.L., Jiang Y. Novel articulating medullary-sparing spacer for the treatment of infectious hip arthritis. *Orthopedics*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. 404-408.
10. Uchiyama K., Takahira N., Fukushima K., Moriya M., Yamamoto T., Minegishi Y., Sakai R., Itoman M., Takaso M. Two-stage revision hip replacement for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement pads of various types and materials. *Scientific World J.*, 2013, pp. 147248.
11. Yamamoto K., Miyagawa N., Masoaka T., Katori Y., Shisido T., Imakiire A. Cement spacer loaded with antibiotic for infected implants of the hip joint. *J. Arthroplasty*, 2009, vol. 24, pp. 83-88.
12. Zou J., Shi Z., Mei G., Xue J., Gu W., Li X. Two-stage operation to treat destructive midfoot tuberculosis: 14 cases experience. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Зубиков Владимир Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

Перецманас Евгений Оркович

доктор медицинских наук, руководитель отдела исследований внелегочного туберкулеза, заслуженный врач РФ.
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

Герасимов Илья Александрович

врач травматолог-ортопед отделения туберкулеза внелегочных локализаций.

Поступила 27.03.2019

FOR CORRESPONDENCE:

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

Vladimir S. Zubikov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis Research Department.
Email: zubikovvladimir@gmail.com

Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences, Head of Extrapulmonary Tuberculosis Research Department, Honored Doctor of Russia.
Email: peretsmanas58@mail.ru

Ilya A. Gerasimov

Trauma Orthopaedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department.

Submitted as of 27.03.2019

**Разрешен детям
старше 3-х лет**

**ВЕРНЫЙ ШАГ
В ПРАВИЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА**

**Фтизопирам®
Фтизопирам® В₆**



- ★ В 2 РАЗА УМЕНЬШАЮТ КОЛИЧЕСТВО ПОТРЕБЛЯЕМЫХ ТАБЛЕТОК В СУТКИ^{2,3,4}
- ★ РАЗРЕШЕНЫ ДЕТЕМ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ И ВЗРОСЛЫМ¹
- ★ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОПОСТАВИМА С МОНОПРЕПАРАТАМИ АНАЛОГИЧНОГО СОСТАВА⁵
- ★ ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ⁶
- ★ ФТИЗОПИРАМ® ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛП

ВХОДИТ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: I и III РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ.⁶

Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Перед назначением препаратов ознакомьтесь с инструкциями по применению.

РЕКЛАМА

Список литературы

1. Инструкции на лекарственные препараты соответствующих МНН, утвержденных МЗ и СР РФ.
2. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов// Главврач – 2005. – № 9. – С. 26-33.
3. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И., Мишин В.Д., Стерликов С.А., Русских О.Е.: Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом с выделением микобактерий//Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.
4. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Мохирев А.В., Джара П.И., Морозова Т.Е. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизведенных комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике//Биомедицина – 2011. – № 3. – С. 141-148.
5. Перельман М.И. Общие принципы лечения туберкулеза//Фтизиатрия. национальное руководство/под редакцией М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007 – С. 512.
6. Приказ № 951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».



ИМПУЛЬСНАЯ ОСЦИЛЛОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ОБСТРУКТИВНЫХ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Л. Д. КИРЮХИНА¹, О. С. ВОЛОДИЧ¹, Н. В. ДЕНИСОВА¹, Н. Г. НЕФЕДОВА¹, С. А. КОВАЛЕВА¹, Л. И. АРЧАКОВА^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, РФ

Импульсная осциллометрия (ИО) имеет ряд преимуществ (неинвазивная, не требующая специальных дыхательных маневров методика), но принципиальные отличия от известных методов исследования функции внешнего дыхания затрудняют ее внедрение в клиническую практику.

Цель исследования: оценить особенности изменения параметров ИО у пациентов с туберкулезом легких и обструктивным вариантом нарушений вентиляции. Проведено расширенное исследование функции внешнего дыхания у пациентов с туберкулезом легких с применением ИО, спирометрии и бодиплетизмографии. С использованием классического алгоритма интерпретации выделены 2 группы: 218 пациентов с обструктивным вариантом, 90 пациентов без вентиляционных нарушений. У пациентов с обструктивными нарушениями наиболее значимым было отклонение общего дыхательного импеданса, резистанса на частоте 5 Гц, площади реактанса, резонансной частоты. Использование ИО позволило дополнительно выявить нарушения механических свойств у 11% пациентов в группе без вентиляционных нарушений по данным спирометрии и бодиплетизмографии. Корреляционный анализ в группе пациентов с обструкцией показал разную силу связи изменений резистанса и реактанса с характеристиками проходимости дыхательных путей, полученных традиционными методами исследования вентиляционной способности легких и изменения статических легочных объемов, отражающих обструктивную перестройку общей емкости легких. ИО может быть использована в комплексе методов оценки вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, функция внешнего дыхания, импульсная осциллометрия

Для цитирования: Кирюхина Л. Д., Володич О. С., Денисова Н. В., Нефедова Н. Г., Ковалева С. А., Арчакова Л. И. Импульсная осциллометрия в диагностике обструктивных вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 34-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40>

IMPULSE OSCILLOMETRY IN THE DIAGNOSIS OF OBSTRUCTIVE VENTILATION DISORDERS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

L. D. KIRYUKHINA¹, O. S. VOLODICH¹, N. V. DENISOVA¹, N. G. NEFEDOVA¹, S. A. KOVALEVA¹, L. I. ARCHAKOVA^{1,2}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

Impulse oscillometry (IO) possesses certain advantages (being non-invasive and requiring no special breathing maneuvers) but fundamental differences from the well-known methods of external respiration function assessment make it difficult to introduce it into clinical practice.

The objective: to evaluate specific changes in the parameters of IO in pulmonary tuberculosis patients and those with obstructive ventilation disorders. External respiration function was extensively assessed in pulmonary tuberculosis patients using IO, spirometry and body plethysmography. The classical interpretation algorithm was used and 2 groups were distinguished: 218 patients with obstructive disorders, and 90 patients without ventilation disorders. In patients with obstructive disorders, deviations of the total respiratory impedance, resistance at a frequency of 5 Hz, reactance area, and resonant frequency were the most significant. IO made it possible to identify additional disorders of mechanical properties in 11% of patients in the group without ventilation disorders according to the results of spirometry and body plethysmography. Correlation analysis in the group of patients with obstruction showed correlations of various strength between the changes in resistance and reactance with characteristics of airway obstruction assessed by traditional methods of ventilation capacity examination, and changes in static pulmonary volumes, which reflected obstructive reconstruction of the total lung capacity. IO can be used as a part of the assessment of ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, external respiration function, impulse oscillometry

For citations: Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Denisova N.V., Nefedova N.G., Kovaleva S.A., Archakova L.I. Impulse oscillometry in the diagnosis of obstructive ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 34-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-34-40>

Несвоевременная диагностика обструктивных нарушений и отсутствие адекватной бронхолитической терапии приводят к снижению эффективности лечения туберкулеза легких и хронизации процесса [5, 6]. Для диагностики вентиляционных нарушений традиционно используется спирометрия. Однако выполнение исследования в соответствии с критериями качества требует повторных максимальных форсированных дыхательных маневров [11]. Проведение подобных упражнений трудоемко и имеет ряд ограничений (наличие болевого синдро-

ма в грудной клетке и брюшной полости, дренажей, легочного кровотечения и др.) [7]. Несоблюдение методических требований, отсутствие кооперации пациента с медицинским работником, проводящим тестирование, приводят к неадекватной трактовке и недооценке нарушений вентиляции.

В настоящее время существуют методические возможности получения объективных характеристик состояния проходимости дыхательных путей при обычном дыхании пациента. Эти возможности связаны с развитием метода форсированных

осцилляций (МФО), разработанным в 1956 г. А. В. Dubois et al. Метод основан на изучении параметров осцилляционного потока, подаваемого внешним генератором в дыхательные пути испытуемого. Анализируется поведение аппарата вентиляции в ответ на внешние колебания воздуха, во много раз превышающие обычную частоту дыхания. Современные модификации МФО позволяют измерять общее дыхательное сопротивление (дыхательный импеданс, Zrs) и/или его компоненты резистанс (Rrs) и реактанс (Xrs) при разных частотах и способах подачи потока форсированных осцилляций. Резистанс представляет собой вязкостное (фрикционное) сопротивление аппарата вентиляции, которое обусловлено трением молекул газа внутри самой воздушной струи и о стенки трахеобронхиального дерева (аэродинамический компонент), а также трением и деформацией перемещающихся тканей легких и грудной клетки (тканевой компонент). Функционально наиболее значимым является аэродинамический компонент, так как наибольшее препятствие воздушному потоку создается трением молекул воздуха как о стенки дыхательных путей, так и внутри воздушной струи. У здоровых взрослых людей частотная зависимость резистанса не выражена. Реактанс представляет собой сумму эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции и имеет характерную частотную зависимость. В классическом МФО в модификации F. Landsèg в качестве осциллирующего потока используют комплекс периодических волн: “pseudorandom noise” – сумму колебаний, частота которых в целое число раз больше наименьшей частоты колебаний 2 Гц. Е. М. Жукова и др. [2] впервые применили классический МФО для диагностики вентиляционных нарушений у больных туберкулезом путем измерения резистанса при частотах форсированных осцилляций 8, 12 и 16 Гц за весь дыхательный цикл, а также отдельно на вдохе и выдохе, что повысило выявление обструктивных нарушений.

Импульсная осциллометрия (ИО) – это усовершенствованная модификация МФО. В ИО используется прямоугольный электрический импульс, который преобразуется в поток осцилляций, содержащий большое количество частот. Каждый импульс содержит «пучок» осцилляций разной частоты. Это техническое предложение обеспечивает точность сигналов по частоте и амплитуде в изучаемом диапазоне частот. С помощью ИО возможно изучать дыхательный импеданс и его компоненты одновременно при 6 наиболее интересных с точки зрения механики дыхания частотах осцилляций (5, 10, 15, 20, 25 и 35 Гц), что повышает диагностические возможности этого метода. Таким образом, ИО имеет ряд отличий от классической модификации с “pseudorandom noise”, хотя сущность метода у них одинакова. Важным отличием ИО от других методов исследования механики дыхания является

то, что с ее помощью можно определить общее сопротивление потоку воздуха, который оказывает весь аппарат вентиляции, оценить относительный вклад в нарушения механических свойств аппарата вентиляции фрикционного, эластического и инерционного компонентов общего дыхательного сопротивления и определить уровень поражения дыхательных путей. Использование ИО давно изучается при болезнях органов дыхания, но изучению осцилляционной механики при туберкулезе легких посвящены единичные исследования [1, 8]. Однако морфологические изменения при наличии туберкулезного процесса многообразны, могут затрагивать как легкие, так и дыхательные пути, что приводит к формированию разных паттернов изменений механических свойств легких и усложняет задачу их диагностики.

Цель исследования: оценить особенности изменения параметров ИО у пациентов с туберкулезом легких и обструктивным вариантом нарушений вентиляции.

Материалы и методы

Проведено исследование с проспективным набором материала на базе Центра торакальной хирургии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ. В исследование включали пациентов старше 18 лет, находившихся на лечении с диагнозом «туберкулез легких» в 2015-2018 гг. Диагноз туберкулеза верифицирован микробиологическими и/или гистологическими методами. Не включались пациенты с признаками рестриктивного и смешанного вариантов вентиляционных нарушений, с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими подвижность грудной клетки, с хирургическими вмешательствами на легких в анамнезе. По данным спирометрии и бодиплетизмографии обструктивный вариант нарушений (1-я группа) выявлен у 218 обследованных, без вентиляционных нарушений (2-я группа) оказалось 90 человек. Большинство пациентов в обеих группах были мужчинами и курильщиками, преобладали люди молодого возраста, хотя в группе с обструктивными нарушениями пациенты были старше (табл. 1). Индекс массы тела был ниже у пациентов 1-й группы, самая частая форма заболевания у них – фиброзно-кавернозный туберкулез, так же как у пациентов 2-й группы. Большинство пациентов 1-й и 2-й групп были бактериовыделителями. У больных 1-й группы превалировала широкая лекарственная устойчивость микобактерий (41,5%). Во 2-й группе преобладали пациенты без множественной/широкой лекарственной устойчивости возбудителя.

Кроме стандартного клинико-лабораторного обследования, всем пациентам выполнены спирометрия и бодиплетизмография на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n = 308)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined patients (n = 308)

Параметры	1-я группа, n = 218	2-я группа, n = 90
Возраст, годы, M ± SD (95%-ный ДИ)	43,5 ± 11,9 (41,9-45,1)	33,2 ± 10,0 (33,4-37,6)
Мужчины / женщины, n (%)	148 (68) / 70 (32)	55 (61) / 35 (39)
Индекс массы тела, M ± SD (95%-ный ДИ)	22,0 ± 3,7 (21,5-22,5)	24,2 ± 3,8 (23,4-25,0)
Никогда не курившие / курящие, n (%)	25 (11) / 193 (89)	18 (20) / 72 (80)
Индекс курящего человека, пачка/лет, M ± SD (95%-ный ДИ)	23,0 ± 16,7 (20,6-25,4)	12,5 ± 9,9 (10,2-14,8)
Форма туберкулеза легких, n (%)		
Фиброзно-кавернозная	150 (69)	30 (33)
Инфильтративная	13 (6)	18 (20)
Кавернозная	21 (10)	13 (14)
Туберкулема	20 (9)	24 (27)
Диссеминированная	14 (6)	5 (6)
Бактериовыделение, n		
МБТ-	25 (11,5)	11 (12,2)
МБТ+	193 (88,5)	79 (87,8)
МЛУ	45 (23,3)	25 (31,6)
ШЛУ	80 (41,5)	14 (17,7)
Лекарственно-чувствительные и прочие варианты лекарственной устойчивости МБТ	68 (35,2)	40 (50,6)

дыхания «MasterScreen Body Diffusion» (VIASYS Healthcare, Германия) согласно рекомендациям совместной рабочей группы Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) по стандартизации легочных функциональных тестов [11, 12]. Определяли статические легочные объемы – общую емкость легких (ОЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ; а также параметры, характеризующие проходимость дыхательных путей, – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированную ЖЕЛ выдоха (ФЖЕЛ), мгновенную объемную скорость выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) и среднюю объемную скорость выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), аэродинамическое сопротивление дыхательных путей на вдохе (R_{in}), выдохе (R_{ex}) и общее (R_{tot}). Для исключения влияния антропометрических характеристик показатели, имеющие должные величины (ДВ), выражали в процентном отношении от ДВ для соответствующих пола, роста, массы, возраста. В качестве референсных значений выбраны ДВ, предложенные Европейским сообществом угля и стали (European Coal and Steel Community, 1993).

ИО выполняли на приборе "MasterScreen IOS" (VIASYS Healthcare, Германия) согласно рекомендациям рабочей группы ERS [9]. Для обеспечения надежности результатов проводилось не менее трех повторных маневров. Для дальнейшего анализа рассчитывались усредненные данные из трех маневров с коэффициентом вариации менее 10%. Анализируемые параметры: дыхательный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц (Z5), резистанс (R) на частоте 5 (R5) и 20 (R20) Гц, частотная зависимость резистанса (ЧЗ R5-R20), реактанс (X) на частоте

5 Гц (X5), резонансная частота (RF), центральное сопротивление (Rc), периферическое сопротивление (Rp). Параметры ИО соотносили с нормативами, предложенными фирмой-разработчиком. Поскольку ДВ X5 может иметь как положительное, так и отрицательное значение, отклонение X5 от норматива выражали не в % ДВ, а как разность ДВ и актуальной: $\Delta X5 = X5_{ДВ} - X5$.

При интерпретации результатов спирометрии в качестве границ нормальных значений параметров и отклонений от нормы использовали систему, разработанную Р. Ф. Клементом и др. [4]. Оценку легочных объемов проводили согласно рекомендациям по интерпретации легочных функциональных тестов совместной рабочей группы ATS/ERS [10]. При интерпретации результатов ИО опирались на критерии отклонения параметров от нормы, изложенные ранее [3]. Заключение о наличии обструктивного варианта вентиляционных нарушений делали при сочетании признаков обструкции по данным спирометрии и отсутствии снижения ОЕЛ по данным бодиплетизмографии. К признакам обструкции относили снижение отношения ОФВ₁/ЖЕЛ ниже нижней границы нормы, снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70%, а также снижение МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅ на две и более градации по Р. Клементу при нормальных значениях ОФВ₁ [4, 10].

Статистическая обработка проводилась с применением пакета программ Statistica (Statistica v. 10, statSoft Inc., USA). Описательная статистика для числовых показателей представлена размером выборки (n), средним значением (M), стандартным отклонением (SD), 95%-ным доверительным интервалом. Нормальность распределения проверялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Для оценки

различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна – Уитни. Для оценки взаимосвязи изменений параметров проведен корреляционный анализ Спирмена. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ результатов общепринятых для оценки вентиляционных нарушений методов спирометрии и бодиплетизмографии представлен в табл. 2. По средним показателям в 1-й группе были умеренные нарушения проходимости дыхательных путей со значимой неравномерностью вентиляции за счет увеличения бронхиального сопротивления в экспираторной фазе дыхательного цикла, формированием воздушных ловушек и обструктивной перестройкой структуры ОЕЛ.

Показатели ИО у больных обеих групп представлены в табл. 3. Обе группы достоверно отличались по всем представленным параметрам, однако наиболее выраженным было изменение общего дыхательного сопротивления Z5, резонансной частоты RF и площади реактанса. Отклонения этих параметров отразили сочетанные изменения механики дыхания – нарушения проходимости периферических дыхательных

путей и повышение эластического сопротивления легочной ткани. Остальные представленные параметры, несмотря на достоверное отличие от группы без вентиляционных нарушений, оставались в пределах нормальных значений. Во 2-й группе показатели ИО в среднем оставались в пределах нормы. Однако индивидуальный анализ данных выявил у 10 (11%) пациентов изменения механических свойств легких: у 7 пациентов – умеренные нарушения проходимости центральных дыхательных путей, у 2 – умеренную генерализованную обструкцию, у 1 – признаки повышения эластического сопротивления. Предложенные разработчиками параметры Rс и Rр в среднем в обеих группах не превышали границы нормальных значений, но были полезны при интерпретации индивидуальных измерений для выявления дополнительных данных за наличие периферической или центральной обструкции.

Корреляционный анализ показал взаимосвязь параметров спирометрии и бодиплетизмографии с показателями ИО в 1-й группе (табл. 4). Общее дыхательное сопротивление Z5 и резистанс R5 имели прямую сильную зависимость от общего аэродинамического сопротивления Rtot, умеренной силы обратную связь с ОФВ₁, ЖЕЛ и прямую умеренную связь с повышением доли ООЛ в структуре ОЕЛ. Из-

Таблица 2. Параметры спирометрии и бодиплетизмографии у больных обеих групп [M ± SD (95%-ный ДИ)]

Table 2. Spirometry and body plethysmography parameters in the patients of both groups [M ± SD (95% CI)]

Параметры ФВД	1-я группа, n = 218	2-я группа, n = 90	p
ОФВ ₁ , % ДВ	70,7 ± 21,0 (68,8-72,7)	104,3 ± 11,2 (102,9-105,7)	< 0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	60,9 ± 12,1 (59,8-62,0)	81,1 ± 6,3 (80,3-81,9)	< 0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65,5 ± 11,2 (64,4-66,5)	82,8 ± 5,4 (82,1-83,5)	< 0,001
МОС ₅₀ , % ДВ	37,3 ± 17,5 (35,6-38,9)	88,2 ± 17,6 (86,0-90,4)	< 0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , % ДВ	34,2 ± 17,0 (32,6-35,8)	85,0 ± 17,9 (82,8-87,2)	< 0,001
R _{in} , кПа/л/с	0,32 ± 0,20 (0,30-0,34)	0,18 ± 0,06 (0,17-0,19)	< 0,001
R _{ex} , кПа/л/с	0,52 ± 0,33 (0,49-0,55)	0,31 ± 0,09 (0,29-0,32)	< 0,001
R _{tot} , % ДВ	134,1 ± 80,8 (126,5-141,6)	77,7 ± 21,1 (75,0-80,3)	< 0,001
ОЕЛ, % ДВ	110,1 ± 14,3 (108,7-111,4)	109,0 ± 10,3 (107,7-110,3)	0,06
ЖЕЛ, % ДВ	92,1 ± 18,9 (90,3-93,8)	106,3 ± 12,4 (104,7-107,8)	< 0,001
ООЛ, % ДВ	157,8 ± 41,2 (154,0-161,6)	118,4 ± 15,0 (116,6-120,3)	< 0,001
ООЛ/ОЕЛ, % ДВ	137,3 ± 29,6 (134,5-140,1)	105,8 ± 12,5 (104,3-107,4)	< 0,001

Таблица 3. Параметры импульсной осцилометрии у больных обеих групп [M ± SD, (95%-ный ДИ)]

Table 3. Parameters of impulse oscillometry in patients of both groups [M ± SD, (95% CI)]

Параметры ФВД	1-я группа, n = 218	2-я группа, n = 90	p
Z5, % ДВ	140,2 ± 58,0 (132,4-147,9)	103,9 ± 18,8 (100,0-107,9)	< 0,001
R5, % ДВ	130,6 ± 46,7 (124,4-136,8)	100,2 ± 17,8 (96,5-104,0)	< 0,001
R20, % ДВ	127,7 ± 31,2 (123,6-131,9)	116,3 ± 19,9 (112,2-120,5)	0,003
ЧЗ R5-R20, кПа/л/с	0,07 ± 0,11 (0,05-0,08)	0,01 ± 0,02 (0,00-0,01)	< 0,001
AX, кПа/л	0,91 ± 1,65 (0,69-1,13)	0,17 ± 0,12 (0,14-0,19)	< 0,001
ΔX5, кПа/л/с	0,14 ± 0,13 (0,12-0,15)	0,08 ± 0,03 (0,07-0,09)	< 0,001
RF, Гц	15,1 ± 7,5 (14,1-16,1)	9,45 ± 2,07 (9,01-9,88)	< 0,001
Rс, % ДВ	0,21 ± 0,09 (0,20-0,22)	0,16 ± 0,07 (0,15-0,18)	< 0,001
Rр, % ДВ	0,29 ± 0,12 (0,26-0,32)	0,18 ± 0,10 (0,16-0,20)	< 0,001

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена параметров спирометрии, бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии в 1-й группе**Table 4.** Spearman correlation coefficients for spirometry, body plethysmography, and impulse oscillometry parameters in Group 1

Параметры ИО	ОФВ ₁ , % ДВ	Rtot, % ДВ	ОЕЛ, % ДВ	ЖЕЛ, % ДВ	ООЛ, % ДВ	ООЛ/ОЕЛ, % ДВ
Z5, % ДВ	-0,61	0,73	-0,17	-0,50	0,28	0,50
R5, % ДВ	-0,57	0,70	-0,14	-0,45	0,27	0,46
R20, % ДВ	-0,21	0,38	-0,11	-0,20	0,06	0,22
АХ, кПа/л	-0,73	0,80	-0,23	-0,61	0,31	0,56
ΔХ5, кПа/л/с	-0,73	0,70	-0,34	-0,68	0,28	0,62
RF, Гц	-0,73	0,75	-0,21	-0,59	0,32	0,54

Таблица 5. Коэффициенты корреляции Спирмена параметров спирометрии, бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии во 2-й группе**Table 5.** Spearman correlation coefficients for spirometry, body plethysmography, and impulse oscillometry parameters in Group 2

Параметры ИО	ОФВ ₁ , % ДВ	Rtot, % ДВ	ОЕЛ, % ДВ	ЖЕЛ, % ДВ	ООЛ, % ДВ	ООЛ/ОЕЛ, % ДВ
Z5, % ДВ	0,007	0,34	-0,03	-0,02	-0,11	-0,03
R5, % ДВ	-0,007	0,32	-0,03	-0,02	-0,11	-0,04
R20, % ДВ	-0,09	0,37	0,02	-0,05	-0,03	0,04
АХ, кПа/л	-0,14	0,31	-0,06	-0,12	0,02	0,10
ΔХ5, кПа/л/с	-0,12	0,03	-0,1	-0,21	0,05	0,21
RF, Гц	-0,07	0,25	-0,06	-0,07	-0,005	0,07

менения параметров реактанса (АХ, ΔХ5, RF) имели сильную зависимость от параметров, характеризующих проходимость дыхательных путей: обратную зависимость от ОФВ₁, прямую – от Rtot. Эти параметры имели умеренной силы связь с изменением легочных объемов: обратную зависимость от ОЕЛ и ЖЕЛ и прямую – от ООЛ и отношения ООЛ/ОЕЛ.

Во 2-й группе пациентов выявлена взаимосвязь параметров ИО только с аэродинамическим сопротивлением Rtot – умеренной силы прямая связь общего дыхательного сопротивления Z5, резистанса R5 и R20, а также площади реактанса АХ (табл. 5).

Выводы

1. У пациентов с туберкулезом легких и наличием обструктивного варианта нарушений, установленного по данным спирометрии и бодиплетизмо-

графии, среди параметров ИО наиболее значимым было отклонение общего дыхательного сопротивления, резистанса на частоте 5 Гц, площади реактанса, резонансной частоты.

2. В группе без вентиляционных нарушений по данным спирометрии и бодиплетизмографии у 11% пациентов выявлены нарушения механических свойств легких с помощью ИО.

3. Корреляционный анализ в группе пациентов с обструкцией показал связь изменений резистанса и реактанса с характеристиками проходимости дыхательных путей, полученных традиционными методами исследования вентиляционной способности легких, снижения ЖЕЛ, повышения доли остаточного объема в структуре ОЕЛ.

4. ИО может быть использована в комплексе методов оценки вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких.

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. Володич О. С., Кирюхина Л. Д., Гаврилов П. В., Журавлев В. Ю., Арчакова Л. И. Диагностика вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких методом импульсной осциллометрии: клинико-функциональные параллели // Туб. и социально значимые заболевания. – 2017. – № 3. – С. 16-20.
2. Жукова Е. М., Краснов В. А., Вохминова Л. Г. Сопряженность изменения показателей бронхиальной проходимости, вязкостного дыхательного сопротивления с темпами клинико-рентгенологической динамики туберкулезного процесса // Туб. и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 74-75.

REFERENCES

1. Volodich O.S., Kiryukhina L.D., Gavrilov P.V., Zhuravlev V.Yu., Archakova L.I. Diagnosis of ventilation disorders in pulmonary tuberculosis patients using pulsed oscillometry: clinical and functional parallels. *Tub. i Sots. Znach. Zabolevaniya*, 2017, no. 3, pp. 16-20. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Krasnov V.A., Vokhminova L.G. Correlation of changes in indicators of bronchial patency, viscous respiratory impedance with the rate of clinical and X-ray changes of tuberculosis disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 74-75. (In Russ.)

3. Кирюхина Л. Д., Лаврушин А. А., Аганезова Е. С. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии // Пульмонология. – 2004. – № 5. – С. 41-44.
4. Клемент Р. Ф., Аганезова Е. С., Котегов Ю. М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – Л., 1987. – С. 20-27.
5. Шмелев Е. И., Куклина Г. М. Коррекция бронхообструктивного синдрома у больных туберкулезом легких // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 20-24.
6. Шпрыков А. С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 9. – С. 24-28.
7. General considerations for lung function testing. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing" // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 153-161.
8. Kiryukhina L. D., Volodich O. S., Gavrilov P. V., Mikhailov L. A., Archakova L. I., Zilber E. K., Yablonskii P. K. Total respiratory impedance by impulse oscillometry (IO) in patients with pulmonary tuberculosis (PT) // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. Suppl. 60. – PA2263. https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2263.
9. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 1026-1041.
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing" // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 948-968.
11. Standardisation of spirometry. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing" // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319-338.
12. Standardisation of the measurement of lung volumes. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing" // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 511-522.
3. Kiryukhina L.D., Lavrushin A.A., Aganezova E.S. Criteria for deviations from the norm of some parameters of impulse oscillometry. *Pulmonologiya*, 2004, no. 5, pp. 41-44. (In Russ.)
4. Klement R.F., Aganezova E.S., Kotegov Yu.M. *Kriterii otkloneniya ot normy nekotorykh parametrov krivoy forsirovannogo vyдохa. Sovremennye problemy klinicheskoy fiziologii dykhaniya.* [Criteria of deviation from the norm of some parameters of forced expiration curve. Current problems of clinical respiratory physiology]. Leningrad, 1987, pp. 20-27.
5. Shmelev E.I., Kuklina G.M. Correction of bronchial obstructive syndrome in pulmonary tuberculosis patients. *Meditsinsky Soviet*, 2013, no. 3, pp. 20-24. (In Russ.)
6. Shprykov A.S. Clinical specifics of pulmonary tuberculosis in smoking patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 9, pp. 24-28. (In Russ.)
7. General considerations for lung function testing. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing". *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 153-161.
8. Kiryukhina L.D., Volodich O.S., Gavrilov P.V., Mikhailov L.A., Archakova L.I., Zilber E.K., Yablonskii P.K. Total respiratory impedance by impulse oscillometry (IO) in patients with pulmonary tuberculosis (PT). *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 48, suppl. 60, – PA2263. https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA2263.
9. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.*, 2003, vol. 22, pp. 1026-1041.
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing". *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 948-968.
11. Standardisation of spirometry. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing". *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 319-338.
12. Standardisation of the measurement of lung volumes. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing". *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, pp. 511-522.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ
фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.
Тел./факс: 8 (812) 775-75-55, 8 (812) 579-25-73.

Кирюхина Лариса Дмитриевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
заведующая отделением функциональной диагностики.
E-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Володич Ольга Святославовна

научный сотрудник, врач отделения функциональной
диагностики.
E-mail: ovolodich@mail.ru

Денисова Нина Владимировна

младший научный сотрудник, врач отделения
функциональной диагностики.
E-mail: dr.nvdenisova@gmail.com

Нефедова Наталия Григорьевна

старший научный сотрудник, врач отделения
функциональной диагностики.
E-mail: kulakovang@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

ФSt. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave.,
St. Petersburg, 191036
Phone/Fax: +7 (812) 775-75-55; +7 (812) 579-25-73.

Larisa D. Kiryukhina

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Head of Functional Diagnosis Department.
Email: kiryuhina_larisa@mail.ru

Olga S. Volodich

Researcher, Physician
of Functional Diagnosis Department.
Email: ovolodich@mail.ru

Nina V. Denisova

Junior Researcher, Physician of Functional Diagnosis
Department.
Email: dr.nvdenisova@gmail.com

Natalia G. Nefedova

Senior Researcher, Physician of Functional Diagnosis
Department.
Email: kulakovang@mail.ru

Ковалева София Анатольевна

аспирантка.

E-mail: kovalevasofja@yandex.ru

Арчакова Людмила Ивановна

доктор медицинских наук,

заместитель главного врача по медицинской части.

E-mail: spbniiif_a@mail.ru

Sofia A. Kovaleva

Post-Graduate Student.

Email: kovalevasofja@yandex.ru

Ljudmila I. Archakova

Doctor of Medical Sciences,

Deputy Chief Doctor for Medical Activities.

Email: spbniiif_a@mail.ru

Поступила 14.02.2019

Submitted as of 14.02.2019



ОБОСНОВАНИЕ КОНЦЕПЦИИ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е. С. ОВСЯНКИНА, М. Ф. ГУБКИНА, Л. В. ПАНОВА

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, РФ

Представлен анализ литературы по подходу к персонализированной химиотерапии туберкулеза у детей и подростков с учетом возрастных особенностей течения заболевания. Возможно сокращение сроков химиотерапии и количества противотуберкулезных препаратов в схеме химиотерапии. При этом основополагающими, базовыми критериями являются результаты микробиологического исследования диагностического материала пациента и/или источника заражения с получением теста лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза в полном объеме как ускоренными, так и традиционными микробиологическими методами, микробиологический и рентгенологический мониторинг, прежде всего в интенсивную фазу химиотерапии. В целом высокая эффективность лечения может быть обеспечена таким персонализированным подходом.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, химиотерапия, дети и подростки

Для цитирования: Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Панова Л. В. Обоснование концепции химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 41-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-41-45>

FEASIBILITY OF THE CONCEPT FOR RESPIRATORY TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

E. S. OVSYANKINA, M. F. GUBKINA, L. V. PANOVA

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

The article presents the review of publications devoted to personalized tuberculosis chemotherapy in children and adolescents with consideration of the specific course of the disease with the relevance to age. It is possible to reduce the duration of chemotherapy and the number of anti-tuberculosis drugs within the regimen. At the same time, the major criteria include results of microbiological tests of diagnostic specimens of the patient's and/or index case and drug susceptibility tests in full both by express and traditional microbiological methods, microbiological and radiological monitoring, primarily in the intensive phase of chemotherapy. Generally, this personalized approach can assure high treatment efficacy.

Key words: respiratory tuberculosis, chemotherapy, children and adolescents

For citations: Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Panova L.V. Feasibility of the concept for respiratory tuberculosis chemotherapy in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 41-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-41-45>

Необходимость концепции химиотерапии (ХТ) туберкулеза у детей и подростков, то есть систематизация идей для понимания направления развития, определяется отсутствием нормативных документов, рассматривающих данный вопрос для этой возрастной группы. Все документы Минздрава РФ и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 2018 г. не имеют возрастной ориентации, то есть едины для всех возрастных групп [12, 20, 21]. Только в конце 2018 г. ВОЗ издала документ «WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]», в котором впервые рассматриваются вопросы возрастного подхода к проблеме ХТ с необходимостью выделения возрастной группы детей и подростков и указывается на возможность проведения укороченных курсов ХТ, в том числе и у этой категории пациентов. Однако международный опыт свидетельствует о том, что все эти вопросы находятся на стадии обсуждения, недостаточно материала для решения вопросов как о длительности и схемах ХТ, так и возможности успешного применения новых препаратов, прежде всего бедаквилина, у детей и подростков [27]. Вопросы ХТ туберкулеза

у детей и подростков по результатам анализа отечественной литературы мало изучены, встречаются лишь единичные работы, в большинстве не представляющие системного подхода к решению этой проблемы.

По нашему представлению, основополагающая идея возрастного подхода к ХТ туберкулеза состоит в том, что для определения ее длительности, схемы приема противотуберкулезных препаратов (ПТП) и их количества имеют значение возрастные особенности течения заболевания, которые практически не встречаются у взрослых пациентов, ограниченная возможность микробиологического мониторинга и возрастные ограничения в применении ПТП.

Так, у детей раннего возраста отмечается склонность к быстрой генерализации процесса [6, 15, 24]. Выявляются процессы в фазах обратного развития и хронического течения первичных форм туберкулеза [11, 25]. В последние годы с введением в работу практических врачей обследования детей из групп риска по туберкулезу методом компьютерной томографии чаще стали диагностироваться «малые формы» заболевания. Одними из основных характеристик «малой формы» туберкулеза внутригрудных

лимфатических узлов (ТВГЛУ) являются малая клиническая симптоматика, отсутствие убедительных диагностических критериев при обычной рентгенологической и лабораторной диагностике. Это создает трудности в трактовке состояния ребенка, оценке течения заболевания, определении режима ХТ, так как ни один из существующих режимов ХТ не включает такие процессы [7]. Необходимо на основе доказательной медицины сформировать отношение к «малым формам» заболевания. Очевидно, что без учета эпидемического фактора риска, особенностей течения и заживления туберкулеза у детей с «малыми формами» нельзя решить проблему его успешного лечения без ущерба для здоровья детей [9].

У подростков отмечаются склонность к распаду легочной ткани, развитие процессов на фоне незавершенного первичного туберкулеза. К особенностям туберкулеза у подростков следует отнести и тот факт, что первичный генез заболевания имеют не только классические формы туберкулеза (первичный туберкулезный комплекс, ТВГЛУ), но и в ряде случаев и другие формы легочного туберкулеза (очаговая, инфильтративная). О первичном генезе очагового и инфильтративного туберкулеза свидетельствует прежде всего развитие заболевания в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. У подростков реже, чем у взрослых, отмечается бактериовыделение [17, 24].

Высокие репаративные возможности у детей и подростков определяют в большей части случаев более быструю клиническую и рентгенологическую динамику туберкулезного процесса с формированием незначительных и умеренно выраженных остаточных изменений. При адекватной ХТ прекращение бактериовыделения регистрируется у пациентов детского и подросткового возраста в первые 1-4 мес. У большей части пациентов (78%) отмечается закрытие полостей распада к 6 мес. ХТ [22]. Адекватная ХТ позволяет в 93,3% эффективно завершить основной курс ХТ [16].

Особого внимания требует вопрос бактериологического подтверждения диагноза. У взрослых пациентов наличие бактериовыделения и результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) выделенного возбудителя являются основным принципом выбора режима ХТ [20, 21]. Как свидетельствуют данные официальной статистики, за 2017 г. доля бактериовыделителей среди впервые выявленных детей, заболевших туберкулезом, в возрасте от 0 до 14 лет составила 5,4%, у подростков – 25,8% [13]. Низкий уровень микробиологической верификации диагноза у детей обусловлен возрастными физиологическими особенностями, препятствующими образованию мокроты и неспособностью детей спонтанно ее откашливать [27]. Имеют значение особенности клинического течения туберкулеза, прежде всего высокая частота первичных процессов, которые тропны к лимфатической

системе. Еще в 1958 г. В. И. Пузик установила, что лимфатический аппарат является барьером на пути микобактерий туберкулеза (МБТ), предохраняя организм на определенных этапах развития болезни от ее прогрессирования. При неосложненном, без поражения легочной ткани и бронхов, течении ТВГЛУ не бывает бактериовыделения [17, 22].

Представленные данные свидетельствуют о том, что рекомендуемые, как у взрослых, подходы к определению режима ХТ и схемы ПТП в начале интенсивной фазы на основе ТЛЧ имеют ограничения к использованию у большей части пациентов детской и подростковой групп населения. Дети раннего возраста в 25,8% случаев нуждались в индивидуальном подходе к ХТ в связи с лекарственной устойчивостью (ЛУ) у источника инфекции, плохой переносимостью ПТП [15]. У значительной части детей и подростков (53,4%) не удается применять стандартные режимы ХТ (использовались модификации стандартных режимов (48,5%) или индивидуальные схемы ХТ – 3,9%). В 1/3 случаев причиной отклонений от стандартных режимов являлись неустраняемые нежелательные реакции на ПТП и наличие устойчивости к ПТП в 18,4% случаев по результатам ТЛЧ, полученном на этапе лечения, как правило, через 1,5-2 мес. по результату Vastec 960 [1].

Нельзя не учитывать факт возрастных ограничений для ПТП, особенно препаратов резервного ряда, а также наличие нежелательных реакций на ПТП у детей, что затрудняет составление схемы ХТ по назначаемому режиму [2, 5]. Назначение препаратов резерва возможно только под наблюдением противотуберкулезного учреждения, в котором есть централизованный контроль качества микробиологической диагностики и лечения туберкулеза, и по решению врачебной комиссии при наличии информированного согласия родителей (законных представителей) пациента [2].

Назначение ХТ туберкулеза у пациентов с бактериовыделением не представляет проблем и ориентировано на результаты ТЛЧ МБТ. Отсутствие бактериовыделения или невозможность определения ТЛЧ МБТ молекулярно-генетическими методами из-за малого количества ДНК МБТ в диагностическом материале определяет поиск критериев для стартовых эмпирических режимов, основанных прежде всего на изучении косвенных критериев риска ЛУ МБТ [5]. **Основными критериями являются: эпидемический фактор (характеристика источника инфекции, включая его ТЛЧ МБТ) и распространенность выявленного процесса** [2, 4, 9, 10, 16]. Эти критерии, с нашей точки зрения, следует рассматривать как базовые элементы концепции к стартовой ХТ туберкулеза у детей и подростков без бактериовыделения. Эпидемический фактор имеет большое значение и обеспечивает эффективность лечения, так как есть исследования о полном или частичном совпадении чувствительности МБТ в

65-70% случаев у источника инфекции и заболевшего из контакта с ним [5, 14, 18].

Особого внимания заслуживают подходы к ХТ туберкулеза у детей и подростков с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ, доля этих пациентов увеличивается из года в год (в 2013 г. среди контингентов бактериовыделителей она составила 27,9%, среди подростков – 32,4%; в 2017 г. – 30,9 и 39,9% соответственно) [13]. Лечение таких пациентов по действующим директивным документам занимает 1,5-2,0 года. Это 10 000 таблеток и 6-8 мес. инъекций каждый день. При этом часты нежелательные реакции на препараты: аллергические, гепатотоксические, гастроэнтерологические, неврологические [18, 21].

В августе 2018 г. ВОЗ опубликовала «Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ)». В конце 2018 г. в опубликованном документе «WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]» продолжилось обсуждение данного вопроса [12, 27]. В этих документах не исключается изучение новых подходов к ХТ туберкулеза с МЛУ МБТ, направленных на сокращение длительности лечения, но схемы лечения должны совершенствоваться, согласно научным исследованиям, под пристальным мониторингом на протяжении не менее 12 мес. после окончания лечения. В этих документах нет предметного обсуждения тактики ХТ у детей и подростков, больных туберкулезом с МЛУ МБТ, прежде всего из-за отсутствия репрезентативного материала.

Опубликован текст «дорожной карты» по ликвидации детского и подросткового туберкулеза – документ совещания высокого уровня по туберкулезу, проходившего в рамках 73-й сессии Генеральной Ассамблеи ООН (25 сентября – 1 октября 2018 г.) [8]. Одним из пунктов этого документа является активизация работы по лечению детского и подросткового туберкулеза.

О переходе к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) говорится в Указе Президента РФ от 01.12.2016 г. № 642 «О стратегии научно-технического развития Российской Федерации».

Впервые появилось понятие «режим химиотерапии» в методических указаниях по ХТ больных туберкулезом легких от 1983 г. Основным отличием от предыдущих нормативных документов являлось изменение классификации ПТП и подхода к ХТ впервые выявленных больных. Признанные наиболее эффективными препаратами (I группа) изониазид и рифампицин были включены в комбина-

цию ХТ у впервые выявленных больных с наличием деструктивных изменений в легких: изониазид + рифампицин + стрептомицин/протионамид/этамбутол (Н + R + S/Pt/E). ХТ по стартовым схемам назначалась на 3 мес. тремя ПТП. Если к этому сроку отмечалась положительная динамика процесса (прекращение бактериовыделения, закрытие полости распада, значительное рассасывание воспалительных изменений), то лечение продолжали двумя препаратами в течение 4-6 мес. В случаях определения ЛУ МБТ, развития неустрашимых нежелательных реакций на ПТП, отсутствия положительной динамики рекомендован индивидуальный подбор комбинации химиопрепаратов [23]. Комментируя этот документ, можно считать, что ХТ туберкулеза как минимум тремя ПТП при отсутствии к ним устойчивости МБТ, проводимой в течение 9-12 мес. с учетом распространенности процесса, может быть эффективной по клинико-рентгенологическим и микробиологическим критериям. Поэтому и в случаях туберкулеза с ЛУ МБТ, в том числе МЛУ МБТ, можно рассчитывать на хороший эффект ХТ при сохранении чувствительности МБТ хотя бы к 3 ПТП, назначаемым в интенсивную фазу. При этом важно определение ТЛЧ МБТ в полном объеме как ускоренными, так и классическими методами для максимальной информации [19]. Прекращение бактериовыделения – показатель, определяющий эпидемическую безопасность пациента, полностью зависит от действия ПТП. Абациллирование пациента в первые 3 мес. ХТ – свидетельство эффективности схемы ХТ. Критерий прекращения бактериовыделения – два последовательных отрицательных результата посева диагностического материала с интервалом 1 мес. [21]. Критерием эффективности ХТ служит и инволюция туберкулезных изменений по данным клинико-рентгенологического мониторинга [16].

Опыт укороченных курсов ХТ у пациентов, в том числе с МЛУ/ШЛУ МБТ, единичный. Научные исследования в этом направлении проводятся, и первые результаты, в том числе ближайшие и отдаленные наблюдения, обнадеживают [2, 3]. Проведение укороченных курсов ХТ у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ возможно в условиях федеральных центров. Важна оценка отдаленных результатов лечения, поэтому срок наблюдения должен составлять 3 года после выписки из стационара, в отличие от рекомендуемых ВОЗ 12 мес. Только после получения положительных результатов на уровне доказательной медицины возможно внедрение этого опыта в практическое здравоохранение [3, 26].

Заключение

Представленный анализ литературы свидетельствует о том, что персонифицированный подход к ХТ туберкулеза у детей и подростков необходим с учетом возрастных особенностей течения заболева-

ния. Возможно сокращение сроков ХТ и количества ПТП в схеме ХТ. При этом основополагающими, базовыми критериями являются результаты микробиологического исследования диагностического материала пациента и/или источника заражения с получением ТЛЧ МБТ в полном объеме

как ускоренными, так и традиционными микробиологическими методами, микробиологический и рентгенологический мониторинг, прежде всего в интенсивную фазу ХТ. В целом эффективность лечения обеспечивается персонифицированным подходом к ХТ туберкулеза.

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. Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. Эффективность интенсивной фазы химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания детей старшего возраста и подростков // Пробл. туберкулеза. - 2008. - № 1. - С. 33-36.
2. Губкина М. Ф., Хохлова Ю. Ю., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. Персонифицированные 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.
3. Использование краткосрочных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
4. Кантаршвили С. М., Клевно Н. И., Медведев В. Г., Аксенова В. А. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей // Туб. и болезни легких. - 2013. - № 6. - С. 38-39.
5. Кикоть С. А., Прусакова Л. Г. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей // Здравоохранение Дальнего Востока. - 2010. - № 1 (43). - С. 55-57.
6. Лозовская М. Э., Клочкова Л. В., Васильева Е. Б., Мосина А. В., Яровая Ю. А., Быкова В. В. Туберкулез у детей раннего возраста // Педиатр. - 2017. - Т. 51, № 8. - С. М194-М195.
7. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырева Л. В., Турица А. А. Туберкулез у детей в Российской Федерации на современном этапе // Педиатрическая фармакология. - 2014. - № 3 (11). - С. 27-30.
8. Новая «дорожная карта» по ликвидации детского и подросткового туберкулеза. <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
9. Овсянкина Е. С., Панова Л. В. Лечение туберкулеза у детей и подростков: история, настоящее и перспективы // Туб. и болезни легких. - 2013. - Т. 90, № 9. - С. 3-9.
10. Овсянкина Е. С., Панова Л. В. Современные подходы к назначению стартовых режимов химиотерапии // Медицинский совет. - 2013. - № 6. - С. 27-32.
11. Овчинникова Ю. Э., Старшинова А. А., Корнева Н. В., Довгалюк И. Ф. Изменение структуры клинических форм и особенностей течения туберкулеза у детей в условиях внедрения современных иммунологических и лучевых методов диагностики // Мед. альянс. - 2013. - № 2. - С. 53-56.
12. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РЛУ-ТБ). http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf
13. Основные показатели по туберкулезу в Российской Федерации за 2017 г. Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России.
14. Панова Л. В., Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Полуэктова Ф. А. Значимость быстрых методов определения лекарственной чувствительности МБТ для назначения стартовых режимов химиотерапии впервые выявленным больным деструктивным туберкулезом легких детям старшего возраста и подросткам // Туб. и болезни легких. - 2014. - Т. 91, № 8. - С. 31-32.
15. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Курлаева А. Н., Гурдина Т. И., Трапезникова К. М., Шилова Е. П. Локальный туберкулез у детей раннего возраста // Туб. и болезни легких. - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 8-12.
16. Поддубная Л. В., Дубакова Г. Ф., Литвинова И. А., Шилова Е. П., Панина Т. А. Оптимизация лечения туберкулеза у детей старшего возраста и под-

REFERENCES

1. Gubkina M.F., Ershova N.G. Efficiency of the intensive phase of chemotherapy in new cases of respiratory tuberculosis in children of the older age and adolescents. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 1, pp. 33-36. (In Russ.)
2. 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.)
3. *Ispolzovanie kratkosrochnykh skhem lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustojchivostyu*. [Short course treatment of multiple drug resistant tuberculosis]. http://who.int/tb/challenges/mdr/short_regimen_use/ru/
4. Kantarishvili S.M., Klevno N.I., Medvedev V.G., Aksеноva V.A. The nudi of tuberculosis mortality, the degree of their epidemiological threat regarding development of drug resistant tuberculosis in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, no. 6, pp. 38-39. (In Russ.)
5. Kikot S.A., Prusakova L.G. Drug resistant tuberculosis in children. *Zdravookhraneniye Dalnego Vostoka*, 2010, no. 1 (43), Epub, pp. 55-57. (In Russ.)
6. Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Vasilieva E.B., Mosina A.V., Yarovaya Yu.A., Bykova V.V. Tuberculosis in children of the tender age. *Pediatr*, 2017, vol. 51, no. 8, pp. M194-M195. (In Russ.)
7. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Tuberculosis in children in the Russian Federation at the current stage. *Pediatricheskaya Farmacologiya*. 2014, no. 3 (11), pp. 27-30. (In Russ.)
8. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
9. Ovsyankina E.S., Panova L.V. Treatment of tuberculosis in children and adolescents: history, present and perspectives. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)
10. Ovsyankina E.S., Panova L.V. Contemporary approaches to the prescription of initial chemotherapy regimens. *Meditsinsky Soviet*, 2013, no. 6, pp. 27-32. (In Russ.)
11. Ovchinnikova Yu.E., Starshinova A.A., Korneva N.V., Dovgalyuk I.F. Changes in the structure of clinical forms and specific course of tuberculosis in children when introducing modern immunological and X-ray methods of diagnostics. *Med. Alyans*, 2013, no. 2, pp. 53-56. (In Russ.)
12. Current update: main changes in treatment of tuberculosis with multiple drug resistance and rifampicin resistance (MDR/RR TB). http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf
13. *Osnovnye pokazateli po tuberkulezu po Rossiyskoy Federatsii za 2017*. [Main tuberculosis rates in the Russian Federation in 2017]. Federal Monitoring Center for Prevention of Tuberculosis Transmission in the Russian Federation, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics.
14. Panova L.V., Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Poluektova F.A. The value of express drug susceptibility testing for prescription of starting chemotherapy regimens to children of the elder age and adolescents suffering from new destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 91, no. 8, pp. 31-32. (In Russ.)
15. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Kurlaeva A.N., Gurdina T.I., Trapeznikova K.M., Shilova E.P. Local tuberculosis in children of the tender age. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 6, pp. 8-12. (In Russ.)
16. Poddubnaya L.V., Dubakova G.F., Litvinova I.A., Shilova E.P., Panina T.A. *Optimization of tuberculosis treatment in the children of the elder age and adolescents. Tezisy VI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem Aktualnye voprosy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov*. [Abst. Book of All-Russian

- ростков. Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков». Сочи 29-31 марта 2018; http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-1_03_2018_Sochi/Tezisy/40.pdf
17. Пузик В. И. Патоморфология начальных форм первичного туберкулеза у человека. - М., 1958. - 121 с.
 18. Сапожникова П. А., Никишова Е. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Архангельской области // Туб. и болезни легких. - 2012. - Т. 89, № 8. - С. 44-49.
 19. Севастьянова Э. В., Ларионова Е. Е., Смирнова Т. Г., Андриевская И. Ю., Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н. Оценка результатов выявления микобактерий, полученных различными методами исследования // Мед. альянс. - 2018. - № 3. - С. 25-30.
 20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. - М., 2014. - С. 55.
 21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - М., 2015. - С. 68.
 22. Фирсова В. А. Туберкулез у подростков. - М.: ПТП «Типография «Наука», 2010.
 23. Химиотерапия больных туберкулезом органов дыхания. Метод. указания / Под ред. Хоменко А. Г. - М., 1983.
 24. Цыганкова Е. А., Мордык А. В. Возрастные особенности клинических проявлений детского туберкулеза // Омский научный вестник. - 2012. № 1 (108). - С. 72-75.
 25. Чеботарева А. А. Причины развития и пути выявления локальных форм первичного туберкулеза у детей в условиях района с высокой заболеваемостью взрослого населения // Пробл. туберкулеза. - 2008. - № 1. - С. 3-5.
 26. Van Deun A., Maug A. K., Salim M. A., Das P. K., Sarker M. R., Daru P., Rieder H. L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2010. - Vol. 182, № 5. - P. 684-692.
 27. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]. <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>
 - Scinetific Practical Conference with International Participation on Topical Issues of Prevention, Diagnostics and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents]. Sochi, March 29-31, 2018. http://www.humanhealth.ru/images/conference/29-1_03_2018_Sochi/Tezisy/40.pdf
 17. Puzik V.I. *Patomorfologiya nachalnykh form pervichnogo tuberkuleza*. [Pathomorphism of the initial forms of primary tuberculosis]. Moscow, 1958, 121 p.
 18. Sapozhnikova P.A., Nikishova E.I., Perkhin D.V., Maryandyshv A.O. Diagnostics and treatment of multiple resistant tuberculosis in children and adolescents in Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2012, vol. 89, no. 8, pp. 44-49. (In Russ.)
 19. Sevastyanova E.V., Lariionova E.E., Smirnova T.G., Andrievskaya I.Yu., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N. Assessment of results of mycobacterial detection through various testing methods. *Med. Alyans*, 2018, no. 3, pp. 25-30. (In Russ.)
 20. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya*. [Federal recommendations for diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis]. Moscow, 2014. pp. 55.
 21. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoichivostyu vozбудitelya*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. Moscow, 2015. pp. 68. (In Russ.)
 22. Firsova V.A. *Tuberkulez u podrostkov*. [Tuberculosis in adolescents]. Moscow, PTP Tipografiya Nauka Publ., 2010.
 23. *Khimioterapiya bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya. Metod. ukazaniya*. [Chemotherapy for respiratory tuberculosis patients. Guidelines]. Khomenko A.G., eds., Moscow, 1983.
 24. Tsygankova E.A., Mordyk A.V. Specific age-related clinical manifestation of pediatric tuberculosis. *Omskiy Nauchny Vestnik*, 2012, no. 1 (108), Epub, pp. 72-75. (In Russ.)
 25. Chebotareva A.A. Reasons for development and ways of detection of primary tuberculosis in children in the areas with high incidence of tuberculosis in adult population. *Probl. Tuberkuleza*, 2008, no. 1, pp. 3-5. (In Russ.)
 26. Van Deun A., Maug A.K., Salim M.A., Das P.K., Sarker M.R., Daru P., Rieder H.L. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 5, pp. 684-692.
 27. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update [Pre-final text]. <https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO.2018.MDR-TB.Rx.Guidelines.prefinal.text.pdf?ua=1>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Овсянкина Елена Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая детско-подростковым отделом.
Тел.: 8 (499) 785-90-05.

Губкина Марина Федоровна

доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник детско-подросткового отдела.
E-mail: detstvocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна

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

FOR CORRESPONDENCE:

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

Elena S. Ovsyankina

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Children and Adolescents Department.
Phone: +7 (499) 785-90-05.

Marina F. Gubkina

Doctor of Medical Sciences,
Chief Researcher of Children and Adolescents Department.
Email: detstvocniit@mail.ru

Ludmila V. Panova

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

Поступила 20.01.2019

Submitted as of 20.01.2019



ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. В. СЛОГОЦКАЯ^{1,2}, М. В. СИНИЦЫН^{1,2}, Д. А. КУДЛАЙ³

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства», Москва, РФ

Дана оценка существующих иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции (ТКП, лабораторных тестов IGRA, кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным). Проведен анализ последних разработок по созданию иммунологических тестов, способных дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию и активный туберкулез. Показаны трудности создания такого теста и проведения клинических испытаний. Приведен опыт Московской противотуберкулезной службы по использованию кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в качестве скринингового метода выявления туберкулезной инфекции, его способности выявлять инфекцию в стадии ее развития, когда превентивная терапия оказывается наиболее эффективной, поскольку противотуберкулезные препараты действуют на микобактерии, находящиеся в стадии репликации, а не в дормантном (спящем) состоянии. Такая тактика способствовала снижению заболеваемости как в группах повышенного риска заболевания, так и в целом среди населения.

Ключевые слова: иммунодиагностика, туберкулезная инфекция, выявление

Для цитирования: Слогоцкая Л. В., Сеницын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>

POTENTIALITIES OF IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND TUBERCULOSIS

L. V. SLOGOTSKAYA^{1,2}, M. V. SINITSYN^{1,2}, D. A. KUDLAY³

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

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

³Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The article assesses existing immunological tests aimed to detect tuberculosis infection (tuberculin skin test, IGRA, skin test with a recombinant tuberculosis allergen). The latest inventions in the development of immunological tests that can differentiate latent tuberculosis infection and active tuberculosis have been analyzed. The difficulties encountered when developing such a test and conducting clinical trials have been demonstrated. The article presents the experience of the Moscow TB service in using the skin test with recombinant tuberculosis allergen as a screening method for tuberculosis infection, its ability to detect the infection at the stage of its development when preventive therapy is most effective since anti-tuberculosis drugs kill mycobacteria that are replicating but not dormant. Such tactics contributed to the incidence rate decrease both in high-risk groups and among the general population.

Key words: immunodiagnosis, tuberculosis infection, detection

For citations: Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 46-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>

Туберкулез (ТБ) останется главной проблемой здравоохранения во всем мире, и, если не будут определены новые профилактические меры, в ближайшие годы будет инфицировано два миллиарда человек [67].

Туберкулезная инфекция традиционно классифицируется как латентная инфекция (ЛТИ) без клинических симптомов (90%) и как ТБ с клиническими симптомами (10%) [48, 81].

Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ. Это имеет важное значение для разработки новых диагностических тестов, которые имели бы большее прогностическое значение – ве-

роятность развития активной болезни среди тех, кто инфицирован [32, 50, 63].

Не менее важно установить консенсус по терминологии и определению состояния ЛТИ. Существующее на сегодня определение – «состояние стойкого иммунного ответа, вызванное присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ» [63] – вызывает много вопросов. Этим озаботилась и ВОЗ, которая созвала по этому поводу совет экспертов. Заявлено, что срочно необходимы диагностические тесты, которые показывают высокую вероятность развития у индивидуума активного ТБ в ближайшем будущем. Идеальный тест, направленный на выявление прогрессирования ин-

фекции, вероятно, будет различать этапы от инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) до активного ТБ, и это поможет выявить наличие или отсутствие начального (зарождающегося) ТБ, определяемого как «длительная бессимптомная фаза раннего заболевания, в течение которой развивается патология, вплоть до клинического проявления активного заболевания» [32].

В настоящее время существуют следующие общепринятые тесты иммунодиагностики туберкулезной инфекции.

1. Кожные туберкулиновые пробы. В широкой практике туберкулинодиагностика стала применяться с 1907 г., когда Пирке (С. Р. J. Pirquet) предложил накожный скарификационный метод введения туберкулина, названный впоследствии пробой Пирке.

В современных условиях в мире используется в основном проба Манту (внутрикожная инъекция туберкулина PPD). В России применяется проба с 2 ТЕ PPD-L для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей для ревакцинации BCG в 7 лет, далее уже используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [7, 8].

В мире нет согласия по пороговому значению положительного результата туберкулиновой пробы. Выбор лежит между диаметром папулы ≥ 5 мм, ≥ 10 мм или ≥ 15 мм – все зависит от индивидуального фактора риска развития туберкулеза. Чаще всего используют самый низкий порог ≥ 5 мм у лиц с самым высоким риском, а границу свыше ≥ 10 мм – у лиц с наименьшим риском [22, 53, 99].

В России пограничным значением положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L является папула 5 мм [6]. Таким образом, приоритет отдан чувствительности, но при этом страдает специфичность.

Специфичность туберкулиновых тестов (частота отрицательных реакций) у неинфицированных лиц. Белки, содержащиеся в туберкулине, присутствуют в вакцинном штамме *M. bovis* BCG [52] и в нетуберкулезных микобактериях [18, 34]. Введение туберкулина лицам с нетуберкулезными микобактериальными инфекциями или лицам, вакцинированным BCG, как правило, вызывает кожные инфильтраты вследствие перекрестной реакции. В России обязательными являются вакцинация БЦЖ новорожденных и ревакцинация детей в 7 лет (при отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л), поэтому специфичность пробы Манту в этих условиях составляет всего от 20 до 40% [4, 5].

2. Лабораторные тесты, использующие специфичные антигены *M. tuberculosis*, – ESAT-6 и CFP-10 по анализу продукции IFN- γ (IGR). В 1998 г. была завершена расшифровка генома МБТ [30]. Это позволило идентифицировать зону RD1, присутствующую во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*,

но отсутствующую во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Два антигена, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются именно в зоне RD1. В связи с их отсутствием в *M. bovis* BCG эти два белка представляли особый интерес при разработке специфического диагностического теста, дифференцирующего инфекцию и вакцинацию БЦЖ [19, 30, 52].

В последние 20 лет были разработаны и во многих странах разрешены к коммерческому применению два варианта теста для диагностики ЛТИ, основанные на использовании Т-клеток, их продукции интерферона- γ (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Один из них, QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia), другой тест – T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom и GENERIUM, Russia).

Считается, что МБТ изменяет профиль экспрессии своих генов на разных стадиях инфекции из-за взаимодействия с различными механизмами защиты организма-хозяина [37, 47, 82].

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ [23, 41], иммунный ответ на эти антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции [43, 64].

Оба теста IGRA оказались более специфичными, чем кожный туберкулиновый тест, особенно в группах, имевших вакцинацию BCG [24, 56, 70].

В ряде обзоров [25, 40, 74, 84, 97] сравнивались чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов IGRA с туберкулиновой кожной пробой (ТКП) при диагностике ЛТИ. Эти тесты показали высокую специфичность (свыше 90%). Чувствительность тестов изучена в многочисленных исследованиях и варьирует в зависимости от группы пациентов. При этом в случае использования вновь диагностированного активного ТБ в качестве «суррогата» ЛТИ чувствительность всех тестов была неоптимальной, но самой высокой у T-SPOT.TB.

Результаты применения в детской популяции являются более разнородными из-за того, что в одних выбранных популяциях предполагалось наличие активного туберкулеза, а подтверждение или исключение активного ТБ у детей является трудной задачей [31, 42], другие – находились в контакте с инфицированными лицами [25, 55]. Четыре метаанализа оценивали чувствительность и специфичность IGRA у детей, но данные о суммарной оценке в значительной степени различаются. В них, аналогично данным, представленным у взрослых, сообщалось о более высокой специфичности IGRA в сравнении с ТКП [29, 69, 71, 98].

Главным ограничением для оценки чувствительности или специфичности при выявлении ЛТИ было отсутствие золотого стандарта ЛТИ. Определенно сказать о наличии ЛТИ можно, если риск развития

активного ТБ сопоставлен с результатами конкретного теста. Это требует масштабных когортных исследований с длительным наблюдением за группами с исходными положительными результатами теста, не получавшими превентивного лечения. Кроме того, что это дорого и сложно, такие исследования этически невозможны в большинстве стран с высоким уровнем доходов, в которых стандарты здравоохранения предполагают лечение в таких случаях.

Многие исследователи считают, что ни тесты IGRA, ни туберкулиновые пробы не имеют серьезного прогностического значения в плане предсказания развития ТБ у лиц с положительными реакциями [39, 89].

Однако у тестов IGRA, по сравнению с ТКП, отмечается более высокая **прогностическая значимость** в оценке вероятности развития заболевания [17, 35, 38, 40, 64, 75].

Положительные тесты являются основанием для определения лиц, которым показана превентивная противотуберкулезная химиотерапия [20, 91].

Стратегия скрининга, с помощью которой участники отбираются на лечение, влияет на экономическую эффективность [44].

Тесты IGRA поддерживают концепцию, что растущие МБТ присутствуют при ЛТИ, и эти тесты могут обнаруживать IFN-гамма, высвобождаемый эффекторными лимфоцитами [90].

3. Кожный тест с препаратом АТР, содержащим гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10. Несмотря на достоинства лабораторных тестов IGRA, у них имеется целый ряд существенных ограничений. Они отличаются высокой стоимостью, для их проведения требуются оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. В развитых странах эти тесты используются для выявления ЛТИ в группах риска. Скрининга населения из-за вышеперечисленных проблем не проводится.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан препарат для внутрикожного теста АТР (диаскинтест, АО «Генериум», Россия). Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [3].

В результате исследований [11] получены следующие результаты.

Внутрикожная проба с АТР безопасна – не наблюдалось необычных общих реакций и неспецифических местных проявлений. Повторные пробы не вызывали сенсibilизации организма.

Проба с препаратом АТР обладает высокой специфичностью: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации BCG составила 100%; при нетуберкулезных заболеваниях легких у взрослых – 94,6%, у детей – 100%; при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых –

98,5%; у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулеза, – 100,0%.

Проба с АТР обладает высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченым ТБ органов дыхания составила 97,3%; у взрослых больных ТБ органов дыхания – 84,2%; у взрослых больных ТБ внелегочных локализаций – 89,7%.

Частота положительных реакций на пробу с АТР при ЛТИ у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, коррелировала со степенью риска развития заболевания, достигая максимума у лиц с «виражом» реакций на пробу Манту из семейного контакта с больным ТБ с бактериовыделением – 94,9%. У детей и подростков, контактировавших в учебном заведении с больными ТБ без бактериовыделения, частота положительных реакций была всего 2,2%.

Динамика реакций на пробу с АТР позволяет оценить развитие туберкулезной инфекции. В группе детей и подростков с первоначально отрицательной реакцией у 2,5% лиц из неразобренных контактов с бактериовыделителями произошла конверсия («вираж») реакций на пробу с АТР. Уменьшение интенсивности реакции, вплоть до отрицательной, отмечено у 52,0% больных детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии и у 44,4% взрослых с ТБ органов дыхания после 3 мес. лечения.

Среди детей из контакта с бактериовыделителями, имеющих «вираж» реакций на пробу Манту, частота положительных реакций на пробу с АТР достоверно ниже у лиц, получивших контролируемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0 и 94,5% соответственно.

Препарат диаскинтест был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [9].

В последних обзорах о реализации стратегии ликвидации ТБ ВОЗ (The End TB strategy [57]) определены приоритетные задачи: разработка биомаркеров для выявления и диагностики ТБ у детей, включая систематический скрининг (активный поиск случаев ТБ); выявление скрытой туберкулезной инфекции – для сокращения пула лиц с ЛТИ. Биомаркер должен иметь низкую стоимость – для диагностики ТБ на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика ТБ в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, считается, что детский ТБ оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за его низкой контагиозности. Интерес к диагностике ТБ у детей набирает обороты, в частности, к изучению новых биомаркеров, позволяющих выявлять туберкулезную инфекцию [83].

В России ситуация принципиально иная – раннее выявление ТБ и туберкулезной инфекции у детей всегда стояло в приоритете государства, что сказывается на ее эффективности. Так, высокая чувстви-

тельность пробы с АТР, доказанная при сплошном обследовании заболевших в 2012-2016 гг. ТБ у детей (98%), может объясняться оптимальной диагностической заболеваемости. Этому способствует то, что дети с первого года жизни подлежат ежегодной туберкулинодиагностике, момент первичного инфицирования фиксируется, и они подлежат обследованию у фтизиатра в этот период. Это может объясниться адекватной постановкой диагноза ТБ у детей, что является непростой задачей в условиях отсутствия клинических проявлений и бактериовыделения в большинстве случаев [92, 95].

Проба с АТР проста в выполнении, применяется в настоящее время в рамках первичной медицинской помощи, она дешевая (стоимость аналогична пробе Манту) и в настоящее время приказами Минздрава внедрена в практику в России в качестве скринингового метода вместо пробы Манту у детей после 7 лет (после ревакцинации БЦЖ) [7, 8].

Тест показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. *Выявляемость* ТБ среди лиц с положительными реакциями на АТР в 2013 г. в Москве составила 5%, столько же лиц (5%) выявлено с посттуберкулезными изменениями (ША группа). В то же время выявляемость ТБ среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше – 0,13% [14, 94].

О высоком прогностическом значении кожных тестов с АТР свидетельствует высокая эффективность превентивной химиотерапии у лиц с положительным значением тестов. Известно, что противотуберкулезные препараты, используемые для этой цели, в частности изониазид, действуют только на микобактерии, активно делящиеся, и не действуют на находящиеся в дормантном («спящем») состоянии [26, 46, 78]. То есть лица с положительной реакцией имеют высокий риск развития заболевания. Назначение им противотуберкулезной терапии значительно снизило заболеваемость в этих группах как у детей [14], так и взрослых: лиц, принимающих блокаторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [2, 15], больных ВИЧ-инфекцией [10]. У лиц с отрицательным значением тестов отмечена высокая отрицательная прогностическая значимость – они не заболевают ТБ при отсутствии химиопрофилактики.

За рубежом признано, что, по сравнению с кожной туберкулиновой пробой, тесты с антигенами ESAT-6 и CFP-10 могут предлагать дополнительные преимущества, в первую очередь улучшенную специфичность [83, 87]. Подчеркивается, что доступность новых тестов является критичным фактором для расширения их применения – это экономическая эффективность и осуществимость в условиях недостатка ресурсов [51].

В последние годы за рубежом сформировалось убеждение, что ни один из доступных в настоящее время тестов *не способен различить активный ТБ и ЛТИ* [27, 32, 43] и не удовлетворяет потребности

в высокопрогнозирующем инструменте, который может помочь выявить лиц с повышенным риском развития активного заболевания ТБ и, следовательно, получить наибольшую пользу от профилактической терапии ЛТИ [86, 87].

Заявлено, что срочно необходимы диагностические тесты, которые показывают развитие болезни в ближайшем будущем, т. е. наличие или отсутствие начального (зарождающегося) ТБ [32].

В мае 2015 г. Консультация экспертов была созвана ВОЗ. Эксперты объявили следующие две цели: i) разработать тест для оценки прогрессирования туберкулезной инфекции; ii) разработать руководство по типу исследований, которые необходимы, чтобы оценить эффективность теста, способного определить прогрессирование инфекции, для получения доказательств, подходящих для оценки ВОЗ [32].

Последние постулаты исследований о существовании спектра туберкулезной инфекции от спонтанного клиренса (элиминации) МБТ из организма до покоящейся (латентной) инфекции и болезни уже признаны. Положение пациентов в этом спектре будет определено их способностью контролировать репликацию МБТ [45, 85]. После заражения МБТ может быть критический период, где судьба инфекции определяется предрасполагающими факторами (включая ВИЧ, лечение блокаторами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), недоедание, диабет, алкоголизм и молодой возраст) [32, 85].

У небольшого процента лиц первичная инфекция может прогрессировать; но в тех ситуациях, в которых контроль первичной инфекции достаточный, часть людей может элиминировать инфекцию или обеспечить эффективный контроль при очень низком риске реактивации. В группе лиц, где контроль инфекции может быть нестабильным, с его снижением в ответ на различные отягощающие факторы, это может приводить к развитию ТБ.

В настоящее время широко распространен постулат, при котором до клинического проявления активного заболевания может быть бессимптомная фаза раннего заболевания, во время которой развивается патология. Это состояние идентифицируется как зарождающийся (incipient) ТБ [32]. Показано, что МБТ могут быть обнаружены в мокроте примерно за год до клинической презентации болезни [101].

Зарождающийся ТБ может включать периоды исцеления и регрессии болезни, о чем свидетельствуют рентгенологические фиброзные изменения, а у некоторых людей с зарождающимся ТБ, возможно, имеется период, когда отсутствует прогрессирование в активное заболевание в течение 12 мес. или дольше [32].

Исходя из этих допущений, диагностические тесты для идентификации ЛТИ должны быть концептуально классифицированы как тесты: 1) на выявление персистирующей инфекции (ТПИ) – состояния, когда инфекция контролируется хозяином; 2) на выявление зарождающегося туберкулеза

(ТЗТ) – когда инфекция вышла из-под контроля и началась усиленная репликация микобактерий [32].

Имеется ряд сценариев ответа организма на иммунологические тесты:

1) в ответ на инфицирование МБТ появляются положительные результаты тестов (истинно положительные);

2) положительный тест на персистирующую инфекцию (истинно положительный);

3) тест становится отрицательным, если инфекция элиминируется (спонтанно или после химиотерапии) (истинно отрицательный);

4) тест на зарождающийся туберкулез (ТЗТ), сделанный после отягощающего фактора (события), будет положительным, если прогрессирование заболевания ТБ началось (истинно положительный);

5) тест на зарождающийся туберкулез (ТЗТ) будет положительным независимо от того, что прогрессирование спонтанно может прекратиться (ложноположительный);

6) тест на зарождающийся туберкулез, сделанный до отягощающего события, будет отрицательным, хотя прогрессирование заболевания ТБ впоследствии происходит (ложноотрицательный);

7) в ответ на инфицирование МБТ появляются положительные результаты тестов, которые остаются положительными, несмотря на то что инфекция элиминирована, – это иммунная память.

Для каждого теста положительное прогностическое значение (PPV – positive prognostic value) – это отношение: [количество истинно положительных результатов] / [количество истинно положительных + количество ложноположительных].

Ожидается, что PPV будет ниже при высокой заболеваемости популяции, по сравнению с ее низким уровнем. Это действительно наблюдалось для тестов IGRA [73, 89]. IGRA, вероятно, принадлежат к ТПИ (персистирующей инфекции), а не к тестам для выявления зарождающегося туберкулеза (ТЗТ).

Тесты на персистирующую инфекцию действуют очень хорошо, как тесты на исключение: отрицательный приводит к уверенности в том, что человек вряд ли заболеет ТБ в ближайшем будущем, тогда как положительный результат может быть не очень информативным.

Тесты на зарождающийся туберкулез, вероятно, обнаружат микобактериальную репликацию или воспалительный ответ хозяина на развитие патологии. Специфичность и положительная прогностическая значимость ТЗТ будут высокими независимо от пораженности населения. Сроки имеют решающее значение для ТЗТ: чувствительность сильно меняется в зависимости от того, применялся он до или после отягощающего события. Чувствительность и специфичность (и, следовательно, PPV) ТЗТ тем выше, чем ближе выполнение теста было к моменту клинического проявления ТБ.

Недавно опубликована статья о возможно первом ТЗТ, когда-либо описанном [102]. В ней оценива-

лось, позволяет ли экспрессия генов, измеренная в цельной крови здоровых людей, идентифицировать предполагаемые признаки риска активного ТБ. Предполагаемый признак риска был получен из данных секвенирования РНК в цельной крови путем сравнения испытуемых, у которых развилась болезнь, с теми, кто оставался здоровым. Результаты показали, что тест предсказывал прогрессирование ТБ с чувствительностью 66% и специфичностью 80% в течение 12 мес., предшествующих диагнозу ТБ.

ТЗТ следует рассматривать следующим образом: отрицательный результат дает ограниченную информацию, но положительный – указывает на то, что ТБ, вероятно, будет развиваться. Уже показано, что, вероятно, этот тест не может работать одинаково хорошо при всех процессах (например, при локальном по сравнению с диссеминированным) или у всех групп пациентов (например, ВИЧ-положительных лиц по сравнению с ВИЧ-отрицательными; взрослых по сравнению с детьми). Возможно, это связано с тем, что биологические процессы в контексте биомаркеров хозяина (например, подпись РНК), которые предшествуют презентации болезни, могут различаться между этими группами по степени, в которой это обнаруживается в конкретном образце (например, крови).

Меняющаяся парадигма ЛТИ как состояния, приводящего к прогрессированию заболевания, предполагает, что необходимы два теста с различными целями: тесты на персистирующую инфекцию и тесты на зарождающийся туберкулез [32].

Тесты на персистирующую инфекцию (ТПИ), вероятно, будут использоваться в качестве контрольных у лиц с высоким риском развития тяжелого ТБ, независимо от того, когда они были инфицированы, например, лица с ВИЧ-инфекцией или начинающие лечение блокаторами фактора некроза опухоли- α . IGRA-тесты очень хороши как примеры ТПИ. Улучшенный ТПИ не должен реагировать, если инфекция была элиминирована. Например, такой тест станет отрицательным после эффективного лечения инфекции МТБ. Улучшенный тест был бы важен для клинического применения.

Напротив, тесты на зарождающийся туберкулез (ТЗТ) лучше всего использовать при недавнем заражении, например, у таких пациентов, как контакты с больными ТБ. ТЗТ необходимо повторять для повышения чувствительности. Поэтому они должны быть недорогими и легкими в выполнении и в идеале иметь полуколичественные значения, отражающие бактериальную нагрузку, что позволит принимать информированные решения о профилактических или полных курсах лечения. ТЗТ потенциально могут быть важными новыми инструментами в области общественного здравоохранения, позволяющими расширить стратегию отслеживания контактов и массового тестирования и лечения в условиях высокой вероятности переда-

чи инфекции, которые могут оказать существенное влияние на заболеваемость ТБ.

В последние годы появились статьи, которые представляют данные об испытаниях новых тестов, способных, по мнению авторов, провести дифференциацию между активным ТБ и ЛТИ. Это тесты, основанные на технике ELISPOT (аналогично коммерческому тесту T-SPOT.TB). В отличие от последнего, тест основан не на продукции IFN- γ , а на продукции IL-2. Продемонстрировано, что новые цитокины, такие как IL-9, IL-17F, MIP-3a и IL-1r, имеют более высокую экспрессию при ЛТИ, чем при активном ТБ, и в дополнение к IL-2, IL-17A, IL-5, IL-13 и IFN- γ показали многообещающую диагностику и дифференциацию для различных состояний туберкулезной инфекции, в частности между ЛТИ и активным ТБ [61]. Ранее не обнаружено никаких данных о профилировании экспрессии IL-17F, MIP-3a, IL-9 и IL-1r при ЛТИ, и вышеприведенные данные о том, что они имеют значительно более высокую экспрессию при ЛТИ, чем при активном ТБ и контролях, являются новыми. Поскольку эти цитокины продуцируются клетками врожденного и адаптивного иммунитета [21, 58, 68, 80], эти данные подчеркивают участие как врожденного, так и адаптивного иммунитета в патогенезе ЛТИ, а также что нарушения в этих путях цитокинов являются признаком активного ТБ.

Несмотря на низкое ограничение размера выборки, это исследование позволило выявить предполагаемые биомаркеры туберкулезной инфекции, которые требуют дальнейшего изучения. Это наблюдение подтверждает мнение о том, что поддержание латентности является активным, непрерывным процессом из-за воспалительных процессов, происходящих в месте заражения, в котором собираются активированные иммунные клетки [33]. Однако недавнее исследование показало более высокий уровень иммунных ответов при активном ТБ, чем при ЛТИ [60].

Результаты исследований IL-2, IL-13 и IFN- γ показали, что эти ответы выше при ЛТИ [49, 62, 100].

В статье Della Bella et al. определены чувствительность и специфичность разных антигенов для дифференциации активного ТБ от ЛТИ по продукции IL-2 (а не IFN- γ). Предпочтительным оказался ELISPOT с антигенами CFP-10, ESAT-6, Ala-DH. Положительный результат теста по продукции IL-2 на антиген AlaDH, по данным авторов, отличает активный ТБ от латентной инфекции (96% – чувствительность и 100% – специфичность). Авторы считают, что тесты Quantiferon и T-SPOT TB, продуцирующие IFN- γ в ответ на антигены ESAT-6 и CFP-10, не способны отличить ЛТИ от активного ТБ. Напротив, продукция IL-2, индуцированная Ala-DH, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность для активного заболевания ТБ. Это исследование, по мнению авторов, демонстрирует, что тест на ТБ, названный LIOspot[®], является

очень полезным диагностическим инструментом для разграничения между ЛТИ и активным ТБ у взрослых пациентов [36].

Хотя IFN- γ в тестах IGRA достаточно хорошо отличает активный ТБ или ЛТИ от здорового контроля, он не может различить состояние ЛТИ от заболевания ТБ. В статье Michelsen S. et al. [77] приведены данные о наблюдении за 65 жителями Гренландии – у них измеряли иммунный ответ на 15 антигенов в течение одного года. Оказалось, что конверсия теста QFT, т. е. продукция IFN- γ на антиген ESAT-6 была связана с повышенным риском ТБ, в то время как конверсия на CFP-10 – не была. Однако в анамнезе значительное увеличение ответа CFP-10 было связано с 10-кратным увеличением риска развития ТБ.

Lin P. et al. также наблюдали значительно более высокую продукцию IFN- γ в ответ на антиген CFP-10 через шесть недель после заражения МБТ у приматов, у которых развился ТБ, по сравнению с теми, у кого этого не произошло [65]. Авторы считают, что роль увеличения CFP-10 может быть целью для изучения в других исследованиях, и, если вышеупомянутые результаты подтвердятся, увеличение ответа CFP-10 может стать потенциальным маркером того, когда и кому следует начинать профилактическое лечение ТБ. В этом нет принципиальной новизны, так как CFP-10 используется и в тестах IGRA, и в кожных тестах с АТР.

Оценка антигенов, используемых в тестах IGRA (ESAT-6, CFP-10), наряду с новыми антигенами, внесла вклад в качестве дополнительного контроля анализа, что позволило оценить внутреннюю достоверность [76]. IFN- γ является надежным цитокином, необходимым для адаптивного иммунного ответа на ТБ [28, 79]. Он используется в качестве показателя в стандартизированных анализах высвобождения гамма-интерферона (IGRA) [24, 87] и в большинстве существующих исследований разных антигенов МБТ. В качестве дополнения исследовательский мультиплексный анализ, включающий многочисленные цитокины, мог бы расширить оценку [28].

Однако до настоящего времени не показано, что какой-то цитокин или паттерн цитокинов имеет превосходства, поэтому IFN- γ является подходящим показателем в реальных условиях с небольшим количеством лабораторных ресурсов [59, 66, 72, 88].

Заключение

Трудности, возникающие при создании теста для выявления ЛТИ с высоким риском развития болезни:

1. Состояние ЛТИ – очень динамический процесс, который по не всегда известным нам причинам может прогрессировать и регрессировать и даже в случае уже начавшейся болезни может прекратиться.
2. После выполнения теста может наступить неблагоприятное событие, которое приведет к слову

иммунных процессов, когда хозяин уже не контролирует репликацию МБТ, что предполагает: любой тест нужно делать в динамике, но невозможно делать тест каждый месяц, наибольшая информативность теста – в момент конверсии результата, далее его трудно дифференцировать от иммунологической памяти.

3. После появления конверсии теста состояние иммунитета помогает хозяину справиться с инфекцией, произойдет ее элиминация, а тест таким образом становится ложноположительным.

4. Поиск лучшего цитокина или антигена (или их набора) для лабораторных тестов не решит проблемы скрининга туберкулезной инфекции. На сегодня лучший тест – кожный, в формировании иммунного ответа на антигены МБТ задействован каскад цитокинов.

5. Проба Манту из-за низкой специфичности в условиях массовой вакцинации БЦЖ должна использоваться у детей с первого года до 7 лет для оценки динамики поствакцинного иммунитета и отбора на ревакцинацию в 7 лет, далее для скрининга туберкулезной инфекции используется специфичная проба с АТР.

6. При наличии иммуносупрессии кожные пробы могут быть недостаточно информативны, поэтому у этой группы пациентов целесообразно использовать альтернативные лабораторные IGRA-тесты (T-SPOT.TB).

Проблемы в проведении клинических исследований по доказательности эффективности теста для предсказания развития болезни

1. Этические соображения: лица с положительным результатом теста при клиническом исследовании не должны получать превентивную терапию, чтобы оценить его прогностическую способность развития ТБ.

2. Заболеваемость ТБ в популяции должна быть низкой, чтобы по возможности исключить случаи нового заражения и с высокой вероятностью развитие заболевания отнести за счет реактивации ЛТИ.

3. Обследуемые лица должны быть постоянными жителями, а не мигрантами, чтобы в течение хотя бы двух последующих лет после выполнения теста они были доступны для обследования.

4. Нужно доказать, что тест проведен именно в момент ЛТИ, а не уже начавшейся болезни.

Московский опыт использования пробы с АТР показал, что иммунодиагностика – это не только тесты, но и система обследования

Иммунологические пробы у детей проводились в 2 этапа – после появления положительной реакции на пробу Манту проводилась проба с АТР, которая показывает, произошло ли дальнейшее развитие инфекции, т. е. появилась достаточная репликация МБТ, которая может привести к развитию заболевания [11-14, 92, 94].

Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы с препаратом АТР продемонстрировал вы-

сокую эффективность – выявляемость ТБ у лиц с положительной реакцией в десятки раз выше, чем у лиц только с положительной пробой Манту [14, 92, 94].

После появления положительной реакции на пробу с АТР проводилась компьютерная томография (КТ), которая позволяла отличить предболезнь от болезни [12, 14, 92].

Среди детей с положительной пробой на АТР при КТ выявлялось столько же пациентов с кальцинатами, сколько и больных с активными формами ТБ. Это демонстрирует возможности существующих на сегодня методов лучевой диагностики – даже при применении КТ невозможно выявить все локальные изменения, пока на этом месте не появятся кальцинаты. Это также и показатель способности детей к самоизлечению, т. е. к обратному развитию заболевания. Доля локальных изменений составила не более 10% от лиц с положительными реакциями, остальные расценивались как лица с ЛТИ с высоким риском развития болезни [12, 14].

Доказано, что иммунологическая память на специфические белки, присутствующие в АТР, значительно короче, чем на туберкулин, и позволяет оценить затихание инфекционного процесса – у детей и взрослых отмечается выраженная регрессия пробы на АТР после лечения ТБ. Исследования, проведенные у детей, показали, что проба Манту при этом сохраняется положительной на долгие годы [11, 13].

Проведение детям с ЛТИ (с положительными пробами на АТР) превентивной химиотерапии привело к снижению заболеваемости как в группах риска, так и в целом в популяции. Заболеваемость в городе низкая, т. е. вероятность суперинфекции очень мала, ее влияние на показатели заболеваемости в этих группах незначительно [1, 12, 14].

Доказана эффективность превентивной терапии, проводимой на основе положительного теста с АТР, и у взрослых – значительно снизилась заболеваемость в группах риска (у больных ВИЧ-инфекцией, у пациентов, принимающих блокаторы ФНО и др.) [2, 10, 15]. В исследованиях установлена чувствительность кожной пробы с АТР и тестов IGRA выше 95%, специфичность – практически 100% [11, 14, 92-94, 96]. Кроме того, у детей наличие положительной пробы с АТР прямо коррелировало с высоким риском развития заболевания – наибольшая доля положительных реакций наблюдалась у семейных контактов с больными ТБ – бактериовыделителями (94%) [11].

Проба с АТР – дешевый и простой тест, он не является бременем для здравоохранения, не требует высококвалифицированных кадров для проведения и оснащенных лабораторий, а также внутривенных манипуляций.

Сегодня мы можем констатировать, что проба с АТР отвечает тем задачам, которые поставлены перед тестом на развивающийся туберкулез: тест высокоспецифичен, высокочувствителен, остается

отрицательным до развития инфекции (усиленной репликации МБТ) и становится им после излечения болезни, тест может являться маркером состояния, при котором показана превентивная химиотерапия, доказательством чему является снижение заболеваемости как в группах риска, так и в целом населения

после широкого использования пробы. В то же время для лиц с наличием противопоказаний к проведению кожной пробы, при наличии выраженного иммунодефицитного состояния (ВИЧ-инфекция) в качестве альтернативы для проведения скрининговых обследований на ТБ выступают лабораторные IGRA-тесты.

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., Белиловский Е. М., Пучков К. Г., Сенчихина О. Ю., Шамуратова Л. Ф. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 16-23.
2. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
4. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Выявление туберкулеза у подростков в Москве // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 40-45.
5. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулиндиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
7. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» / М-во здравоохранения России. – М., 2014. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
10. Синицын М. В. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2019. – 47 с.
11. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
12. 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 // Рос. педиатрический журнал. – 2017. – № 20 (4). – С. 207-213.
13. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
14. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
15. Фролова К. С., Борисов С. Е., Слуцкая О. М. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа // Туб. и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 31-41.

REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Belilovsky E.M., Puchkov K.G., Senchikhina O.Yu., Shamuratova L.F. Tuberculosis incidence in children of the tender age in the city of Moscow and factors influencing on it. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 16-23. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
3. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CFP. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
4. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Detection of tuberculosis in adolescents in Moscow. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 40-45. (In Russ.)
5. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Is it latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
6. Edict no. 109 by RF Ministry of Health as of March 21, 2003. On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
7. Edict no. 124n as of March 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.)
8. Edict no. 951 by RF Ministry of Health as of December 29, 2014. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. M-vo Zdravookhraneniya Rossii Publ., Moscow, 2014. Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (In Russ.)
9. Edict no. 855 as of October 29, 2009 by Russian Ministry of Health and Social Development. On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of March 21, 2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
10. Sinityn M.V. *Sovershenstvovanie protivotuberkuleznoy pomoschi bolnym VICH-infektsiei v usloviyakh megapolisa. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in those HIV infected under current epidemiological situation. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2019, 47 p.
11. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodержaschim rekombinantniy belok CFP10-ESAT6 v diagnostike, vyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of CFP10-ESAT6 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
12. 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. *Russ. Pediatric Journal*, 2017, no. 20 (4), pp. 207-213. (In Russ.)
13. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
14. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
15. Frolova K.S., Borisov S.E., Slutskaia O.M. Tuberculosis in those with inflammatory disease and receiving anti-TNF-alpha-agents. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 2, pp. 31-41. (In Russ.)

16. Aagaard C., Hoang T., Dietrich J., Cardona P-J, Izzo A., Dolganov G. et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure // *Nat. Med. Nature Publishing Group*. – 2011. – Vol. 17. – P. 189-194. <https://doi.org/10.1038/nm.2285>.
17. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J., Sitch A., Jackson C., Lipman M. et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study // *Lancet. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 10. – P. 1077-1087. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30355-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30355-4).
18. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // *J. Biol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
19. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Developmen. Immunol.* – 2010. – Vol. 2011. – P. 1-17.
20. Aichelburg J., Tittes F., Breitenacker et al. Prognostic value of indeterminate IFN- γ release assay results in HIV-1 infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 8. – P. 2767-2769.
21. Akahoshi T., Sasahara T., Namai R. et al. Production of macrophage inflammatory protein 3a (MIP-3a) (CCL20) and MIP-3a (CCL19) by human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogens in response to microbial pathogens // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – P. 524-526.
22. Al-Orainey I. Diagnosis of latent tuberculosis: can we do better? // *Ann. Thorac. Med.* – 2009. – Vol. 4. – P. 5-9.
23. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
24. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
25. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. – 2016. – Vol. 20, № 38. – P. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
26. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 80-86.
27. Chegou N., Black G., Kidd M. et al. Host markers in QuantiFERON supernatants differentiate active TB from latent TB infection: preliminary report // *BMC Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 16. – P. 9-21.
28. Chegou N., Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: Biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1472-1486. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151413>.
29. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 557-564.
30. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
31. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.
32. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
33. Cooper A., Mayer-Barber K, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 252-260.
34. Daniel T., Anderson P. The isolation by immunoabsorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1978. – Vol. 117. – P. 533-539.
35. Del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN γ response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. e8257.
36. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K. et al. Novel M tuberculosis specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – e0197825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197825>.
16. Aagaard C., Hoang T., Dietrich J., Cardona P-J, Izzo A., Dolganov G. et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure. *Nat. Med. Nature Publishing Group*, 2011, vol. 17, pp. 189-194. <https://doi.org/10.1038/nm.2285>.
17. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J., Sitch A., Jackson C., Lipman M. et al. Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 10, pp. 1077-1087. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30355-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30355-4).
18. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
19. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Developmen. Immunol.*, 2010, vol. 2011, pp. 1-17.
20. Aichelburg J., Tittes F., Breitenacker et al. Prognostic value of indeterminate IFN- γ release assay results in HIV-1 infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 8, pp. 2767-2769.
21. Akahoshi T., Sasahara T., Namai R. et al. Production of macrophage inflammatory protein 3a (MIP-3a) (CCL20) and MIP-3a (CCL19) by human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogens in response to microbial pathogens. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 524-526.
22. Al-Orainey I. Diagnosis of latent tuberculosis: can we do better? *Ann. Thorac. Med.*, 2009, vol. 4, pp. 5-9.
23. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 7, pp. 3359-3372.
24. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1099-1104.
25. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
26. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
27. Chegou N., Black G., Kidd M. et al. Host markers in QuantiFERON supernatants differentiate active TB from latent TB infection: preliminary report. *BMC Pulm. Med.*, 2009, vol. 16, pp. 9-21.
28. Chegou N., Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: Biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, pp. 1472-1486. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151413>.
29. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2012, vol. 14, pp. 557-564.
30. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
31. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 616-620.
32. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
33. Cooper A., Mayer-Barber K, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, pp. 252-260.
34. Daniel T., Anderson P. The isolation by immunoabsorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, vol. 117, pp. 533-539.
35. Del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN γ response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. e8257.
36. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K. et al. Novel M tuberculosis specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 6, pp. e0197825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197825>.

37. Demissie A., Leyten E., Abebe M., Wassie L., Aseffa A., Abate G. et al. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 179-186. doi.org/10.1128/CVI.13.2.179-186.2006.
38. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 88-99.
39. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 88-95.
40. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 4. – P. 952-968.
41. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
42. Dogra S., Narang P., Mendiratta D. et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 54, № 3. – P. 267-276.
43. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 181-187.
44. Erkens G., Slump E., Verhagen M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 1492-1501.
45. Esmail H., Barry C., Young, D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2014. – B. 369, 20130437.
46. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 231-279.
47. Geluk A., van Meijgaarden K., Joosten S., Commandeur S., Ottenhoff T. Innovative strategies to identify *M. tuberculosis* antigens and epitopes using genome-wide analyses // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1-8.
48. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2127-2135. doi: org/10.1056/NEJMra1405427 PMID: 26017823.
49. Gourguillon N., de Lauzanne A., Cottart C.-H. et al. TNF- α /IL-2 ratio discriminates latent from active tuberculosis in immunocompetent children: a pilot study // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 72. – P. 370-374.
50. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection / World Health Organization. – Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1).
51. Hanson C., Sotgiu G., Loddenkemper R. Ensuring that the diagnosis of tuberculosis accelerates progress towards the Millennium Development Goals // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1-4.
52. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
53. Hauck F., Neese B., Panchal A., El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 79. – P. 879-886.
54. Hawn T., Day T., Scriba T., Hatheril I M., Hanekom W., Evans T. et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2014. – Vol. 78. – P. 650-671. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00021-14>.
55. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 273-278.
56. Hinks T., Dosanjh D., Innes J. et al. Frequencies of region of difference 1 antigen-specific but not purified protein derivative-specific gamma interferon-secreting T cells correlate with the presence of tuberculosis disease but do not distinguish recent from remote latent infections // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77, № 12. – P. 5486-5495.
57. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. – Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2017).
37. Demissie A., Leyten E., Abebe M., Wassie L., Aseffa A., Abate G. et al. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, vol. 13, no. 2, pp. 179-186. doi.org/10.1128/CVI.13.2.179-186.2006.
38. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 88-99.
39. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, pp. 88-95.
40. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968.
41. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 6332-6339.
42. Dogra S., Narang P., Mendiratta D. et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J. Infect.*, 2007, vol. 54, no. 3, pp. 267-276.
43. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 181-187.
44. Erkens G., Slump E., Verhagen M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. *Eur. Resp. J.*, 2016, vol. 47, no. 5, pp. 1492-1501.
45. Esmail H., Barry C., Young, D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Phil. Trans. R. Soc.*, 2014, B. 369, 20130437.
46. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 231-279.
47. Geluk A., van Meijgaarden K., Joosten S., Commandeur S., Ottenhoff T. Innovative strategies to identify *M. tuberculosis* antigens and epitopes using genome-wide analyses. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, pp. 1-8.
48. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 2127-2135. doi: org/10.1056/NEJMra1405427 PMID: 26017823,
49. Gourguillon N., de Lauzanne A., Cottart C.-H. et al. TNF- α /IL-2 ratio discriminates latent from active tuberculosis in immunocompetent children: a pilot study. *Pediatr. Res.*, 2012, vol. 72, pp. 370-374.
50. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1).
51. Hanson C., Sotgiu G., Loddenkemper R. Ensuring that the diagnosis of tuberculosis accelerates progress towards the Millennium Development Goals. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 1-4.
52. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, pp. 16-22.
53. Hauck F., Neese B., Panchal A., El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am. Fam. Physician.*, 2009, vol. 79, pp. 879-886.
54. Hawn T., Day T., Scriba T., Hatheril I M., Hanekom W., Evans T. et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2014, vol. 78, pp. 650-671. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00021-14>.
55. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 40, pp. 273-278.
56. Hinks T., Dosanjh D., Innes J. et al. Frequencies of region of difference 1 antigen-specific but not purified protein derivative-specific gamma interferon-secreting T cells correlate with the presence of tuberculosis disease but do not distinguish recent from remote latent infections. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 12, pp. 5486-5495.
57. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization, Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1, accessed 18 July 2017).

58. Ishigame H., Kakuta S., Nagai T. et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoc epithelial bacterial infection and allergic responses // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 108-119.
59. Jasenosky L., Scriba T., Hanekom W., Goldfeld A. T-cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
60. Jeong Y., Hur Y.-G., Lee H. et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 504-510.
61. Kamakia R., Kiazky S., Waruk J., Meyers A., Ochanda J., Ball T., Oyugi J. Potential biomarkers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 278-285. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0176>.
62. Kim S., Park M., Kim Y. et al. The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7 // *Scand. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 76. – P. 580-586.
63. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
64. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10508. <doi:10.1371/journal.pone.0010508>.
65. Lin P., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77. – P. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>.
66. Lindestam A. C., Gerasimova A., Mele F., Henderson R., Swann J., Greenbaum J. et al. Memory T-cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic lands and largely contained in a CXCR3+CCR6+Th1subset // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003130>.
67. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9728. – P. 1814-1829. [doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](doi:10.1016/S0140-6736(10)60483-7).
68. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 b secretion // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2011. – Vol. 22. – P. 189-195.
69. Machingaidze S., Wiysonge C., Gonzalez-Angulo Y., Hatherill M., Moyo S., Hanekom W., Mahomed H. The utility of an Interferon Gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 14. – P. 694-700.
70. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
71. Mandalakas A., Detjen A., Hesselting A., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Dis.* – 2011. – Vol. 14. – P. 1018-1032.
72. Marin N., Paris S., Rojas M., Garcia L. Functional profile of CD4+ and CD8+ T cells in latently infected individuals and patients with active TB // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93. – P. 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.12.002>.
73. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 1043-1046.
74. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
75. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204 (Suppl. 4). – P. 1120-1129.
76. Michelsen S., Soborg B., Agger E., Diaz L., Hoff S., Koch A. et al. Host immunity to *Mycobacterium tuberculosis* and risk of tuberculosis: a longitudinal study among Greenlanders // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34. – P. 5975-5983. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.047>.
77. Michelsen S., Soborg B., Diaz L., Hoff S., Agger E., Koch A. et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection: A longitudinal study among Greenlanders // *PLoS ONE* – 2017. – Vol. 12, № 6. – e0177906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177906>.
58. Ishigame H., Kakuta S., Nagai T. et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoc epithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009, vol. 30, pp. 108-119.
59. Jasenosky L., Scriba T., Hanekom W., Goldfeld A. T-cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
60. Jeong Y., Hur Y.-G., Lee H. et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, pp. 504-510.
61. Kamakia R., Kiazky S., Waruk J., Meyers A., Ochanda J., Ball T., Oyugi J. Potential biomarkers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 278-285. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0176>.
62. Kim S., Park M., Kim Y. et al. The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7. *Scand. J. Immunol.*, 2012, vol. 76, pp. 580-586.
63. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. Geneva, 2018.
64. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- γ Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10508. <doi:10.1371/journal.pone.0010508>.
65. Lin P., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, pp. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>.
66. Lindestam A.C., Gerasimova A., Mele F., Henderson R., Swann J., Greenbaum J. et al. Memory T-cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic lands and largely contained in a CXCR3+CCR6+Th1subset. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003130>.
67. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9728, pp. 1814-1829. [doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](doi:10.1016/S0140-6736(10)60483-7).
68. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 b secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2011, vol. 22, pp. 189-195.
69. Machingaidze S., Wiysonge C., Gonzalez-Angulo Y., Hatherill M., Moyo S., Hanekom W., Mahomed H. The utility of an Interferon Gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011, vol. 14, pp. 694-700.
70. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
71. Mandalakas A., Detjen A., Hesselting A., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Dis.*, 2011, vol. 14, pp. 1018-1032.
72. Marin N., Paris S., Rojas M., Garcia L. Functional profile of CD4+ and CD8+ T cells in latently infected individuals and patients with active TB. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, pp. 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.12.002>.
73. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 1043-1046.
74. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
75. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, suppl. 4, pp. 1120-1129.
76. Michelsen S., Soborg B., Agger E., Diaz L., Hoff S., Koch A. et al. Host immunity to *Mycobacterium tuberculosis* and risk of tuberculosis: a longitudinal study among Greenlanders. *Vaccine*, 2016, vol. 34, pp. 5975-5983. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.047>.
77. Michelsen S., Soborg B., Diaz L., Hoff S., Agger E., Koch A. et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection: A longitudinal study among Greenlanders. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. e0177906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177906>.

78. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest*. – 1979. – Vol. 76, № 6. – P. 771-781.
79. Modlin R., Bloom B. TB or not TB: that is no longer the question // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007402>.
80. Noelle R., Nowak E. Cellular sources and immune functions of interleukin-9 // *Nature Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1-12.
81. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 289-299. doi:10.1038/nrmicro3230.
82. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do we need to go? // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002607. doi:10.1371/journal.ppat.1002607.
83. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
84. Pai M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // *Lancet. Infectious Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 12. – P. 761-776.
85. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2016. – Vol. 2. – doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
86. Pai M., Denkinger C., Kik S., Rangaka M., Zwerling A., Oxlade O. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27. – P. 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>.
87. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 704-706.
88. Penn-Nicholson A., Nemes E., Hanekom W., Hatherill M., Scriba T. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells are the principal source of IFN- γ in QuantiFERON assays in healthy persons // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 6-7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.03.002>.
89. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 45-55.
90. Rothel J., Andersen P. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2005 – Vol. 3. – P. 981-993.
91. Santin M., Munoz L., Rigau D., Santin M. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLOS One*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e32482.
92. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. 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*. – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0208705.
93. Slogotskaya L., Litvinov V., Kochetkov Ya., Ovsyankina E., Kudlay D., Seltsovsky P., Nikolenko N., Ivanova D., New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 56. – P. 416.
94. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № S59. – PA4524.
95. 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.
96. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of Quantiferon-TB GOLD IN-TUBE and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatric. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.
97. Steingart K., Dendukuri N., Henry M. et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: meta-analysis // *Clin. Vac. Immunol.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 260-276.
98. Sun L., Xiao J., Miao Q., Feng W., Wu X., Yin Q., Jiao W., Shen C., Liu F., Shen D., Shen A. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 165-173.
78. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771-781.
79. Modlin R., Bloom B. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, pp. 1-15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007402>.
80. Noelle R., Nowak E. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nature Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, pp. 1-12.
81. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, vol. 12, pp. 289-299. doi:10.1038/nrmicro3230.
82. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, pp. e1002607. doi:10.1371/journal.ppat.1002607.
83. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
84. Pai M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet. Infectious Dis.*, 2004, vol. 4, no. 12, pp. 761-776.
85. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, vol. 2, doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
86. Pai M., Denkinger C., Kik S., Rangaka M., Zwerling A., Oxlade O. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, pp. 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>.
87. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, pp. 704-706.
88. Penn-Nicholson A., Nemes E., Hanekom W., Hatherill M., Scriba T. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells are the principal source of IFN- γ in QuantiFERON assays in healthy persons. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, no. 3, pp. 6-7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.03.002>.
89. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, pp. 45-55.
90. Rothel J., Andersen P. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2005, vol. 3, pp. 981-993.
91. Santin M., Munoz L., Rigau D., Santin M. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. e32482.
92. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Ivanova D., Sevostyanova T. 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*, 2018, vol. 13, no. 12, pp. e0208705.
93. Slogotskaya L., Litvinov V., Kochetkov Ya., Ovsyankina E., Kudlay D., Seltsovsky P., Nikolenko N., Ivanova D., New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. 56, pp. 416.
94. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59. pp. PA4524.
95. 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.
96. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of Quantiferon-TB GOLD IN-TUBE and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.
97. Steingart K., Dendukuri N., Henry M. et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: meta-analysis. *Clin. Vac. Immunol.*, 2009, vol. 16, no. 2, pp. 260-276.
98. Sun L., Xiao J., Miao Q., Feng W., Wu X., Yin Q., Jiao W., Shen C., Liu F., Shen D., Shen A. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2011, vol. 14, pp. 165-173.

99. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control / National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Centre for Clinical Practice at the National Institute for Health and Clinical Excellence. - London: NICE; 2011.
100. Wang S., Diao N., Lu C. et al. Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population // PLOS ONE. - 2012. - Vol. 7. - P. e51338.
101. Wood R., Middelkoop K., Myer L. et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 175. - P. 87-93.
102. Zak D., Penn-Nicholson A., Scriba T. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // Lancet. - 2016. - Vol. 387. - P. 2312-2322. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1).
99. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control / National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Centre for Clinical Practice at the National Institute for Health and Clinical Excellence. *London*, NICE; 2011.
100. Wang S., Diao N., Lu C. et al. Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population. *PLOS ONE*, 2012, vol. 7, pp. e51338.
101. Wood R., Middelkoop K., Myer L. et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 87-93.
102. Zak D., Penn-Nicholson A., Scriba T. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2312-2322. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
107076, Москва, ул. Стрёмьнка, д. 10.

Слогоцкая Людмила Владимировна

доктор медицинских наук,
заведующая научно-клиническим отделом.
E-mail: lyu186@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Синицын Михаил Валерьевич

кандидат медицинских наук,
исполняющий обязанности директора.
E-mail: SinitsynMV@zdrav.mos.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Поступила 15.07.2019

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow,
10, Stromynka St., Moscow, 107076

Ludmila V. Slogotskaya

Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department.
Email: lyu186@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

Mikhail V. Sinitsyn

Candidate of Medical Sciences,
Acting Director.
Email: SinitsynMV@zdrav.mos.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency,
24, Kashirskoye Highway,
Moscow, 115478
Email: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Submitted as of 15.07.2019



«Эдвансд Трейдинг» - одна из ведущих дистрибьюторских компаний на российском фармацевтическом рынке. Компания постоянно участвует в открытых тендерах, проводимых федеральными и региональными министерствами здравоохранения, уполномоченными ведомствами и даже отдельными ЛПУ. Накопленный более чем за семнадцать лет работы опыт позволяет применять собственную разработанную компьютеризированную технологию комплектации заказа, его хранения, промежуточного складирования и транспортировки груза конечному потребителю с осуществлением полного контроля требуемых условий. Вся деятельность компании по хранению и дистрибуции лекарственных препаратов проводится в строгом соответствии с правилами GMP.

123182, Россия, Москва, ул. Щукинская, д. 2, 3 этаж
Тел: +7 (495) 915-84-26; +7 (499) 193-71-11
Факс: +7 (495) 942-52-81; E-mail: info@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Фармасьютикалс» активно развивающееся промышленное подразделение группы. Новый завод, построенный по современному проекту, с учетом последних международных рекомендаций и требований в области фармацевтического производства, оснащенный новейшим технологическим оборудованием и передовыми технологиями, получил не только лицензию на производство, хранение и реализацию лекарственных средств, но и сертификат GMP. Кроме противотуберкулезных препаратов в настоящее время идет внедрение в производство противоопухолевых препаратов, антиретровирусных лекарственных средств и других. Компания также планомерно осуществляет полный цикл производства по выпускаемой ею номенклатуре лекарств.

308519, Россия, Белгородская обл.,
Белгородский р-н, пос. Северный, ул. Березовая, 1/21
Тел: +7 (4722) 20-23-19; Факс: +7 (495) 942-52-81
E-mail: factory@atcl.ru; www.atcl.ru

«Эдвансд Пермь» входит в группу компаний «Эдвансд» с января 2019 г. как производственное подразделение по выпуску парентеральных инъекционных лекарственных препаратов. Предприятие осуществляет выпуск изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы в стеклянных флаконах. В настоящее время фактически завершена целевая модернизация завода, его производственных помещений и технологического оборудования для значительного расширения номенклатуры выпускаемых растворов. В текущем 2020 году планируется освоение выпуска современных противомикробных и противовоспалительных препаратов.

Россия, 617700, Пермский край, Куединский район, пос. Куеда,
ул. Комсомольская, д.58; Тел.: +7 (34262) 3-12-26
E-mail: perm@atcl.ru; www.atcl.ru



www.atcl.ru



МАТЕРИАЛЫ

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием
«Россия на пути ликвидации туберкулеза: реалии и перспективы»,
посвященной памяти академика РАМН М. И. Перельмана.
13-15 ноября 2019 г., Москва

MATERIALS

of all-russian scientific practical conference with international participation on topical issues
Russia on the Way to Eliminate Tuberculosis: Realities and Perspectives, dedicated to the memory
of Mikhail I. Perelman, Academician of RAMS, November 13-14, 2019, Moscow



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-11-60-61

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Афанасьев Е. И., Русских О. Е.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ», г. Ижевск, РФ

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION IN THE UDMURT REPUBLIC

Afanasiev E. I., Russkikh O. E.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Цель исследования: изучить динамику основных эпидемиологических показателей по туберкулезу внелегочных локализаций за 11 лет (с 2008 по 2018 г.) в Удмуртской Республике (УР) и Российской Федерации (РФ).

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) является «неудобной» проблемой для организаторов здравоохранения: определения его в разных странах не совпадают, скрининга не существует, диагностика сложна, бактериологическая верификация не превышает 46%, для дифференциальной диагностики часто требуется дорогостоящее оборудование, для лечения – сложные восстановительно-реконструктивные операции. При этом доля пациентов с изолированными внелегочными локализациями среди больных туберкулезом невысока, при сочетанном туберкулезном поражении действующая система диспансерного учета предусматривает регистрацию случая по одной (ведущей) локализации, каковой, как правило, является туберкулез органов дыхания. В настоящее время на заболеваемость ВЛТ негативно влияет распространение ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный статистический анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу внелегочных локализаций, используя официальные

годовые отчеты БУЗ УР «РКТБ МЗ УР» и статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ. Глубина исследования составила 11 лет (с 2008 по 2018 г.).

Результаты. С 2008 по 2018 г. в УР динамика показателей заболеваемости ВЛТ имеет нисходящую направленность (с 2,0 до 0,5 на 100 тыс. населения), в РФ данный показатель за исследуемый период снизился с 2,7 до 1,3. Показатель смертности от ВЛТ как отдельный показатель не фиксируется, а показатель смертности от туберкулеза в УР снизился с 16,1 до 5,4 на 100 тыс. населения, в РФ – с 17,9 до 5,9, данный показатель в настоящее время практически не включает умерших от туберкулеза ВИЧ-положительных лиц. Среди всех впервые выявленных по УР за 11 лет лиц с ВЛТ были следующие локализации: мочеполовая система – 33%, кости и суставы – 27%, периферические лимфоузлы – 24%, ЦНС – 8%, брюшина и мезентериальные лимфоузлы – 6%, иное – 2%. В 57% случаев время, потребовавшееся для постановки окончательного диагноза ВЛТ, составило от 2 до 5 лет, практически каждый второй пациент с диагнозом ВЛТ имел ВИЧ-положительный статус. Больше половины впервые выявленных больных ВЛТ были бактериовыделителями.

Заключение. Устойчивая тенденция снижения показателя заболеваемости ВЛТ, скорее всего, является следствием улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в УР. Наиболее часто диагностируется поражение мочеполовой и опорно-двигательной систем. В УР ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на эпидемический процесс по туберкулезу внелегочных локализаций. В УР диагностика ВЛТ у

57% пациентов заняла от 2 до 5 лет, при этом половина пациентов являлись бактериовыделителями, что требует совершенствования работы в учреждениях первичной медико-санитарной помощи населению.

*Афанасьев Ефим Иванович
(Efim A. Afanasiev)
E-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-11-61-61

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КЛАПАННОЙ БРОНХОБЛОКАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Егоров Е. А., Залетаева Г. Е., Кильдюшева Е. И.

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

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF VALVE BRONCHIAL BLOCK FOR TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH EXTENSIVE DRUG RESISTANCE

Egorov E. A., Zaletaeva G. E., Kildyusheva E. I.

Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – the Branch of National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

Повышение эффективности затрат на лечение больных – одна из приоритетных задач здравоохранения.

Цель исследования: оценка эффективности затрат при включении метода клапанной бронхоблокации в лечение больных деструктивным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Материалы и методы. Проведен клинико-экономический анализ по методу «затраты – эффективность» по результатам лечения 162 больных деструктивным туберкулезом с ШЛУ. У 87 из них в лечении использовался метод клапанной бронхоблокации (группа КББ), а у 76 пациентов не применялся (группа сравнения – ГС). Пациенты обеих групп получали противотуберкулезную терапию по V режиму с учетом индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ). В качестве критерия эффективности выбран показатель «частота закрытия полости деструкции через 8 мес. лечения».

Результаты. В группе КББ этот показатель составил 66,7%, в ГС – 42,1%. В 2018 г. в отделении для больных туберкулезом с ШЛУ средняя стоимость одного койко-дня составляла 5 791,25 руб.

Таким образом, затраты на 8-месячный курс химиотерапии для пациента были равны в среднем 1 389 900,0 руб. Процедура КББ требует дополнительных затрат на ее осуществление и дальнейшее ведение пациента. Дополнительные затраты на 8 мес. лечения у пациентов группы КББ в среднем составили 30 400,0 руб., то есть только 2,1% (30 400,0/1 389 900,0) от общих расходов на лечение. Коэффициент «затраты – эффективность» в группе КББ был на 35,5% меньше, чем в ГС. А показатель «приращение эффективности» в группе КББ по сравнению с ГС составил 1 235,8 руб./%. Таким образом, для увеличения эффективности лечения исследуемой группы больных по выбранному критерию («частота закрытия полостей распада за 8 мес. лечения») на 1% требуются дополнительные затраты в размере 1 235,8 руб.

Заключение. Клапанная бронхоблокация экономически выгодный метод интенсификации лечения больных туберкулезом с ШЛУ.

*Егоров Евгений Анатольевич
(Evgeny A. Egorov)
E-mail: egorovea@urniif.ru*



ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Падалко М. А., Наумов А. М., Назариков С. И., Лушников А. А.

БФУ им. Канта, г. Калининград, РФ

USING ARTIFICIAL INTELLECT FOR DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND ONCOLOGIC DISEASES

Padalko M. A., Naumov A. M., Nazarikov S. I., Lushnikov A. A.

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

Наиболее распространенным способом скрининговой диагностики туберкулеза является флюорография. Около 80 млн человек в РФ должны пройти в 2019 г. флюорографическое исследование. На данный момент очень небольшое количество учреждений обладает возможностью проводить так называемое «двойное прочтение» флюорограмм, поэтому слишком серьезное влияние человеческого фактора существенно снижает эффективность и приводит к ошибкам при диагностике патологии легких, в том числе туберкулеза и рака.

Цель исследования: разработка новой системы на основе технологий искусственного интеллекта, призванной помочь врачам при работе с рентгеновскими снимками легких.

Материалы и методы. При создании системы использовались открытые источники данных (Национальные институты здоровья – США, Японское общество радиологических технологий, Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний – США). Система обучалась на 112 120 фронтальных рентгеновских снимках, 51 708 из которых содержат одну или более патологий, а остальные 60 412 не содержат никакой патологии. В аннотации к данным имеется информация о наличии/отсутствии патологий из 14 классов: ателектаз, кардиомегалия, уплотнения, отек, выпот, эмфизема, фиброз, грыжа, инфильтраты, опухоль, узелки, утолщение плевры, пневмония, пневмоторакс.

Ядром системы является ансамбль из 10 нейросетей, созданных на основе архитектуры DenseNet-121. Вероятности присутствия указанных патологий на снимке получаются как среднее арифметическое вероятностей, предсказанных каждой моделью в ансамбле.

Результаты. Разработана система, способная обрабатывать до 32 рентгеновских снимков легких в секунду, присваивая каждому изображению метки, соответствующие найденным патологиям. Несмотря на сильную несбалансированность используемого датасета и того факта, что для некоторых классов количество примеров чрезвычайно мало, система демонстрирует сопоставимую с человеком точность по большинству патологий, а по некоторым – превосходит. Система также предоставляет веб-интерфейс, позволяющий в том числе визуализировать подозрительные регионы (с помощью Grad-CAM – Gradient-weighted Class Activation Mapping – градиентно взвешенные карты активаций классов).

Заключение. Представленная система может использоваться для получения «второго мнения» по снимку, увеличивая скорость и качество его прочтения и уменьшая нагрузку на врачей-рентгенологов.

*Падалко Михаил Александрович
(Mikhail A. Padalko)
E-mail: padalkom@gmail.com*



ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Правада Н. С., Будрицкий А. М., Серегина В. А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN VITEBSK REGION, BELARUS REPUBLIC

Pravada N. S., Budritskiy A. M., Seregina V. A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Цель исследования: анализ всех случаев заболевания туберкулезом детей и подростков за 5-летний период в Витебской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт детей и подростков, заболевших туберкулезом в Витебской области с 2014 по 2018 г. Установлено 23 случая заболевания. В возрасте 0-14 лет заболело 9 (39%) детей, 15-17 лет – 14 (61%) подростков. Лица женского пола – 11 (48%), мужского – 12 (52%) человек. Городские жители – 56,5% (13 человек), сельские – 43,5% (10 человек).

Результаты. В возрасте до 1 года туберкулез был установлен у 1 (4,3%), 1-3 года – у 1 (4,3%), 8-14 лет – у 7 (30,4%), 15-17 лет – у 14 (61%) пациентов. Туберкулез легких выявлен у 18 (78%) человек, внелегочные формы туберкулеза (ВТБ) – у 5 (22%) пациентов: туберкулез шейки правой плечевой кости – 1 ребенок 8 лет, туберкулезный спондилит грудного отдела позвоночника – 1 ребенок 10 лет, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 2 ребенка 2 и 12 лет, туберкулез уха – подросток 17 лет. Среди вторичных форм туберкулеза легких преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом – 15 (83,3%) человек: из них в возрасте 15-17 лет было 11 человек, в возрасте 13 и 14 лет – 4 человека. Очаговый туберкулез был у 1 подростка, туберкулема – у 1 подростка.

У пациентов с туберкулезом легких (18 человек) бактериовыделение установлено у 14 (78%), у 10 из них выявлена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) и у 1 – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ. Таким образом, число детей и подростков с МЛУ/ШЛУ МБТ составило 61% от всех пациентов с туберкулезом легких. МБТ выявлены методом бактериоскопии у 2 человек, посевом – у 11 человек, методом GeneXpert – у 9 пациентов, с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960 – у 8 пациентов.

Среди пациентов с ВТБ у 1 установлена ШЛУ МБТ, у 2 – контакт с больным ТБ с МЛУ МБТ.

Туберкулез выявлен при периодическом рентгенологическом обследовании у 13 (56,5%) человек,

при постановке туберкулиновых проб – у 2 (8,7%), при обращении к врачу – у 8 (34,8%).

Контакт с больным туберкулезом установлен у 17 (74%) заболевших, у 14 из них – контакт с больным туберкулезом с МЛУ. Из числа заболевших детей и подростков ранее состояли на учете у фтизиопедиатра: 8 пациентов – по контакту, 7 человек – по «виражу» туберкулиновой пробы. Из них химио-профилактика проводилась 10/15 (67%) пациентам. Выявлены одновременно со взрослым-контактом – 4 (23,5%) ребенка, через 1 год после установления контакта – 2 (11,8%), через 3 года – 3 (17,6%), через 4 года – 2 (11,8%), через 8 лет – 6 (35,3%) детей и подростков. Среди заболевших детей и подростков имела место следующая патология: врожденный порок сердца (1), инвалид по зрению (1), частые ОРВИ (6), спонтанное излечение туберкулеза (2), субклинический гипотиреоз (4), хронический гайморит (1), атопический дерматит (1), врожденный порок развития легких (1), хронический отит (1). Все заболевшие туберкулезом были привиты вакциной БЦЖ (однократно – 20 человек, дважды – 3 человека).

У 13 (56,5%) пациентов клинические симптомы на момент выявления туберкулеза отсутствовали. Жалобы на кашель были у 7 (30,4%) пациентов, на слабость – у 1 (4,3%), повышение температуры тела – у 4 (17,4%), жалобы на боль в костях – у 2 (8,7%), симптомы отита – у 1 (4,3%).

Положительная проба Манту с 2 ТЕ ППДЛ зарегистрирована у 73% пациентов, гиперергическая реакция – у 6,7%, сомнительная проба – у 20% пациентов. Положительная реакция на пробу с диаскинтестом была у 50% пациентов, гиперергическая – у 33%, отрицательная – у 17% пациентов.

Выводы

1. В структуре заболеваемости туберкулезом у детей и подростков Витебской области за период 2014-2018 гг. преобладают вторичные формы туберкулеза (инфильтративный туберкулез), преимущественно болеют подростки в возрасте 15-17 лет.

2. Среди больных туберкулезом легких с бактериовыделением у 10/14 (71,4%) диагностирована МЛУ МБТ.

3. Среди 17 заболевших детей и подростков из контакта с больным туберкулезом у 6 (35,3%) это случилось через 8 лет.

4. Среди заболевших туберкулезом детей и подростков 15 ранее состояли на учете у фтизиопедиа-

тра и 10 (67,0%) из них проводилась химиопрофилактика.

*Правада Наталья Сергеевна
(Natalya S. Pravada)
E-mail: provada@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-11-64-65

СТРАТЕГИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИНТЕГРИРОВАННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ОРИЕНТИРОВАННОЙ НА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ДРУГИМИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Яворский К. М.^{1,2}, Александру С. М.¹, Вильк В. В.^{1,2}, Болотникова В. А.¹, Московчук А. Ф.¹, Брумару А. Г.¹, Шинкаренко И. В.²

¹ОМСУ «Институт фтизиопульмонологии "Кирилл Драганюк"», г. Кишинев, Республика Молдова

²Государственный университет медицины и фармации им. Николае Тестемитану, г. Кишинев, Республика Молдова

STRATEGIES FOR INTEGRATED HEALTH CARE PROVISION ORIENTED AT TUBERCULOSIS PATIENTS AND OTHER SOCIALLY IMPORTANT LUNG DISEASES

Yavorskiy K. M.^{1,2}, Aleksandru S. M.¹, Vilk V. V.^{1,2}, Bolotnikova V. A.¹, Moskovchuk A. F.¹, Brumaru A. G.¹, Shinkarenko I. V.²

¹Kirill Draganyuk Phthisiopulmonology Institute, Kishinev, Republic of Moldova

²State University of Medicine and Pharmaceutics "Nicolae Testemitanu", Kishinev, Republic of Moldova

В рамках Программы ООН «Цели устойчивого развития» (ЦУР) и задач новой стратегии Всемирной организации здравоохранения в отношении ликвидации эпидемии туберкулеза (ТБ) Республика Молдова подтвердила свою приверженность борьбе с ТБ и соблюдению принципа справедливости в здравоохранении, в том числе при оказании фтизиопульмонологической помощи населению.

Цель исследования: оценить динамику эпидемиологических показателей по социально значимым легочным заболеваниям (СЗЛЗ) и реализацию Плана действий по осуществлению права на здоровье для всех с конца 2015 г., знаменующего переход от «Целей развития тысячелетия» к программе ЦУР на период до 2030 г.

Материал и методы. Анализ эпидемиологических показателей по ТБ и другим СЗЛЗ – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) – в Республике Молдова.

Результаты. Ведущее место в структуре СЗЛЗ в Республике Молдова, по полученным данным, занимает ТБ. В то же время ХОБЛ и БА из сугубо медицинской проблемы превратились в государственную социальную и экономическую, потребовавшую изменения в политике здравоохранения и перераспределения финансовых ресурсов. Сегодня дефиниция «Медицинское обслуживание» больных ТБ, ХОБЛ и БА предусматривает затраты не только на лечебно-диагностический процесс, но и на повышение качества жизни таких пациентов. Со-

вершенствование системы профилактики, раннего выявления и лечения, являющейся в стране основополагающим звеном при этих заболеваниях, привело к существенным положительным результатам. С 2015 по 2018 г., благодаря реализации новейших научно-организационных и практических мероприятий, показатели заболеваемости ТБ удалось снизить на 13,8%, распространенности – на 13,4%, смертности от ТБ – на 24,8%. Снижение распространенности ХОБЛ произошло на 6,4%. Распространенность БА, наоборот, несколько увеличилась. Показатель смертности от этих заболеваний снизился: от ХОБЛ – на 9,2%, от БА – на 37,5%. При этом социально значимый статус ТБ и ХОБЛ, обусловленный прежде всего высокими показателями смертности и инвалидизации, определяет необходимость интенсификации мониторинга и контроля ситуации.

В числе решений по повышению качества работы фтизиопульмонологической службы стали мультидисциплинарный подход, многопрофильная подготовка персонала, а также мультисекторальные меры с сохранением преемственности и общности их реализации. Так, для гуманизации лечения ТБ и повышения приверженности к нему больных сначала проводится психосоциальная поддержка, в том числе Национальной ассоциацией больных ТБ «СМІТ» в группах «равный – равному» с участием пациентов, прошедших лечение, в особенности среди ВИЧ-положительных лиц и членов их се-

мей. Действует программа материальной помощи для повышения мотивации больных ТБ к лечению. Кроме того, План действий предусматривает укрепление связей между гражданскими и пенитенциарными учреждениями и «равноправный доступ к качественному лечению и континууму медицинской помощи для всех больных туберкулезом после освобождения из исправительных учреждений и перехода в гражданский сектор».

О роли и высокой политической приверженности государства делу борьбы с ТБ свидетельствует объем финансирования противотуберкулезных мероприятий и лекарственного обеспечения, а также принятые в последнее время документы. Это Национальная программа по контролю ТБ на 2016-2020 гг., утвержденная Постановлением Правительства Республики Молдова № 1160 от 20 октября 2016 г.,

Стратегия адвокации, коммуникации и социальной мобилизации в области контроля туберкулеза (2018-2020 гг.), «дорожная карта» по модернизации фтизиопульмонологической службы, утвержденная приказом Министерства здравоохранения № 305 от 14 апреля 2017 г., и др. Использование телемедицины и цифровых технологий в медицине (“Digital Health”) для ускорения ликвидации ТБ привело к повышению возможностей диагностики и доступности высококвалифицированной медицинской помощи для всех жителей страны, внесло коррективы в научные исследования и подготовку кадров для фтизиопульмонологии.

*Яворский Константин Михайлович
(Konstantin M. Yavorskiy)
E-mail: ciavorschi@gmail.com*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-11-65-66

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И КУЛЬТУРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА

Кушнир Н. П., Ложкин В. С., Ковалевич Н. Л., Коломеец А. Н.

БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF MOLECULAR GENETIC TESTS AND CULTURE FOR DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS

Kushnir N. P., Lozhkin V. S., Kovalevich N. L., Kolomeets A. N.

Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

Цель исследования: выявить расхождения между результатами молекулярно-генетических и культуральных методов исследования в определении чувствительности микобактерии туберкулеза (МБТ) к рифампицину и изониазиду и определить частоту встречаемости мутаций, ассоциированных с развитием устойчивости к рифампицину и изониазиду на территории Омской области.

Материалы и методы. Для анализа отобраны данные 398 пациентов (впервые выявленные случаи и рецидивы), для которых в 2018 г. был получен успешный результат при исследовании лекарственной устойчивости фенотипическим методом (метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена или метод пропорций в жидкой питательной среде с использованием Bactec MGIT 960), а также с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для одной

части пациентов (245 человек) ПЦР проводилась с использованием набора «Амплитуб-РВ» (производство «Синтол», Россия) и амплификатора “CFX96”; для другой (153 человека) – с применением одноразовых тест-систем типа картриджей “Xpert® MTB/RIF” (производство Cepheid, США) и системы “GeneXpert® IV”. В первом случае лекарственная устойчивость в ПЦР определена к рифампицину и изониазиду (с детекцией конкретных мутаций, ассоциированных с развитием устойчивости к данным препаратам), для пациентов второй – к рифампицину. Превалирующим материалом являлась мокрота (93,4 и 83,2% проб соответственно).

Результаты. Множественная лекарственная устойчивость фенотипическими методами выявлена в 166 (41,7%) случаях из 398, в ПЦР («Амплитуб-РВ») – в 103 (42,0%) случаях из 245. Из 398 случаев устойчивость к рифампицину с ис-

пользованием «Амплитуб-РВ» и «Хpert® МТВ/РИФ» обнаружена у 172 (43,2%), с использованием фенотипических методов – у 169 (42,5%).

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к рифампицину, детектированы в 104 (42,4%) из 245 образцов, исследованных с использованием набора «Амплитуб-РВ». С наибольшей частотой встречалась мутация в гене *rpoB*: Ser531Leu (100 случаев). По одному случаю встретились мутации His526Asn и Leu533Pro. В одном случае определено наличие сразу двух мутаций: His526Leu и кодоне Ser531Leu.

Мутации, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду, выявлены в 140 (57,1%) из 245 образцов. Чаще всего (122 случая) встречалась мутация в гене *katG*: Ser315Thr1. В 16 случаях данная мутация обнаружена в комплексе с мутациями в гене *inhA* (С(-15)Т и Т(-8)А/С). По одному случаю встретились мутации Ser315Thr2 и в гене *inhA*: С(-15)Т.

Монорезистентность к рифампицину фенотипическими методами выявлена в 3 (0,7%) случаях из 398, в ПЦР («Амплитуб-РВ») – в 1 (0,4%) случае из 245; монорезистентность к изониазиду фенотипическими методами обнаружена в 52 (13,1%) случаях из 398, в ПЦР («Амплитуб-РВ») – в 38 (15,5%).

В случае использования набора «Амплитуб-РВ» различные варианты расхождения с результатами фенотипических методов наблюдались у 19 (7,6%) пациентов. Расхождения по чувствительности к рифампицину отмечены в 13 (5,3%) случаях. В 6 случаях с помощью ПЦР детектированы мутации, ассоциированные с устойчивостью, тогда как культуры МБТ были чувствительны, причем в 2 случаях обнаружены мутации His526Asn и Leu533Pro, связанные со снижением фитнеса у микобактерий. Лишь в 2 случаях расхождений и посев, и ПЦР были выполнены из одного образца материала, в остальных случаях это были разные пробы одного и того же материала, взятые у пациента с разным промежуток времени: от нескольких дней до 2 мес. Обратная ситуация наблюдалась, соответственно, в 7 пробах (культуры были устойчивыми, тогда как ПЦР не показала наличия мутаций, ассоциированных с устойчивостью). При этом в двух случаях и ПЦР, и посев были выполнены из одного образца.

Расхождения по чувствительности к изониазиду наблюдали в 9 (3,7%) случаях: в 6 – при ПЦР детектированы мутации, ассоциированные с устойчивостью, тогда как культура МБТ была чувствительна (лишь в 1 случае и посев, и ПЦР выполнены из одного образца); в 3 случаях культу-

ры были устойчивыми, тогда как ПЦР не показала наличия мутаций, ассоциированных с устойчивостью (в 2 случаях ПЦР и посев были выполнены из одного образца).

Расхождение по чувствительности к изониазиду и рифампицину наблюдались в 4 случаях: в 2 – в ПЦР определены мутации, ассоциированные с устойчивостью и к рифампицину, и к изониазиду, тогда как при посеве культура была чувствительной к обоим препаратам; в 2 случаях в ПЦР не найдено соответствующих мутаций, а при посеве к обоим препаратам культура была устойчивой (только в одном случае из четырех и посев, и ПЦР выполнялись из одного образца).

В случае с использованием картриджей «Хpert® МТВ/РИФ» расхождения в результатах с посевом наблюдались у 4 (2,6%) пациентов. Во всех случаях ПЦР была детектирована устойчивость к рифампицину, тогда как культуры МБТ были к нему чувствительны (в 3 случаях посев и ПЦР выполнены из одного образца).

Выводы

1. Наиболее распространенными мутациями, ассоциированными с устойчивостью, оказались: Ser531Leu (40,8%) и Ser315Thr1 (49,8%) в генах *rpoB* и *katG* соответственно.

2. Монорезистентность к изониазиду выявлялась чаще, чем к рифампицину.

3. Расхождения между фенотипическими и молекулярно-генетическими методами по чувствительности к рифампицину наблюдались в 2,6-5,3% случаев, к изониазиду – в 3,7%.

4. Случаи устойчивости культур МБТ при одновременном отсутствии детекции мутаций в ПЦР могут быть обусловлены ограниченным набором мутаций, определяемых с помощью набора «Амплитуб-РВ», а также наличием так называемой гетерорезистентности, когда в одной пробе содержатся устойчивые и чувствительные штаммы МБТ в разных пропорциях, что может затруднять детекцию мутаций в устойчивых штаммах. Случаи, когда культура чувствительна, а в ПЦР найдены мутации, возможно, связаны с тем, что некоторые мутации влияют на способность роста МБТ на питательных средах. В таких случаях требуется дальнейшее наблюдение за пациентом со взятием проб на чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Коломеец Анна Николаевна

(Anna N. Kolomeets)

E-mail: arbitasfoc2@gmail.com



РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Марьяндышев А. О.¹, Лорсанов С. М.², Хайдарханова З. Б.², Хункарсултанов С. Б.², Перхин Д. В.³, Свешникова О. М.³, Гайда А. И.¹, Привольнев В. В.⁴

¹ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

²ГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Грозный, РФ

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

⁴Группа компаний АО «Р-Фарм», Москва, РФ

TREATMENT OUTCOMES OF REGIMENS CONTAINING DELAMANID WITHIN THERAPY OF MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

Maryandyshev A. O.¹, Lorsanov S. M.², Khaydarkhanova Z. B.², Khunkarsultanov S. B.², Perkhin D. V.³, Sveshnikova O. M.³, Gayda A. I.¹, Privolnev V. V.⁴

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Republican TB Dispensary, Grozny, Russia

³Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

⁴R-Pharm JSC, Moscow, Russia

Цель исследования: изучить эффективность применения по жизненным показаниям деламаида у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ/ШЛУ-ТБ) в России.

Материалы и методы. Деламаид использовался в комбинированном лечении туберкулеза легких по разрешению Министерства здравоохранения Российской Федерации. Препарат назначался по жизненным показаниям больным на основании решения Центральной врачебной комиссии противотуберкулезного диспансера. Гуманитарную поставку препарата осуществляла некоммерческая организация «Врачи без границ». Все больные МЛУ/ШЛУ-ТБ подписали информированное согласие на лечение новым противотуберкулезным препаратом.

С сентября 2015 г. по апрель 2018 г. в Чеченской Республике и Архангельской области РФ 48 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ получали химиотерапию с использованием в схеме деламаида. Мужчин было 36 (75%), женщин – 12 (25%), их возраст – от 16 до 67 лет, средний возраст составил $44,87 \pm 14,38$ года. Большинство больных имели распространенный туберкулез легких, у 43 (89,6%) – был деструктивный процесс.

По группам регистрации больные распределялись следующим образом: неэффективное лечение МЛУ-ТБ в результате предыдущей терапии – 26 (54,2%), прерывание предыдущего лечения – 12 (25%), новый случай – 6 (12,5%), рецидив туберкулеза – 4 (8,3%) пациента. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции было у 4 (8,3%) человек.

Гепатит В диагностирован у 5 (10,4%), гепатит С – у 12 (25%), сочетание гепатита В и С – у 4 (8,3%) человек. Сочетание туберкулеза, ВИЧ-инфекции и гепатита С наблюдалось у 1 (2,1%) больного.

До начала настоящего курса лечения у всех больных проведено исследование биологического материала культуральным методом Вастес с определением лекарственной чувствительности к изониазиду, рифампицину, офлоксацину, инъекционными препаратами (канамицин, капреомицин, амикацин). В Архангельской области тесты лекарственной чувствительности проводились и молекулярно-генетическим методом GenoType MTBDR_{plus} и GenoType MTBDR_{sl}. Внешний контроль качества определения лекарственной чувствительности МБТ проводился в бактериологической лаборатории ЦНИИТ РАН, г. Москва.

У 37 (77,1%) больных перед началом курса с включением деламаида *M. tuberculosis* обнаруживались не только культурально, но и бактериоскопически. МЛУ выявлена у 11 (22,9%), преШЛУ с резистентностью к инъекционным препаратам – у 11 (22,9%), преШЛУ с резистентностью к фторхинолонам – у 3 (6,3%), ШЛУ возбудителя – у 23 (47,9%) больных. Бактериологический мониторинг (микроскопии и посев) осуществлялся ежемесячно весь период лечения.

Режим терапии формировался из 4-5 препаратов. Все больные ШЛУ-ТБ и преШЛУ-ТБ с устойчивостью к офлоксацину получали лечение: деламаид, бедаквилин, линезолид, клофазимин. Получили одновременно бедаквилин и деламаид 22 (45,8%) больных. Все 48 (100%) больных получа-

ли вместе с деламаидом одновременно линезолид и/или клофазимин. Для лечения больных с МЛУ- и пре ШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам режим лечения назначался с применением деламаида, левофлоксацина, линезолида, клофазимиона. При тяжелых клинических состояниях в режим терапии включали пятый препарат имипинем в комбинации с амоксиклавом.

Мониторинг клинических проявлений нежелательных явлений на препараты осуществлялся ежедневно, а лабораторный и инструментальный контроль проводился каждый месяц в течение всего периода лечения.

Эффективность лечения больных туберкулезом оценивалась в соответствие с клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров и приказом Минздрава России № 50 от 13 февраля 2004 г. Оценка результатов лечения проведена в июле 2019 г.

Результаты. Конверсия мокроты к 6 мес. от начала приема деламаида достигнута у 22 (45,8%) пациентов в сроки от 32 до 241 дня, в среднем – 107 дней. Пациенты получали при этом деламаид в среднем 223,9 дня.

Эффективный курс лечения зарегистрирован у 33 (68,7%) больных. Прервали лечение и потеряны для наблюдения 5 (10,4%) больных. Неэффективное лечение МЛУ/ШЛУ-ТБ зарегистрировано у 4 (8,3%) пациентов. Умерло от туберкулеза в период лечения 6 (12,5%) больных. Повторно назначен курс химиотерапии 8 (16,6%) больным, и в настоящее время они не выделяют микобактерии туберкулеза и получают лечение в амбулаторных условиях. С неэффективным курсом лечения получают повторный курс 2 (4,1%) больных, продолжая быть бактериовыделителями.

В течение 4 лет наблюдения от разных причин, включая туберкулез (9 человек), умерло 13 (27,1%) больных.

В период лечения не зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены деламаида или изменения режима лечения. Несмотря на

то что у 12 (25%) пациентов выявлено на ЭКГ удлинение интервала QTc, только у 1 из них оно было более 500 мс. Тем не менее врачебная комиссия не рекомендовала отмену деламаида, и показатель QTc нормализовался. Среди прочих нежелательных явлений в одиночных случаях регистрировались: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тромбоцитопения и анемия, периферическая невралгия, дерматит, рвота, боли в сердце, кардиомиопатия, экстрасистолия, отеки нижних конечностей, которые ни в одном случае не стали причиной исключения деламаида из схемы терапии. Нежелательные явления купировались самостоятельно или терапией в соответствии с алгоритмом оказания помощи при нежелательных реакциях.

Заключение. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема комбинации препаратов с деламаидом достигнута у 22 (45,8%) пациентов. Эффективный курс лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ больных с предыдущим неэффективным курсом терапии составил 66,7%. По состоянию на июль 2019 г. успех лечения был достигнут в 68,7% случаев. Учитывая проведение лечения среди наиболее сложной категории больных с неэффективным и прерванным предыдущим курсом лечения, сочетанным поражением (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С), применение деламаида в схеме химиотерапии показало хороший результат лечения. Опыт применения деламаида для лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ у взрослых показал хорошую переносимость и безопасность курса терапии с его включением. Совместное применение деламаида, бедаквилина, линезолида, клофазимиона в индивидуальных режимах ШЛУ-ТБ не привело к серьезным нежелательным явлениям. Деламаид может быть рекомендован для использования в составе схем химиотерапии наиболее сложных форм МЛУ/ШЛУ-ТБ легких у взрослых.

*Марьяндышев Андрей Олегович
(Andrey O. Maryandyshov)
E-mail: maryandyshov@mail.ru*



ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Фесюк Е. Г.¹, Новиков В. Г.², Булатов О. Ф.²

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» МЗ РФ, г. Киров, РФ

КОГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Киров, РФ

TUBERCULOSIS EPIDEMIC SITUATION IN KIROV REGION

Fesyuk E. G.¹, Novikov V. G.², Bulatov O. F.²

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Regional Clinical TB Dispensary, Kirov, Russia

Цель: изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Кировской области в динамике за последние 10 лет.

Материалы. Изучены данные форм ФГСН № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом» КОГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер». Численность умерших представлена по данным Росстата. Показатели рассчитаны на среднегодовое население.

Результаты. По данным проведенного обследования, заболеваемость туберкулезом в Кировской области в динамике за 2009-2018 гг. снизилась на 51,3% (67,7 и 33,0 случая на 100 тыс. населения), среди постоянного населения – на 53,2% (56,8 и 26,6 случая на 100 тыс. населения) с уменьшением доли постоянного населения среди заболевших на 3,3% (83,9 и 80,6%). На 93,5% отмечено уменьшение заболеваемости подростков (44,3 и 2,9 случая на 100 тыс. населения), детей в возрасте от 0-14 лет – на 37,3% (10,2 и 6,4 случая на 100 тыс. населения). Среди городских жителей заболеваемость снизилась на 61,1% (49,9 и 19,4 случая на 100 тыс. населения), сельских жителей – на 51,4% (17,7 и 8,6 случая на 100 тыс. населения) с увеличением их доли среди заболевших на 4,4% (26,2 и 30,6%). Снизилась заболеваемость туберкулезом с бактериовыделением среди впервые выявленных на 46,1% (28,4 и 15,3 случая на 100 тыс. населения). Заболеваемость туберкулезом органов дыхания уменьшилась на 58,1% (64,6 и 27,1 случая на 100 тыс. населения), внелегочным туберкулезом – на 70% (3,0 и 0,9 случая на 100 тыс. населения). Заболеваемость фиброзно-кавернозным туберкулезом осталась на прежнем уровне (0,2 и 0,2 случая на 100 тыс. населения), но с увеличением доли данной формы туберкулеза среди заболевших с 0,3 до 0,8% (увеличение на 0,5%). Рецидивы туберкулеза на 100 тыс. населения в целом снизились на 51% (9,8 и 4,8 соответственно), но с увеличением в структуре на 5,0% ранних рецидивов (29,8 и 34,8 случая на 100 тыс. населения). Распространенность туберкулеза составила в динамике 160,9 и 89,7 случая на 100 тыс. населения при снижении показателя на 44,3%, с умень-

шением заболеваемости фиброзно-кавернозным туберкулезом на 65% (8,0 и 2,8 случая на 100 тыс. населения), случаев с бактериовыделением на 51,9% (96,2 и 46,3 случая на 100 тыс. населения). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) среди контингентов составила соответственно 24,9 и 19,1 случая на 100 тыс. населения со снижением показателя на 23,3%. МЛУ МБТ у впервые выявленных больных на 100 тыс. населения в динамике – 4,4 и 2,4 (снижение показателя на 45,5%). Инвалидность по туберкулезу на 100 тыс. населения была 44,9 и 15,6 случая со снижением показателя в динамике на 65,3%. Умерли от туберкулеза на 100 тыс. населения на 73% меньше в 2018 г. (3,0 случая) по сравнению с 2009 г. (11,4 случая); показатель соотношения заболеваемости к смертности увеличился на 88,1% (5,9 и 11,1). Среди детей (0-17 лет) отмечено увеличение числа первично инфицированных МБТ лиц на 15,6% (2 685 и 3 103 человека), уменьшилось число детей с гиперергическими кожными пробами на 32% (410 и 279 человек).

Охват населения периодическими осмотрами увеличился на 6% (75 и 81%), доля обследованных детей (0-14 лет) методами иммунодиагностики снизилась на 6,5% (98,0 и 91,5%), детей 15-17 лет, напротив, выросла на 6% (92,2 и 98,2%), у взрослых также отмечено повышение данного показателя (73,7 и 78%, увеличение на 4,3%). Частота ФГ-обследований органов грудной клетки населения старше 15 лет составила в 2009 г. 74,6%, в 2018 г. – 78,8% (увеличение на 4,2%). Отмечено снижение показателя туберкулеза, выявленного посмертно, а также умерших от туберкулеза, не состоящих на диспансерном учете, на 78% (32 человека – 2009 г. и 7 человек – 2018 г.). На 59,3% уменьшилось также число лиц, умерших в 1-й год наблюдения (2009 г. – 27 человек, в 2018 г. – 11 человек), с сокращением доли данных лиц среди умерших в динамике на 11,9% (17,0 и 28,9%). Туберкулез выявлен при периодическом осмотре (ф. 33) у 468 человек в 2009 г., у 213 – в 2018 г., что отражает снижение показателя на 54,5%, но при этом доля выявленных этим методом выросла на 3,5% (59 и 62,5%). Туберкулез

у детей (0-14 лет) при периодическом осмотре выявлялся в 2009 г. у 73,7%, в 2018 г. – 92,8% (рост на 19,1%), у детей (15-17 лет) соответственно 75,0 и 100% (рост на 25,0%), у взрослых – 54,0 и 62,5% (рост на 8,4%).

Показатель госпитализации впервые выявленных больных в дневные стационары, санатории за анализируемый период снизился на 1,2% (98,6 и 97,4%), напротив, процент оперированных больных туберкулезом органов дыхания вырос на 1,2% (8 и 9,2%), при этом процент оперированных по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких среди таких больных практически остался на прежнем уровне (14,0 и 13,9%). Показатель клинического излечения в динамике вырос на 10,6% (2009 г. – 26,4 и 2018 г. – 37,0%). Абациллирование контингентов установлено в 38,6 и 35,8% случаев соответственно (снижение на 2,8%), с ТБ с МЛУ МБТ – в 23,8 и 24,4% случаев (увеличение показателя на 0,6%). Показатель клинического излечения больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания к 12 мес. за анализируемый период увеличился на 1,4% (10,2 и 11,6%), абациллирования – на 0,9% (76,8 и 77,7%), закрытия каверн – на 17,9% (61,9 и 79,8%). Показатель клинического излечения больных с рецидивами туберкулеза органов дыхания к 12 мес., напротив, снизился на 2,3% (4,4 и 2,1%), абациллирования существенно вырос – на 29,1% (47,5 и 76,6%), закрытия полостей также

имел тенденцию к увеличению (42,2 и 52,4%, рост на 10,2%).

При анализе возрастно-половой структуры установлены снижение в динамике доли заболевших мужчин на 2,5% (74,0 и 71,5%) и увеличение доли женщин на 2,5% (26,0 и 28,5%). В структуре заболевших отмечено снижение доли лиц в возрасте 18-34 лет на 8,9% (36,8% и 27,9%) и увеличение доли лиц старше 55 лет на 9,4% (15,3 и 24,7%). Туберкулез в возрасте 35-54 года по-прежнему выявлялся чаще, в 43,8 и 43,2% случаев соответственно. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания по-прежнему преобладают инфильтративный туберкулез легких (53,1 и 59,4%, прирост на 6,3%), диссеминированный туберкулез легких (14,9 и 14,0%, снижение на 0,6%), очаговый туберкулез легких (12,6 и 10,9%, снижение на 1,7%). За анализируемый период изменилась структура внелегочного туберкулеза – увеличилась доля костно-суставного туберкулеза на 23,0%, периферических лимфоузлов – на 14,8%, снизилась доля мочевого туберкулеза на 24,3%, туберкулеза глаз – на 22,5%.

Заключение. В Кировской области отмечается стабилизация эпидемической обстановки по туберкулезу с тенденцией к ее улучшению.

*Фесюк Елена Геннадьевна
(Elena G. Fesyuk)
E-mail: IFK2012@mail.ru*

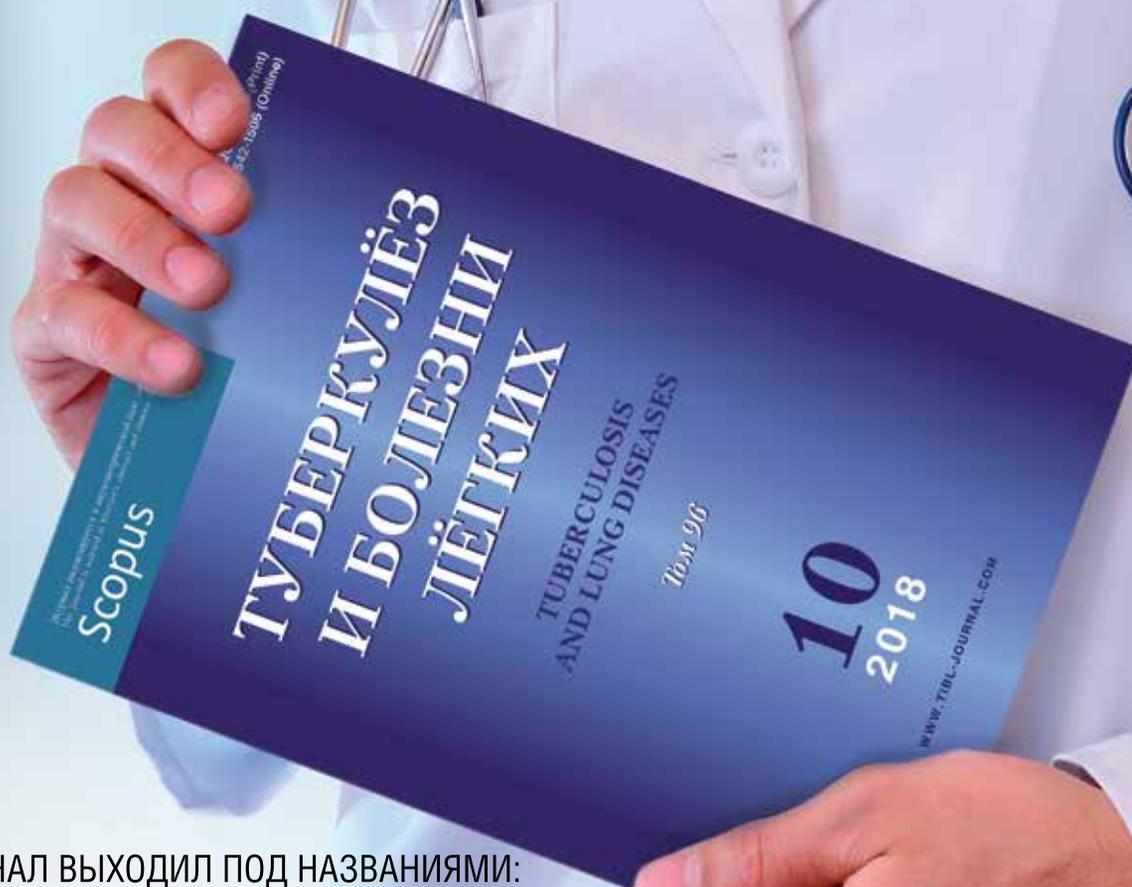
ЖУРНАЛ

ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

ПОДПИШИСЬ
НА ЖУРНАЛ



ЖУРНАЛ ВЫХОДИЛ ПОД НАЗВАНИЯМИ:

«Вопросы туберкулеза» (1923-1931 гг.)

«Борьба с туберкулезом» (1932-1935 гг.)

«Проблемы туберкулеза» (1936-2003 гг.)

«Проблемы туберкулеза и болезней легких» (2003 г.-06.2009 г.)

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

ЖУРНАЛ ИНДЕКСИРУЕТСЯ В НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ МОЖНО СЛЕДУЮЩИМИ СПОСОБАМИ:

По каталогу агентства «Роспечать» в любом почтовом отделении связи РФ.
Индекс 71460 – для частных лиц; индекс 71461 – для предприятий и организаций

В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА» (по безналичному расчету)
Тел.: (499) 665-28-01, e-mail: info@tibl-journal.com

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

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

www.tibl-journal.com

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

Том 97, № 11, 2019

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

Периодичность – 12 раз в год

Тираж – 1 000 экз.

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:

71460 – для индивидуальных подписчиков;

71461 – для предприятий и организаций

Цена свободная

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

Главный редактор

проф. И. А. ВАСИЛЬЕВА

Ответственный секретарь

проф. О. В. Ловачева

Тел.: (499) 785 91 76

Научный редактор

проф. И. В. Богадельникова

Зав. редакцией

Е. В. Шишло

E-mail: TBL2015@yandex.ru

Издатель: ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: +7 (499) 665 28 01

E-mail: info@tibl-journal.com

Ответственный за выпуск

Ю. Б. Бердникова

E-mail: Julia@fiot.ru

Редактор

Е. Н. Курючина

Корректор

Е. Г. Николаева

Оригинал-макет, компьютерная верстка

А. Д. Фуфаев

Служба рекламы

А. В. Кулагина

E-mail: anna@fiot.ru

Типография: ООО «Типография Парадиз»

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

Подписано в печать: 27 ноября 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 применительно к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

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

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

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

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

Volume 97, no. 11, 2019

Registration Certificate no. FS77-36197 as of May 07, 2009 by Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Publication frequency – 12 issues per year

Run: 1 000 copies.

Distribution through Rospechat subscription:

71460 – for individuals;

71461 – for organisations.

The price is free of control

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infections Diseases, 4, Dostoyevsky St., Moscow, 127473.

Editor-in-Chief

Prof. I. A. VASILYEVA

Executive Secretary

Prof. O. V. Lovacheva

Phone: +7 (499) 785 91 76

Science Editor

Prof. I. V. Bogadelnikova

Managing Editor

E. V. Shishlo

Email: TBL2015@yandex.ru

Publisher: ООО NEW TERRA

Phone: +7 (499) 665 28 01

Email: info@tibl-journal.com

Publication Manager

Yu. B. Berdnikova

Email: Julia@fiot.ru

Editor

E. N. Kuryuchina

Corrector

E. G. Nikolaeva

Layout and Computer Design

A. D. Fufaev

Advertisement Service

A. V. Kulagina

Email: anna@fiot.ru

Printed by ООО Tipographia Paradiz

2a, Parkovaya St., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090

Signed to print: November 27, 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 plagiary (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.

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама



Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

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

 **Sirturo™**



 **Generium**

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

 **phs Фармстандарт**

ЛП-002281

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