

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

12
2019

WWW.TIBL-JOURNAL.COM

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

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ



Реклама

Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции¹

Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет²

Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией³

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



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

www.diaskintest.ru

1. Слогоцкая Л.В., Семикина 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.
2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).
3. Слогоцкая Л.В., Литвинцев В.И., Качетков Р.А., Семикина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - № 2 - С. 20-24.

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

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

ТОМ 97
12
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

ОВСЯНКИНА 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 Эргешевич

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

- Исследование перекрестной лекарственной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Томской области
Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Павлова В. Е., Щегерцов Д. Ю., Аллилуев А. С. 7
- Особенности диагностики инфекционно-воспалительного процесса костно-суставной системы в зависимости от ВИЧ-статуса пациента
Перецманас Е. О., Герасимов И. А., Тюльнова Т. Е., Зубинов В. С., Каминский Г. Д., Панова А. Е. 15
- Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста
Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Асанов Р. Б., Мидленко О. В., Асанов Б. М., Анисимова С. В. 22
- Экспрессия генов в клетках периферической крови для дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков
Елов А. А., Владимирский М. А., Смердин С. В., Елуфимова Е. И. 28
- Мутации генов и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве
Краснова М. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Хахалина А. А., Михайлова Ю. Д., Носова Е. Ю. 34
- Клапанная бронхоблокация в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и пребыванию в стационаре
Фадеев П. А., Краснов Д. В., Склюев С. В., Грищенко Н. Г., Краснов В. А. 46
- МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ**
- Экономический ущерб в результате преждевременной смертности от туберкулеза среди трудоспособного населения в Республике Саха (Якутия)
Зорина С. П., Кондратьева О. Д., Винокурова М. Н. 54
- Эпидемиология внелегочного туберкулеза в мегаполисе
Зубань О. Н., Белиловский Е. М., Грабарник А. Е., Чотчаев Р. М., Родченков А. В. 55
- Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у заболевших лиц из контакта с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом легких
Глебов Н. А., Гусева В. А., Бурмистрова И. А., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А. 57
- Туберкулез и микобактериоз легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции
Мишина А. В., Мишин В. Ю., Собкин А. Л. 58
- Выраженность нейрокогнитивных расстройств у пациентов фтизиатрического стационара
Титова Л. А., Пьянзова Т. В. 59
- Значение социальных факторов при летальных исходах у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции
Вдоушкина Е. С., Кузнецова А. Н., Бородулин Б. Е., Еременко Е. П. 61

Опыт применения даламанида в Чеченской Республике <i>Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б.</i>	62
Туберкулез у детей и подростков последнего десятилетия <i>Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Нудлай Д. А., Дубанова Г. Ф., Егошина И. Ю.,</i>	63
Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным Федерального регистра лиц, больных туберкулезом <i>Тестов В. В., Васильева И. А., Стерликов С. А., Медвинский И. Д., Глебов Н. А., Антонова Е. Г., Филина Е. Д., Сидорова И. А.</i>	64
Результаты кожного теста с диаскинтестом у больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами <i>M. tuberculosis</i> <i>Салина Т. Ю., Морозова Т. И., Нудлай Д. А.</i>	66
Прецизионные резекции легких как альтернативная технология оперативного этапа лечения туберкулем <i>Дьячков И. А., Мотус И. Я., Баженов А. В., Медвинский И. Д., Скорняков С. Н., Бердников Р. Б.</i>	68
Компетенции фтизиатров и врачей первичного звена здравоохранения при оказании противотуберкулезной помощи населению <i>Паролина Л. Е., Пшеничная Н. Ю., Назмирова Н. Е.</i>	69

TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASES

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL. FOUNDED IN MAY, 1923

VOL. 97
12
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

- The study of cross-resistance of MTB to certain anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region
Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Pavlova V.E., Schegertsov D.Yu., Alliluev A.S...... 7
- Specific diagnostics of infectious and inflammatory osteoarticular disorders depending on HIV status of the patient
Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Tyulkova T.E., Zubikov V.S., Kaminskiy G.D., Panova A.E...... 15
- Specific course of tuberculosis in elderly and senile patients
Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov R.B., Midlenko O.V., Asanov B.M., Anisimova S.V..... 22
- Gene expression in peripheral blood cells for differentiation of active and latent tuberculosis infection in children and adolescents
Elov A.A., Vladimirskiy M.A., Smerdin S.V., Elufimova E.I. 28
- Gene mutation and drug resistance of *M. tuberculosis* in the patients followed up in the city of Moscow
Krasnova M.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Khakhalina A.A., Mikhaylova Yu.D., Nosova E.Yu...... 34
- Endobronchial valve block in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis and low adherence to therapy with anti-tuberculosis drugs and refusing to stay in hospital
Fadeev P.A., Krasnov D.V., Sklyuev S.V., Grischenko N.G., Krasnov V.A...... 46
- CONFERENCE MATERIALS**
- Economic losses as a result of premature mortality from tuberculosis among employable population in the Republic of Sakha (Yakutia)
Zorina S. P., Kondratieva O. D., Vinokurova M. K. 54
- Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in a big city
Zuban O. N., Belilovsky E. M., Grabarnik A. E., Chotchaev R. M., Rodchenkov A. V. 55
- Drug resistance pattern of *M. tuberculosis* in those who developed the disease after exposure to MDR/XDR pulmonary tuberculosis
Glebov K. A., Guseva V. A., Burmistrova I. A., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A. 57
- Tuberculosis and lung mycobacteriosis in patients at late stages of HIV infection
Mishina A. V., Mishin V. Yu., Sobkin A. L. 58
- The severity of neurocognitive disorders in patients of a TB hospital
Titova L. A., Pyanzova T. V...... 59
- The impact of social factors on lethal outcomes in the patients with TB/HIV co-infection
Vdoushkina E. S., Kuznetsova A. N., Borodulin B. E., Eremenko E. P. 61
- The experience of using delamanid in the Chechen Republic
Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B...... 62

Tuberculosis in children and adolescents over the last decade <i>Poddubnaya L. V., Shilova E. P., Kudlay D. A., Dubakova G. F., Egoshina I. Yu.,</i>	63
Prevalence of tuberculosis with multiple and extensive drug resistance according to the data of Federal register of tb cases <i>Testov V. V., Vasilyeva I. A., Sterlikov S. A., Medvinskiy I. D., Glebov K. A., Antonova E. G., Filina E. D., Sidorova I. A.</i>	64
Results of the skin test of diaskintest in pulmonary tuberculosis patients caused by different genotypes of <i>M. tuberculosis</i> <i>Salina T. Yu., Morozova T. I., Kudlay D. A.</i>	66
Precision lung resections as an alternative technology for the surgical stage of tuberculoma treatment <i>Dyachkov I. A., Motus I. YA., Bazhenov A. V., Medvinskiy I. D., Skornyakov S. N., Berdnikov R. B.</i>	68
Competencies of phthysiologists and physicians of primary medical services when providing tb care for population <i>Parolina L. E., Pshenichnaya N. Yu., Kazimirova N. E.</i>	69



ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МБТ К НЕКОТОРЫМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ, Е. А. КРУК, С. П. МИШУСТИН, В. Е. ПАВЛОВА, Д. Ю. ЩЕГЕРЦОВ, А. С. АЛЛИЛУЕВ

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

Цель исследования: среди больных туберкулезом в Томской области оценить распространенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к пиразинамиду, к линезолиду, перекрестную устойчивость между фторхинолонами, между инъекционными противотуберкулезными препаратами.

Материалы и методы. Проанализированы данные 814 больных туберкулезом. Из них тест на чувствительность МБТ к пиразинамиду проведен у 812 больных, к офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину – у 475 больных, к канамицину, амикацину, капреомицину – у 301 больного, к линезолиду – у 423 больных.

Результаты. Частота лекарственной устойчивости МБТ к пиразинамиду самая высокая у пациентов, ранее принимавших пиразинамид (рецидивы, хронические больные). У пациентов с наличием устойчивости МБТ к офлоксацину частота чувствительности к левофлоксацину низкая (16,9%), к моксифлоксацину – выше (41,3%). Перекрестная устойчивость МБТ между канамицином и амикацином составляет менее 50% от случаев наличия устойчивости МБТ к каждому из них. У 38,6% пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину сохраняется лекарственная чувствительность к амикацину. Уровень лекарственной устойчивости МБТ к линезолиду минимален – 2,8% от обследованных.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, пиразинамид, фторхинолоны, инъекционные препараты, линезолид

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Павлова В. Е., Щегерцов Д. Ю., Аллилуев А. С. Исследование перекрестной лекарственной чувствительности МБТ к некоторым противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом в Томской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 7-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>

THE STUDY OF CROSS-RESISTANCE OF MTB TO CERTAIN ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AMONG TUBERCULOSIS PATIENTS IN TOMSK REGION

P. N. GOLUBCHIKOV, E. A. KRUK, S. P. MISHUSTIN, V. E. PAVLOVA, D. YU. SCHEGERTSOV, A. S. ALLILUEV

Tomsk Phthiisopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

The objective of the study: to assess the prevalence of drug resistance of tuberculous mycobacteria (MTB) to pyrazinamide, linezolid, cross-resistance to fluoroquinolones, and cross-resistance to injectable anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region.

Subjects and methods. The data of 814 patients with tuberculosis were analyzed. Of them, drug susceptibility test to pyrazinamide was performed in 812 patients; ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin – in 475 patients; kanamycin, amikacin, capreomycin – in 301 patients, and linezolid – in 423 patients.

Results. The frequency of resistance to pyrazinamide is the highest in patients who were treated with pyrazinamide in the past (relapses and chronic cases). In the patients resistant to ofloxacin, the frequency of susceptibility to levofloxacin is low (16.9%), while susceptibility to moxifloxacin is higher (41.3%). The cross-resistance of MTB to kanamycin and amikacin makes less than 50% in the cases resistant to one of these two drugs. 38.6% of patients with poly-resistance to kanamycin and capreomycin, remain sensitive to amikacin. The level of MTB resistance to linezolid was minimal – 2.8% of those examined.

Key words: tuberculosis, drug resistance, pyrazinamide, fluoroquinolones, injectable, linezolid

For citations: Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Pavlova V.E., Schegertsov D.Yu., Alliluev A.S. The study of cross-resistance of MTB to certain anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients in Tomsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 7-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-7-12>

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в Российской Федерации продолжает увеличиваться [2]. С учетом наличия в контингентах МЛУ больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ), в том числе с малой остаточной лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным (ПТП) и антибактериальным препаратам для лечения туберкулеза, формирование адекватной схемы лечения таких больных представляет определенные сложности. К основным ПТП с возможностью определения лекарственной чувствительности,

оказывающим значимое влияние на эффективность лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, относятся инъекционные препараты, фторхинолоны, пиразинамид, линезолид. В публикациях отмечаются различная перекрестная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) между инъекционными препаратами (канамицин, амикацин, капреомицин) [3-6], фторхинолонами (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) [3, 8] и различная распространенность лекарственной устойчивости МБТ к пиразинамиду [3, 7, 8]. Публикаций о распространенности устойчивости к линезолиду недостаточно. Важно отметить, что, по данным ФГБУ

«Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ за 2016 г., среди всех субъектов Российской Федерации тесты на лекарственную чувствительность МБТ к офлоксацину и канамицину проводят лаборатории в 96,5% субъектов РФ, к капреомицину – в 92,9%, к левофлоксацину – в 22,4%, к моксифлоксацину – в 14,1%, к амикацину – в 47,1% [1]. Организация определения лекарственной чувствительности МБТ к максимальному числу ПТП автоматизированным методом посева на жидкие среды позволяет в короткие сроки оптимизировать схему химиотерапии туберкулеза и избегать назначения ПТП с имеющейся лекарственной устойчивостью.

Цель исследования: оценить среди больных туберкулезом в Томской области распространенность устойчивости МБТ к пиразинамиду, перекрестную устойчивость между фторхинолонами, перекрестную устойчивость между инъекционными ПТП и устойчивость к линезолиду.

Материалы и методы

В 2016 и 2017 гг. в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» выполнено 6 264 посева мокроты на жидкие среды (автоматизированная система Bactec), при этом получено 2 320 (37%) положительных результатов. Относительно низкий процент высеваемости связан с тем, что в числе обследованных были диагностические пациенты и больные туберкулезом, уже получающие противотуберкулезное лечение. Лекарственная чувствительность определялась к следующим ПТП: H, R, S, E, Z, Km, Cm, Am, Ofx, Lfx, Mfx (в концентрации 0,5 и 2,0), Eto, PAS, Lzd. При сохранении чувствительности к ПТП 1-го ряда (H, R, E, Z, S) тест на лекарственную чувствительность к ПТП 2-го и 3-го рядов не проводился. Методика определения лекарственной чувствительности – метод пропорций: к пиразинамиду – набор PZA Kit, остальные ПТП – добавление к культуре МБТ чистых субстанций в критических концентрациях. Используемые критические и рабочие концентрации чистых субстанций ПТП представлены в табл. 1.

Проанализированы данные 814 больных туберкулезом с ростом культуры и проведением теста на лекарственную чувствительность. Тест на чувствительность к пиразинамиду выполнен у 812 больных, к офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину – у 475 больных, к канамицину, амикацину, капреомицину – у 301 больного, к линезолиду – у 423 больных. Из 814 больных: впервые выявленные больные – 588 (72,2%), больные с рецидивом туберкулеза – 145 (17,8%), больные хроническим туберкулезом – 81 (10,0%). Статистическая обработка материалов проводилась в программе STATISTICA 10 с использованием критерия χ^2 Пирсона (для выборок от 4 до 9 пациентов с поправкой Йейтса), расчетом статистической значимости различий (*p*). Распределение пациентов по спектру выявленной лекарственной чувствительности в зависимости от группы пациентов представлено в табл. 2.

Таблица 1. Критические и рабочие концентрации чистых субстанций

Table 1. Critical and handling concentrations of pure active ingredients

Препарат	Критическая концентрация, мкг/мл	Рабочая концентрация, мкг/мл
Стрептомицин	1,0	84
Изониазид	0,1	8,4
Рифампицин	1,0	84
Этамбутол	5,0	420
Пиразинамид	100	Лиофилизат в наборе PZA Kit
Левофлоксацин	1,5	126
Офлоксацин	2,0	168
Капреомицин	2,5	210
Канамицин	2,5	210
Линезолид	1,0	84
Моксифлоксацин	0,5	42
Моксифлоксацин	2,0	168
ПАСК	4,0	336
Протионамид	2,5	210
Амикацин	1,0	84
Этионамид	5,0	420

Таблица 2. Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом по группам

Table 2. Drug resistance profiles of tuberculosis patients divided into groups

Группы пациентов	Число больных, абс.	Спектр ЛУ МБТ				
		чувствительные, абс. (%)	монорезистентные, абс. (%)	полирезистентные, абс. (%)	МЛУ	
					всего МЛУ, абс. (%)	из них ШЛУ, % от общего числа пациентов, абс. (%)
Впервые выявленные	588	243 (41,3%)	46 (7,8%)	65 (11,1%)	234 (39,8%)	58 (9,9%)
Рецидив	145	34 (23,4%)	3 (2,1%)	11 (7,6%)	97 (66,9%)	34 (23,4%)
Хроническое течение	81	0	0	2 (2,5%)	79 (97,5%)	58 (71,6%)
Итого	814	277 (34,0%)	49 (6,0%)	78 (9,6%)	410 (50,4%)	150 (18,4%)

Результаты исследования

1. Определение лекарственной чувствительности к пипразинамиду

С учетом укоренившегося во фтизиатрическом сообществе мнения о недостоверности теста на лекарственную чувствительность к пипразинамиду и практики назначения пипразинамида в качестве основного препарата в схеме химиотерапии в случае выявления к нему лекарственной устойчивости проанализирован уровень устойчивости к пипразинамиду у разных групп больных. Определение чувствительности к пипразинамиду выполнено у 812 пациентов. Распределение пациентов по группам с наличием чувствительности и устойчивости МБТ к пипразинамиду представлено в табл. 3.

Выявлен достоверно более высокий уровень устойчивости к пипразинамиду у больных с рецидивом туберкулеза в сравнении с впервые выявленными больными ($p < 0,001$), у больных хроническим туберкулезом в сравнении с впервые выявленными больными ($p < 0,001$), у больных с хроническим туберкулезом в сравнении с больными с рецидивом туберкулеза ($p < 0,001$).

Установлено, что в Томской области уровень распространенности устойчивости МБТ к пипразинамиду среди больных туберкулезом достаточно высок и статистически значимо выше у пациентов, ранее принимавших пипразинамид (рецидивы, хроническое течение).

2. Определение лекарственной чувствительности к фторхинолонам

В Томской области фторхинолоны применялись в схемах химиотерапии у больных туберкулезом: в 2000-2006 гг. – только офлоксацин; в 2007-2015 гг. – левофлоксацин и моксифлоксацин, при этом тест на

лекарственную чувствительность проводился посевами культуры на твердых средах только к офлоксацину. В случае сохранения чувствительности к офлоксацину в схеме химиотерапии применялся левофлоксацин, при установлении устойчивости к офлоксацину – моксифлоксацин. С 2016 г. рутинно проводится определение чувствительности к левофлоксацину и моксифлоксацину и назначаются эти препараты только при подтверждении к ним чувствительности методом *Vactec*.

С учетом имеющейся практики при выявлении устойчивости МБТ к офлоксацину назначать в схеме химиотерапии левофлоксацин без подтверждения чувствительности МБТ к нему или при невозможности тестирования (процент лабораторий в РФ, проводящих тест на лекарственную чувствительность МБТ к левофлоксацину, – 22,4%, ЦНИИОиЗ, 2016) была проанализирована перекрестная устойчивость между этими препаратами в зависимости от групп больных. Всего пациентов, которым проведен тест на лекарственную чувствительность ко всем фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин; концентрация 0,5), было 475, выявлена устойчивость МБТ к офлоксацину у 160 (33,7%), к левофлоксацину – у 134 (28,2%), к моксифлоксацину – у 96 (20,2%).

2.1. Проанализированы данные 160 пациентов с туберкулезом с установленной устойчивостью МБТ к офлоксацину, из них: впервые выявленных было 67 (47,9%); с рецидивом – 33 (20,6%); с хроническим течением – 60 (37,5%). Все 160 пациентов были с МЛУ-ТБ. Проведен анализ чувствительности МБТ к левофлоксацину и моксифлоксацину у этих пациентов. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Получены данные о низком уровне чувствительности к левофлоксацину МБТ у пациентов с

Таблица 3. Чувствительность к пипразинамиду у больных разных групп

Table 3. Sensitivity to pyrazinamide in patients from different groups

Группы пациентов	Число пациентов, абс.	Из общего числа пациентов	
		МБТ чувствительны к пипразинамиду, абс. (%)	МБТ устойчивы к пипразинамиду абс. (%)
Впервые выявленные	586	395 (67,4%)	191 (32,6%)
Рецидив	145	69 (47,6%)	76 (52,4%)
Хроническое течение	81	10 (12,3%)	71 (87,7%)
Итого	812	474 (58,4%)	338 (41,6%)

Таблица 4. Частота чувствительности МБТ к левофлоксацину при наличии устойчивости к офлоксацину у больных разных групп

Table 4. Frequency of susceptibility to levofloxacin with concurrent resistance to ofloxacin in patients from different groups

Группы пациентов с туберкулезом	Число пациентов с устойчивостью МБТ к офлоксацину, абс.	Чувствительность МБТ к левофлоксацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к левофлоксацину, абс. (%)
Впервые выявленные	67	12 (17,9%)	55 (82,1%)
Рецидив	33	5 (15,2%)	28 (84,8%)
Хронические больные	60	10 (16,7%)	50 (83,3%)
Итого	160	27 (16,9%)	133 (83,1%)

Таблица 5. Частота чувствительности к моксифлоксацину МБТ с устойчивостью к офлоксацину у больных разных групп**Table 5.** Frequency of susceptibility to moxifloxacin with concurrent resistance to ofloxacin in patients from different groups

Группы пациентов	Число пациентов с устойчивостью МБТ к офлоксацину, абс.	Чувствительность МБТ к моксифлоксацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к моксифлоксацину, абс. (%)
Впервые выявленные	67	32 (47,8%)	35 (52,2%)
Рецидив	33	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Хроническое течение	60	17 (28,3%)	43 (73,3%)
Итого	160	66 (41,3%)	94 (58,8%)

устойчивостью к офлоксацину в Томской области, равномерно (статистически нет разницы между группами пациентов; $p > 0,5$) распределенной среди всех групп пациентов (впервые выявленные, рецидивы, хронические больные), что позволяет предположить высокий уровень природной перекрестной устойчивости (не выявлено влияния эффекта амплификации) МБТ к офлоксацину и левофлоксацину. Отметим, что из 315 пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ к офлоксацину только у 1 пациента (рецидив туберкулеза) выявлена устойчивость к левофлоксацину. У остальных 314 пациентов чувствительность к левофлоксацину сохранена.

Назначение левофлоксацина без подтверждения чувствительности МБТ к нему у пациентов с выявленной устойчивостью МБТ к офлоксацину неоправданно у 83,1% больных туберкулезом с МЛУ МБТ по данным Томской области.

Получены данные о среднем уровне чувствительности МБТ к моксифлоксацину при устойчивости к офлоксацину у больных туберкулезом в Томской области и статистически значимом более высоком уровне устойчивости МБТ к моксифлоксацину у больных с хронически текущим процессом по сравнению с впервые выявленными больными и больными с рецидивом туберкулеза ($p < 0,05$).

У пациентов с определенной устойчивостью к офлоксацину уровень чувствительности к моксифлоксацину составил 41,3%, т. е. выше, чем уровень чувствительности к левофлоксацину (16,9%). При выявлении устойчивости к офлоксацину и непроведении теста на лекарственную чувствительность к левофлоксацину и моксифлоксацину, как правило, препаратом выбора из фторхинолонов является моксифлоксацин. При этом необходимо учитывать, что чувствительность к моксифлоксацину будет сохранена примерно у 50% впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза и только примерно у 30% больных хроническим туберкулезом.

Определение лекарственной чувствительности ко всем фторхинолонам позволяет избегать назначения неэффективных ПТП в схеме химиотерапии и рассматривать вопрос о коррекции схемы химиотерапии в зависимости от индивидуального спектра лекарственной чувствительности. Требуется изучения вопроса распространенности лекарственной устой-

чивости к спарфлоксацину в связи с началом рутинного использования его при лечении МЛУ-ТБ в Российской Федерации.

3. Определение чувствительности к инъекционным ПТП. Всего 301 пациенту проведен тест на лекарственную чувствительность ко всем инъекционным ПТП (канамицин, амикацин и капреомицин). Среди них выявлена устойчивость МБТ к канамицину у 148 (49,2%), к амикацину – у 58 (19,3%), к капреомицину – у 83 (27,6%) пациентов.

3.1. Среди 148 пациентов с устойчивостью МБТ к канамицину устойчивость к амикацину определена у 58 (39,2%) пациентов, чувствительность к амикацину у 90 (60,8%) пациентов соответственно. Пациентов с устойчивостью к амикацину и чувствительностью к канамицину не было. Полученные данные свидетельствуют о сравнительно низкой перекрестной устойчивости между канамицином и амикацином у больных туберкулезом в Томской области.

3.2. Проанализированы данные 83 пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину на предмет наличия лекарственной чувствительности к амикацину. Все пациенты были с МЛУ-ТБ, из них впервые выявленных – 39 (47,0%); с рецидивом туберкулеза – 17 (20,5%); с хронически текущим туберкулезом – 27 (32,5%). Результаты представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, среди больных с устойчивостью МБТ к капреомицину и канамицину в 61,4% случаев имеет устойчивость МБТ и к амикацину (по данным Томской области). Статистически значимые различия по частоте устойчивости МБТ к амикацину между разными группами больных отсутствуют ($p > 0,05$).

При выявлении сочетанной устойчивости к канамицину и капреомицину и непроведении теста на лекарственную чувствительность к амикацину препаратом выбора из инъекционных ПТП является амикацин.

4. Определение лекарственной чувствительности к линезолиду

В Томской области линезолид назначался при лечении больных с ШЛУ-ТБ в 2011-2015 гг. в составе 4-го режима химиотерапии (25 пациентов; результаты лечения: 15 (60%) – излечены, 8 (32%) – неудача, 2 (8%) – отрыв), в 2015-2017 гг. в составе 5-го режима химиотерапии (40 пациентов; результаты

Таблица 6. Частота чувствительности МБТ к амикацину при наличии устойчивости к канамицину и капреомицину у больных туберкулезом разных групп**Table 6. Frequency of MTB resistance to amikacin in case of resistance to kanamycin and capreomycin in tuberculosis patients from different groups**

Группы пациентов	Число пациентов с сочетанной устойчивостью МБТ к канамицину и капреомицину, абс.	Чувствительность МБТ к амикацину, абс. (%)	Устойчивость МБТ к амикацину, абс. (%)
Впервые выявленные	39	16 (41,0%)	23 (59,0%)
Рецидив	17	7 (41,2%)	10 (58,8%)
Хроническое течение	27	9 (33,3%)	18 (66,7%)
Итого	83	32 (38,6%)	51 (61,4%)

лечения: 32 (80%) – излечены, 1 (2,5%) – неудача, 4 (10%) – умер не от туберкулеза, 3 (7,5%) – отрыв). Проведен тест на лекарственную чувствительность к линезолиду 423 пациентам, из них впервые выяв-

ленных – 247 (58,4%); с рецидивом – 100 (23,6%); с хронически текущим туберкулезом – 76 (18,0%). Анализ чувствительности МБТ к линезолиду у этой группы представлен в табл. 7.

Таблица 7. Частота чувствительности МБТ к линезолиду у больных разных групп**Table 7. Frequency of susceptibility MTB to linezolid in patients from different groups**

Группы пациентов	Число пациентов, абс.	Из общего числа пациентов	
		МБТ чувствительны к линезолиду, абс. (%)	МБТ устойчивы к линезолиду, абс. (%)
Впервые выявленные	247	241 (97,6%)	6 (2,4%)
Рецидив	100	100 (100,0%)	0 (0,0%)
Хроническое течение	76	70 (92,1%)	6 (7,9%)
Итого	423	411 (97,2%)	12 (2,8%)

Из 12/423 (2,8%) пациентов с выявленной устойчивостью МБТ к линезолиду 11 ранее линезолид не получали. Одна пациентка ранее самостоятельно принимала линезолид (монотерапия 6 мес.), находясь на диспансерном учете в другом регионе РФ.

Из 76 хронических больных 6 ранее принимали линезолид в схеме 4-го режима химиотерапии в 2011-2015 гг. в Томской области с исходом курса химиотерапии – неудача (5 пациентов) и рецидив туберкулеза после эффективно завершеного курса химиотерапии (1 пациентка). При проведении теста на лекарственную чувствительность МБТ к линезолиду в 2016-2017 гг. у этих пациентов определена сохраненная чувствительность к линезолиду. Полученные данные свидетельствуют о низком

уровне природной устойчивости МБТ к линезолиду и отсутствию склонности к амплификации.

Заключение

Определение у пациентов лекарственной чувствительности МБТ к пиперазину, левофлоксацину, моксифлоксацину, канамицину, амикацину, капреомицину на аппарате Bactek MGIT 960 позволяет избежать назначения ПТП, к которым есть лекарственная устойчивость возбудителя, в качестве основных в составе 4-го и 5-го режимов химиотерапии и позволяет формировать эффективную индивидуализованную схему лечения у пациентов с МЛУ-ТБ в рамках 4-го режима химиотерапии и у пациентов с ШЛУ-ТБ в рамках 5-го режима химиотерапии.

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

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

ЛИТЕРАТУРА**REFERENCES**

1. Сеть противотуберкулезных медицинских организаций в России в 2016 г. (аналитический обзор). – М.: ЦНИИОИЗ, 2017. – 56 с.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2016 г. (аналитический обзор). – М., ЦНИИОИЗ, 2017. – 69 с.
3. Chuang P. H., Wu M. H., Fan S. Y., Lin K. Y. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014 // *PLoS One*. – 2016. – 11, № 11. – P. e0165222.

1. *Set protivotuberkuleznykh meditsinskikh organizatsiy v Rossii v 2016 g. (analiticheskiy obzor)*. [The network of medical TB units in Russia in 2016. (analytic review)]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2017, 56 p.
2. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2016 g. (analiticheskiy obzor)*. [Tuberculosis epidemiological situation in Russia in 2016 (analytic review)]. Moscow, TSNIIOIZ Publ., 2017, 69 p.
3. Chuang P.H., Wu M.H., Fan S.Y., Lin K.Y. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014. *PLoS One*, 2016, 11, no. 11, pp. e0165222.

4. Du Q., Dai G., Long Q., Yu X., Dong L., Huang H., Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 77, № 2. – P. 138-142.
5. Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, № 12. – P. 5064-5068.
6. Krüüner A., Jureen P., Levina K., Ghebremichael S., Hoffner S. Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 9. – P. 2971-2973.
7. Pang Y., Zhu D., Zheng H., Shen J., Hu Y., Liu J., Zhao Y. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – № 17. – P. 711.
8. Zignol M., Dean A. S., Alikhanova N., Andres S., Cabibbe A. M. et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 10. – P. 1185-1192.
4. Du Q., Dai G., Long Q., Yu X., Dong L., Huang H., Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013, vol. 77, no. 2, pp. 138-142.
5. Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P., Fissette K., Portaels F., Rigouts L. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 12, pp. 5064-5068.
6. Krüüner A., Jureen P., Levina K., Ghebremichael S., Hoffner S. Discordant Resistance to Kanamycin and Amikacin in Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, vol. 47, no. 9, pp. 2971-2973.
7. Pang Y., Zhu D., Zheng H., Shen J., Hu Y., Liu J., Zhao Y. Prevalence and molecular characterization of pyrazinamide resistance among multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Southern China. *BMC Infect. Dis.*, 2017, no. 17, pp. 711.
8. Zignol M., Dean A.S., Alikhanova N., Andres S., Cabibbe A.M. et al. Population-based resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates to pyrazinamide and fluoroquinolones: results from a multicountry surveillance project. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1185-1192.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634009, г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17.
Тел.: 8 (3822) 51-42-98.

Голубчиков Петр Николаевич

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Крук Евгений Александрович

главный врач.
E-mail: rf200@list.ru

Мишустин Сергей Павлович

заместитель главного врача по медицинской помощи в амбулаторных условиях.
E-mail: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Павлова Вера Егоровна

заведующая клинико-диагностической лабораторией.
E-mail: PavlovaVE@stoptb.tomsk.ru

Щегерцов Дмитрий Юрьевич

заведующий отделением для больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя № 2.
E-mail: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Аллилуев Александр Сергеевич

заместитель главного врача по организационно-методической работе.
E-mail: AlliluevAS@stoptb.tomsk.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center,
17, R. Luxemburg St.,
Tomsk. 634009.
Phone: +7 (3822) 51-42-98.

Petr N. Golubchikov

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Evgeny A. Kruk

Head Physician.
Email: rf200@list.ru

Sergey P. Mishustin

Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Vera E. Pavlova

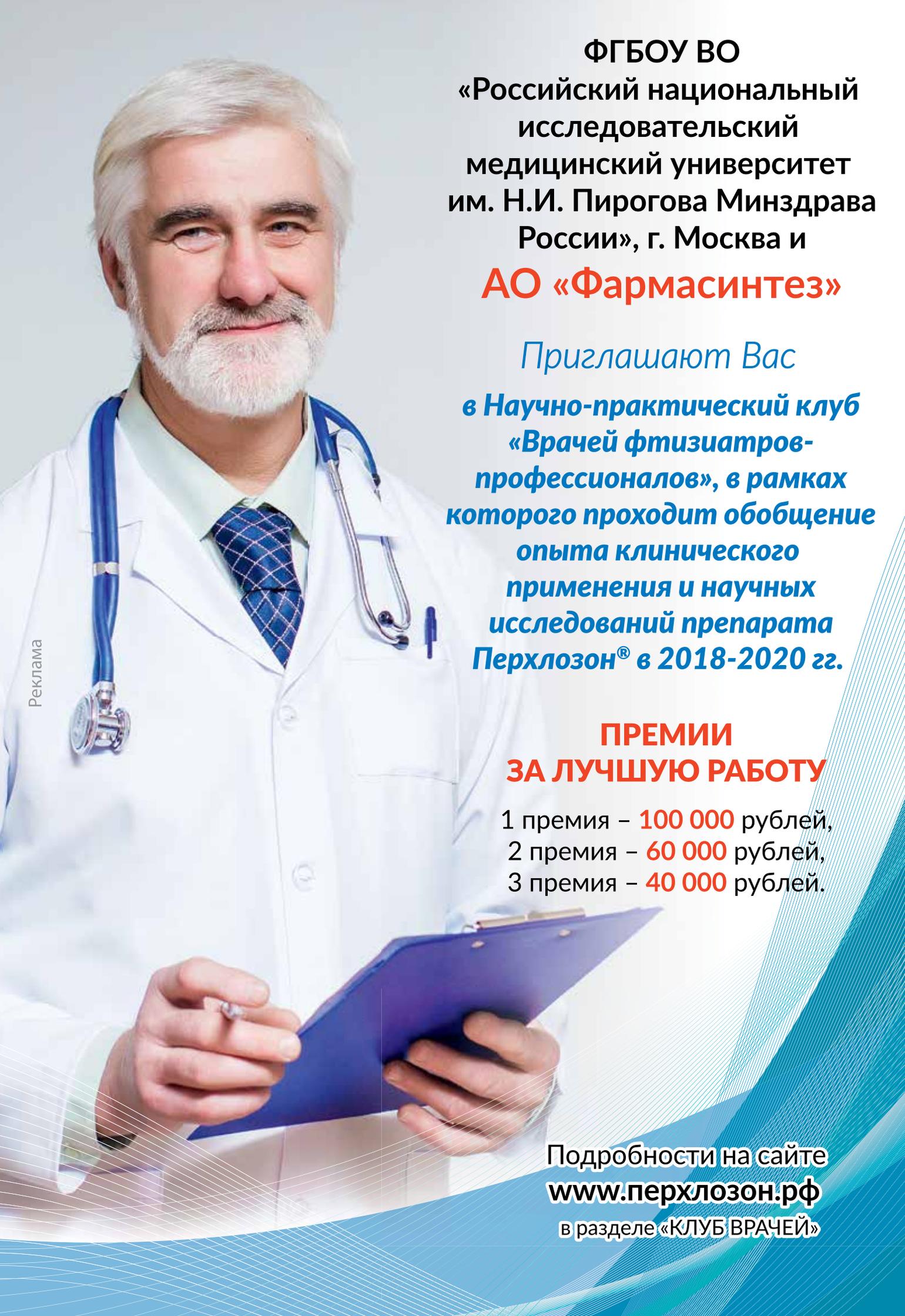
Head of Clinical Diagnostic Laboratory.
Email: PavlovaVE@stoptb.tomsk.ru

Dmitry Yu. Schegertsov

Head of Department no.2
for Respiratory Multiple
Drug Resistant Tuberculosis.
Email: ShchegertsovDY@stoptb.tomsk.ru

Aleksandr S. Alliluev

Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: AlliluevAS@stoptb.tomsk.ru



**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!



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИЧ-СТАТУСА ПАЦИЕНТА

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, И. А. ГЕРАСИМОВ, Т. Е. ТЮЛЬКОВА, В. С. ЗУБИКОВ, Г. Д. КАМИНСКИЙ, А. Е. ПАНОВА

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

Цель исследования: изучить особенности диагностики воспалительного поражения костно-суставной системы в зависимости от наличия у пациентов ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные медицинской документации 166 пациентов с признаками воспалительных изменений костно-суставной системы. Группы сформированы по факту наличия/отсутствия у пациентов ВИЧ-инфекции.

Результаты. Ведущей причиной воспалительного процесса костно-суставной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией был туберкулез (58,21%), тогда как в группе пациентов без ВИЧ-инфекции он встречался значительно реже (13,13%) (OR = 9,214; 95%-ный ДИ 4,314; 19,680). У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечалось в крови более низкое содержание лейкоцитов ($6,18 \pm 0,24$ на 10^9 клеток/л против $9,40 \pm 0,43$ на 10^9 клеток/л в группе без ВИЧ-инфекции, $p < 0,05$). Туберкулезная этиология воспалительного процесса костно-суставной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией верифицировалась микробиологическими методами в 43,3% случаев (95%-ный ДИ 2,767; 13,472), молекулярно-генетическими – 46,3% (95%-ный ДИ 2,722; 12,357). Для получения материала из очага воспаления использовались инвазивные методы.

Ключевые слова: ВИЧ, туберкулез, костно-суставная система, диагностика, воспалительное поражение

Для цитирования: Перецманас Е. О., Герасимов И. А., Тюлькова Т. Е., Зубиков В. С., Каминский Г. Д., Панова А. Е. Особенности диагностики инфекционно-воспалительного процесса костно-суставной системы в зависимости от ВИЧ-статуса пациента // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 15-20. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-15-20>

SPECIFIC DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY OSTEOARTICULAR DISORDERS DEPENDING ON HIV STATUS OF THE PATIENT

E. O. PERETSMANAS, I. A. GERASIMOV, T. E. TYULKOVA, V. S. ZUBIKOV, G. D. KAMINSKIY, A. E. PANOVA

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

The objective: to study the specific diagnostics of inflammatory lesions of the osteoarticular system depending on the patient's HIV status.

Subjects and methods. The medical records of 166 patients with signs of inflammatory changes in the osteoarticular system were analyzed. Patients were divided into groups depending on their HIV status.

Results. Tuberculosis was the major cause of osteoarticular inflammation in HIV positive patients (58.21%), while it was much less frequent in HIV negative patients (13.13%) (OR = 9.214; 95% CI 4.314; 19.680). HIV positive patients were found to have lower leukocyte counts (6.18 ± 0.24 per 10^9 cells/l versus 9.40 ± 0.43 per 10^9 cells/l in the group of HIV negative patients, $p < 0.05$). Tuberculous etiology of osteoarticular inflammation in patients with HIV infection was verified by microbiological methods in 43.3% of cases (95% CI 2.767; 13.472), and molecular genetic tests in 46.3% (95% CI 2.722; 12.357). Invasive methods were used to obtain samples from the focus of inflammation.

Key words: HIV, tuberculosis, bone-joint system, diagnostics, inflammatory lesions

For citations: Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Tyulkova T.E., Zubikov V.S., Kaminskiy G.D., Panova A.E. Specific diagnostics of infectious and inflammatory osteoarticular disorders depending on HIV status of the patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 15-20. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-15-20>

По данным Всемирной организации Un aids, к июню 2017 г. по всему миру было зарегистрировано около 36,9 млн ВИЧ-позитивных лиц. Несмотря на распространенность заболевания, в доступной литературе встречаются единичные исследования, посвященные особенностям воспалительного процесса костно-суставной системы у пациентов данной категории. В структуре инфекционных заболеваний костно-суставной системы у ВИЧ-позитивных больных лидирующее место занимают туберкулез и неспецифический остеомиелит, при этом их дифференциальная диагностика вызывает затруднения [7, 9].

В зависимости от этиологии и состояния иммунной системы бактериологические методы ока-

зываются информативными при инфекционных поражениях скелета в 32-44% случаев, гистологическими методами неспецифические процессы подтверждаются несколько чаще, чем туберкулезные, достигая 74% у ВИЧ-негативных пациентов [4]. Основная проблема гистологической верификации у ВИЧ-позитивных пациентов заключается в том, что по мере углубления иммунодефицита картина специфического воспаления теряет свои характерные проявления [5]. Параклиническая лабораторная диагностика у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуется отсутствием ярких воспалительных реакций. По данным ряда авторов [1], при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза показатели

лейкоцитоза и СОЭ, как маркеров воспаления, по чувствительности уступают С-реактивному белку и альфа-1-антитрипсину, хотя все эти факторы не определяют специфичность воспаления.

Цель исследования: изучить особенности диагностики воспалительного поражения костно-суставной системы в зависимости от наличия у пациентов ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Проанализированы данные первичной медицинской документации 166 пациентов в период с 2010 по 2017 г. включительно, находившихся в специализированных (противотуберкулезных) учреждениях г. Москвы и Московской области. Критериями отбора пациентов для участия в исследовании были: наличие клинико-рентгенологических признаков воспалительного поражения опорно-двигательного аппарата и выполнение им инвазивных методов диагностики. При осмотре определялись локальная болезненность и ограничение движений в пораженном сегменте костно-суставной системы, при лучевой диагностике – разрежение структуры костной ткани, локальная деструкция, признаки абсцедирования. Исследование носило характер сплошного ретроспективного. Основная группа (ОГ) включала 67 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Группу сравнения (ГС) составили 99 ВИЧ-негативных пациентов. Оперативные вмешательства, в том числе с лечебной целью, выполнены у 32 (47,76%) пациентов ОГ и у 40 (40,40%) пациентов ГС.

Группы сопоставимы по полу и возрасту пациентов: в ОГ и ГС преобладали мужчины – 76,12 и 74,75% соответственно; средний возраст пациентов составил $40,37 \pm 6,82$ и $52,73 \pm 5,94$ года соответственно ($p > 0,05$).

В соответствии с классификацией Центра по контролю и профилактике болезней, США (CDC, 1993), среди пациентов ОГ I степень иммунодефицита (≥ 500 клеток/мкл) зарегистрирована у 11 (16,42%) больных, II степень ($200 \leq n \leq 499$ клеток/мкл) – у 25 (37,31%); III степень (< 200 клеток/мкл) – у 31 (46,27%). Имели 2Б, 2В и 3-ю стадии ВИЧ-инфекции 10 (14,93%) пациентов, поздние (4Б, 4В, 5) стадии – 57 (85,07%).

Частота наличия вирусных гепатитов В и/или С оказалась выше у пациентов ОГ, чем ГС: 53 (79,11%) против 10 (10,10%) соответственно [OR = 33,693; 95%-ный ДИ 13,977; 81,221].

В ходе исследования изучены следующие характеристики воспалительного процесса костно-суставной системы: локализация и объем поражения, число лейкоцитов и величина СОЭ, частота встречаемости специфического процесса в анамнезе. В обеих группах проанализированы результаты микробиологического, молекулярно-генетического и гистологического, а также гистобактериоскопического [2] методов диагностики операционного материала.

Статистическая обработка выполнена с помощью лицензионного программного обеспечения Statistica 6.0 с использованием двух типов данных: дискретных и интервальных (количественные показатели). Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности. Для оценки шансов обнаружить изучаемый фактор в обеих группах использовали показатель (OR) с расчетом 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Интервальные показатели исследовали при помощи t-критерия для независимых выборок, с поправкой Ливиня, при этом рассчитывали разность сравниваемых групповых средних с определением 95%-ных ДИ. Если значимость t-критерия $< 0,05$, а ДИ разности средних не содержали внутри себя 1, то гипотеза об их равенстве отвергалась, и с достоверностью 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различались по величине оцениваемого явления [3].

Результаты исследования

В изучаемых группах поражение позвоночника выявлено у 44 (65,67%) и 57 (57,58%) пациентов [OR = 1,410; 95%-ный ДИ 0,741; 2,681], поражения суставов – у 22 (32,84%) и 41 (41,41%) [OR = 0,692; 95%-ный ДИ 0,362; 1,322]. Преобладали поражения грудного (по 25,4 и 29,3%) и поясничного (по 28,4 и 20,2%) отделов позвоночника, а также тазобедренных суставов (25,4 и 25,3% соответственно). Пациенты с поражением шейного и груднопоясничного отделов позвоночника, грудной клетки, а также суставов верхних конечностей, коленного и голеностопного встречались в единичных случаях.

Одной из характеристик воспалительного процесса костно-суставной системы являлась выраженность деструктивных изменений, которая оценивалась по объему поражения. При сравнении ОГ и ГС поражение одного сегмента позвонков выявлено у 23 и 42 пациентов соответственно (34,3 и 42,4%) [OR = 0,709; 95%-ный ДИ 0,373; 1,349], одного сустава – у 19 и 38 (28,4 и 38,4%) [OR = 0,635; 95%-ный ДИ 0,326; 1,239]. Множественные поражения костно-суставной системы, в том числе сочетание патологии позвоночника и суставов [10], чаще выявлялись у пациентов с ВИЧ-инфекцией: 25 (37,3%) против 19 (19,2%) [OR = 2,506; 95%-ный ДИ 1,240; 5,066], что совпадало с данными литературы [6].

В ОГ и ГС имел место достаточно длительный диагностический период: сроки от первичного обращения в медицинские организации до установления этиологии процесса составили $7,29 \pm 0,64$ и $4,24 \pm 0,43$ мес. соответственно ($p < 0,05$). Данные о туберкулезе в анамнезе не способствовали ускорению диагностики. Указание на перенесенный ранее туберкулез легких имели 36 пациентов ОГ (53,7%) и 17 (17,2%) – ГС [OR = 5,602; 95%-ный ДИ 2,755; 11,388]. Период от момента первичного выявления туберкулеза легких до появления жалоб, характерных для поражения костно-суставного ту-

беркулеза, у пациентов ОГ был существенно короче ($27,82 \pm 2,90$ против $56,18 \pm 2,58$ мес., $p < 0,05$). В ОГ средняя длительность ВИЧ-инфекции до момента развития симптомов поражения костно-суставной системы составила $74,18 \pm 6,16$ мес., что соответствовало периоду вторичных заболеваний и поздним (4Б, 4В, 5) стадиям ВИЧ-инфекции в 85,1% случаев. При поступлении в стационар более низкий средний уровень лейкоцитов в крови отмечен у пациентов ОГ, чем ГС – $6,18 \pm 0,24$ на 10^9 клеток/л против $9,40 \pm 0,43$ на 10^9 клеток/л ($p < 0,05$). В то же время этот показатель в обеих группах не выходил за пределы референсных значений. Показатель СОЭ существенно их превышал, но без достоверных различий между ОГ и ГС ($32,58 \pm 1,75$ и $34,48 \pm 2,13$ мм/ч соответственно, $p > 0,05$).

Шансы выявить возбудитель туберкулеза микробиологическими методами в ОГ были выше, чем в ГС [OR = 6,105; 95%-ный ДИ 2,767; 13,472], положительные результаты зарегистрированы у 29 (43,3%) и 11 (11,1%) пациентов соответственно. Молекулярно-генетические методы определили ДНК МБТ у 31 пациента ОГ и 13 – ГС [OR = 5,895; 95%-ный ДИ 2,722; 12,537].

Традиционные микробиологические методы (люминесцентная микроскопия, посев на твердые и жидкие среды) дали отрицательный результат у 38 (56,7%) и 88 (88,9%) пациентов ОГ и ГС соответственно [OR = 0,164; 95%-ный ДИ 0,074; 0,361].

При гистологическом исследовании операционного материала в ОГ чаще описывалась картина туберкулезного воспаления – у 37 (55,2%), чем в ГС – у 12 (12,1%) [OR = 8,942; 95%-ный ДИ 4,131; 19,353] (табл. 1).

Как следует из табл. 1, в ГС чаще встречались случаи неспецифического воспаления (87 (87,9%) случаев, $p > 0,05$). При этом в операционном материале в ОГ зафиксированы 2 случая, а в ГС – 1 случай

обнаружения ДНК МБТ при отсутствии бактериологических доказательств специфического воспаления. Кроме того, в ОГ в 8 случаях гистологической верификации диагноза туберкулеза отсутствовало бактериологическое и молекулярно-генетическое подтверждение этиологии.

По совокупности результатов всех диагностических мероприятий (сбора анамнеза, осмотра, результатов бактериологического, гистологического, молекулярно-генетического исследований операционного материала) в группе ОГ причиной воспалительного процесса костно-суставной системы явилось туберкулезное поражение – у 39 пациентов, неспецифическое воспаление – у 28. В ГС туберкулезная этиология диагностирована у 13 пациентов, неспецифическая – у 86 (табл. 2)

По данным табл. 2, вероятность обнаружить туберкулезное поражение в ОГ была существенно выше (OR = 9,214), чем в ГС.

В табл. 3 и 4 представлена структура методов, позволивших диагностировать специфический и неспецифический процессы в исследуемых группах.

Как видно из табл. 3, использование комплекса исследований позволило верифицировать диагноз у большинства пациентов обеих групп (74,4 и 92,3% соответственно, разница статистически не значима, $p > 0,05$). На основании гистологического исследования туберкулез был установлен только у пациентов с ВИЧ-инфекцией (20,5%). По данным литературы, гистологическое подтверждение диагноза у пациентов без ВИЧ-инфекции также отмечалось не часто [10].

Из табл. 4 следует, что ни один из описываемых методов диагностики неспецифического воспаления не имел значимых отличий в исследуемых группах. Этиологический фактор неспецифического остеомиелита подтвержден у 10 (35,7%) в ОГ и у 30 (34,9%) пациентов в ГС.

Таблица 1. Результаты гистологического исследования операционного материала

Table 1. Results of histological tests of surgical specimens

Гистологическое заключение	Основная группа		Группа сравнения		OR	95%-ный ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Туберкулезное воспаление	37	55,2	12	12,1	8,942	4,131; 19,353
Неспецифическое воспаление	30	44,8	87	87,9	0,112	0,052; 0,242
Итого	67	100	99	100	-	-

Таблица 2. Этиология воспалительного процесса костно-суставной системы в группах

Table 2. Etiology of osteoarticular inflammation in the groups

Поражение	Основная группа		Группа сравнения		OR	95%-ный ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Туберкулезное	39	58,2	13	13,1	9,214	4,314; 19,680
Неспецифическое	28	41,8	86	86,9	0,109	0,051; 0,232
Итого	67	100	99	100	-	-

Таблица 3. Методы диагностики туберкулеза костно-суставной системы**Table 3. Methods for diagnostics of bone and joint tuberculosis**

Методы диагностики	Основная группа		Группа сравнения		OR	95%-ный ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Микробиологический, молекулярно-генетический, гистологический, гистобактериоскопический	29	74,4	12	92,3	0,242	0,028; 2,102
Только молекулярно-генетический	2	5,1	1	7,7	0,649	0,054; 7,802
Только гистологический	8	20,5	-	-	-	-
Итого	39	100	13	100		

Таблица 4. Методы диагностики неспецифического воспаления костно-суставной системы**Table 4. Methods for diagnostics of non-specific osteoarticular inflammation**

Методы диагностики	Основная группа		Группа сравнения		OR	95%-ный ДИ
	абс.	%	абс.	%		
Микробиологический+гистологический	10	35,7	30	34,9	1,037	0,425; 2,528
Только гистологический	18	39,3	56	65,1	0,964	0,396; 2,351
Итого	28	100	86	100	-	-

Спектр микроорганизмов, обнаруженный методом посева операционного материала, представлен в табл. 5.

По данным табл. 5, частота встречаемости возбудителей неспецифического воспаления костно-суставной системы значимых отличий в группах не имела.

Таблица 5. Микроорганизмы, выделенные из операционного материала**Table 5. Microorganisms isolated from surgical specimens**

Наименование микроорганизма	Основная группа		Группа сравнения		OR	95%-ный ДИ
	абс.	%	абс.	%		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	40,0	13	43,33	0,872	0,203; 3,742
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	20,0	5	16,67	1,250	0,202; 7,737
<i>Streptococcus viridans</i>	1	10,0	3	10,0	1,0	0,092; 10,866
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	10,0	1	3,33	3,222	0,183; 56,886
<i>Klebsiella</i>	1	10,0	4	13,34	0,722	0,071; 7,340
<i>E. coli</i>	1	10,0	3	10,0	1,0	0,092; 10,866
<i>Candida albicans</i>	-	-	1	3,33	-	-
Итого	10	100	30	100	-	-

Заключение

Ретроспективный анализ показал, что ведущей причиной воспалительного процесса костно-суставной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией являлся туберкулез (58,21%), тогда как у пациентов с ВИЧ-негативным статусом эта патология встречалась достоверно реже (13,13%) (95%-ный ДИ 4,314; 19,680). Наличие у пациентов с ВИЧ-инфекцией указаний на туберкулез легких в анамнезе встречалось в 53,7% случаев и поэтому могло быть одним из значимых критериев его диагностики. При этом период диагностики туберкулеза костно-суставной системы у больных ВИЧ-инфекцией составил $7,29 \pm 0,64$ мес., что оказалось значимо больше, чем в ГС ($4,24 \pm 0,43$, $p < 0,05$), и совпадало с данны-

ми литературы [8, 11]. Выявленные особенности свидетельствовали о проблемах маршрутизации больных с воспалительными заболеваниями костно-суставной системы, прежде всего при наличии у них ВИЧ-инфекции. Появление новой локализации туберкулезного воспаления возникало у них быстрее, чем в ГС ($27,82 \pm 2,90$ против $56,18 \pm 2,58$ мес. ($p < 0,05$), что характерно для пациентов с 4Б, 4В, 5-й стадиями ВИЧ-инфекции.

Отсутствие гистологических доказательств туберкулезного воспаления при обнаружении ДНК МБТ в операционном материале могло быть связано с угнетением иммунной системы за счет несостоятельности клеточных реакций [5] и отсутствием характерных для специфического воспаления черт, что согласуется с данными литературы [6].

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. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Герасимов Л. Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2017. - 95, № 6. - С. 36-40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40>.
2. Баранова Е. Ю. Гистобактериоскопия в морфологической диагностике туберкулеза легких: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Баранова Елена Юрьевна; [Место защиты: ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия. - Челябинск, 2007. - 148 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю. А. Данилова. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
4. Мамаева Л. А., Скорняков С. Н., Подгаева В. А., Климов М. Е., Доценко И. А. Применение методов этиологической диагностики спондилитов различной этиологии // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 94-95.
5. Пантелеев А. М., Савина Т. А., Супрун Т. Ю. Внегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных // Социально-значимые инфекции. - Санкт-Петербург. - 2007. - С. 35-36.
6. Парпиева Н. Н., Маххамов У. У. Роль гистологической диагностики туберкулеза костей // Молодой ученый. - 2017. - № 5.2. - С. 43-45. - URL <https://moluch.ru/archive/139/39935/>
7. Danaviah S. I., Sacks J. A., Kumar K. P., Taylor L. M., Fallows D. A., Naicker T., Ndung'u T., Govender S., Kaplan G. Immunohistological characterization of spinal TB granulomas from HIV-negative and -positive patients // Tuberculosis (Edinb.). - 2013. - Vol. 93, № 4. - P. 432-441.
8. Fennira H., Bourguiba M., Ben Rejeb N., Ben Miled K., Chermiti F., Maalej S., Drira I., Ben Kheder A. Vertebral tuberculosis revealed by thoracic manifestations. A study of five cases // Tunis Med. - 2006. - Vol. 84, № 12. - P. 811-815.
9. Held M. I., Laubscher M., Workman L., Zar H. J., Dunn R. Diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF in musculoskeletal tuberculosis: High sensitivity in tissue samples of HIV-infected and HIV-uninfected patients // S. Afr. Med. J. - 2017. - Vol. 107, № 10. - P. 854-858.
10. Plesea I. E., Anusca D. N., Procopie I., Huplea V., Niculescu M., Pleșea R. M., Ghelase Ș. M., Lupașcu-Ursulescu C. V. The clinical-morphological profile of bone and joints tuberculosis - our experience in relation to literature data // Rom. J. Morphol. Embryol. - 2017. - Vol. 58, № 3. - P. 887-907.
11. Saidane O., Sellami M., Cheikhrouhou S., Mahmoud I., Ben Tekaya A., Tekaya R., Abdelmoula L. Clinical features and prognosis factors of spinal tuberculosis in Northern Tunisia: a case series of 60 patients // Bull. Soc. Pathol. Exot. - 2019. - Vol. 112, № 2. - P. 71-78. doi: 10.3166/bspe-2019-0080.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Перецманас Евгений Оркович

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

Герасимов Илья Александрович

врач травматолог-ортопед отделения туберкулеза внегочных локализаций. E-mail: ilya-1559@rambler.ru

Тюлькова Татьяна Евгеньевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. E-mail: tulkova@urniif.ru

REFERENCES

1. Abdullaev R. Yu., Komissarova O. G., Gerasimov L. N. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 36-40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40>.
2. Baranova E. Yu. *Gistobakterioskopiya v morfologicheskoy diagnostike tuberkuleza legkikh. Diss. kand. med. nauk.* [Histobacterioscopy in the morphological diagnostics of pulmonary tuberculosis. Cand. Diss.]. 14.00.15. Elena Yu. Baranova, defended at: Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, 2007, 148 p.
3. Glantz S. *Mediko-Biologicheskaya Statistika.* (Russ. Ed.: Stanton A. Glantz. Primer of biostatistics). Moscow, Praktika Publ., 1998, 459 p.
4. Mamaeva L. A., Skorniyakov S. N., Podgaeva V. A., Klimov M. E., Dotsenko I. A. Using etiological techniques for diagnostics of spondylitis of various etiology. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 94-95. (In Russ.)
5. Panteleev A. M., Savina T. A., Suprun T. Yu. *Vnelegochny tuberkulez u VICH-infitsirovannykh. Sots. znach. infektsii.* [Extrapulmonary tuberculosis in HIV infected patients. Socially important infections]. St. Petersburg, 2007, pp. 35-36.
6. Parpieva N. N., Makhkamov U. U. The role of histological diagnostics of bone tuberculosis. *Molodoy Ucheny*, 2017, no. 5.2, pp. 43-45. (In Russ.) <https://moluch.ru/archive/139/39935/>
7. Danaviah S. I., Sacks J. A., Kumar K. P., Taylor L. M., Fallows D. A., Naicker T., Ndung'u T., Govender S., Kaplan G. Immunohistological characterization of spinal TB granulomas from HIV-negative and -positive patients. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, no. 4, pp. 432-441.
8. Fennira H., Bourguiba M., Ben Rejeb N., Ben Miled K., Chermiti F., Maalej S., Drira I., Ben Kheder A. Vertebral tuberculosis revealed by thoracic manifestations. A study of five cases. *Tunis Med.*, 2006, vol. 84, no. 12, pp. 811-815.
9. Held M. I., Laubscher M., Workman L., Zar H. J., Dunn R. Diagnostic accuracy of GeneXpert MTB/RIF in musculoskeletal tuberculosis: High sensitivity in tissue samples of HIV-infected and HIV-uninfected patients. *S. Afr. Med. J.*, 2017, vol. 107, no. 10, pp. 854-858.
10. Plesea I. E., Anusca D. N., Procopie I., Huplea V., Niculescu M., Pleșea R. M., Ghelase Ș. M., Lupașcu-Ursulescu C. V. The clinical-morphological profile of bone and joints tuberculosis - our experience in relation to literature data. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2017, vol. 58, no. 3, pp. 887-907.
11. Saidane O., Sellami M., Cheikhrouhou S., Mahmoud I., Ben Tekaya A., Tekaya R., Abdelmoula L. Clinical features and prognosis factors of spinal tuberculosis in Northern Tunisia: a case series of 60 patients. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2019, vol. 112, no. 2, pp. 71-78. doi: 10.3166/bspe-2019-0080.

FOR CORRESPONDENCE:

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

Evgeniy O. Peretsmanas

Doctor of Medical Sciences, Physician of Superior Merit, Head of Extrapulmonary Tuberculosis Research Department. Email: peretsmanas58@mail.ru

Ilya A. Gerasimov

Trauma Orthopedist of Extrapulmonary Tuberculosis Department. Email: ilya-1559@rambler.ru

Tatyana E. Tyulkova

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher. Email: tulkova@urniif.ru

Зубиков Владимир Сергеевич

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

Каминский Григорий Дмитриевич

доктор медицинских наук,
руководитель отдела инфекционных заболеваний.
E-mail: gregkaminski.gk@gmail.com

Панова Анна Евгеньевна

кандидат медицинских наук,
заведующая отделом лабораторной диагностики.
E-mail: anna_panova@bk.ru

Vladimir S. Zubikov

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

Grigoriy D. Kaminskiy

Doctor of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department.
Email: gregkaminski.gk@gmail.com

Anna E. Panova

Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory
Diagnostics Department.
Email: anna_panova@bk.ru

Поступила 12.12.2018

Submitted as of 12.12.2018



«Эдвансд Трейдинг» - одна из ведущих дистрибьюторских компаний на российском фармацевтическом рынке. Компания постоянно участвует в открытых тендерах, проводимых федеральным 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





ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л. Н. САВОНЕНКОВА¹, В. И. РУЗОВ¹, Р. Б. АСАНОВ², О. В. МИДЛЕНКО¹, Б. М. АСАНОВ², С. В. АНИСИМОВА¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, РФ

²ТКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ульяновск, РФ

Цель исследования: выявить особенности клинического течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста в современных эпидемических условиях.

Проанализированы особенности клинического течения туберкулеза – у 54 больных в возрасте 61 года и старше в сравнении с 234 пациентами 18-39 лет, отобранных сплошной выборкой из всех 472 больных, выписанных в 2018 г. Выявлено, что у лиц в возрасте 61 года и старше: более частая хронизация процесса (37,0%) и осложненное (35,2%), в основном хроническим легочным сердцем (33,3%), течение; более частые сопутствующие хронические неспецифические заболевания легких (13,0%) и ишемическая болезнь сердца/артериальная гипертония (14,8%); более частые летальные исходы (31,5%), преимущественно за счет легочно-сердечной недостаточности; более редки генерализация туберкулеза (5,5%) и сопутствующая ВИЧ-инфекция (7,4%).

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология, клиническое течение, пожилой возраст

Для цитирования: Савоненкова Л. Н., Рузов В. И., Асанов Р. Б., Мидленко О. В., Асанов Б. М., Анисимова С. В. Особенности течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 22-27. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27>

SPECIFIC COURSE OF TUBERCULOSIS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

L. N. SAVONENKOVA¹, V. I. RUZOV¹, R. B. ASANOV², O. V. MIDLENKO¹, B. M. ASANOV², S. V. ANISIMOVA¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

²Regional Clinical TB Dispensary, Ulyanovsk, Russia

The objective: to identify specific features of the clinical course of tuberculosis in elderly and senile patients under the current epidemic situation.

The specific clinical course of tuberculosis was analyzed in 54 patients at the age of 61 years and older and compared with the course of 234 patients at the age from 18 to 39 years selected by the continuous sampling of all 472 patients discharged from hospital in 2018. The following features were found to be typical of patients of 61 years and older: more frequent chronic forms of the disease (37.0%) and complications (35.2%), the major complication was chronic cor pulmonale (33.3%); more frequent concurrent chronic nonspecific lung diseases (13.0%) and coronary heart disease/arterial hypertension (14.8%); more frequent deaths (31.5%), mainly due to pulmonary heart disease; less frequent generalization of tuberculosis (5.5%) and concurrent HIV infection (7.4%).

Key words: tuberculosis, epidemiology, clinical course, elderly age

For citations: Savonenkova L.N., Ruzov V.I., Asanov R.B., Midlenko O.V., Asanov B.M., Anisimova S.V. Specific course of tuberculosis in elderly and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 22-27. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-22-27>

Демографическая ситуация в России характеризуется ростом доли лиц пожилого и старческого возраста, которая достигла 20% в структуре населения страны [1].

Заболеваемость туберкулезом у лиц в возрасте 65 лет и старше за период с 2001 г. снизилась с 36,1 до 22,8 на 100 тыс. населения [3], при этом доля лиц пожилого и старческого возраста среди впервые выявленных больных туберкулезом повысилась. В 2007-2013 гг. она составляла 5,0-10,3% [6, 7], а к 2017 г., согласно данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза [w.w. mednet.ru], на долю лиц старше 55 лет приходилось 18,3% от всех впервые выявленных больных данной инфекцией. Несмотря на то что заболеваемость туберкулезом у лиц в возрасте 55-64 лет (39,9 на 100 тыс.) была значительно

ниже «пиковой» (94,4 на 100 тыс.), приходившейся на возраст 35-44 лет, она практически не отличалась от таковой у пациентов в возрасте 18-24 лет (40,7 на 100 тыс.). При этом смертность от туберкулеза у лиц старше 55 лет (11,9 для возраста 55-64 лет и 6,3 для возраста 65 лет и старше в пересчете на 100 тыс. населения) в сравнении с пациентами 18-24 лет (1,3 на 100 тыс.) была в 9,2 и 4,8 раза выше [www.mednet.ru].

Столь выраженные различия в показателях смертности у лиц пожилого и старческого возраста в сравнении с пациентами молодого возраста обусловлены не только поздней обращаемостью за медицинской помощью и невыполнением декретированных сроков флюорографического обследования, но и особенностями клинического течения туберкулеза, частоты и структуры сопутствующей патологии и других факторов [2, 4-8].

Цель исследования: выявить особенности клинического течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

По ежегодным отчетам ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» Ульяновской области (форма № 33) анализировали заболеваемость и смертность при туберкулезе, а также прецизионно выясняли заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-положительных лиц за 15 лет (с 2004 по 2018 г.). Изучение особенностей клинического течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста проводили у 54 больных (группа ПСВ) в возрасте 61 года и старше (средний возраст $68,6 \pm 0,9$; 95%-ный ДИ 66,7-70,5 года). Сравнение проводили с группой МВ из 234 пациентов молодого возраста: 18-39 (в среднем $30,4 \pm 0,3$; 95%-ный ДИ 29,8-31,1 года) лет. Группы формировали сплошной выборкой из 472 больных, выписанных из стационара в 2018 г. Лица среднего возраста (40-60 лет) из исследования исключены. Обследование и лечение больных проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, статистическую обработку результатов – с использованием программы Statistica 8.0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 , различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ динамики заболеваемости туберкулезом в Ульяновской области с 2004 по 2018 г. (рис. 1) свидетельствует о ее снижении с 70,2 до 41,8 на 100 тыс. населения.

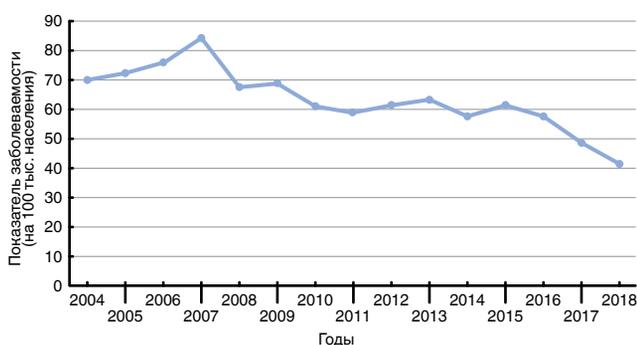


Рис. 1. Заболеваемость на 100 тыс. населения туберкулезом в Ульяновской области с 2004 по 2018 г.

Fig. 1. Tuberculosis incidence per 100,000 population in Ulyanovsk Region from 2004 to 2018

За время наблюдения отмечен подъем заболеваемости до 80,4 в 2007 г. (связан с повышением охвата периодическими флюорографическими осмотрами населения региона) с последующим снижением через 2 года до 68,8. Показатель был в пределах 60 на

100 тыс. населения в течение следующих пяти лет (2010-2015 гг.). Начиная с 2016 г. отмечено его снижение до 41,8 на 100 тыс., что сопоставимо с динамикой заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации [3].

Особый интерес представляет заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-положительных лиц (рис. 2).

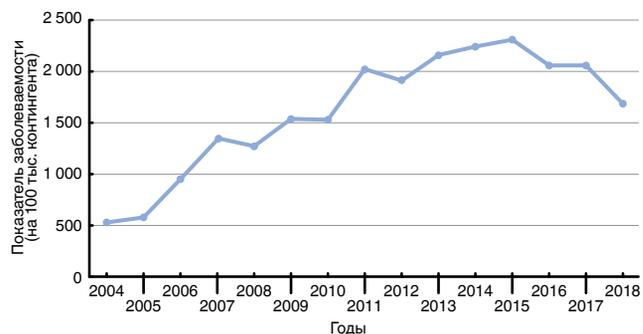


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-положительных лиц в Ульяновской области с 2004 по 2018 г. (на 100 тыс. контингента)

Fig. 2. Tuberculosis incidence among HIV positive people in Ulyanovsk Region from 2004 to 2018 (per 100,000 people in the cohort)

Обращает на себя внимание увеличение этого показателя у ВИЧ-положительных лиц за последние 15 лет в 3,2 раза, максимальное значение отмечено в 2015 г. При этом растет разница с показателями заболеваемости туберкулезом населения с ВИЧ-негативным статусом. Так, в 2004 г. заболеваемость ВИЧ-положительных лиц превысила таковую среди ВИЧ-негативных лиц в 7 раз, в 2018 г. – в 38 раз. Вероятно, что рост заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-положительных лиц обусловлен переходом ВИЧ-инфекции у большинства больных в поздние стадии. Следует отметить, что с 2016 г. заболеваемость туберкулезом среди лиц с ВИЧ-инфекцией несколько снизилась (рис. 2). Намечившаяся тенденция к снижению может быть результатом специфических профилактических мер, которые стали активно внедряться.

Анализ показателя смертности от туберкулеза в регионе выявил его снижение в 2 раза – с 13,5 в 2004 г. на 100 тыс. населения до 6,6 – в 2018 г. (рис. 3). Максимальное значение показателя смертности от туберкулеза (19,4 в 2008 г.), а также период его «застоя» с 2011 по 2015 г. совпадают с динамикой показателя заболеваемости (рис. 1 и 3). Это свидетельствует о том, что снижение смертности от туберкулеза – не только результат повышения эффективности лечения больных туберкулезом, но и интенсификации мероприятий по выявлению заболевания.

Таким образом, за последние 15 лет эпидемическая ситуация по туберкулезу в Ульяновской области характеризуется повышением заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц

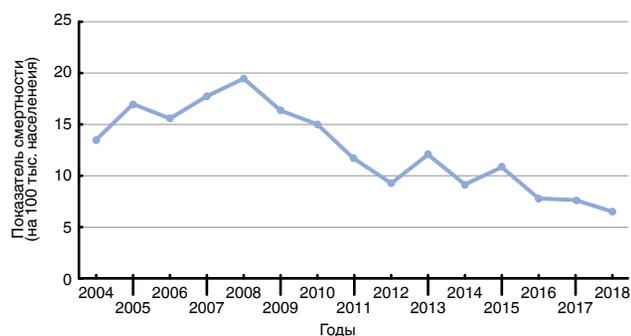


Рис. 3. Смертность от туберкулеза в Ульяновской области с 2004 по 2018 г. на 100 тыс. населения

Fig. 3. Tuberculosis mortality in Ulyanovsk Region from 2004 to 2018 per 100,000 population

на фоне снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от него среди всего населения.

По результату исследования группа ПСВ составила 54/472 (11,4%) от всех больных, получивших стационарное лечение в 2018 г. в Ульяновской области. Преобладали лица 61-74 лет (40/54, или 74,1%). Женщины составили 18/54 (33,3%), а в группе МВ – 40/234 (17,1%), $\chi^2 = 4,42$; $p = 0,0355$.

Пациенты из группы ПСВ имели собственную семью – 27/54 (50%), из группы МВ – 73/234 (31,2%); проживали по одному – 17/54 (31,5%) и 43/234 (18,4%). Статистически значимых различий по этим показателям в сравниваемых группах не было. В семьях родственников проживало 10/54 (18,5%) и 118/234 (50,4%) пациентов соответственно, $\chi^2 = 8,14$; $p = 0,0043$. Установили, что 14,8% больных группы ПСВ не имели своего жилья, что чаще, чем в группе МВ (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что 9,3% больных из группы ПСВ проживали в учреждении социального типа, что свидетельствовало о невозможности обслуживать себя и низком материальном достатке. Таким образом, больные туберкулезом пожилого и старческого возраста в сравнении с молодыми пациентами реже имеют поддержку родственников (18,5% против 50,4%); чаще (14,8% против 4,7%) не имеют своего жилья; 9,3% из них проживают в социальном учреждении.

Исследование вариантов клинического течения туберкулеза в группах не выявило различий между

группами по числу впервые выявленных больных – 27/54 (50,0%) и 144/234 (61,5%), $\chi^2 = 0,65$; $p = 0,4$.

Фиброзно-кавернозный туберкулез встречался в группе ПСВ чаще, чем в группе МВ, $\chi^2 = 5,62$; $p = 0,0177$ (рис. 4).

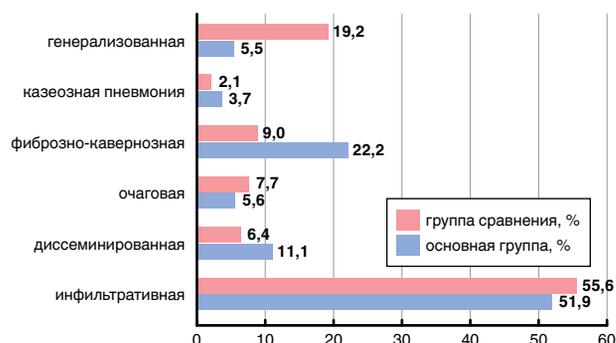


Рис. 4. Клинические формы туберкулеза у больных сравниваемых групп, %

Fig. 4. Clinical forms of tuberculosis in patients from compared groups

Доля больных с хронически текущим туберкулезом в группе ПСВ – 20/54 (37,0%), в группе МВ – 27/234 (11,5%), $\chi^2 = 13,3$; $p = 0,0003$.

Генерализованный туберкулез в группе ПСВ был диагностирован реже, чем в группе МВ (3/5,5% против 45/19,2%), $\chi^2 = 4,56$; $p = 0,0327$. Он характеризовался поражением легких, бронхов, почек, печени и селезенки в различных комбинациях.

У всех пациентов группы ПСВ с генерализованным туберкулезом при МСКТ выявлены кальцинаты в бифуркационных и бронхопюльмональных лимфатических узлах, что свидетельствовало о ранее перенесенном туберкулезе и настоящее заболевание являлось поздним рецидивом [8, 9].

Частота деструкции легочной ткани и бактериовыделения в группе ПСВ – 27/54 (50,0%) и 32/54 (59,3%), а в группе МВ – 115/234 (49,1%) и 136/234 (58,1%). Частота лекарственной устойчивости возбудителя – 19/54 (35,2%) и 66/234 (28,2%) – в группах ПСВ и МВ. При этом осложнения туберкулеза в группе ПСВ 19/54 (35,2%) встретились чаще, чем в группе МВ – 33/234 (14,1%), $\chi^2 = 8,27$; $p = 0,0040$, в основном за счет хронического легоч-

Таблица 1. Жилищные условия у больных туберкулезом сравниваемых групп

Table 1. Accommodation of the patients from compared groups

Больные туберкулезом	Группа ПСВ, n = 54	Группа МВ, n = 234	χ^2	p
Имеют собственное жилье	46/85,2%	223/95,3%	0,26	0,6122
Не имеют собственного жилья, в том числе проживают:	8/14,8%	11/4,7%	6,03	0,0141*
В общежитии	2/3,7%	8/3,4%	0,01	0,9208
В интернате	5/9,3%	0	20,17	0,000*
Являются лицами БОМЖ	1/1,8%	3/1,3%	0,10	0,7509
Всего	54/100%	234/100%		

Примечание: * – различия между группой ПСВ и группой МВ статистически значимы

ного сердца: 18/54 (33,3%) против 32/234 (13,7%), $\chi^2 = 7,56; p = 0,0060$. Таким образом, туберкулез у больных пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц молодого возраста, характеризовался более частым хроническим и осложненным течением (35,2%) и более редкой генерализацией процесса.

По частоте сопутствующих заболеваний статистически значимых различий не было. При этом число пациентов более чем с одним сопутствующим заболеванием в группе ПСВ – 4/54 (7,4%) оказалось меньше, чем в группе МВ – 60/234 (25,6%), $\chi^2 = 5,95; p = 0,0148$, что можно объяснить низкой распространенностью в группе ПСВ хронического вирусного гепатита в сочетании с ВИЧ-инфекцией – 4/54 (7,4%), в отличие от группы МВ – 61/234 (26,1%), $\chi^2 = 6,13; p = 0,0133$ (рис. 5). Сахарный диабет – 2/3,7% и 3/1,4%, болезни органов пищеварения – 3/5,6% и 6/2,6% – встретились в группах с одинаковой частотой, $\chi^2 = 1,2; p = 0,2740$. Предсказуемо чаще у больных группы ПСВ диагностировали ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертонию – 8/14,8% против 3/1,3%; $\chi^2 = 18,78; p = 0,0000$; в 2,8 раза – хронические неспецифические заболевания легких – 7/13% против 11/4,7%, $\chi^2 = 4,3; p = 0,0380$.

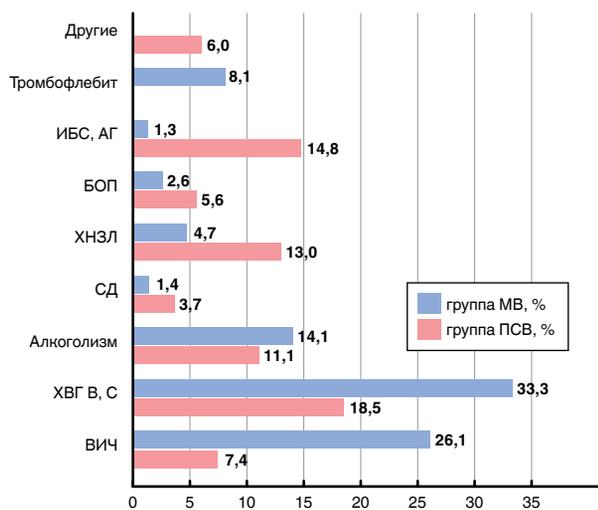


Рис. 5. Сопутствующие заболевания у больных туберкулезом группы ПСВ и группы МВ, %

Fig. 5. Co-morbidities in tuberculosis patients from the main and comparison groups

Следует отметить, что в обеих группах с одинаковой частотой – в 6/11,1% и 33/14,1% наблюдений – имелась алкогольная болезнь. Таким образом, у больных туберкулезом пожилого и старческого возраста реже, чем у молодых, диагностируют ВИЧ-инфекцию (7,4%), но чаще – кардиореспираторную патологию.

Анализ причин выписки из стационара показал, что 22/54 (40,7%) пациентов группы ПСВ и 82/234 (35,1%) – группы МВ были выписаны по окончании срока лечения. Возрастные пациенты в 2,7 раза реже выписывались за нарушение режима – 10/54 (18,5%), чем молодые – 119/234 (50,8%), $\chi^2 = 8,29; p = 0,0040$, но чаще нуждались в переводе в другие стационары в связи с осложнениями сопутствующих заболеваний – 5/54 (9,3%) по сравнению с пациентами группы МВ – 7/234 (3,0%); $\chi^2 = 3,84; p = 0,0440$.

Исходы заболевания в группе ПСВ, независимо от приверженности к лечению, чаще, чем в группе МВ, были летальными, $\chi^2 = 9,59; p = 0,0020$ (рис. 6).

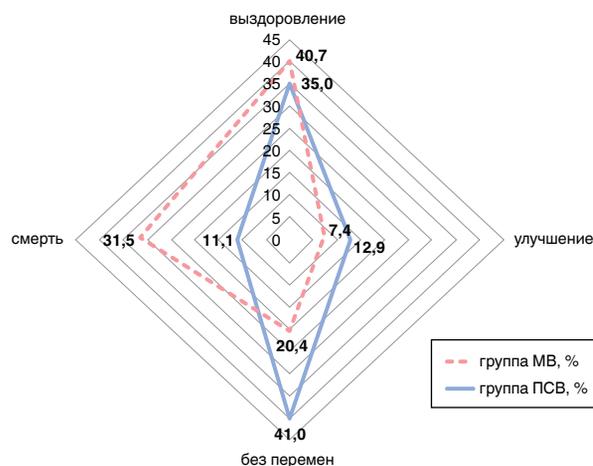


Рис. 6. Исходы заболевания у больных туберкулезом в группах, %

Fig. 6. Outcomes of tuberculosis patients in the groups, %

Как показал анализ причин смерти в сравниваемых группах (табл. 2), больные из группы ПСВ наиболее часто умирали от легочно-сердечной недостаточности (в 76,4% случаев), что в 20 раз чаще, чем в группе МВ.

Инфекционно-токсический шок в группе ПСВ (11,8%) явился причиной смерти у 11,8% умерших,

Таблица 2. Жилищные условия у больных туберкулезом сравниваемых групп

Table 2. Accommodation of the patients from compared groups

Причины смерти	Группа ПСВ	Группа МВ	χ^2	p
Легочно-сердечная недостаточность	13/76,4%	1/3,9%	12,04	0,0005*
Инфекционно-токсический шок	2/11,8%	19/73,0%	6,09	0,0136*
Легочное кровотечение	2/11,8%	1/3,9%	0,85	0,3561
Отек и дислокация головного мозга	0	5/19,2%	3,06	0,0802
Всего	17/100%	26/100%		

Примечание: * – различия между группами статистически значимы

это реже, чем в группе МВ, что согласуется с распространенностью ВИЧ-инфекции и генерализацией процесса.

Выводы

1. Эпидемическая ситуация в Ульяновской области за последние 15 лет характеризуется повышением заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-позитивных лиц в 3,2 раза на фоне снижения заболеваемости туберкулезом и смертности от него среди всего населения.

2. К демографическим и социальным особенностям у больных туберкулезом пожилого и старческого возраста (61 год и старше) относятся: преобладание возрастной группы 61-74 лет

(74,1%); проживание в социальном учреждении в 9,3% случаев и, по сравнению с молодыми пациентами (18-39 лет), более высокая частота женщин (33% против 17,1%); более редкая поддержка родственников (18,5% против 50,4%); более частое отсутствие собственного жилья (14,8% против 4,7%).

3. К особенностям клинического течения туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста, в отличие от лиц молодого возраста, относятся: более частое хроническое течение процесса и наличие осложнений (35,2%) (хроническое легочное сердце); более частая сопутствующая кардиореспираторная патология; более частые летальные исходы (31,5%), преимущественно за счет легочно-сердечной недостаточности (76,4% от умерших); более редкие генерализация туберкулеза и наличие сопутствующей ВИЧ-инфекции.

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. Барсуков В. Н. К вопросу о причинах и последствиях демографического старения населения // Альманах современной науки и образования. - 2014. - № 7 (85). - С. 31-34.
2. Басаева В. В. Эпидемиологическая характеристика туберкулеза легких в пожилом и старческом возрасте в Бурятии. Туберкулез в России. Год 2007: Мат-лы 8-го Российского съезда фтизиатров. - М., 2007 г. - С. 9.
3. Галкин В. Б., Мушкин А. Ю., Муравьев А. Н., Сердобинцев М. С., Белюцкий Е. М., Синецын М. В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI веке // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 11. - С. 17-26.
4. Дейкина О. Н., Мишин В. Ю. Особенности течения туберкулеза органов дыхания у больных пожилого и старческого возраста // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 50-51.
5. Дейкина О. Н., Перфильев А. В., Мишин В. Ю., Григорьев Ю. Г. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 11. - С. 22-27.
6. Козлова О. Ф., Исаева Б. Д., Мукашева А. С. Туберкулез как социально значимая патология у лиц пожилого возраста // Тюменский мед. журнал. - 2014. - Т. 16, № 2. - С. 19-20.
7. Корецкая Н. М., Наркевич А. Н. Туберкулез легких и проблемы его выявления у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. - 2011. - Т. 24, № 3. - С. 452-455.
8. Свистунова А. С. Туберкулез у лиц пожилого и старческого возраста. Национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 340-344.
9. Стаханов В. А., Каторгин Н. А., Цыганков Е. В. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у лиц пожилого и старческого возраста // Лечебное дело. - 2008. - № 3. - С. 48-53.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42.

Савоненкова Людмила Николаевна

доктор медицинских наук, профессор.

E-mail: cagkaf@mail.ru

REFERENCES

1. Barsukov V.N. About the causes and consequences of population ageing. *Almanakh Sovremennoy Nauki i Obrazovaniya*, 2014, no. 7 (85), pp. 31-34. (In Russ.)
2. Basaeva V.V. *Epidemiological characteristics of pulmonary tuberculosis in elderly and senile age in Buryatia. Tuberkulez v Rossii. 2007. Materialy VIII Rossiyskogo s'ezda ftiziatrov.* [Tuberculosis in Russia. 2007. Materials of the VIIIth Conference of Russian TB Doctors.] Moscow, 2007, pp. 9. (In Russ.)
3. Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Muravyev A.N., Serdobintsev M.S., Belilovsky E.M., Sinitsyn M.V. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: changes over the XXIth century. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 17-26. (In Russ.)
4. Deykina O.N., Mishin V.Yy. Specific features of respiratory tuberculosis in elder and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 50-51. (In Russ.)
5. Deykina O.N., Perfiliev A.V., Mishin V.Yu., Grigoriev Yu.G. Clinical and X-ray characteristics of respiratory tuberculosis in elder and senile patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 11, pp. 22-27. (In Russ.)
6. Kozlova O.F., Isaeva B.D., Mukasheva A.S. Tuberculosis of socially important disease in elderly patients. *Tyumenskiy Med. Journal*, 2014, vol. 16, no. 2, pp. 19-20. (In Russ.)
7. Koretskaya N.M., Narkevich A.N. Pulmonary tuberculosis and problem of its detection in elderly and senile people. *Uspekhi Gerontologii*, 2011, vol. 24, no. 3, pp. 452-455. (In Russ.)
8. Svistunova A.S. *Tuberkulez u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Natsionalnoe rukovodstvo.* [Tuberculosis in elderly and senile patients. National guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007, pp. 340-344.
9. Stakhanov V.A., Katorgin N.A., Tsygankov E.V. Tuberculosis of chest lymph nodes in elderly and senile people. *Lechebnoye Delo*, 2008, no. 3, pp. 48-53. (In Russ.)

FOR CORRESPONDENCE:

Ulyanovsk State University,
42, Lva Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017

Ljudmila N. Savonenkova

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Email: cagkaf@mail.ru

Рузов Виктор Иванович

доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: 8 (8442) 41-15-92.
E-mail: cagkaf@mail.ru

Мидленко Олег Владимирович

доктор медицинских наук, профессор.
Тел.: 8 (8442) 32-29-80.
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Анисимова Светлана Викторовна

ассистент.
Тел.: 8 (8442) 41-15-92.
E-mail: cagkaf@mail.ru

ГКУЗ «Областной клинический противотуберкулезный
диспансер»,
432017, г. Ульяновск, ул. Кирова, д. 4.
Тел.: 8 (8422) 32-70-36.
E-mail: ulptd@mail.ru

Асанов Баймурат Мусаевич

доктор медицинских наук, главный врач.

Асанов Руслан Баймуратович

врач-рентгенолог.

Viktor I. Ruzov

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (8442) 41-15-92.
Email: cagkaf@mail.ru

Oleg V. Midlenko

Doctor of Medical Sciences, Professor.
Phone: +7 (8442) 32-29-80.
Email: ulsubook@yandex.ru

Svetlana V. Anisimova

Assistant.
Phone: +7 (8442) 41-15-92.
Email: cagkaf@mail.ru

Regional Clinical TB Dispensary,
4, Kirova St.,
Ulyanovsk, 432017.
Phone: +7 (8422) 32-70-36.
Email: ulptd@mail.ru

Baymurat M. Asanov

Doctor of Medical Sciences, Head Physician.

Ruslan B. Asanov

Roentgenologist.

Поступила 10.04.2019

Submitted as of 10.04.2019



ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЯ АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А. А. ЕЛОВ¹, М. А. ВЛАДИМИРСКИЙ¹, С. В. СМЕРДИН², Е. И. ЕЛУФИМОВА²

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

²ГБУЗ «Московский областной противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ, Москва, РФ

Цель исследования: анализ экспрессии спектра генов в клетках крови пациентов детско-подросткового возраста для дифференцирования активной и латентной фаз туберкулезной инфекции.

Материалы и методы. Исследовали образцы периферической крови 36 пациентов детско-подросткового возраста с латентной туберкулезной инфекцией и 24 пациентов в возрасте от 1 до 16 лет, проходивших стационарное лечение по поводу туберкулеза легких. Использовали модифицированный метод выделения информационной РНК и обратную транскрипционную полимеразную цепную реакцию для идентификации транскрипции избранных для анализа шести генов.

Результаты исследования. При сравнительном изучении величины экспрессии шести перспективных генов в клетках крови при исследовании двух групп детей и подростков с латентной и активной туберкулезной инфекцией установлено, что наиболее дифференцирующим признаком для определения активной туберкулезной инфекции является значительно более высокий уровень экспрессии гена *PDCD1*, кодирующего рецептор лимфоцитов PD1. При этом установлена чувствительность определения активной инфекции 95,8%, специфичность – 94,4%, точность положительного прогноза активной туберкулезной инфекции составляет 93,3%.

Ключевые слова: латентная и активная туберкулезная инфекция, экспрессия генов, информационная РНК, рецептор PD1

Для цитирования: Елов А. А., Владимирский М. А., Смердин С. В., Елуфимова Е. И. Экспрессия генов в клетках периферической крови для дифференцирования активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 28-32. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-28-32>

GENE EXPRESSION IN PERIPHERAL BLOOD CELLS FOR DIFFERENTIATION OF ACTIVE AND LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

A. A. ELOV¹, M. A. VLADIMIRSKIY¹, S. V. SMERDIN², E. I. ELUFIMOVA²

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

²Moscow Regional TB Dispensary, Moscow, Russia

The objective: to analyze the expression of certain genes in the blood cells of children and adolescence to differentiate the active and latent phases of tuberculosis infection.

Subjects and methods. Peripheral blood samples collected in 36 pediatric patients with latent tuberculosis infection and 24 patients aged 1 to 16 years undergoing in-patient treatment for pulmonary tuberculosis were tested. A modified method for isolating messenger RNA and reverse transcriptional polymerase chain reaction was used to identify the transcription of six genes selected for analysis.

Results. In a comparative study of the expression values of six promising genes in blood cells in the study of two groups of children and adolescents with latent and active tuberculosis infection, it was found that the most differentiating feature for determining active tuberculosis infection was a significantly higher level of expression of *PDCD1* gene encoding PD1 lymphocyte receptor. At the same time, the sensitivity to detect the active infection was found to be 95.8%, specificity – 94.4%, the accuracy of the positive prognosis of active tuberculosis infection was 93.3%.

Keywords: latent and active tuberculosis infection, gene expression, messenger RNA, PD1 receptor

For citations: Elov A.A., Vladimirov M.A., Smerdin S.V., Elufimova E.I. Gene expression in peripheral blood cells for differentiation of active and latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 28-32. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-28-32>

Распространенность латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет более одной четверти населения Земли, т. е. более 1,5 млрд человек [4].

Дифференцирование активной и ЛТИ является одной из приоритетных проблем ВОЗ в целях достижения ликвидации туберкулеза как распространенного заболевания [12].

В настоящее время в международной, в том числе российской, литературе опубликовано большое число работ, посвященных исследованию различных иммунологических факторов и их комбинаций, применению новых тестов, в том числе с рекомбинантными антигенами микобактерий туберкулеза (МБТ), используемых при дифференцировании активной и ЛТИ, туберкулезных и нетуберкулезных заболеваний легких [7, 11]. Профилирование

экспрессии генов периферической крови в интересах такой диагностики является активно развиваемым направлением молекулярной биологии [13]. Методы основаны на выделении информационной РНК (мРНК) из образцов клеток цельной крови с последующим проведением обратнo-транскрипционной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с идентификацией экспрессии конкретных генов либо на РНК-секвенировании с определением транскрипционного профиля [9].

Группа авторов провела проспективное исследование более 6 тыс. подростков в Южной Африке с определением экспрессии 16 генов клеток крови [13] для прогнозирования заболевания туберкулезом в течение последующих 2 лет, в результате были установлены 66%-ная чувствительность и 80%-ная специфичность этого метода. При этом было проведено сопоставление методов секвенирования мРНК и ОТ-ПЦР. Исследование одновременно РНК 20 генов МБТ позволило повысить эффективность дискриминации между активной и ЛТИ с получением значения до 0,92 по критерию анализа ROC (площадь под кривой) [5]. Обозначается стремление исследователей определить узкий спектр генов, изучение экспрессии которых позволит разделять стадии туберкулезной инфекции. Группа авторов из Тайваня исследовала экспрессию 4 генов [6], не связанных непосредственно с механизмами иммунной защиты при туберкулезной инфекции: ген *ASUN* – регулятор сперматогенеза; ген *NPC2* – ответственный за внутриклеточный транспорт холестерина, мутация которого связана с легочным заболеванием – альвеолярный протеиноз (болезнь Ньюмана – Пика) [8]. Исследование позволило достоверно дифференцировать пациентов с активным туберкулезом, лиц с ЛТИ и здоровых лиц. В литературе последних лет имеются исследования по изучению экспрессии гена индуцированной клеточной смерти (апоптоз) *PDCD1* (*PD1*) и его лиганда *PD-L1*, рассматриваются эти гены в качестве «контрольно-пропускного пункта», в том числе при цитотоксическом иммунном ответе к клеткам раковой опухоли. Экспрессия гена, кодирующего рецептор PD1 (CD279) Т-лимфоцитов, обеспечивает их специфическую цитотоксическую активность, тогда как лиганд PD-L1 блокирует эту активность. Установлено, что экспрессия рецептора PD1 на Т-лимфоцитах CD4 коррелирует с уровнем микробной (МБТ) нагрузки у больных туберкулезом [3]. Блокада PD1-рецепторов в результате присоединения лиганда PD-L1 предположительно ингибирует иммунный ответ при опухолевых заболеваниях [1], то есть применение моноклональных антител к рецептору Т-лимфоцитов PD1 восстанавливает иммунный ответ к клеткам злокачественных образований. Однако недавние исследования [10], проведенные на клетках плеврального экссудата при туберкулезном плеврите, показали, что PD1⁺ CD8 цитотоксические Т-лимфоциты, так

же как и лиганд PD-L1, способствуют индукции и поляризации (активизации) М1 макрофагов, апоптозу макрофагов инфицированных МБТ, что предотвращает диссеминацию МБТ, т. е. оба фактора активизируют протективный иммунный ответ.

В последнее время перспектива применения моноклональных антител к рецептору PD1 для иммунотерапии туберкулеза путем усиления клеточного иммунного ответа была, скорее всего, опровергнута, поскольку выяснилось, что она у пациентов с меланомой привела к активизации туберкулезной инфекции [1].

Цель исследования: оптимизация метода определения информационной РНК, выделяемой из образцов крови, для сохранения ее стабильности при проведении исследований; анализ экспрессии спектра генов в клетках крови пациентов детско-подросткового возраста для дифференцирования активной и латентной фаз туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

Обследовано две группы детей.

Группа ЛТИ – 39 детей от 6 до 16 лет с ЛТИ по результатам положительного кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (препарат диаскинтест), а также по результатам тестов *in vitro* на основании индукции интерферона-гамма в присутствии рекомбинантного гибридного белка ESAT6-CFP10 в концентрации, превышающей уровень 14 пг/мл, что соответствует уровню положительных результатов тест-системы QuantiFeronTbGold.

Группа ТБ – 24 ребенка от 1 до 16 лет, прошедших лечение в отделении детско-подросткового туберкулеза клиники НМИЦ ФПИ по поводу туберкулеза органов дыхания. У 10 был туберкулез внутригрудных лимфоузлов, у 5 – очаговый туберкулез легких, у 8 – инфильтративный туберкулез легких, в том числе у 3 – с распадом легочной ткани, у 1 ребенка – диссеминированный туберкулез легких.

Обработка образцов крови

В пробирки объемом 1,5 мл типа Эппендорф, содержащие по 100 мкл дистиллированной воды и 600 мкл TRIZOL LS Reagent (Ambion), вносили по 100 мкл свежесобранной периферической крови и перемешивали встряхиванием до образования равномерного черного раствора. В полученную смесь добавляли 160 мкл хлороформа, перемешивали на вортексе и центрифугировали 5 мин при 13 000 об/мин.

Отделяемые после центрифугирования 400 мкл бесцветной водной фазы переносили в стерильные промаркированные пробирки типа Эппендорф на 1,5 мл с 3 мкл магнитного сорбента (из набора «Амплитуб-РВ-Автомат» НПФ «Синтол», сконцентрированного в 7-10 раз на магнитном штативе), перемешивали и оставляли на 5 мин для связывания

РНК. Далее сорбент с РНК промывали последовательно 4М-гуанидинтиоцианатом в 50 мМ Na-ацетатном буфере рН 4,5 и 2 раза 70%-ным этанолом (по 400 мкл растворов), высушивали при 75°C и элюировали РНК в 100 мкл воды, обработанной DEPC (диэтилпирикарбонат) в течение 10 мин при 75°C.

Модифицированный метод позволяет получать стабильный препарат мРНК, который может сохраняться в течение нескольких суток, обеспечивая возможность провести серию исследований образцов крови пациентов.

ОТ-ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора Power Sybr Green RNA-to-Ct 1-Step kit (Applied Biosystems) по инструкции производителя. В 7 пробирках для ПЦР готовили реакционные смеси для каждой из 7 анализируемых мРНК объемом по 20 мкл, содержащие по 10 пмоль праймеров, указанных в таблице, и 5 мкл элюата РНК, отобранного на магнитном штативе. ОТ-ПЦР проводили по программе: 15 мин при 45°C, 5 мин при 95°C, далее 40 циклов 20 с при 95°C и 30 с при 60°C на детектирующем термоциклере CFX-96 (Bio-Rad). Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых в ОТ-ПЦР, приведены в табл. 1.

Количественный уровень экспрессии изучаемых генов определяется по результатам ОТ-ПЦР в реальном времени, выражаемой в величинах пороговых циклов (C_t) для каждой мРНК, из которых затем вычитается величина C_t для конститутивного гена *GADPH*), в связи с чем некоторые итоговые значения C_t могут иметь отрицательные значения.

Статистический анализ проводили с использованием программ PRISM 4, а также ROC (receiver operating characteristic) анализа, с помощью которого определялись пороговые значения для оценки активности инфекции, а также чувствительность и специфичность результатов исследований.

Результаты исследований

В результате исследований разработана методика получения стабильных препаратов мРНК, позволяющая изучать экспрессию спектра генов в клетках крови пациентов, а также проведен анализ экспрессии перспективных генов с целью разработки практически реализуемой, наряду с использованием иммунологических тестов, технологии для дифференцирования активной и латентной фаз туберкулезной инфекции.

Результаты исследований приведены в табл. 2.

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности праймеров, используемых для анализа экспрессии генов

Table 1. The nucleotide sequences of the primers used for gene expression analysis

Ген (мРНК)	Праймеры (5'-3')
Глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа (<i>GAPDH</i>) – контрольный ген	прямой: ttt tgc gtc gcc agc cga обратный: gtt aaa agc agc cct ggt gac
Asunder spermatogenesis regulator (<i>ASUN</i>)	прямой: g aat ctt cca tgg aat att gta gaa обратный: gag gat tag gag gcc caa
Nuclear export mediator factor (<i>NEMF</i>)	прямой: gag tgg cct aag aat atg atg cc обратный: gaa aat cta caa ttc tat cca cac caa g
Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C (<i>PTPRC</i>)	прямой: gca ttt ggc ttt gcc ttt ctg обратный: tca ctt gaa agt gga aca ctg g
Homo sapiens programmed cell death 1 (<i>PDCD-1</i>)	прямой: tgc tac aac tgg gct ggc обратный: gtc acc acg agc agg gct g
Ligand L1 to Homo sapiens programmed cell death 1 (<i>PD-L1</i>)	прямой: ggt gcc gac tac aag cga at обратный: cag ttc atg ttc aga ggt gac tgg
NPC intracellular cholesterol transporter 2 (<i>NPC2</i>)	прямой: gtc cca gtt ccc ttt ccc at обратный: act cca cca cca gtt tta tag agg

Таблица 2. Результаты статистического анализа биомаркеров (экспрессия генов*)

Table 2. Results of statistical analysis of biomarkers (gene expression*)

Гены	Средний уровень экспрессии, $M_{Ct} \pm m$		95%-ный доверительный интервал	p (критерий Манна – Уитни)
	Группа ЛТИ	Группа ТБ		
<i>ASUN</i>	6,94 ± 0,27	5,16 ± 0,38	0,4; 2,8	< 0,01
<i>NEMF</i>	2,43 ± 0,26	0,43 ± 0,30	0,9; 2,4	< 0,001
<i>PTRC</i>	6,15 ± 0,34	6,09 ± 0,56	-1,28; 1,39	Нет различий
<i>NPC2</i>	1,92 ± 0,17	0,095 ± 0,340	1,24; 2,8	< 0,001
<i>PD1</i>	7,58 ± 0,26	5,14 ± 0,24	1,5; 2,9	< 0,0001
<i>PDL1</i>	4,57 ± 0,35	2,70 ± 0,63	0,4; 3,9	< 0,01

Примечание: * – уровень экспрессии генов обратно пропорционален величине циклов порогового подъема флуоресценции (C_t), обозначенных в таблице, при проведении обратнo-транскрипционной ПЦР

Статистический ROC-анализ показал, что чувствительность определения активности туберкулезной инфекции при анализе экспрессии гена *PDCD1*, кодирующего рецептор *PD1*, составила 95,8% при специфичности 94,4%; уровень точности – 93,3%. Исследование других генов, из которых относительно эффективным был анализ гена *NPC2*, выявило более низкую чувствительность.

Эти результаты показали, что определение экспрессии гена *PD1* наиболее надежным образом коррелирует с активностью туберкулезной инфекции у детей и подростков и является перспективным методом для определения предикторов активной туберкулезной инфекции среди группы пациентов с латентной инфекцией.

Однако мы полагаем, что определение экспрессии гена *PDCD1* не может быть единственным критерием активности туберкулезной инфекции, поскольку это исследование может свидетельствовать о наличии клеточного иммунного ответа вне связи со специфичностью туберкулезной инфекции.

Поэтому перспектива надежного дифференцирования активной и ЛТИ может заключаться в использовании комбинации специфических и не-

специфических реакций клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты исследования экспрессии генов *PDCD1* и *PD-L1* имеют также особый интерес для перспективы контроля активности туберкулезной инфекции в процессе лечения туберкулеза.

Заключение

В результате исследований разработана методика получения стабильных препаратов мРНК, позволяющая изучать экспрессию спектра генов в клетках крови пациентов, а также проведен анализ экспрессии перспективных генов для разработки практически реализуемой, наряду с использованием иммунологических тестов, технологии дифференцирования активной и латентной фаз туберкулезной инфекции.

Полученные результаты показали, что определение экспрессии гена *PD1* наиболее надежным образом коррелирует с активностью туберкулезной инфекции у детей и подростков и является перспективным методом для определения предикторов активной туберкулезной инфекции среди лиц с латентной инфекцией.

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. Anastasopoulou A., Ziogas D.C., Samarkos M. et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations // *J. Immunother. Cancer*. - 2019. - Vol. 7. - P. 1-13.
2. Darwin P., Toor S. M., Nair V. S., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers // *Experimental & Molecular Medicine*. - 2018. - Vol. 50, article 165.
3. Day C. L., Abrahams D. A., Bunju R. et al. PD-1 Expression on Mycobacterium tuberculosis-Specific CD4 T cells is associated with bacterial load in human tuberculosis // *Frontiers in Immunology*. - 2018. - Vol. 9, article 1995. - P. 1-12.
4. Global tuberculosis report WHO 2019. <https://www.who.int/tb/publications/global-report/en.19.04.2019>.
5. Kaforou M. et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected and-uninfected African adults using whole blood RNA expression signatures: a case-control study // *PLoS Med.* - 2013. - № 10. - P. e1001538.
6. Lee S.-W., Wu L. S.-H., Huang G.-M. et al. Gene expression profiling identifies candidate biomarkers for active vs latent tuberculosis // *BMC Bioinformatics*. - 2016. - Vol. 17, suppl. 1. - P. 27-36.
7. Manna M. P., Orlando V., Donni P. I. et al. Identification of plasma biomarkers for discrimination between tuberculosis infection/disease and pulmonary non tuberculosis diseases // *PLoS One*. - 2013. - Vol. 3. - P. 1-20.
8. Sheth J., Jijo John J., Shah K. et al. Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in *NPC2* gene: case report and review of literature // *BMC Medical Genetics*. - 2017. - Vol. 18. - P. 1-5.
9. Singhania A., Verma R., Graham C. M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection // *Nature communications*. - 2018. - Vol. 9. - P. 1-17.
10. Suarez V. G., Ganzarain C. M., Vecchion M. B. et al. PD-1/PD-L1. Pathway Modulates Macrophage Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Specific CD8+ T cell Induced Death // *Scientific Reports*. - 2019. - Vol. 9, № 187. - P. 1-14.

REFERENCES

1. Anastasopoulou A., Ziogas D.C., Samarkos M. et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. *J. Immunother. Cancer*, 2019, vol. 7, pp. 1-13.
2. Darwin P., Toor S.M., Nair V.S., Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, vol. 50, article 165.
3. Day C.L., Abrahams D.A., Bunju R. et al. PD-1 Expression on Mycobacterium tuberculosis-Specific CD4 T cells is associated with bacterial load in human tuberculosis. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, article 1995, pp. 1-12.
4. Global tuberculosis report WHO 2019. <https://www.who.int/tb/publications/global-report/en.19.04.2019>.
5. Kaforou M. et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected and-uninfected African adults using whole blood RNA expression signatures: a case-control study. *PLoS Med.*, 2013, no. 10, pp. e1001538.
6. Lee S.W., Wu L.S.H., Huang G.M. et al. Gene expression profiling identifies candidate biomarkers for active vs latent tuberculosis. *BMC Bioinformatics*, 2016, vol. 17, suppl. 1, pp. 27-36.
7. Manna M.P., Orlando V., Donni P.I. et al. Identification of plasma biomarkers for discrimination between tuberculosis infection/disease and pulmonary non tuberculosis diseases. *PLoS One*, 2013, vol. 3, pp. 1-20.
8. Sheth J., Jijo John J., Shah K. et al. Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in *NPC2* gene: case report and review of literature. *BMC Medical Genomics*, 2017, vol. 18, pp. 1-5.
9. Singhania A., Verma R., Graham C. M. et al. A modular transcriptional signature identifies phenotypic heterogeneity of human tuberculosis infection. *Nature Communications*, 2018, vol. 9, pp. 1-17.
10. Suarez V.G., Ganzarain C.M., Vecchion M.B. et al. PD-1/PD-L1. Pathway Modulates Macrophage Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Specific CD8+ T cell Induced Death. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 187, pp. 1-14.

11. Qiu Xia, Tang Ying, Zou Rong et al. Diagnostic accuracy of interferon gamma-induced protein 10 for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis: A metaanalysis // *Scientific reports*. - 2019. - Vol. 9. - P. 1-18.
12. World Health Organization. The End TB Strategy. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control. November 2015. (in Russian).
13. Zak D. E., Penn-Nicholson A., Scriba T. J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // *Lancet*. - 2016. - Vol. 387(10035). - P. 2312-2322.
11. Qiu Xia, Tang Ying, Zou Rong et al. Diagnostic accuracy of interferon gamma-induced protein 10 for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis: A metaanalysis. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, pp. 1-18.
12. World Health Organization. The End TB Strategy. Global Strategy and Targets for Tuberculosis Prevention, Care and Control. November 2015. (in Russian).
13. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 387(10035), pp. 2312-2322.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Елов Андрей Александрович

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отдела инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии.
E-mail: anyol@mail.ru

Владимирский Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии.
E-mail: mvladimirskij@mail.ru

ГБУЗ «Московский областной противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ,
141100, Московская область, г. Щелково,
ул. Краснознаменская, д. 8.

Смердин Сергей Викторович

главный врач Московского областного противотуберкулезного диспансера.
E-mail: smerdin_030@rambler.ru

Елуфимова Ольга Ивановна

врач-педиатр Московского областного противотуберкулезного диспансера.
E-mail: smirnova.stepan27@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Andrey A. Elov

Doctor of Biological Sciences,
Leading Researcher of Department for Infectious Immunology, Pathology and Biotechnology.
Email: anyol@mail.ru

Mikhail A. Vladimirskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department for Infectious Immunology, Pathology and Biotechnology.
Email: mvladimirskij@mail.ru

Moscow Regional TB Dispensary,
8, Krasnoznamenckaya St.,
Schelkovo,
Moscow Region, 141100

Sergey V. Smerdin

Head Physician of Moscow Regional TB Dispensary
Email: smerdin_030@rambler.ru

Olga I. Elufimova

Pediatrician of Moscow Regional TB Dispensary.
Email: smirnova.stepan27@yandex.ru

Поступила 29.03.2019

Submitted as of 29.03.2019

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 долутеграви́ра). 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 dofetilomid или гилваксидом, 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 рекомендован 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 (ИИ) рекомендованная доза препарата Тивикай® - 50 мг 1 раз в сутки; при одновременном применении с эфавиренсом, неврапирином, рифампицином и тиразанавиром в сочетании с ритонавиром - 50 мг 2 раза в сутки; пациентам с резистентностью к ИИ (документированной или подозреваемой клинической) - 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 лечение ИИ, 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 ИИ. 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, КФК, 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 сыворотки 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 плавным образом

путем метаболизма УДФ-ПТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ПТ1А3, УДФ-ПТ1А9, СУР3А4, Pgp и BCRP, поэтому лекарственные препараты, которые ингибируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать 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 эфавиренсом (без усиления ингибиторами протазы), эфавиренсом, неврапирином, тиразанавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенолоном, фенобарбиталом и звероном продвинутого поколения. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидов, содержащих polyvalent катионы, а также кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок. Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. Особые указания: При применении ИИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности. Следует принять во 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 тяжелым 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 непрозрачной флажон белого цвета на полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозащитной пленкой и навешивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флажону вместе с инструкцией по применению в пачку 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 ИИ рекомендованная доза Тивикай® - 50 мг дважды в день.

Литература: 1. Wolinsky S et al. N Engl J Med. 2013; 369(19): 1807-1818. 2. Clotet B et al, on behalf of the INST114915 Study Team. Lancet. 2014; 383(9936):2222-2231. 3. Raffi F et al. Lancet. 2013; 381(9868):735-743. 4. Cahn P et al. Lancet. 2013; 382(9893):700-708. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Тивикай®.

RU/DIG/0089/18 19.09.2018

Реклама



Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Перед использованием 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 «ЛанкастСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 125167, Москва, Ленинградский проспект д. 37а, стр. 4, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу: (495) 777-89-01, электронной почте: EABU.PV&C.customers@gsk.com.





МУТАЦИИ ГЕНОВ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

М. А. КРАСНОВА, Е. М. БЕЛИЛОВСКИЙ, С. Е. БОРИСОВ, А. А. ХАХАЛИНА, Ю. Д. МИХАЙЛОВА, Е. Ю. НОСОВА

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

Ретроспективно изучены результаты микробиологических и молекулярно-генетических исследований 685 культур микобактерий туберкулеза (МБТ), полученных от 685 взрослых больных туберкулезом, состоявших на диспансерном учете в г. Москве в 2014 г.

В исследовании определены: фенотипическая лекарственная устойчивость (ФЛУ) МБТ к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, канамицину, амикацину и капреомицину в группах пациентов, различающихся по истории лечения; частота ФЛУ к этим противотуберкулезным препаратам (ПТП) среди штаммов с мутациями – маркерами лекарственной устойчивости; частота различных мутаций при наличии ФЛУ возбудителя у пациентов различных групп; связь ФЛУ или наличия той или иной мутации с различными характеристиками пациентов и историей их лечения.

Статистически значимо определено, что наибольшее влияние на распространение устойчивости МБТ к ПТП оказывает история предыдущего лечения пациента: у больных, взятых на повторное лечение, не только чаще проявляется ФЛУ, но и значительно более выражено разнообразие мутаций-маркеров ФЛУ к определенному ПТП.

Результаты исследования показали, что детекция генетических мутаций МБТ, ассоциированных с ФЛУ, является надежным инструментом прогнозирования фенотипической устойчивости и должно быть использовано как основной метод отбора ПТП для формирования режима этиотропной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, эпидемиология лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, микробиологические исследования, молекулярно-генетические исследования

Для цитирования: Краснова М. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Хахалина А. А., Михайлова Ю. Д., Носова Е. Ю. Мутации генов и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* у пациентов, находящихся под наблюдением в городе Москве // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 34-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-34-44>

GENE MUTATION AND DRUG RESISTANCE OF *M. TUBERCULOSIS* IN THE PATIENTS FOLLOWED UP IN THE CITY OF MOSCOW

M. A. KRASNOVA, E. M. BELILOVSKY, S. E. BORISOV, A. A. KHAKHALINA, YU. D. MIKHAYLOVA, E. YU. NOSOVA

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

The article describes a retrospective study of the results of microbiological and molecular genetic tests of 685 *M. tuberculosis* cultures isolated from 685 adult tuberculosis patients registered for dispensary follow-up in Moscow in 2014.

The following was identified during the study: phenotypic drug resistance (FDR) of MTB to rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones, kanamycin, amikacin, and capreomycin in groups of patients with different treatment history; the frequency of FDR to the above anti-tuberculosis drugs in strains with mutations being drug resistance markers; the frequency of various mutations in case of FDR of mycobacteria in the patients from different groups; the relationship of FDR or the presence of a particular mutation with various characteristics of the patients and their treatment history.

The history of previous treatment was determined as statistical significance to provide the greatest influence on the spread of drug resistant MTB: patients undergoing repeated treatment had FDR more often and also a much more pronounced variety of mutations being markers of FDR to certain anti-tuberculosis drugs.

The results of the study showed that the detection of genetic mutations in MBT associated with FDR was a reliable tool for predicting phenotypic resistance and should be used as the main method for selecting anti-tuberculosis drugs when compiling the etiotropic therapy regimen.

Key words: tuberculosis, epidemiology of drug resistance of tuberculous mycobacteria, microbiological tests, molecular genetic tests

For citations: Krasnova M.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Khakhalina A.A., Mikhaylova Yu.D., Nosova E.Yu. Gene mutation and drug resistance of *M. tuberculosis* in the patients followed up in the city of Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 34-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-34-44>

Молекулярно-генетические методы определения устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основаны на выявлении определенных мутаций, являющихся маркерами фенотипической лекарственной устойчивости (ФЛУ) [6]. Однако известные в настоящее время мутации могут обуславливать не всю совокупность случаев лекарственной устойчивости к тому или иному ПТП, различаться по частоте среди разных групп пациентов и, наконец, отли-

чаться по т. н. «уровню создаваемой устойчивости» [1, 6, 13].

Понятие «лекарственная устойчивость» МБТ к некоторому ПТП напрямую связано с понятием «критическая концентрация» (КК), которую определяют в рамках экспертного соглашения [например, решения экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)] по результатам референтных исследований. Критическую концентрацию ПТП устанавливают *in vitro* как наименьшую кон-

центрацию, подавляющую рост 95% фенотипически «условно чувствительных» штаммов, но одновременно не препятствующую росту 95% фенотипически «условно устойчивых» штаммов [2, 9]. Вывод о наличии или отсутствии лекарственной устойчивости МБТ к ПТП делают на основании роста возбудителя («лекарственная устойчивость») или его отсутствия («лекарственная чувствительность») на среде, содержащей данный препарат в КК.

Реально создаваемая *in vivo* концентрация ПТП зависит от значительного числа различных факторов (всасываемость препарата, индивидуальные особенности метаболизма и пр.), поэтому понятие «лекарственная устойчивость» является *договорным*, т. е. сохраняется низкая, но не нулевая вероятность клинической эффективности ПТП по отношению к штамму МБТ, *in vitro* определенному как «устойчивый» [12].

С другой стороны, можно не просто определить наличие роста МБТ в среде с КК препарата, но и найти его минимальную ингибирующую (подавляющую) концентрацию (МИК), при которой рост возбудителя будет подавлен в 99% случаев. Если значение МИК существенно выше КК, то можно говорить об устойчивости МБТ к ПТП «высокого уровня» («*high-level resistance*»). Если же МИК превышает КК незначительно, то такой случай условно называют «устойчивость низкого уровня» («*low-level resistance*») [6, 13]. В ряде исследований [3, 6] проведены оценка МИК и их сравнение с КК, установленной в нормативных документах, для штаммов МБТ с основными генными мутациями – маркерами устойчивости к ПТП. Можно предположить, что наличие у МБТ мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью низкого или высокого уровня, соответствует низкой или высокой *вероятности* ФЛУ.

С практической точки зрения важно установить, в какой степени выявляемые мутации обуславливают ФЛУ, определение которой в настоящее время является золотым стандартом при формировании режима химиотерапии [4, 6]. Следует учитывать, что на эту связь могут оказывать влияние неоднородность микобактериальной популяции и эпигенетические механизмы [14].

Для оценки *вероятности* клинически значимой ФЛУ при той или иной генной мутации МБТ необходимо обследование репрезентативной выборки пациентов из определенного региона. Доступные авторам публикации по ФЛУ и генотипической лекарственной устойчивости (ГЛУ) основаны на выборках, включающих либо ограниченное число пациентов из одного учреждения, либо ограниченное количество штаммов МБТ.

Цель исследования: определить распространенность в городе Москве различных мутаций генов *M. tuberculosis*, ассоциируемых с наличием лекарственной устойчивости, и оценить взаимосвязь между ФЛУ и ГЛУ *M. tuberculosis* к ключевым

ПТП – рифампицину (R), изониазиду (H), фторхинолонам (Fq), канамицину (Km), амикацину (Am), капреомицину (Cap).

Материалы и методы

На базе Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» ретроспективно изучены результаты микробиологических и молекулярно-генетических исследований 685 культур МБТ, полученных от 685 пациентов (18 лет и старше), состоявших на диспансерном учете у фтизиатра в 2014 г. в г. Москве и о которых в полицейском регистре городской системы мониторинга туберкулеза имелась подробная социально-демографическая и эпидемиологическая информация, а также сведения об истории лечения.

Фенотипическое (микробиологическое) исследование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к ПТП основного (R и H) и резервного (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин, Km, Am, Cap) рядов проводили с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США) в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9*, с применением КК, рекомендованных ВОЗ в 2008 г. [9]. Устойчивость к ПТП второго ряда определяли у тех штаммов, которые были одновременно фенотипически устойчивы к H и R, или H и этамбутолу, или H и пиперазину.

С учетом значительной перекрестной устойчивости МБТ к Fq культуру принято считать «устойчивой к Fq» при ее устойчивости к офлоксацину [7]. Исследовали ФЛУ к четырем фторхинолонам: офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и ципрофлоксацину у 384 пациентов. Результат исследования лекарственной чувствительности к офлоксацину в 90% случаев и более совпал с результатом для остальных фторхинолонов.

Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью тест-систем:

1. «ТБ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия) – для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* и определения 27 мутаций в гене *rpoB* (устойчивость к R), девяти мутаций в гене *katG*, пяти – в гене *inhA* и пяти – в межгенной области *ahpC/oxvR* (устойчивость к H).

2. «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия) – для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* и определения девяти мутаций в гене *gyrA* (устойчивость к Fq).

3. «GenoType MTBDRsl» (HainLifescience, Германия) – для выявления ДНК *M. tuberculosis complex* и определения лекарственной устойчивости к Fq по анализу шести мутаций в гене *gyrA*, а также к аминогликозидам и Cap по двум мутациям в гене *rrs*.

Среди 685 больных, включенных в исследование, постоянные жители г. Москвы составили 75,7% (517 человек), прибывшие из других субъектов Российской Федерации – 15,8% (108 человек), лица БОМЖ – 1,9% (13 человек), граждане стран ближнего зарубежья – 5,7% (39 человек) и граждане стран дальнего зарубежья – 1,2% (8 человек).

К впервые выявленным пациентам (56,8%, 389 человек) отнесены зарегистрированные в этом качестве в 2014 г., диагностический материал у которых был взят не позже одного месяца после регистрации (по извещению № 089у/туб). В число больных, взятых на повторный курс лечения, вошли как рецидивы туберкулеза (8,3%, 57 человек), так и пациенты, проходившие повторные курсы лечения в рамках I и II групп диспансерного наблюдения (ГДН): 3,5% (24 человека) после неэффективного лечения и 24,2% (166 человек) – остальные случаи повторного лечения. У 7,2% (49 человек) достоверные сведения об истории заболевания отсутствовали, результаты исследования выделенных от них МБТ в данном разделе работы не учитывали.

Взятые в исследование больные из числа постоянных жителей г. Москвы (517 человек) составили почти половину от числа состоявших на учете в 2014 г. бактериовыделителей – постоянных жителей города (1 044 человека) [5], что обеспечило репрезентативность выборки для этой группы населения. Доля взятых в исследование впервые выявленных пациентов из непостоянных жителей города составила около четверти (24,7%) от числа зарегистрированных в 2014 г. больных туберкулезом с бактериовыделением из этой группы населения (всего 473 человека, в том числе 241 житель других субъектов Российской Федерации) [5], но их абсолютное число (117 человек, из которых 69 – жители России) было достаточным, чтобы оценить закономерности распространения мутаций МБТ и среди этих групп населения. Кроме того, в исследование включено 82 непостоянных жителя столицы, ранее получавших противотуберкулезную терапию.

Среди включенных в исследование было 69,9% мужчин, медиана возраста пациентов равнялась 37,7 года с межквартильным размахом 25%-75%, равном 30,0-51,1 года (т. е. возраст в этом диапазоне имели 50% пациентов). Только треть пациентов имела постоянную работу (34,6%, 236 человек), 8,2% (56 человек) были пенсионерами, 4,3% (29 человек) – инвалидами, 3,4% (23 человека) – учащимися средних и высших учебных заведений; не имели постоянной работы 48,9% (334 человек). Ранее в заключении были 47 (8,5%) пациентов, половина из которых (23 человека) была освобождена менее года назад. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза имелось у 10,5% больных (72 человека). В I ГДН состояли 84,5% пациентов, 15,5% (102 человека) принадлежали ко II ГДН.

При статистической обработке данных использовали параметрические и непараметрические методы,

моновариационный и многофакторный анализ (логистическая регрессия). При этом рассматривали как общепринятый уровень достоверности 95%, так и меньшие (90 и 80%), использованные при анализе некоторых редких мутации.

Результаты исследования

1. Фенотипическая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

ФЛУ МБТ к ключевым ПТП выявлена с частотой от 25,7% (Саp) до 59,1% (Кm) (табл. 1). Сохранение лекарственной чувствительности МБТ к H и R имело место в целом у 44,7% (306 человек): 242 впервые выявленных (54,4% из 445 человек), 50 пациентов, взятых на повторное лечение (20,8% из 240 человек), и 14 пациентов из 49 с неустановленной историей лечения. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ диагностирован у 20,5% впервые выявленных пациентов из постоянного населения, в том числе у 14,3% – с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ. ФЛУ к R (ФРУ) не сочеталась с ФЛУ к H (ФИУ) лишь у 5 пациентов (1,8% пациентов с ФРУ МБТ). Наиболее высокой доля больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью МБТ была среди пациентов с хроническим течением туберкулеза (II ГДУ) – более чем у 80% таких пациентов выделены МБТ с МЛУ.

2. Устойчивость к изониазиду

2.1. Фенотипическая устойчивость МБТ к H (ФИУ) выявлена в целом у 54,5% обследованных (табл. 1). У больных из постоянного населения доля МБТ с ФИУ у впервые выявленных больных (34,8%, 95%-ный ДИ 29,2-40,8%) была статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем у пациентов, взятых на повторное лечение (77,8%, 95%-ный ДИ 71,5-83,3%). Из числа последних ФИУ МБТ чаще выявлена среди больных из контингентов противотуберкулезных учреждений (86,4%, 95%-ный ДИ 78,5-92,2%), чем у больных с рецидивами (64,9%, 95%-ный ДИ 51,1-77,1%). Наибольшая частота ФИУ МБТ отмечена у больных с хроническим течением туберкулеза (II ГДН): 92% (95%-ный ДИ 83,4-97,0%).

2.2. Фенотипическая устойчивость к изониазиду при различных генных мутациях МБТ (доля культур с ФИУ при различных мутациях в генах *katG*, *ihnA* и *ahpC*)

Среди исследованных 685 штаммов МБТ у 366 (53,4%) выявлены мутации в кодонах 315 и 335 гена *katG* (S315T и I335Val), кодонах 8 и 15 гена *ihnA* (t8a и c15t) и кодонах 9 и 10 гена *ahpC* (g9a и c10t). Все эти мутации традиционно рассматривают как генетические маркеры ФИУ [6, 13], что подтверждено и настоящим исследованием.

При изолированной мутации в кодоне 315 гена *katG* (270 штаммов) частота ФИУ МБТ составила 98,9% (95%-ный ДИ 96,9-99,6%). Шанс обнаружения

Таблица 1. Фенотипическая лекарственная устойчивость МБТ у пациентов, включенных в исследование (2014 г., г. Москва)**Table 1. Phenotypic drug resistance of *M. tuberculosis* in the patients enrolled into the study (2014, Moscow)**

ПТП	Пациенты, включенные в исследование							
	Все пациенты (n = 685)		из них, постоянные жители (n = 480)					
			Впервые выявленные больные (n = 273)		Пациенты, взятые на повторное лечение* (n = 207)			
	всего				из них из III ГДН (хроническое течение туберкулеза) (n = 75)			
абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
Изониазид	373	54,5 (50,6-58,2)	95	34,8 (29,2-40,8)	161	77,8 (71,5-83,3)	69	92,0 (83,4-97,0)
Рифампицин	280	40,9 (37,2-44,7)	58	21,3 (16,6-26,6)	138	66,7 (59,8-73,1)	64	85,3 (75,3-92,4)
МЛУ МБТ	275	40,2 (36,5-43,9)	56	20,5 (15,9-25,8)	136	65,7 (58,8-72,1)	63	84,0 (73,7-91,5)
Фторхинолоны**	144	44,6 (39,1-50,2)	13	18,1 (10,0-28,9)	95	62,1 (53,9-69,8)	53	76,8 (65,1-86,1)
Аминацин**	96	29,8 (24,9-35,2)	13	18,1 (10,0-28,9)	56	36,8 (29,2-45,0)	22	32,4 (21,5-44,8)
Нанамицин**	191	59,1 (53,5-64,5)	28	38,9 (27,6-51,1)	106	69,3 (61,3-76,5)	46	66,7 (54,3-77,6)
Напреомицин**	83	25,7 (21,1-30,9)	8	11,1 (4,9-20,7)	50	32,7 (25,3-40,7)	24	34,8 (23,7-47,2)
ШЛУ МБТ	104	15,2 (12,6-18,1)	8	2,9 (1,3-5,7)	71	34,3 (27,9-41,2)	39	52,0 (40,2-63,7)
ШЛУ МБТ среди МЛУ МБТ	104	37,8 (32,1-43,8) (n = 275)	8	14,3 (6,4-26,2) (n = 56)	71	52,2 (43,5-60,8) (n = 136)	39	61,9 (48,8-73,9) (n = 63)

Примечание: * – включая рецидивы, но не включая пациентов с неуточненной историей лечения, взятых на повторный курс химиотерапии; ** – согласно методике исследования проводили у больных с устойчивостью МБТ к изониазиду в сочетании с рифампицином, этамбутолом или с пиперазидом

ФИУ при наличии данной мутации крайне высок и равен 97,9 (95%-ный ДИ 29,4-32,57). ФИУ также имели все 13 штаммов МБТ с единственной мутацией в 15-м кодоне *ihnA* ($p < 0,01$). Изолированные мутации 8-го кодона гена *ihnA*, 9-го или 10-го кодона гена *ahpC* были редкостью (по 1-2 штаммам). ФИУ выявлена у всех этих культур, но ее связь с наличием данных мутаций статистически недостоверна ($p > 0,2$).

У 21,2%, (79 штаммов) штаммов с ФИУ имело место сочетание мутации в кодоне 315 гена *katG* и некоторых из вышеуказанных мутаций. Оценить, какая мутация сыграла определяющую роль в возникновении ФИУ МБТ в этих случаях, невозможно.

2.3. Генотипическая структура штаммов МБТ с ФЛУ к изониазиду (частота мутаций при наличии ФИУ у различных групп больных)

В целом та или иная мутация из числа маркеров устойчивости к И была выявлена у 96,8% культур МБТ с ФИУ (табл. 2). Наиболее распространена мутация в 315-м кодоне гена *katG*, выявленная у 92,5% из 373 штаммов МБТ с ФИУ, в том числе в 71,3% она была единственной, а в 21,2% – сочеталась с иными мутациями. Однако у 4 штаммов с данной мутацией чувствительность к И была сохранена. Значительно реже среди МБТ с ФИУ встречались мутации в 15-м кодоне гена *ihnA* – в 20,1% (95%-ный ДИ 16,2-24,6%), в том числе в 3,2% изолированно, а в остальных случаях – в со-

Таблица 2. Доля различных мутаций генов *katG*, *ihnA* и *ahpC* и их сочетаний среди больных туберкулезом с ФИУ МБТ. Москва, 2014 г.**Table 2. The portion of different mutations of *katG*, *ihnA* and *ahpC* genes and their combination in tuberculosis patients with phenotypic drug resistance of *M. tuberculosis*. Moscow, 2014**

Группа пациентов	Всего пациентов	Мутаций не найдено	Гены, в которых выявлены мутации											
			<i>katG</i> 315								другие			
			Всего	<i>katG</i> 315, только	<i>katG</i> 315, <i>ihnA</i> 15	<i>katG</i> 315, <i>katG</i> 335	<i>katG</i> 315, <i>ihnA</i> 8	<i>katG</i> 315, <i>ahpC</i> 9	<i>katG</i> 315, <i>ahpC</i> 10	<i>katG</i> 315, <i>katG</i> 335, <i>ihnA</i> 15	<i>ihnA</i> 15	<i>ahpC</i> 10	<i>katG</i> 335	<i>ahpC</i> 9
Всего	373 100%	12 3,2	345 92,5	266 71,3	62 16,6	10 2,7%	4 1,1	1 0,3	1 0,3	1 0,3	12 3,2	2 0,5	1 0,3	1 0,3
Впервые выявленные	144 100%	9 6,3	124 86,1	103 71,5	16 11,1	4 2,8	–	–	1 0,7	–	10 6,9	1 0,7	–	–
Повторные	194 100%	1 0,5	188 96,9	141 72,7	39 20,1	3 1,5	3 1,5	1 0,5	–	1 0,5	3 1,5	–	1 0,5	1 0,5

четании с другими мутациями. Мутация в 335-м кодоне гена *katG* выявлена только у 3,0% (95%-ный ДИ 1,6-5,4%) культур, все они сочетались с мутацией в 315-м кодоне гена *katG*. Мутации в 8-м кодоне гена *ihnA*, или 9-м, или 10-м кодонах гена *ahpC* отмечены лишь в единичных случаях, причем все, кроме одной, сочетались с мутацией в 315-м кодоне гена *katG*.

Мутация в кодоне 315 гена *katG* статистически значимо чаще ($p < 0,01$) встречалась у МБТ, выделенных от повторно лечившихся (96,9%, 95%-ный ДИ 93,4-98,9%), чем от впервые выявленных больных (86,1%, 95%-ный ДИ 79,4-91,3%). Другие мутации с историей лечения достоверной связи не имели. Таким образом, у повторно леченных больных в г. Москве ФИУ МБТ практически полностью определяется мутацией в 315-м кодоне *katG*. Но при этом у 24,2% таких пациентов в ДНК МБТ имеет место более одной мутации, также связанной с ФИУ, и лишь у 10,8% впервые выявленных больных ($p < 0,01$).

2.4. Связь ФИУ с различными характеристиками пациентов

При *моновариабельном анализе* (для каждого фактора по отдельности) достоверную связь ($p < 0,05$) с ФИУ МБТ имеют: факт предыдущего лечения (ОШ = 6,2), пребывание ранее в местах лишения свободы (все 15 пациентов с таким анамнезом имели ФИУ), возраст пациента в диапазоне 45-70 лет (ОШ = 1,6).

Многофакторный анализ (здесь и далее – логистическая регрессия) показал, что с ФИУ МБТ связаны факт лечения в прошлом (ОШ = 5,9) и принадлежность пациента к непостоянным жителям г. Москвы (ОШ = 1,6). С 90%-ной достоверностью ФИУ связана с возрастом 45-70 лет, а с 80%-ной достоверностью – с наличием ВИЧ-инфекции и мужским полом.

2.5. Связь мутаций генов *katG* и *ihnA* (маркеров ФИУ МБТ) с различными характеристиками пациентов

При помощи логистической регрессии установлено, что мутации в кодоне 315 гена *katG* и кодоне 15 гена *ihnA* имели достоверную связь с фактом предыдущего лечения (ОШ = 6,9 (95%-ный ДИ 4,5-10,5) и ОШ = 3,0 (95%-ный ДИ 1,7-5,4) соответственно). Кроме того, мутации в кодоне 315 гена *katG* были связаны с мужским полом (ОШ = 1,7; 95%-ный ДИ 1,1-2,7) и со статистической достоверностью 80% – с наличием ВИЧ-инфекции и возрастом 45-70 лет. Различий в распространении указанных мутаций у постоянных жителей и прибывших из других субъектов Российской Федерации или из других стран не выявлено.

3. Устойчивость к рифампицину

3.1. ФЛУ МБТ к рифампицину (ФРУ) выявлена у 40,9% обследованных пациентов, включая постоянных жителей, мигрирующее население и лиц БОМЖ. У впервые выявленных больных из

постоянного населения доля ФРУ МБТ равна 21,3% (95%-ный ДИ 16,6-26,6%), что статистически значимо меньше ($p < 0,01$), чем у пациентов, взятых на повторное лечение (66,7%, 95%-ный ДИ 59,8-73,1%). Из числа последних ФРУ МБТ достоверно чаще отмечена у больных из контингентов противотуберкулезных учреждений (80,9%, 95%-ный ДИ 72,3-87,8%), чем у больных с рецидивами (45,6%, 95%-ный ДИ 32,4-59,3%). Наибольшая частота ФРУ МБТ отмечена у больных с хроническим течением туберкулеза (II ГДН), 85,3% (95%-ный ДИ 75,3-92,4%).

3.2. Вероятность ФЛУ к рифампицину при различных генных мутациях МБТ

Среди 685 штаммов МБТ, выделенных от взятых в исследование пациентов, у 298 (43,5%) были выявлены мутации в кодонах 531, 526, 516, 511, 513 и 533 гена *rpoB* (S531L, H526R, H526N, H526D, H526L, H526P, H526Y, H516G, H516Y, H516V, L511R, L511P, N513K и L533P), традиционно рассматриваемые в качестве генетических маркеров ФРУ [6, 13].

Результаты исследования подтвердили высокую частоту ФРУ при наличии мутаций гена *rpoB*. При изолированной мутации гена *rpoB* в кодоне 531 (234 штамма) частота ФРУ МБТ составила 99,6% (95%-ный ДИ 97,6-99,9%). Шанс наличия ФРУ при данной мутации чрезвычайно высок и равен 2 347 (95%-ный ДИ 321-17 188). Почти 80% культур МБТ с мутациями в 526-м и 516-м кодонах гена *rpoB* имели ФРУ: 77,6% (95%-ный ДИ 57,7-91,4%) и 79,0% (95%-ный ДИ 54,4-93,9%) соответственно. Шанс наличия ФРУ МБТ как минимум при одной из указанных мутаций равен 6,0 (95%-ный ДИ 2,9-12,3). При изолированной мутации в кодоне 511 (культуры МБТ от 7 пациентов) отмечено только 2 случая ФРУ (28,6%, 95%-ный ДИ 3,7-71,0%), т. е. наличие ФРУ МБТ при данной мутации недостоверно ($p > 0,2$). Мутации в кодонах 513, 515 и 533 были единичны, что не позволило оценить их связь с ФРУ.

3.3. Генотипическая структура штаммов МБТ с ФЛУ к рифампицину

У 98,9% культур с ФРУ МБТ была выявлена та или иная мутация из традиционно рассматриваемых в качестве маркеров устойчивости к данному ПТП (табл. 3). Мутация в 531-м кодоне гена *rpoB* была наиболее распространена: она выявлена в 83,2% (95%-ный ДИ 78,3-87,4%) из 280 штаммов МБТ с ФРУ, в том числе в 82,9% она была единственной и лишь в 1 случае сочеталась с мутацией в 516-м кодоне. Значительно реже у МБТ с ФРУ встречались мутации в кодонах 526 (7,9%), 516 (7,5%) и 511 (3,2%). Шанс, что мутация имеется в 526-м или в 516-м кодоне, в 6,5 (95%-ный ДИ 2,5-19,5) и в 5,7 (95%-ный ДИ 2,3-15,4) раза выше для МБТ с ФРУ, чем для МБТ, чувствительных к R. Мутация в 511-м кодоне также чаще встречается у МБТ с ФРУ, но статистической значимости различий нет ($p = 0,06$).

Таблица 3. Доля различных мутаций гена *rpoB* среди МБТ, выделенных от больных туберкулезом с ФРУ МБТ. Москва, 2014 г.

Table 3. The portion of different mutations of *rpoB* gene in MTB isolated from tuberculosis patients with FDR of *M. tuberculosis* to rifampicin. Moscow, 2014.

Группа пациентов	Всего пациентов	Мутаций не найдено	Гены, в которых выявлены мутации							
			<i>rpoB</i> 531	<i>rpoB</i> 526	<i>rpoB</i> 526, <i>rpoB</i> 511	<i>rpoB</i> 516	<i>rpoB</i> 516, <i>rpoB</i> 511	<i>rpoB</i> 516, <i>rpoB</i> 531	<i>rpoB</i> 513	<i>rpoB</i> 511
Всего	280 100%	3 1,1	232 82,9	21 7,5	1 0,4	13 4,6	7 2,5	1 0,4	1 0,4	1 0,4
Впервые выявленные	84 100%	–	79 94,0	3 3,6	–	1 1,2	1 1,2	–	–	–
Повторные	168 100%	1 0,6	131 78,0	15 8,9	1 0,6	13 7,7	4 2,4	–	1	2 1,2

У культур МБТ с ФРУ, выделенных от впервые выявленных больных, частота мутации в кодоне 531 была выше (92,9%, 95%-ный ДИ 85,3-97,4%), чем у выделенных от ранее лечившихся больных (78,0%, 95%-ный ДИ 70,9-84,0%, $p < 0,01$) (табл. 3). Иные мутации гена *rpoB* существенно чаще встречались у получавших лечение повторно. Так, мутация в 516-м кодоне у МБТ с ФРУ выявлена у них в 10,1% (95%-ный ДИ 6,8-18,7%) случаев, а у впервые выявленных больных – в 3,5% (95%-ный ДИ 0,7-10,0%, $p = 0,051$), мутация в 526-м кодоне – соответственно в 9,5% (95%-ный ДИ 5,5-15%) и 3,5% (95%-ный ДИ 0,7-10,0%, $p = 0,068$). Таким образом, у больных туберкулезом с ФРУ МБТ, взятых на повторное лечение, наблюдается достоверно большее разнообразие мутаций гена *rpoB* МБТ, чем у впервые выявленных больных.

3.4. Связь различных характеристик пациентов с ФЛУ МБТ к рифампицину

При *моновариабельном анализе* с 95%-ной достоверностью установлена связь ФРУ МБТ с наличием предыдущего лечения (ОШ = 7,6, т. е. шанс возникновения ФРУ МБТ у ранее леченных больных в 7,5 раза выше, чем у впервые выявленных пациентов), пребыванием пациента ранее в местах лишения свободы (ОШ = 10,3), возрастом пациента в диапазоне 45-70 лет (ОШ = 1,6).

Многофакторный анализ показал, что с ФРУ ассоциирован только факт наличия предыдущего лечения (ОШ = 8,3), очевидно потому, что с ним жестко связан и пенитенциарный анамнез, и определенная возрастная категория.

3.5. Связь отдельных мутаций гена *rpoB*, являющегося маркером ФРУ МБТ, с различными характеристиками пациентов

Многофакторный анализ показал, что мутации в кодонах 531, 526 и 516 связаны с фактом наличия предыдущего лечения ($p < 0,05$) при ОШ = 4,6 (95%-ный ДИ 3,1-2,7), 5,9 (95%-ный ДИ 1,9-18,0) и 6,1 (95%-ный ДИ 2,0-19,1) соответственно. Наличие мутации в 531-м кодоне (основной маркер ФРУ МБТ) связано также и с пребыванием ранее

в заключении (ОШ = 5,4, 95%-ный ДИ 1,1-25,0), и с тем, что пациент не является постоянным жителем г. Москвы (ОШ = 1,7, 95%-ный ДИ 1,04-2,6).

4. Устойчивость к фторхинолонам

4.1. ФЛУ к фторхинолонам выявлена в целом у 44,6% (95%-ный ДИ 39,1-50,2%) пациентов¹. У впервые выявленных больных из постоянного населения доля МБТ с ФЛУ к фторхинолонам (ФФУ) равна 18,1% (95%-ный ДИ 10,0-28,9%), что достоверно меньше ($p < 0,01$), чем у пациентов, взятых на повторное лечение (62,1%, 95%-ный ДИ 53,9-69,8%). Из числа последних наибольшая частота ФФУ МБТ отмечена у хронических больных (II ГДН): 76,8% (95%-ный ДИ 65,1-86,1%) против 50,0% (95%-ный ДИ 38,9-61,1%) у остальных пациентов ($p < 0,01$).

4.2. Вероятность ФЛУ к фторхинолонам при различных генных мутациях МБТ

Традиционно рассматриваемые в качестве генетических маркеров ФФУ мутации 94, 90, 91, 88 и 70 гена *gyrA* (D94A 95, D94N 95, D94G 95, D94H S95T, D94Y 95, A90V, A90G, S91P, G88C, G88A, H70R) [6, 13] были выявлены у 42,1% (136 из 323) исследованных штаммов МБТ. При всех этих одиночных мутациях в гене *gyrA* ФФУ имела в 100% случаев, причем для мутаций в кодонах 94, 90 и 91 результат был статистически достоверен ($p < 0,01$). Мутации в кодонах 88 и 70 были обнаружены только у 3 и у 2 пациентов соответственно.

4.3. Генотипическая структура штаммов МБТ с ФЛУ к фторхинолонам

У 94,4% культур с ФФУ МБТ была выявлена хотя бы одна из пяти мутаций гена *gyrA* (табл. 4). Мутации в 94-м кодоне гена *gyrA* были наиболее распространены: они выявлены у 68,8% (95%-ный ДИ 60,5-76,2%) из 144 штаммов МБТ с ФФУ, в том числе в 142 случаях мутации определены только в 94-м кодоне гена *gyrA*, который является основным маркером ФФУ, а в двух случаях – сочеталась также с мутацией в 90-м кодоне данного гена. Значительно реже среди МБТ с ФФУ встречались мутации в 90-м кодоне гена *gyrA* (16,0%; 95%-ный

¹ Здесь и далее, согласно методике, фенотипическая устойчивость к фторхинолонам определялась только для штаммов, имеющих устойчивость к Н и R или пипразинамиду. Доля штаммов, устойчивых к фторхинолонам, определялась по отношению к числу этих исследований.

Таблица 4. Доля различных мутаций гена *gyrA* и их сочетаний среди больных с ФФУ МБТ, Москва, 2014 г.Table 4. The portion of different mutations of *gyrA* gene and their combinations in the patients with FDR of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones, Moscow, 2014.

Группа пациентов	Всего пациентов	Мутаций не найдено	Гены, в которых выявлены мутации					
			<i>gyrA</i> 94	<i>gyrA</i> 90	<i>gyrA</i> 91	<i>gyrA</i> 88	<i>gyrA</i> 70	Сочетания
Всего	150 100%	8 5,3	99 66,0	23 15,3	12 8,0	3 2,0	2 1,3	3 2,0
Впервые выявленные	30 100%	–	15 50,0	5 16,7	–	–	9 30,0	1 3,3
Повторные	111 100%	1 0,9	76 68,5	16 14,4	11 9,9	3 2,7	2 1,8	2 1,8

ДИ 10,4-23,0%) и в 91-м кодоне (8,3%; 95%-ный ДИ 4,4-14,1%).

У пациентов с ФФУ МБТ мутации в 94-м кодоне гена *gyrA* встречались среди впервые выявленных больных в 75,0% (95%-ный ДИ 50,9-91,3%), а и среди лечащихся повторно – в 68,5% (95%-ный ДИ 59,0-77,0%, $p > 0,05$). Помимо данной мутации, у впервые выявленных больных с ФФУ МБТ присутствовала только мутация в 90-м кодоне данного гена (25,0% культур МБТ). У больных, взятых на повторное лечение, состав культур с ФФУ был значительно разнообразнее: помимо мутаций в 94-м кодоне (68,5%), наблюдали мутации в 90-м (14,4%), в 91-м (9,9%), в 88-м (2,7%) и в 70-м (1,8%) кодонах (табл. 4).

4.4. Связь ФЛУ к фторхинолонам с различными характеристиками пациентов

Моновариабельный анализ показал, что достоверную связь ($p < 0,05$) с наличием ФФУ МБТ имеют: факт предыдущего лечения (ОШ = 6,6 т. е. шанс наличия ФФУ у повторно леченных больных в 6,6 раза выше, чем у впервые выявленных пациентов), пребывание пациента ранее в заключении (ОШ = 8,2), мужской пол (ОШ = 2,0), наличие статуса постоянного жителя города (ОШ = 1,7), возраст пациента в диапазоне 45-70 лет (ОШ = 1,7).

Многофакторный анализ показал, что достоверную связь с ФФУ имеет только наличие предыдущего лечения (ОШ = 7,9). С 90%-ной достоверностью наличие ФФУ связано с наличием постоянной работы, а с 80%-ной – с коинфекцией ВИЧ.

4.5. Связь мутаций гена *gyrA* с различными характеристиками пациентов

Как моновариантный анализ, так и логистическая регрессия показали, что мутации в кодонах 94 и 90 гена *gyrA* достоверно связаны с наличием предыдущего лечения: ОШ равно 12,5 (95%-ный ДИ 6,2-25,0) и 7,2 (95%-ный ДИ 1,9-26,9) соответственно. С наличием у пациента постоянной работы ассоциирована мутация в 94-м кодоне (ОШ = 1,8, 95%-ный ДИ 1,04-3,20), с меньшей вероятностью (80%) – в 90-м кодоне. Кроме того, мутация в 94-м кодоне с достоверностью 80% была ассоциирована с пребыванием ранее в заключении.

5. Устойчивость к аминогликозидам и полипептиду

5.1. ФЛУ МБТ к канамицину (Км), амикацину (Ам) и капреомицину (Сар) (ФАУ) выявлена у 59,1% (95%-ный ДИ 53,5-64,5%), 29,8% (95%-ный ДИ 24,9-35,2%) и 25,7% (95%-ный ДИ 21,1-30,9%) всех обследованных пациентов соответственно². Для всех трех препаратов доля пациентов с ФЛУ МБТ среди впервые выявленных больных была достоверно меньше, чем среди взятых на повторное лечение. У впервые выявленных из постоянного населения доля штаммов МБТ с ФЛУ к Км составила 38,9%, к Ам – 18,1% и Сар – 11,1%; среди повторно лечившихся – 69,3; 36,8; 32,7% соответственно ($p < 0,01$ для всех трех ПТП). В отличие от остальных ПТП, доли штаммов МБТ с ФАУ, выделенных от пациентов с хроническими формами туберкулеза (II ГДН) и от повторно лечащихся больных, состоящих на учете в I ГДН, достоверно не различались.

5.2. Вероятность ФЛУ МБТ к Км, Ам и Сар при различных мутациях гена *rrs* (доля культур с ФАУ при различных мутациях в гене *rrs*)

Из 323 пациентов, взятых в исследование, у 24,5% (79 человек) выявлены мутации МБТ в кодонах 1 401 (A1491G) и 1 484 (G1484T) гена *rrs*, считающиеся генетическими маркерами ФАУ [6, 13]. При этих мутациях ФЛУ к Км отмечена у 98,7% (95%-ный ДИ 93,1-99,9%), к Ам – у 88,3% (95%-ный ДИ 79,0-94,5%) и к Сар – у 80,8% (95%-ный ДИ 70,3-88,8%). Доля пациентов, имеющих штаммы МБТ с лекарственной устойчивостью одновременно к Км, Ам и Сар при мутации гена *rrs* в 1 401-м кодоне, была равна 78,2% (95%-ный ДИ 67,4-86,8%). Штаммы МБТ с мутацией в 1 484-м кодоне гена *rrs* были выделены только у двух пациентов, причем у одного из них – в сочетании с мутацией в кодоне 1 401. Оба пациента имели ФЛУ к Км и Ам, один из них – еще и к Сар.

5.3. Генотипическая структура штаммов МБТ с ФАУ (частота мутаций при ФАУ)

Основным маркером ФАУ являлась мутация гена *rrs* в 1 401-м кодоне. Ее доля при ФЛУ к Км составила 40,3% (95%-ный ДИ 33,3-47,6%), к Ам – 70,8% (95%-ный ДИ 60,7-79,7%) и к Сар –

² Здесь и далее, согласно методике, фенотипическая устойчивость к Км, Ам и Сар определялась только для штаммов, имеющих устойчивость к Н и R или пипразинамиду. Доля штаммов, устойчивых к Км, Ам и Сар, определялась по отношению к числу этих исследований.

75,9% (95%-ный ДИ 62,3-84,6%) от числа устойчивых штаммов. Однако достаточно велика и доля культур с ФАУ, у которых мутаций в гене *rrs* не выявлено: 58,6% при ФЛУ к Km, 27,1% – к Am и 22,9% – к Cap. Поэтому определение ФАУ к этим ПТП только по мутации гена *rrs* недостаточно чувствительно – отсутствие подобных мутаций далеко не всегда означает, что культура будет чувствительной к аминогликозидам/полипептиду [8].

Различный вклад мутаций гена *rrs* в формирование ФАУ у впервые выявленных больных туберкулезом и пациентов, взятых на повторное лечение, выявлен только для Am: доля мутации в кодоне 1 401 гена *rrs* среди пациентов с ФАУ была больше ($p < 0,05$) у впервые выявленных больных, чем у пациентов, взятых на повторное лечение, – 84,2% (95%-ный ДИ 60,4-96,6%) и 69,7% (95%-ный ДИ 57,2-80,4%) соответственно.

5.4. Связь ФАУ к Km, Am и Cap с различными характеристиками пациентов

При определении связей для отдельных факторов (*моновариабельный анализ*) установлено, что наибольшую статистическую связь с возникновением ФАУ имеют наличие факта предыдущего лечения (ОШ = 2,6-3,1, т.е. шанс возникновения ФАУ у повторных больных примерно в 3 раза выше, чем у впервые выявленных) и пребывание ранее в заключении (ОШ = 3,9-8,0). С достоверностью 90-95% связь с ФАУ имеют пол и возраст пациента (ФАУ чаще встречается у пациентов мужского пола и в возрасте 45-70 лет).

Многофакторный анализ показал, что достоверную связь с ФАУ имеет только наличие предыдущего лечения (ОШ = 3,3-3,7).

5.5. Оценка связи мутаций гена *rrs* – маркеров устойчивости к Km, Am и Cap, с различными характеристиками пациентов методом логистической регрессии

Мутация в кодоне 1 401 гена *rrs* была достоверно связана с наличием факта предыдущего лечения: ОШ = 6,6 (95%-ный ДИ 3,3-13,0). Таким образом, для наличия основной мутации, связанной с устойчивостью к Km, Am и Cap, определяющим фактором является история лечения, а именно принадлежность пациента к взятым на повторные курсы лечения.

Заключение

Изучение ФЛУ МБТ к основным ПТП первого и второго рядов у репрезентативной выборки пациентов позволило оценить распространение штаммов с ФЛУ среди постоянного населения г. Москвы и показало нарастание многообразия ассоциированных с ФЛУ мутаций МБТ у больных, регистрируемых на повторные курсы лечения. Исследование подтвердило достаточно широкое распространение МЛУ МБТ среди пациентов – постоянных жителей г. Москвы (табл. 1), зарегистри-

рованное в 2014 г. у 20,5% впервые выявленных и 65,7% повторных больных. Подтверждена высокая предсказательная ценность данных о наличии ФЛУ к R для решения о наличии МЛУ МБТ (98,2%, 95%-ный ДИ 95,9-99,4%).

Значительная доля МБТ с ФЛУ к H у впервые выявленных больных (34,8%), и особенно у пациентов, проходящих повторные курсы лечения (77,8%), заставляет вернуться к обсуждению монопрофилактики H в группах риска и является аргументом в пользу вывода H из стандартных режимов химиотерапии. ФЛУ МБТ к Fq выявлена у 18,1% впервые выявленных больных и у 62,1% повторно лечившихся больных с МЛУ МБТ. Высокий уровень ФЛУ МБТ к Km (у 38,9% впервые выявленных и 69,3% повторных пациентов с МЛУ МБТ из постоянного населения) соответствует последним рекомендациям ВОЗ [4]. Результаты опровергают представление о полной идентичности ФЛУ к Km и к Am. Частота мутации гена *rrs* в 1 401-м кодоне (один из важнейших маркеров ФАУ) достоверно различалась у штаммов с ФЛУ к Km (40,3%, 95%-ный ДИ 33,3-47,6%) и к Am (70,8%, 95%-ный ДИ 60,7-79,7%). Это указывает на участие в формировании ФАУ также и мутаций других генов [8].

Частота ФЛУ МБТ к R, H и Fq у больных с хроническим течением туберкулеза (II ГДН) ожидаемо высока: 85,3; 92,0; 76,8% соответственно. Туберкулез с МЛУ МБТ имели 84% больных, состоявших во II ГДН, в том числе 52% – с ШЛУ МБТ. Очевидно, что для предотвращения дальнейшего распространения штаммов МБТ с ШЛУ/МЛУ необходимо включить лечение хронических больных в приоритеты противотуберкулезной работы [4].

Примечательно, что доли больных с МБТ, устойчивыми к инъекционным ПТП, во II ГДН и среди повторно лечившихся больных I ГДН достоверно не отличались ($p > 0,05$): 66,7 и 71,4% для Km, 32,4 и 40,5% для Am, 34,8 и 31,0% для Cap. Это может быть следствием либо быстрой селекции МБТ с ФЛУ к этим препаратам уже в ходе первого курса лечения, либо давнего происхождения штаммов с ФЛУ к аминогликозидам, которые селектированы еще до внедрения современных схем использования инъекционных препаратов резервного ряда.

Выявлена различная роль той или иной мутации в формировании ФЛУ к рассматриваемым ПТП, и проведена оценка вероятности наличия ФЛУ к ПТП при наличии определенной мутации. Наибольшую предсказательную ценность для развития ФЛУ МБТ к H имела мутация гена *katG* в 315-м кодоне (98,9%, 95%-ный ДИ 96,9-99,6%), к R – мутация гена *rpoB* в 531-м кодоне (99,6%, 95%-ный ДИ 97,6-99,9%), к Fq – мутация в 94-м кодоне гена *gyrA* (100%), к Km, Am и Cap – мутация гена *rrs* в 1 401-м кодоне (98,7% с 95%-ным ДИ 93,1-99,9%; 88,3% с 95%-ным ДИ 79,0-94,5% и 80,8% с 95%-ным ДИ 70,3-88,8% соответственно).

В данном исследовании определены те мутации, которые в «московской популяции» МБТ обеспечивают высокую и среднюю вероятность возникновения ФЛУ. Понятие «вероятность ФЛУ» напрямую связано с принятыми КК, с помощью которых дают заключение о наличии или отсутствии ФЛУ. «Вероятность ФЛУ» дает с практической точки зрения более точное представление о потенциальной эффективности ПТП при различном генотипе возбудителя, чем понятие о лекарственной устойчивости «низкого» или «высокого» уровня, используемое рядом авторов для оценки результатов определения МИК конкретных ПТП и для сравнения полученных данных с принятой КК [6, 13]. С этой точки зрения если вероятность возникновения ФЛУ МБТ достоверно отличается от 100% (например, при мутациях в кодонах 511, 516 и 526 гена *rpoB* для R), то имеется ощутимая вероятность подавления роста МБТ стандартными дозами данного ПТП. Референтные значения КК, в принципе, должны зависеть от того, какие мутации чаще встречаются в конкретной региональной популяции МБТ [10, 11].

Например, при определении КК рифампицина в группу «условно устойчивых» штаммов МБТ включают в основном культуры с мутацией в кодоне 531 гена *rpoB* (которая, по нашим данным, с учетом сочетаний имеет место в 83,2% случаев), что и определяет значение установленной КК, при которой продолжают

рост не менее 95% устойчивых культур. Если же, гипотетически, при определении КК рифампицина в группу «условно устойчивых» штаммов будут взяты лишь культуры МБТ с мутациями в 516-м и в 526-м кодонах *rpoB* или только с мутациями в 511-м кодоне (без мутаций в 531-м), то значения КК будут более низкими, чем при исследовании культур с мутацией только в 531-м кодоне. Вероятность возникновения ФЛУ при тех или иных мутациях генов МБТ в конкретной популяции следует учитывать при коррекции лечения, при интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований и при их сравнении с ФЛУ.

Значительный интерес представляет доказательство того, что наибольшее влияние на распространение устойчивости МБТ к ПТП оказывает предыдущее лечение: у больных, взятых на повторное лечение, не только более часта ФЛУ МБТ, но и значительно более разнообразны мутации – маркеры ФЛУ. Другие характеристики пациентов практически не оказывали влияния как на распространение в популяции МБТ ФЛУ, так и на преобладание той или иной мутации-маркера.

Детекция генетических мутаций МБТ, ассоциированных с ФЛУ, является надежным инструментом прогнозирования фенотипической устойчивости и должна быть использована как основной метод отбора ПТП для формирования режима этиотропной терапии.

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. Дымова М. А., Альховик О. И., Череди́ченко А. Г., Кожамкулов У. А., Петренко Т. И., Раманкулов Е. М., Филипенко М. Л. Идентификация генотипов *Mycobacterium tuberculosis*, ассоциированных с резистентностью и чувствительностью к лекарственным препаратам // WWW.MEDLINE.RU. – Т. 13. – Микробиология. – 2012. – С. 672-681.
2. Исаева Ю. Д., Крылова Л. Ю., Макарова М. В., Хахалина А. А., Носова Е. Ю., Сафонова С. Г. Определение основных характеристик лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к фторхинолонам и аминогликозидам/капреомицину // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 20-28.
3. Макарова М. В., Крылова Л. Ю., Сафонова С. Г., Литвинова Н. В., Носова Е. Ю., Литвинов В. И. Определение лекарственной чувствительности *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в тест-системе «Sensititre МусоТВ» // Клиническая лабораторная диагностика: научно-практический журнал. – 2016. – № 5. – С. 308-310.
4. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). Лицензия: СС BY-NC-SA 3 IGO/ – ВОЗ, 2018. [Электронный ресурс] URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Дата обращения 11.12.2018 г.).
5. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу за 2014 г. / Под ред. Е. М. Богородской, В. И. Литвинова, М.: МНПЦБТ, 2015. – С. 168.
6. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis / ed. by J.A. Caminero. – Paris, France: International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. – 264 p. [Электронный ресурс] URL: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf. (Дата обращения 25.11.14 г.).
7. Kam K. M., Yip C. W., Cheung T. L., Tang H. S., Leung O. C., Chan M. Y. Stepwise decrease in Moxifloxacin susceptibility amongst clinical isolates of

REFERENCES

1. Dymova M.A., Alkhovik O.I., Cherednichenko A.G., Kozhamkulov U.A., Petrenko T.I., Ramankulov E.M., Filipenko M.L. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes associated with drug resistance and susceptibility. WWW.MEDLINE.RU. vol. 13, *Mikrobiologiya*, 2012, pp. 672-681. (In Russ.)
2. Isaeva Yu.D., Krylova L.Yu., Makarova M.V., Khakhalina A.A., Nosova E.Yu., Safonova S.G. Detection of main characteristics of resistance of *M. tuberculosis* to fluoroquinolones and aminoglycosides/capreomycin. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.)
3. Makarova M.V., Krylova L.Yu., Safonova S.G., Litvinova N.V., Nosova E.Yu., Litvinov V.I. Drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* isolated from the patients with multiple drug resistance using the test-system of Sensititre MycoTB. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika: Nauchno-Prakticheskiy Journal*, 2016, no. 5, pp. 308-310. (In Russ.)
4. Current update: main changes in treatment of tuberculosis with multiple drug resistance and rifampicin resistance (MDR/RR TB). License: CC BY-NC-SA 3 IGO. WHO, 2018. Available: http://roftb.ru/netcat_files/doks2018/2018-08-28-WHO_MDRTB_ru.pdf. (Accessed: 11.12.2018).
5. *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve. Analiticheskiy obzor statisticheskikh pokazateley po tuberkulezu, 2014 g.* [Tuberculosis control in Moscow. Analytical review of tuberculosis statistical rates, 2014]. E.M. Bogorodskaya, V.I. Litvinov, eds., Moscow, MNPTsBT Publ., 2015, pp. 168.
6. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Ed. by J.A. Caminero. Paris, France, International Union against Tuberculosis and Lung Disease, 2013. 264 p. Available: https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/mdr-tbguide_6-19-13_web.pdf. (Accessed 25.11.14).
7. Kam K.M., Yip C.W., Cheung T.L., Tang H.S., Leung O.C., Chan M.Y. Stepwise decrease in Moxifloxacin susceptibility amongst clinical isolates of

- multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: correlation with Ofloxacin susceptibility // *Microb. Drug Resist.* – 2006. – Vol. 12, № 1. – P. 7-11.
8. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A., Isakova A., Krylova L., Makarova M., Galkina K., Krasnova M., Safonova S., Litvinov V., Gryadunov D., Bogorodskaya E. A Comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the BACTEC MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0167093. DOI:10.1371/journal.pone.0167093.
 9. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392. – Geneva, 2008. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2008/who_htm_tb_2008_392.pdf. (Дата обращения 11.05.2018 г.).
 10. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.5. – Geneva, 2018. [Электронный ресурс] URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260470/1/WHO-CDS-TB-2018.5-eng.pdf?ua=1> (Дата обращения 11.05.2018 г.).
 11. van Deun A., Aung K. J., Bola V., Lebeke R., Hossain M. A., de Rijk W. B., Rigouts L., Gumusboga A., Torrea G., de Jong B. C. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard // *J. Clin. Microbiol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 2633-2640.
 12. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // *Drug Resistance Update.* – 2012. – Vol. 15. – P. 149-161.
 13. Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [State of the Art Series. Drug-resistant tuberculosis. Number 1 in the series] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1320-1330.
 14. Zheng L., Leung E., Lee N., Lui G., To K., Chan R., Ip M. Differential MicroRNA expression in human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection of Beijing/W and non-Beijing/W strain types // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0126018. DOI:10.1371/journal.pone.0126018.
- multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: correlation with Ofloxacin susceptibility. *Microb. Drug Resist.*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 7-11.
8. Nosova E., Zimenkov D., Khakhalina A., Isakova A., Krylova L., Makarova M., Galkina K., Krasnova M., Safonova S., Litvinov V., Gryadunov D., Bogorodskaya E. A Comparison of the Sensititre MycoTB Plate, the BACTEC MGIT 960, and a microarray-based molecular assay for the detection of drug resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Moscow. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 11, pp. e0167093. doi:10.1371/journal.pone.0167093,
 9. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392. Geneva, 2008, Available: http://www.who.int/tb/publications/2008/who_htm_tb_2008_392.pdf. (Accessed 11.05.2018).
 10. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.5. Geneva, 2018, Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/260470/1/WHO-CDS-TB-2018.5-eng.pdf?ua=1> (Accessed: 11.05.2018).
 11. van Deun A., Aung K.J., Bola V., Lebeke R., Hossain M.A., de Rijk W.B., Rigouts L., Gumusboga A., Torrea G., de Jong B.C. Rifampin drug resistance tests for tuberculosis: challenging the gold standard. *J. Clin. Microbiol.*, 2013, vol. 51, pp. 2633-2640.
 12. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resistance Update*, 2012, vol. 15, pp. 149-161.
 13. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [State of the Art Series. Drug-resistant tuberculosis. Number 1 in the series]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, pp. 1320-1330.
 14. Zheng L., Leung E., Lee N., Lui G., To K., Chan R., Ip M. Differential MicroRNA expression in human macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* infection of Beijing/W and non-Beijing/W strain types. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 6, pp. e0126018. doi:10.1371/journal.pone.0126018.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», 107014, г. Москва, ул. Стромьнка, д. 10.

Краснова Мария Александровна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии.

Тел.: 8 (495) 603-30-33.

E-mail: dna77@mail.ru

Белиловский Евгений Михайлович

кандидат биологических наук, заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза.

107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3

E-mail: belilo5@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе.

Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82.

E-mail: sebarsik@gmail.com

Хахалина Анастасия Александровна

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии.

Тел.: 8 (495) 603-30-33.

E-mail: nastec@bk.ru

Тел./факс: 8 (499) 268-08-76, 8 (499) 785-20-82.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, 10, Stromynka St., Moscow, 107014

Maria A. Krasnova

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology.

Phone: +7 (495) 603-30-33.

Email: dna77@mail.ru

Evgeny M. Belilovsky

Candidate of Biological Sciences, Head of Tuberculosis Epidemiological Monitoring Department.

Build. 3, 3, Barbolina St., Moscow, 107014

Email: belilo5@mail.ru

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Activities.

Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82.

Email: sebarsik@gmail.com

Anastasia A. Khakhalina

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Department of Laboratory Diagnostics of Tuberculosis and Pathomorphology.

Phone: +7 (495) 603-30-33.

Email: nastec@bk.ru

Phone/Fax: +7 (499) 268-08-76; +7 (499) 785-20-82.

Михайлова Юлия Дмитриевна

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза
и патоморфологии.

Тел./факс: 8 (499) 268-70-33, 8 (499) 785-20-82.

E-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Yulia D. Mikhaylova

Candidate of Biological Sciences,
Leading Researcher of Department of Laboratory Diagnostics
of Tuberculosis and Pathomorphology.

Phone/Fax: +7 (499) 268-70-33; +7 (499) 785-20-82.

Email: juliaisaeva81@rambler.ru

Носова Елена Юрьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник
отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и
патоморфологии.

Тел./факс: 8 (495) 603-30-33, 8 (499) 785-20-82.

Elena Yu. Nosova

Candidate of Medical Sciences,
Leading Researcher of Department of Laboratory Diagnostics
of Tuberculosis and Pathomorphology.

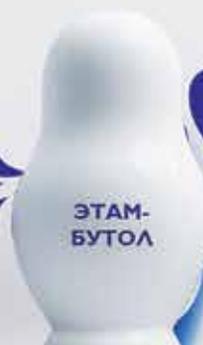
Phone/Fax: +7 (495) 603-30-33; +7 (499) 785-20-82.

Поступила 12.03.2019

Submitted as of 12.03.2019

ОБЪЕДИНЯТЬ ЛУЧШЕЕ — наша традиция

Р N00336301 от 21.08.2015.



- Изокомб® объединяет **4 МНН** основного ряда¹.
- В состав включен витамин В₆¹.
- В **3 раза** снижает количество потребляемых таблеток в сутки².
- Разрешен к применению у детей с 13 лет¹.
- Применение комбинированных препаратов одобрено приказом МЗ РФ №951³.
- Российское производство^{1,4}.



Информация для медицинских и фармацевтических работников.

¹Инструкция по применению препарата, утвержденная МЗ РФ.

²Данные из инструкций к лекарственным препаратам соответствующих МНН, утвержденные МЗ РФ.

³Приказ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

⁴Упаковка препарата и выпускающий контроль качества на территории РФ.

 **акрихин**
Люди заботятся о Людах



КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ К ПРИЕМУ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРЕБЫВАНИЮ В СТАЦИОНАРЕ

П. А. ФАДЕЕВ¹, Д. В. КРАСНОВ^{2,3}, С. В. СКЛЮЕВ^{2,3}, Н. Г. ГРИЩЕНКО², В. А. КРАСНОВ^{2,3}

¹ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита, РФ

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

Цель исследования: проанализировать эффективность метода клапанной бронхоблокации (КББ) при лечении в амбулаторных условиях больных деструктивным туберкулезом легких, отказавшихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное исследование результатов лечения 129 больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре. Пациентам одной группы (66 человек) применялся метод КББ, у пациентов другой группы (63 человека) этот метод не использовался.

Результаты исследования. Применение метода КББ у больных, не приверженных стационарному лечению и приему химиопрепаратов, позволило добиться прекращения бактериовыделения у 36 (58,1%) пациентов и закрытия полостей распада – у 43 (65,2%). Среди больных данной категории, которым не применялась КББ, достигнуто прекращение бактериовыделения лишь у 12 (20,7%) больных ($p = 0,001$, χ^2) и закрытие полостей распада – у 14 (22,2%) ($p = 0,001$, χ^2) больных. Метод КББ продемонстрировал эффективность и безопасность при амбулаторном использовании у пациентов данной категории.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, низкая приверженность к лечению, клапанная бронхоблокация

Для цитирования: Фадеев П. А., Краснов Д. В., Склюев С. В., Грищенко Н. Г., Краснов В. А. Клапанная бронхоблокация в лечении больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и пребыванию в стационаре // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 12. – С. 46-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-46-53>

ENDOBRONCHIAL VALVE BLOCK IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS AND LOW ADHERENCE TO THERAPY WITH ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AND REFUSING TO STAY IN HOSPITAL

P. A. FADEEV¹, D. V. KRASNOV^{2,3}, S. V. SKLYUEV^{2,3}, N. G. GRISCHENKO², V. A. KRASNOV^{2,3}

¹Zabaykalskiy Regional Clinical Phthisiopulmonary Center, Chita, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

The objective of the study: to analyze the efficacy of endobronchial valve block (EBV) during out-patient treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis who refused in-patient treatment and therapy with anti-tuberculosis drugs.

Subjects and methods. Treatment outcomes of 129 patients were randomly studied, the patients suffered from destructive pulmonary tuberculosis and demonstrated low adherence to therapy with anti-tuberculosis drugs and staying in hospital. EBV was used in one group (66 patients), and it was not used in patients from another group (63 patients).

Results. The use of EBV in patients with poor adherence to inpatient treatment and chemotherapy allowed achieving sputum conversion in 36 (58.1%) patients and healing of cavities in 43 (65.2%). Among the patients in whom no EBV was used, sputum conversion was achieved in 12 (20.7%) patients ($p = 0.001$, χ^2) and cavities were healed in 14 (22.2%) patients ($p = 0.001$, χ^2). Efficacy and safety of EBV was demonstrated when used on the out-patient basis in the above category of patients.

Key words: destructive pulmonary tuberculosis, low treatment adherence, endobronchial valve block

For citations: Fadeev P.A., Krasnov D.V., Sklyuev S.V., Grischenko N.G., Krasnov V.A. Endobronchial valve block in the treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis and low adherence to therapy with anti-tuberculosis drugs and refusing to stay in hospital. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 12, P. 46-53. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-12-46-53>

Несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в последние годы, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к странам с высоким бременем данного заболевания [1]. В этих эпидемических условиях особое значение приобретает проблема низкой приверженности пациентов

к лечению, так как нерегулярный бесконтрольный прием противотуберкулезных препаратов обуславливает неудачи в лечении. По разным причинам не принимают назначенные препараты до 15% пациентов, которым показана химиотерапия [2]. Среди таких больных значительная часть является массивными бактериовыделителями и распространя-

телями штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), устойчивых к противотуберкулезным препаратам, что усугубляет эпидемическую ситуацию по туберкулезу.

Наличие сопутствующей патологии (ВИЧ-инфекция и прочие заболевания) требует приема еще большего количества препаратов, среди которых возникают лекарственные взаимодействия, обуславливая частые токсические лекарственные осложнения. У таких пациентов в 70% случаев формируется отрицательное отношение к лечению в стационаре и приему противотуберкулезных препаратов [5, 6, 9].

Согласно форме № 8-ТБ, в Забайкальском крае в 2018 г. 29 (5,6%) пациентов, зарегистрированных в прошлом году, по разным причинам прервали курс химиотерапии, в 2017 г. таких пациентов было 50 (8,3%). Это внесло свой отрицательный вклад в статистические показатели исходов лечения впервые выявленных больных на этой территории [8]. Таким образом, несмотря на снижение числа пациентов с активным туберкулезом благодаря успехам химиотерапии с внедрением новых препаратов [11], в стране сохраняется ряд нерешенных проблем, приводящих к утяжелению контингента больных. Одной из них является наличие больных с низкой приверженностью к лечению. Эта категория представляет собой очень сложный контингент как в медицинском, эпидемиологическом, так и социальном аспектах. Несомненно, назрела необходимость активизировать научный поиск возможностей излечения таких пациентов, решение данной задачи является актуальной для современной фтизиатрии.

Основой разработки нового подхода к лечению больных деструктивным туберкулезом легких, уклоняющихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезной химиотерапии, послужила высокая эффективность метода клапанной бронхоблокации (КББ), который успешно зарекомендовал себя во фтизиатрической практике [3, 12, 13], разрешен к применению в РФ согласно Федеральным рекомендациям [4], к тому же функциональные исследования показали безопасность его использования, в том числе в амбулаторной практике и у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом [7, 10].

Цель исследования: проанализировать эффективность метода КББ при лечении в амбулаторных условиях больных деструктивным туберкулезом легких, отказавшихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Проведено открытое рандомизированное интервенционное проспективное клиническое исследование, в котором участвовали две сопоставимые по клинико-лабораторным данным, по характеру течения заболевания группы больных деструктив-

ным туберкулезом легких, отказавшихся от стационарного лечения и приема противотуберкулезных препаратов.

Исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Все пациенты, включенные в исследование, проживали на территории Забайкальского края и, несмотря на медицинские показания, подписали письменный отказ от стационарного этапа лечения туберкулеза легких. Некоторые больные, которым была рекомендована специализированная и высокотехнологическая медицинская помощь в ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (лечение во фтизиатрических отделениях института, хирургическое лечение, КББ), категорически отказались и от предложенного лечения в федеральных медицинских учреждениях. Все пациенты наблюдались у фтизиатра в районах Забайкальского края. В связи с письменным отказом пациентов от нахождения в стационаре, установка эндобронхиального клапана осуществлялась в амбулаторных условиях при фибробронхоскопии под местной анестезией с обязательным последующим рентгенологическим контролем по месту жительства.

Критерии включения пациента в исследование: наличие у больного инфильтративного, диссеминированного туберкулеза в фазе распада, кавернозного или фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, отказ от пребывания в стационаре и отрывы или отказ от химиотерапии.

В настоящее исследование включено 129 пациентов, состоявших на диспансерном учете в 2015-2018 гг., с учетом вышеперечисленных критериев и разделенных на две группы:

- в группу КББ включено 66 пациентов с деструктивным туберкулезом легких, самовольно прервавших стационарный этап лечения, у которых применен метод КББ;

- группу сравнения (ГС) составили 63 пациента, отказавшихся от метода КББ.

Для проведения КББ использовали эндобронхиальные клапаны (ЭК) производства ООО «Медланг», РФ. Установка клапана в бронх во всех случаях производилась при фибробронхоскопии под местной анестезией в эндоскопическом кабинете ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр». Пациента во время фибробронхоскопии, после установки ЭК в бронх, просили не сильно покашливать, чтобы под оптическим контролем убедиться в надежной фиксации клапана. Большинство пациентов (58/66; 87,9%) удавалось убедить остаться в стационаре на 1-2 сут для наблюдения и рентгенологического контроля, остальные (8/66; 12,1%) покинули стационар через 4-6 ч после установки ЭК. Всем пациентам выдавалась памятка, предписывающая по прибытию по месту жительства обратиться к фтизиатру для на-

блюдения, рентгенологического контроля и лечения противотуберкулезными препаратами. Сотрудники амбулаторно-поликлинического отделения фтизиопульмонологического центра контролировали явку пациентов к районным фтизиатрам и делали записи в амбулаторных картах. При неявке пациента районные фтизиатры осуществляли визит на дом.

Пациентов группы КББ через 12 мес. после ЭК приглашали во фтизиопульмонологический центр, где выполнялось полное клинико-рентгенологическое обследование. Часть пациентов группы сравнения также удавалось привлечь для обследования во фтизиопульмонологический центр, остальные пациенты обследованы фтизиатрами по месту жительства в районах Забайкальского края.

При локализации полостей в верхней доле легкого ЭК устанавливался в верхнедолевые бронхи, при локализации в шестом сегменте – в сегментарный бронх шестого сегмента. При двустороннем деструктивном туберкулезе легких КББ выполнялась последовательно, сначала с одной стороны, через 1-2 дня – с другой.

С целью премедикации и подавления выработки слюны, бронхиального секрета за 20-30 мин до процедуры больному внутримышечно вводили 1-2 мл 1%-ного раствора димедрола и 1,0 мл 0,1%-ного раствора атропина сульфата. При возникновении у пациента психологического дискомфорта в премедикацию дополнительно включали внутримышечную инъекцию 2%-ного раствора промедола в объеме 1,0 мл. Процедуру производили в положении больного лежа на спине. Анестезию ротоглотки осуществляли 10%-ным раствором лидокаина. Бронхоскоп вводили через рот с применением ротоблокатора. При продвижении фибробронхоскопа по дыхательным путям последовательно орошали 2%-ным раствором лидокаина голосовые связки, трахею, шпору трахеи, каждый главный бронх обоих легких и планируемый блокируемый бронх. Важно следить, чтобы общая доза лидокаина не превышала токсическую дозу – 400 мг. После осмотра оценивали диаметр устья блокируемого бронха при помощи эндоскопической линейки. Наружный диаметр ЭК должен быть в 1,2-1,5 раза больше внутреннего диаметра блокируемого бронха. В конце диагностического этапа содержимое из бронхов и полости глотки (мокрота, слюна) асперировали через фибробронхоскоп. Далее фибробронхоскоп извлекали и на дистальный его конец надевали ЭК необходимого размера, затем проводили его установку в выбранный бронх.

Удаление клапана проводили при фибробронхоскопии под местной анестезией с использованием эндоскопических инструментов (биопсийные щипцы или полипэктомическую петлю).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 10.0. Определяли следующие статистические показатели: среднюю

арифметическую и стандартную ошибку средней величины. Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, U (U -критерий Манна – Уитни). Если в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двусторонний точный тест Фишера (ТТФ). Определяли отношение шансов (ОШ) и их 95%-ный доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты в возрасте 20-40 лет: 48 (72,7%) человек в группе КББ и 44 (69,8%) – в ГС ($p = 0,72$; χ^2), средний возраст составил $32,2 \pm 2,9$ и $34,2 \pm 2,6$ года ($p > 0,05$; U) соответственно. В группе КББ мужчин было 43 (65,2%), в ГС – 40 (63,5%) ($p = 0,85$; χ^2), городских жителей – 26 (39,4%) и 22 (34,9%) ($p = 0,60$; χ^2) соответственно. До заболевания контакт с больным туберкулезом легких установлен у 31 (47,0%) пациента группы КББ и у 25 (39,6%) – ГС ($p = 0,40$; χ^2). Группа инвалидности на момент включения в исследование была установлена у 10 (15,2%) и 8 (12,7%) ($p = 0,80$; ТТФ) больных в группе КББ и ГС.

У большинства больных обеих групп на момент включения в исследование туберкулез легких был выявлен в ближайшие два года: наблюдали в течение одного года 41 (62,1%) больного группы КББ и 37 (58,7%) – ГС ($p = 0,69$; χ^2), двух лет – 19 (28,8%) и 21 (33,3%) пациента ($p = 0,58$, χ^2) соответственно. Средняя продолжительность заболевания составила $1,18 \pm 0,19$ года в группе КББ и $1,25 \pm 0,11$ года – в ГС ($p > 0,05$, U).

Перед включением в исследование у большинства больных диагностировали инфильтративный и диссеминированный туберкулез (табл. 1).

Двустороннее субтотальное обсеменение легких наблюдали у 58 (87,9%) больных группы КББ и у 55 (87,3%) – ГС ($p = 0,99$, ТТФ).

Как видно из табл. 1 и 2, между группами нет статистически значимых различий в клинических формах туберкулеза и локализации деструкций в легких. Размеры каверн в легких у пациентов варьировали от небольших до крупных, в группе КББ и ГС у 21 (31,8%) и 22 (34,9%) ($p = 0,71$, χ^2) пациентов в анализируемых группах наблюдали полости более 3 см в диаметре, констатировано поликавернозное поражение у 41 (62,1%) и 43 (68,3%) пациентов ($p = 0,47$, χ^2) и двусторонний деструктивный процесс – у 12 (18,2%) и 14 (22,2%) ($p = 0,57$, χ^2) пациентов соответственно.

Перед включением в исследование бактериовыделение было у 62 (93,9%) и 58 (92,1%) ($p = 0,74$, ТТФ) пациентов в группе КББ и ГС, у 42 (67,7%) пациентов и у 41 (70,7%) ($p = 0,73$, χ^2) соответственно определяли массивное бактериовыделение, что свидетельствует о высокой эпидемической опасности этих пациентов.

В табл. 3 представлены виды лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов обеих групп

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у больных обеих групп на момент включения в исследование**Table 1. Clinical forms of tuberculosis in the patients from both groups by the enrollment into the study**

Клиническая форма туберкулеза	Число больных				p
	группа КББ (n = 66)		группа сравнения (n = 63)		
	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративная	38	57,6	32	50,8	0,44*
Диссеминированная	20	30,3	22	34,9	0,58*
Навернозная	5	7,6	7	11,1	0,55**
Фиброзно-навернозная	3	4,5	2	3,2	0,99**

Примечание: здесь и далее * – χ^2 Пирсона; ** – ТТФ

Таблица 2. Расположение полостей распада в легких у больных туберкулезом легких обеих групп на момент включения в исследование**Table 2. Localization of cavities in the lung of pulmonary tuberculosis patients from both groups by the enrollment into the study**

Локализация полостей распада в легких	Число больных				p
	группа КББ (n = 66)		группа сравнения (n = 63)		
	абс.	%	абс.	%	
Верхняя доля	32	48,5	35	55,6	0,42*
Верхняя доля и шестой сегмент	21	31,8	19	30,2	0,84*
Нижняя доля	13	19,7	9	14,2	0,49**

на момент включения в исследование. Большинство бактериовыделителей выделяли лекарственно-устойчивые штаммы МБТ, в том числе с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью.

Всем пациентам была назначена противотуберкулезная химиотерапия согласно лекарственной устойчивости возбудителя (в основном IV или V режим). Так как все больные отказались от стационарного лечения, то наблюдались у фтизиатра по месту жительства амбулаторно. После включения в исследование периодически не принимали препараты 19 (28,8%) больных группы КББ и 16 (25,4%) ГС ($p = 0,67$, χ^2), принимали препараты в течение 1-3 мес. и затем прекратили 35 (53,0%) и 32 (50,8%) ($p = 0,80$, χ^2) пациентов соответственно, сразу полностью отказались от приема препаратов, несмотря на беседы с фтизиатром 12 (18,2%) и 15 (23,8%) ($p = 0,43$, χ^2) больных соответственно.

Наиболее часто пациенты в группе КББ и ГС имели следующую сопутствующую патологию: алкогольную зависимость – 48 (72,7%) и 50 (79,4%) ($p = 0,34$, χ^2) пациентов, опиоидную зависимость – 29 (43,9%) и 26 (41,2%) ($p = 0,76$, χ^2) пациентов, ВИЧ-инфекцию (IVБ стадия) – 16 (24,2%) и 11 (17,5%) ($p = 0,34$, χ^2) пациентов, вирусные гепатиты (В, С, В + С) – 41 (62,1%) и 43 (68,2%) ($p = 0,47$, χ^2) пациента. Все больные с сопутствующей туберкулезу ВИЧ-инфекцией отказались от антиретровирусной терапии.

Таким образом, больные наблюдаемых групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническому диагнозу, расположению полостей распада, бактериовыделению, лекарственной устойчивости возбудителя, сопутствующей патологии. Большинство наблюдаемых пациентов обеих групп были социально дезадаптированными лицами в связи с хроническим алкоголизмом и наркоманией.

Таблица 3. Частота видов лекарственной устойчивости возбудителя у больных туберкулезом легких с бактериовыделением в наблюдаемых группах**Table 3. Frequency of drug resistance in pulmonary tuberculosis patients with a positive sputum test result in the studied groups**

Вид лекарственной устойчивости МБТ	Число больных				p
	I группа (n = 62)		II группа (n = 58)		
	абс.	%	абс.	%	
Чувствительность	3	4,8	1	1,7	0,62**
Монорезистентность	0	0,0	0	0,0	-
Полирезистентность	1	30,3	1	34,9	0,99**
МЛУ (без ШЛУ)	39	7,6	35	11,1	0,69*
ШЛУ	19	4,5	21	3,2	0,56*

Результаты исследования

Осложнений во время и после КББ не наблюдалось. У 3 пациентов во время установки ЭК зафиксирована миграция клапана, проведены его удаление и замена другим большего диаметра. Миграции и откашливания клапана в период после установки не наблюдалось. Длительность временной окклюзии составила в среднем 420 дней и колебалась от 11 до 16 мес.

Эффективность результатов оценивали у пациентов из группы КББ после удаления ЭК, а в ГС – через 12 мес. после включения в исследование. Оценка формулировалась как значительное улучшение, улучшение, ухудшение и летальный исход на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных. Понимали под «значительным улучшением» ликвидацию полостей распада и стойкое прекращение бактериовыделения, под «улучшением» – уменьшение размеров полостей распада, прекращение бактериовыделения или олигобациллярность, под «ухудшением» – прогрессирование туберкулезного процесса.

В группе КББ удалось добиться прекращения бактериовыделения у 36 (58,1%) пациентов и закрытия полостей распада – у 43 (65,2%). Среди больных ГС достигнуто прекращение бактериовыделения лишь у 12 (20,7%) ($p = 0,001, \chi^2$), а закрытие полостей распада – у 14 (22,2%) ($p = 0,001, \chi^2$).

Данные о результатах лечения больных обеих групп (табл. 4) свидетельствуют, что метод КББ у пациентов в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов и асоциального поведения (злоупотребление алкоголем, наркомания) позволяет существенно повысить шансы достижения «значительного улучшения» (ОШ = 3,0; 95%-ный ДИ 2,31-11,28). У больных с аналогичными характеристиками, но без применения метода КББ, были выше шансы прогрессирования специфического процесса («ухудшение») (ОШ = 1,95; 95%-ный ДИ 1,69-7,32) и летального исхода (ОШ = 3,0; 95%-ный ДИ 1,11-11,99).

Клинический пример. Больной П., 37 лет, житель Забайкальского края. Впервые туберкулез легких выявлен при флюорографическом осмотре в 2015 г. От стационарного лечения категорически отказался. Наблюдался и лечился у фтизиатра по месту

жительства амбулаторно с диагнозом «инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада, МБТ (+)». Чувствительность МБТ к препаратам 1-го ряда была сохранена, лечение назначено по I режиму химиотерапии. Принимал препараты нерегулярно, отрывы от лечения длились полгода и более, постоянно злоупотреблял алкоголем. В марте 2018 г. при очередном клинико-рентгенологическом обследовании выявлено формирование фиброзных каверн в верхних долях обоих легких с обсеменением нижележащих долей. Имело место обильное бактериовыделение, получены данные о лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и фторхинолонам. На центральной врачебной комиссии выставлен диагноз «фиброзно-кавернозный туберкулез верхних долей обоих легких в фазе обсеменения. МБТ (+). ШЛУ». Предложено лечение по V режиму в стационарных условиях. Пациент от стационарного лечения отказался. Больному предложена КББ правого (ПВДБ) и левого (ЛВДБ) верхнедолевых бронхов, на которую пациент дал согласие. 19.03.2018 г. госпитализирован в стационарное терапевтическое отделение ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр». При поступлении предъявлял жалобы на периодический малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке (подъем на 3-й этаж), слабость, снижение массы тела. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание с обеих сторон, справа – с жестким оттенком. Температура тела нормальная. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Частота дыхательных движений 18 в 1 мин, частота сердечных сокращений 68 в 1 мин.

На МСКТ органов грудной клетки (ОГК) перед проведением КББ (рис. 1) в верхних отделах обоих легких определяются полости с четкими неровными контурами, фиброз и множественные сливные очаги. В нижних отделах обоих легких определяются разнокалиберные очаги.

20.03.2018 г. во время фибробронхоскопии под местной анестезией выполнена КББ ПВДБ. 22.03.2018 г. аналогично выполнена КББ ЛВДБ. Осложнений после установки ЭК не возникало.

23.03.2018 г. пациент отказался от дальнейшего лечения в стационаре и был выписан в удовлетво-

Таблица 4. Результаты лечения больных в наблюдаемых группах

Table 4. Treatment outcomes in the patients from the groups

Результат лечения	Число больных				p
	группа КББ (n = 66)		группа сравнения (n = 63)		
	абс.	%	абс.	%	
Значительное улучшение	36	54,5	12	19,0	0,001*
Улучшение	7	10,6	2	3,2	0,17**
Ухудшение	19	28,8	37	58,8	0,001*
Летальный исход	4	6,1	12	19,0	0,03**

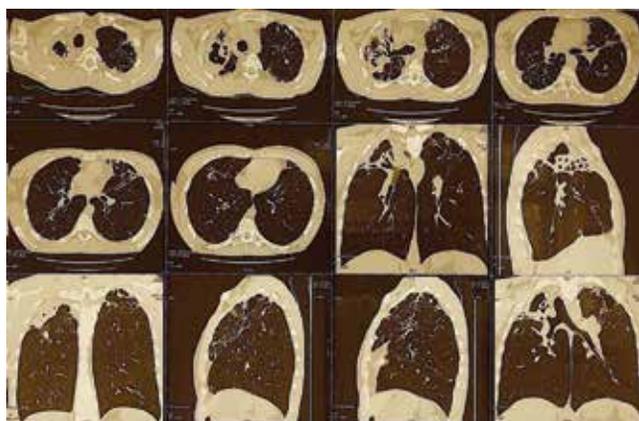


Рис. 1. МСКТ ОГК пациента П. перед КББ

Fig. 1. Chest MSCT of Patient P. before endobronchial valve block

рительном состоянии для продолжения лечения по месту жительства. Перед выпиской проведено рентгенологическое обследование и выявлены признаки легочного коллапса верхних долей обоих легких.

По прибытии по месту жительства пациент обратился к фтизиатру в туберкулезный кабинет. Начато лечение по рекомендованному V режиму. Через 6 нед. зарегистрирован отрыв от лечения, пациент злоупотреблял алкоголем, на прием к фтизиатру не являлся в течение 7 мес. В октябре 2018 г. фтизиатр осуществил очередной визит на дом к пациенту, во время которого врачу удалось мотивировать пациента продолжить прием химиопрепаратов. Больной возобновил визиты в туберкулезный кабинет, где проводился контролируемый прием химиопрепаратов и выдавался продуктовый паек.

Отмечена положительная динамика процесса в виде прекращения бактериовыделения. 04.02.2019 г. направлен в ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», где были удалены оба ЭК одновременно при фиброbronхоскопии под местной анестезией. На следующий день после манипуляции выполнена контрольная МСКТ ОГК (рис. 2), отмечено закрытие полости распада в верхней доле правого легкого, деструкция в верхней доле левого легкого приняла вид санированной каверны (уменьшение в размерах, тонкие стенки, отсутствие бактериовыделения).

В дальнейшем больной продолжил наблюдение у фтизиатра по месту жительства. На заседании Центральной врачебной комиссии зафиксировано закрытие каверны в правом легком и излечение каверны в левом легком.

Таким образом, КББ позволила добиться прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в условиях нерегулярного многомесячного

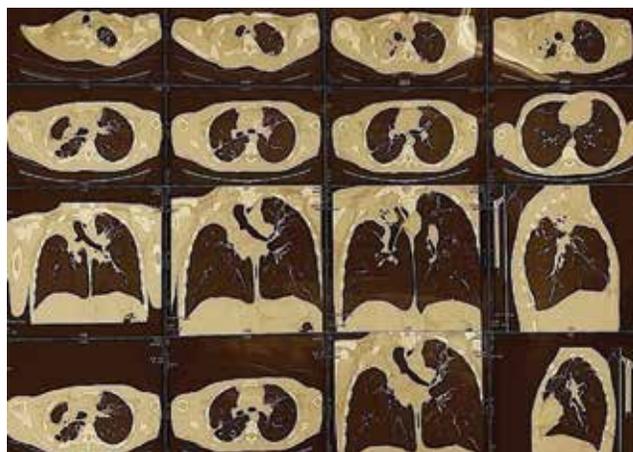


Рис. 2. МСКТ ОГК пациента П. после завершения КББ через 10,5 мес.

Fig. 2. Chest MSCT of Patient P. after removal of endobronchial valve block in 10.5 months

отказа от приема химиопрепаратов, злоупотребления алкоголем у больного двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом с ШЛУ возбудителя.

Заключение

Метод КББ, успешно применяемый во фтизиатрической практике на фоне химиотерапии, показал свою высокую эффективность и у крайне сложной медико-социальной категории больных деструктивным туберкулезом легких, уклоняющихся от приема противотуберкулезных препаратов и стационарного лечения, злоупотребляющих алкоголем и страдающих наркоманией. Именно эти пациенты в большинстве случаев пополняют ежегодную структуру неэффективного лечения и летальности, ухудшая эпидемиологические показатели в регионах. Сохраняющееся обильное бактериовыделение МЛУ/ШЛУ-штаммами МБТ обуславливает появление новых случаев заболевания с первичной лекарственной устойчивостью. Метод КББ продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов данной категории.

Амбулаторное ведение пациентов с КББ требует слаженной работы врачей амбулаторной службы регионального противотуберкулезного центра и районных фтизиатров, направленной на проведение периодического рентгенологического контроля, мониторинг осложнений, своевременное направление пациентов на удаление ЭК и, несомненно, повышение приверженности к приему противотуберкулезных препаратов (разъяснительные беседы, продуктовые пайки).

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 6. - С. 9-21.
2. Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Кривелевич Е. Б., Медведев В. И., Ермолицкая М. З. Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы // Туб. и болезни легких. - 2017. - № 12. - С. 28-34.
3. Краснов Д. В., Петрова Я. К., Склюев С. В., Мышкова Е. П. Факторы, влияющие на эффективность метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2018. - № 8. - С. 25-30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-25-30>
4. Ловачева О. В., Елькин А. В., Зимонин П. Е., Краснов Д. В., Краснов В. А., Левин А. В., Склюев С. В., Скорняков С. Н., Степанов Д. В., Цеймах Е. А., Шумская И. Ю. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода клапанной бронхоблокации в лечении туберкулеза легких и его осложнений. - М.: НЬЮ-ТЕРРА, 2015. - с. 24 http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
5. Мордык А. В., Удалова Т. Ю., Ситникова С. В., Пузырева Л. В., Леденева Т. Н. Личность пациента туберкулез/ВИЧ // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - № 1. - С. 50-53.
6. Нарышкина С. Л., Хромова Л. В., Кадышев С. А. Приверженность к лечению больных с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) // Туб. и болезни легких. - 2011. - Т. 88. - № 5. - С. 70.
7. Попова Л. А., Шергина Е. А., Ловачева О. В., Шабалина И. Ю., Багдасарян Т. Р., Сидорова Н. Ф. Изменения функционального статуса легких в ранний период эндоскопической клапанной бронхоблокации у больных хроническим деструктивным туберкулезом // Пульмонология. - 2018. - Т. 28, № 3. - С. 332-340.
8. Ревакина О. В., Филиппова О. П., Павленок И. В., Митрофанов Р. А. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе. - Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2019. - 96 с.
9. Синицын М. В., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Рыбка Л. Н., Данилова И. Д., Котова Е. А. Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2016. - № 5. - С. 18-25.
10. Склюев С. В., Краснов Д. В. Оценка влияния клапанной бронхоблокации на функцию внешнего дыхания на примере больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких // Пульмонология. - 2013. - № 5. - С. 49-52.
11. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бекдаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
12. Krasnov D. V., Skluev S. V., Petrova Ya. K., Skvortsov D. A., Krasnov V. A., Felker I. G., Grischenko N. G. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis // Thoracic Surgery Clinics. - 2019. - Vol. 29, № 1. - P. 47-58.
13. Levin A., Sklyuev S., Felker I., Krasnov D., Tseymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrugresistant tuberculosis // Intern. J. Tub. Lung Dis. - 2016. - Vol. 20, № 11. - P. 1539-1545.
1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world, and the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 6, pp. 9-21. (In Russ.)
2. Geltser B.I., Shakhgelydyan K.I., Krivelevich E.B., Medvedev V.I., Ermolitskaya M.Z. Certain approaches to efficiency evaluation of the regional TB services. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, no. 12, pp. 28-34. (In Russ.)
3. Krasnov D.V., Petrova Ya.K., Sklyuev S.V., Myshkova E.P. Factors providing impact on the efficiency of valve bronchial block in the comprehensive treatment of destructive pulmonary tuberculosis with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, no. 8, pp. 25-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-25-30>
4. Lovacheva O.V., Elkin A.V., Zimonin P.E., Krasnov D.V., Krasnov V.A., Levin A.V., Sklyuev S.V., Skornyakov S.N., Stepanov D.V., Tseymach E.A., Shumskaya I.Yu. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po ispolzovaniyu metoda klapannoy bronkhoblokatsii v lechenii tuberkuleza legkikh i ego oslozhneniy*. [Federal clinical recommendations on using valve bronchial block in the treatment of pulmonary tuberculosis and its complications]. Moscow, New Terra Publ., 2015, pp. 24. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec7.pdf
5. Mordyk A.V., Udalova T.Yu., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V., Ledeneva T.N. The personality of the patients with TB/HIV co-infection. *Dalnevostochniy Meditsinskiy Journal*, 2016, no. 1, pp. 50-53. (In Russ.)
6. Naryshkina S.L., Khromova L.V., Kadyshv S.A. Treatment adherence in patients with concurrent conditions (TB/HIV). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 5, pp. 70. (In Russ.)
7. Popova L.A., Shergina E.A., Lovacheva O.V., Shabalina I.Yu., Bagdasaryan T.R., Sidorova N.F. Changes in the lung functions in the early period of endobronchial valve block in those suffering from chronic destructive tuberculosis. *Pulmonologiya*, 2018, vol. 28, no. 3, pp. 332-340. (In Russ.)
8. Revyakina O.V., Filippova O.P., Pavlenok I.V., Mitrofanov R.A. *Osnovnye pokazateli protivotuberkuleznoy deyatel'nosti v Sibirskom i Dalnevostochnom federalnom okruge*. [Main indicators of tuberculosis control activities in the Siberian and Far Eastern Federal Districts]. Novosibirsk, IPTS NGMU Publ., 2019, 96 p.
9. Sinityn M.V., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Rybka L.N., Danilova I.D., Kotova E.A. Comparative estimation of efficiency of TB patients treatment depending on the HIV status. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2016, no. 5, pp. 18-25. (In Russ.)
10. Sklyuev S.V., Krasnov D.V. Evaluation of impact by valve bronchial blocking on the external respiration using the example of infiltrate destructive pulmonary tuberculosis patients. *Pulmonologiya*, 2013, no. 5, pp. 49-52. (In Russ.)
11. 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.)
12. Krasnov D.V., Skluev S.V., Petrova Ya.K., Skvortsov D.A., Krasnov V.A., Felker I.G., Grischenko N.G. Modern collapse therapy for pulmonary tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 47-58.
13. Levin A., Sklyuev S., Felker I., Krasnov D., Tseymach E. Endobronchial valve treatment of destructive multidrugresistant tuberculosis. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2016, vol. 20, no. 11, pp. 1539-1545.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Фадеев Павел Александрович

ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр»,
главный врач, главный внештатный специалист-фтизиатр
Дальневосточного федерального округа.
672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Таёжная, д. 3.
E-mail: fadeipavel@mail.ru

Pavel A. Fadeev

Zabaykalskiy Regional Clinical Phthisiopulmonary Center,
Head Physician,
Chief Expert Phthisiologist of the Far Eastern Federal District.
3, Taezhnaya St., Chita,
Zabaykalskiy Kray, 672038.
Email: fadeipavel@mail.ru

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

Краснов Денис Владимирович

доктор медицинских наук, заведующий туберкулезным
легочно-хирургическим отделением, главный научный
сотрудник.

E-mail: krasnov77@bk.ru

Склюев Сергей Валерьевич

кандидат медицинских наук,
заведующий эндоскопическим отделением.

E-mail: sklyuev.sergey@gmail.com

Грищенко Николай Геннадьевич

доктор медицинских наук, врач торакальный хирург.

E-mail: grischenko-ng@mail.ru

Краснов Владимир Александрович

доктор медицинских наук, директор.

E-mail: info@nsk-niit.ru

Denis V. Krasnov

Doctor of Medical Sciences,
Head of Pulmonary Tuberculosis Surgery Department,
Head Researcher.

Email: krasnov77@bk.ru

Sergey V. Sklyuev

Candidate of Medical Sciences,
Head of Endoscopy Department.

Email: sklyuev.sergey@gmail.com

Nikolay G. Grischenko

Doctor of Medical Sciences, Thoracic Surgeon.

Email: grischenko-ng@mail.ru

Vladimir A. Krasnov

Doctor of Medical Sciences, Director.

Email: info@nsk-niit.ru

Поступила 14.03.2019

Submitted as of 14.03.2019

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 13-15, 2019, Moscow



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-54-55

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Зорина С. П., Кондратьева О. Д., Винокурова М. К.

ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия», г. Якутск, РФ

ECONOMIC LOSSES AS A RESULT OF PREMATURE MORTALITY FROM TUBERCULOSIS AMONG EMPLOYABLE POPULATION IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Zorina S. P., Kondratieva O. D., Vinokurova M. K.

Scientific Practical Phthysiology Center, Yakutsk, Russia

Цель исследования: оценить экономический ущерб в результате преждевременной смертности трудоспособного населения от туберкулеза в Республике Саха (Якутия) в 2011 и 2016 г.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ смертности взрослого трудоспособного населения от туберкулеза за 2011 и 2016 г. Взрослым трудоспособным населением считались женщины в возрасте 18-55 лет и мужчины в возрасте 18-60 лет. Показатель потерянных лет потенциальной жизни (ПППЖ) высчитывали для каждого пациента индивидуально. Недожитые годы рассчитывали по следующей формуле: $a_i = T - x_i$; где a_i – недожитые годы, T – предельный возраст, до которого рассчитывалось недожитие (для мужчин – 60, для женщин – 55 лет), x_i – возраст пациента соответствующего пола. Далее данные группировали по полу и суммировали. Поскольку показатель ПППЖ в абсолютных цифрах не пригоден для сравнительного анализа, использовали относительный показатель ПППЖ, который рассчитывали на 100 тыс. соответствующего трудоспособного населения. На основе данных о преждевременной смертности производился расчет стоимости

ПППЖ трудоспособного населения в 2011 и 2016 г. по следующей формуле: $P_r = \text{ПППЖ}_r \times C_r$; где P_r – стоимость ПППЖ в результате смертности от туберкулеза, ПППЖ – количество человеко-лет, потерянных вследствие преждевременной смертности от туберкулеза в соответствующем году, C_r – стоимость одного года жизни в соответствующем году. В качестве меры стоимостного выражения социальных потерь (C_r) использовали валовый региональный продукт (ВРП) на душу населения.

Результаты исследования. В Республике Саха (Якутия) с 2011 по 2016 г. смертность от туберкулеза трудоспособного населения снизилась в 1,5 раза – с 11,2 (64 человека) до 7,7 на 100 тыс. трудоспособного населения (43 человека). Показатель смертности от туберкулеза трудоспособных мужчин снизился за изучаемый период в 1,5 раза – с 20,6 до 12,8 на 100 тыс. трудоспособных мужчин. Показатель смертности от туберкулеза женщин трудоспособного возраста за 5 лет не изменился и остался на уровне 2,5 на 100 тыс. женского трудоспособного населения (по 7 человек).

На основании данных вышеуказанных пациентов, умерших от туберкулеза, рассчитаны показатели

ПГПЖ, которые в 2011 г. составили 215,8 на 100 тыс. трудоспособного населения (1 224 года), в том числе среди мужчин – 388,7 на 100 тыс. трудоспособного мужского населения (1 117 лет), среди женщин – 38,2 на 100 тыс. трудоспособного женского населения (107 лет). В 2016 г. вышеуказанный показатель снизился в 1,3 раза и составил 172,0 на 100 тыс. трудоспособного населения (959 лет). Среди мужчин данный показатель снизился в 1,3 раза и составил 289,1 на 100 тыс. трудоспособного мужского населения (811 лет). При этом показатель ПГПЖ среди женщин в 2016 г. увеличился в 1,4 раза и составил 53,4 на 100 тыс. трудоспособного женского населения (148 лет).

Полученные результаты использованы для расчета экономического ущерба в результате преж-

девременной смертности от туберкулеза трудоспособного населения Республики Саха (Якутия). Размер упущенной выгоды в производстве ВРП в 2011 г. составил 622,6 млн руб., в том числе вследствие смертности мужчин – 568,2 млн руб., женщин – 54,4 млн руб. В 2016 г. данный показатель увеличился в связи с повышением ВРП на душу населения и составил 866,6 млн руб., в том числе в результате смертности мужчин – 732,8 млн руб., женщин – 133,8 млн руб.

В 2011 г. экономический ущерб вследствие преждевременной смертности от туберкулеза составил 0,22% от ВРП на трудоспособное население Республики Саха (Якутия), в 2016 г. – 0,18% (табл.).

Заключение. За исследуемый период произошло снижение доли экономического ущерба от ВРП в

Таблица. ПГПЖ и размер упущенной выгоды в производстве ВРП в Республике Саха (Якутия) в результате смертности от туберкулеза за 2011 и 2016 г.

Table. Lost years of potential life and lost profit in the production of GRP in the Republic of Sakha (Yakutia) as a result of mortality from tuberculosis in 2011 and 2016

Показатель		2011 г.			2016 г.		
		всего	из них		всего	из них	
			м	ж		м	ж
Смертность от туберкулеза	абс.	64	57	7	43	36	7
	на 100 тыс. труд. нас.	11,2	20,6	2,5	7,7	12,8	2,5
ПГПЖ	а.ч.	1224	1117	107	959	811	148
	на 100 тыс. труд. нас.	215,8	388,7	38,2	172,0	289,1	53,4
Размер ВРП на душу населения, тыс. руб.		508,7			903,6		
Размер упущенной выгоды в производстве ВРП	млн руб.	622,6	568,2	54,4	866,6	732,8	133,8
	% от ВРП (труд. нас.)	0,22			0,18		

результате смертности от туберкулеза трудоспособного населения в 1,2 раза (с 0,22% в 2011 г. до 0,18% в 2016 г.). Полученные результаты могут быть использованы при планировании инвестиционных мероприятий, направленных на диагностику, лечение и профилактику туберкулеза, а также при

формировании региональных программ финансирования противотуберкулезной службы.

*Зорина Светлана Павловна
(Svetlana P. Zorina)
E-mail: zorinasp@yandex.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-55-56

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЕЛЕГЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В МЕГАПОЛИСЕ

Зубань О. Н., Белиловский Е. М., Грабарник А. Е., Чотчаев Р. М., Родченков А. В.

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

EPIDEMIOLOGY OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN A BIG CITY

Zuban O. N., Belilovsky E. M., Grabarnik A. E., Chotchaev R. M., Rodchenkov A. V.

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

Цель исследования: изучить эпидемическую ситуацию по внелегочному туберкулезу (ВЛТ) в г. Москве.

Материалы и методы. Изучены основные характеристики 1 057 впервые выявленных в 2011-2018 гг.

больных ВЛТ в г. Москве. Сведения о них взяты из регистров системы мониторинга туберкулеза г. Москвы, которые формируются на основе утвержденных Минздравом России учетных форм и сведений, получаемых в процессе регистрации и слежения за больными туберкулезом. Статистический анализ проведен с помощью программы Epi-Info 7140.

Результаты. После двух лет стабильности территориального показателя заболеваемости ВЛТ (2011 и 2012 г. – 1,8 на 100 тыс. населения) произошло постепенное его снижение к 2013-2016 гг. до 0,6 на 100 тыс. населения. В 2016 и 2017 г. выявлено всего по 75 случаев, а в 2018 г. – 76 случаев ВЛТ (в 2012-2015 гг. зарегистрировано 209, 169, 141 и 99 случаев соответственно). Доля ВЛТ среди всех впервые выявленных больных туберкулезом составляла 4,4% в 2011-2013 гг., уменьшилась до 2,1% к 2016 г., а в 2018 г. в связи с опережающим снижением общего числа выявляемых больных выросла до 2,5%.

В РФ территориальная заболеваемость ВЛТ в 2017 г. составила 1,3 на 100 тыс. населения, что в 2,1 раза выше, чем в г. Москве, а его доля среди впервые выявленных больных туберкулезом колеблется с 2011 г. в пределах 3,0-3,3%. Если ранее этот показатель по России был в 1,3-1,4 раза ниже, чем в г. Москве, то к 2015 г. он стал уже превышать значения доли ВЛТ в городе.

Среди постоянного населения в 2018 г. выявлен только 41 случай ВЛТ (в 2014-2017 гг. 92, 52, 46 и 47 соответственно), включая 2 случая у детей до 15 лет. Доля ВЛТ среди впервые выявленных больных из постоянного населения в 2017-2018 гг. не менялась и составила 3,4% (2013-2016 гг. – 5,4; 4,9; 3,0 и 3,0%).

В условиях общего снижения числа впервые выявленных больных ВЛТ структура впервые выявленного ВЛТ у взрослых пациентов из постоянного населения претерпела в 2012-2018 гг. существенные изменения. Если в 2007-2011 гг. доля и число больных костно-суставным туберкулезом росли ежегодно с 34,5 до 48,3% ($p < 0,05$), составляя основную часть больных ВЛТ (до 80-83 случаев, регистрируемых ежегодно), то уже к 2014 г. эта локализация перестает быть основной. Последние 2 года (2017-2018 гг.) основной формой ВЛТ становится туберкулез мочеполовых органов: 29,8 и 34,1% соответственно (по 14 случаев в год).

Особенности регистрации ВЛТ не позволяют оценить реальный уровень его распространения среди впервые заболевших. Согласно российским нормативным документам при генерализованном

туберкулезе случай регистрируется как заболевание туберкулезом легких. Исключение представляют только больные с сочетанием любой локализации с туберкулезом центральной нервной системы и мозговых оболочек, который принято считать основным диагнозом. Поэтому реальное число заболеваний с сочетанной локализацией процесса может быть получено только в результате специальных исследований, а используемые статистические формы не позволяют оценить реальный размер проблемы.

Следует отметить, что коечный фонд для больных ВЛТ Департамента здравоохранения г. Москвы на начало 2019 г. составил 142 койки, что почти в 2 раза выше числа выявленных в 2018 г. случаев. При этом доля генерализованных форм туберкулеза среди госпитализируемых в многопрофильную клинику № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» ежегодно составляет 30-40%. Кроме того, больным туберкулезом легких оказывается хирургическая помощь по поводу любой сопутствующей экстрапульмональной патологии. В связи с этим истинную потребность в койках для больных ВЛТ рассчитать трудно без создания специальных статистических форм учета.

В 2015-2017 гг. отмечено существенное уменьшение числа впервые выявленных больных ВЛТ среди мигрирующего населения и лиц БОМЖ – с 41 в 2015 г. до 21 и 23 случаев в 2016-2017 гг. соответственно (46 в 2014 г., 47 в 2013 г., без выявленных посмертно). В 2018 г. выявлено 32 больных из постоянного населения города с указанными локализациями туберкулеза. В основном это были больные, прибывшие из других субъектов РФ (17 случаев, или 53,1%). В 2018 г. выявлен лишь 1 больной ВЛТ среди лиц БОМЖ (в 2013-2017 гг. – 10, 1, 2, 1 и 0 соответственно), 7 – среди иностранцев из стран ближнего и 7 – из дальнего зарубежья.

Заключение. Заболеваемость ВЛТ в г. Москве существенно превышает регистрируемую. Лидером в структуре поражений является туберкулез мочеполовой системы, потеснивший лидировавший костно-суставной туберкулез. Для изучения истинной эпидемической картины, расчета необходимого коечного фонда для больных ВЛТ необходимо создание новых статистических форм, которые учитывали бы все локализации и случаи генерализованного туберкулеза.

*Белиловский Евгений Михайлович
(Evgeny M. Belilovsky)
E-mail: belilo5@mail.ru*



СПЕКТР ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS* У ЗАБОЛЕВШИХ ЛИЦ ИЗ КОНТАКТА С МЛУ/ШЛУ-ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Глебов К. А., Гусева В. А., Бурмистрова И. А., Ловачева О. В., Самойлова А. Г., Васильева И. А.

ФГБУ «НМИЦ ФПИ», Москва, РФ

DRUG RESISTANCE PATTERN OF *M. TUBERCULOSIS* IN THOSE WHO DEVELOPED THE DISEASE AFTER EXPOSURE TO MDR/XDR PULMONARY TUBERCULOSIS

Glebov K. A., Guseva V. A., Burmistrova I. A., Lovacheva O. V., Samoylova A. G., Vasilyeva I. A.

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

У впервые выявленных больных туберкулезом (ТБ) нередко отсутствует бактериовыделение и, соответственно, нельзя получить данные о лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя, а следовательно, избежать назначения ошибочного режима химиотерапии при ТБ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ-ТБ). В таких случаях могут быть использованы данные о лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя предполагаемого источника инфекции.

Цель исследования: изучить спектр ЛУ *M. tuberculosis* (МБТ) в парах впервые выявленный больной ТБ с бактериовыделением и предполагаемый источник заражения с доказанным МЛУ/ШЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ спектров ЛУ МБТ, полученных культуральным методом на жидких питательных средах у 213 пар пациентов (впервые заболевший ТБ с наличием бактериовыделения (далее «контакт») – предполагаемый источник (далее «источник») его заражения с МЛУ/ШЛУ-ТБ). Эти данные получены из 12 субъектов Российской Федерации. У всех пациентов, включенных в исследование, были известны результаты тестов о ЛЧ/ЛУ МБТ к изониазиду (Н), рифампицину (R), этамбутолу (Е), этионамиду (Ето), канамицину (Km), капреомицину (Cap), офлоксацину (Ofx).

Результаты. Во всех парах пациентов у «источника» имелась ЛУ МБТ как минимум к изониазиду и рифампицину. Совпадение данных о наличии устойчивости МБТ к изониазиду у «контакта» составило 85% (181 из 213) (95%-ный ДИ 81,2-90,5), а о наличии устойчивости МБТ к рифампицину – 83% (177 из 213) (95%-ный ДИ 79,1-88,9).

Сопоставление ЛУ в парах к иным исследованным препаратам было проведено отдельно для ЛЧ и ЛУ МБТ, далее определена общая частота совпадений с расчетом 95%-ного ДИ.

Заключение. Отмечена высокая частота совпадений в парах «источник» – «контакт» данных по Н и R – 85% (181 из 213) (95%-ный ДИ 81,2-90,5) и 83% (177 из 213) (95%-ный ДИ 79,1-88,9) соответственно. Также имела место высокая доля совпадений в парах ЛЧ или ЛУ МБТ по Cap 90,4% (95%-ный ДИ 83,7-95,5), по Ofx 81,5% (95%-ный ДИ 74,2-87,8), Eto 76% (95%-ный ДИ 68,2-83,1). Это позволяет считать значимым ориентиром учет лекарственной ЛУ/ЛЧ МБТ у «источника» к вышеуказанным препаратам при назначении схем лечения «контакту» с отсутствием бактериовыделения. В случае канамицина, а особенно этамбутола, вероятность совпадения невысока.

Глебов Константин Александрович
(Konstantin A. Glebov)
E-mail: kostya54@mail.ru

Таблица. Результаты сопоставления лекарственной устойчивости в парах «источник» – «контакт»

Table. Results of comparison of drug resistance in the pairs of the index case and contact

Препарат	Число обследованных пар, абс.	Пары с совпадением ЛУ МБТ, абс.	Пары с совпадением ЛЧ МБТ, абс.	Частота совпадений	
				абс. (%)	95%-ный ДИ
Е	210	92	40	132 (62,9)	56,2-69,3
Eto	125	37	58	95 (76,0)	68,2-83,1
Km	148	44	58	102 (68,9)	61,3-76,1
Cap	94	3	82	85 (90,4)	83,7-95,5
Ofx	124	22	79	101 (81,5)	74,2-87,8



ТУБЕРКУЛЕЗ И МИКОБАКТЕРИОЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Мишина А. В.^{1,2}, Мишин В. Ю.^{1,2}, Собкин А. Л.²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова МЗ РФ», Москва, РФ

²ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г. А. Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

TUBERCULOSIS AND LUNG MYCOBACTERIOSIS IN PATIENTS AT LATE STAGES OF HIV INFECTION

Mishina A. V.^{1,2}, Mishin V. Yu.^{1,2}, Sobkin A. L.²

¹A. I. Yevdokimov State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

²G. A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital no.3, Moscow Health Department, Moscow, Russia

Цель исследования: сравнить клиническое течение заболевания у больных ВИЧ-инфекцией при сочетании с туберкулезом легких (ТБЛ) и с туберкулезом и микобактериозом легких (ТБЛ + МБЛ).

Материал и методы. Под наблюдением находилась основная группа (ОГ) – 26 впервые выявленных больных с сочетанием ТБЛ + МБЛ на фоне 4В или 5-й стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования в возрасте 26-54 лет, при отсутствии антиретровирусной терапии; мужчин было 19 (73,1 ± 8,7%) и женщин – 7 (26,9 ± 8,7%). У всех пациентов ОГ при микробиологическом исследовании диагностического материала выявлены культуры микобактерий туберкулеза (МБТ) и культура нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), по крайней мере в двух последовательных посевах диагностического материала на питательные среды. Это позволило в соответствии с критериями Американского (2007) и Британского (2017) торакальных обществ установить диагноз МБЛ, исключив колонизацию НТМБ респираторного тракта. Видовую принадлежность НТМБ устанавливали путем молекулярно-генетической идентификации с использованием наборов ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) и GenoType® Mycobacterium CM и GenoType® Mycobacterium AS.

Группу сравнения (ГС) также составили 26 впервые выявленных больных ТБЛ на фоне 4В или 5-й стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, при отсутствии антиретровирусной терапии. Их возрастно-половой состав статистически значимо не отличался от такового в ОГ.

Результаты. Больные обеих групп постоянно употребляли внутривенные наркотики и страдали вирусным гепатитом С или В. Длительность ВИЧ-инфекции составляла 6-9 лет, и все пациенты состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению. ТБЛ у этих больных выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного

bronхолегочного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи или в СПИД-центр. У пациентов ОГ выявлен еще и МБЛ при обследовании в противотуберкулезном стационаре. Методом полимеразной цепной реакции среди НТМБ идентифицированы: *M. avium complex* – у 22 (84,6 ± 7,1%) больных, *M. kansasii* – у 2 (7,7 ± 5,2%), *M. fortuitum* – у 1 (3,8 ± 3,8%) и *M. xenopi* – у 1 (3,8 ± 3,8%). Клиническая картина у больных обеих групп не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов. У пациентов ОГ чаще отмечались боль в животе, не связанная с приемом пищи, и диарея, а при КТ и УЗИ органов брюшной полости выявлены у 18 (69,2 ± 9,0%) увеличенные внутрибрюшные лимфатические узлы, сливавшиеся в конгломераты, в ГС таких было 9 (34,6 ± 9,3%) пациентов. Среди больных ОГ и ГС туберкулез легких сочетался с туберкулезом внелегочной локализации, т. е. имел генерализованный характер. Также диагностированы оппортунистические заболевания, наиболее часто – кандидоз слизистых оболочек и кожи: у 6 (23,1 ± 8,2%) пациентов ОГ и у 8 (30,7 ± 9,0%) – ГС ($p > 0,05$), герпес-вирусная инфекция – у 8 (30,8 ± 9,0%) и у 4 (15,4 ± 7,0%) соответственно ($p < 0,05$), цитомегаловирусная инфекция – у 12 (46,1 ± 9,8%) и у 4 (15,4 ± 7,0%) ($p < 0,05$), пневмоцистная пневмония – у 6 (23,1 ± 8,2%) и 3 (11,5 ± 6,2%) соответственно. Среднее количество CD4⁺-лимфоцитов у больных ОГ составило 25,00 ± 0,35 кл/мкл крови и было ниже, чем у пациентов ГС (33,30 ± 0,44 кл/мкл). При этом в ОГ и ГС вирусная нагрузка составляла более 500 000 РНК ВИЧ копий/мл крови. У больных обеих групп не обнаружено МБТ, чувствительных ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП). Монорезистентность (МР) возбудителя к одному ПТП, но не к изониазиду или рифампицину, выявлена в ОГ у 2 больных (7,7 ± 5,2%), в ГС – у 3 больных (11,5 ± 6,2%), полирезистентность к изониазиду

или рифампицину и другим ПТП – у 5 больных ($19,2 \pm 7,7\%$) и у 4 больных ($15,4 \pm 7,1\%$), множественная лекарственная устойчивость – у 15 больных ($57,7 \pm 9,7\%$) и у 16 больных ($61,5 \pm 9,5\%$) соответственно, широкая лекарственная устойчивость – у 4 больных ($15,4 \pm 7,1\%$) и у 3 больных ($11,5 \pm 6,2\%$) соответственно. В ОГ все НТМ были устойчивы ко всем ПТП.

При КТ органов грудной клетки у больных ОГ на фоне интерстициальных изменений выявлялась диссеминация с очагами различных размеров (от мелких до крупных) и различной интенсивности (от низкой до высокой), более выраженная в средних и нижних отделах. При этом у 3 ($11,5 \pm 6,2\%$) пациентов были мелкие инфильтраты с наличием полостей распада легочной ткани. Определялось увеличение внутригрудных лимфатических узлов, нередко в сочетании с поражением междолевой и висцеральной плевры. У пациентов ГС также имела место диссеминация, но очаги были расположены более симметрично, локализовались преимущественно в верхних и средних отделах, достоверно чаще наблюдалась тенденция к образованию инфильтратов с распадом легочной ткани и бронхогенным обсеменением – у 10 ($38,5 \pm 9,5\%$, $p < 0,05$). Дифференци-

ровать данные изменения в легких представляется довольно трудным не только по причине сходства рентгенологических изменений при туберкулезе и микобактериозе, но и вследствие наложения обеих патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Не исключалось также развитие изменений в легких, связанных с проявлениями герпес- или цитомегаловирусной инфекции или пневмоцистной пневмонии.

Заключение. У больных ВИЧ-инфекцией клинические проявления при сочетании туберкулеза и микобактериоза легких похожи на таковые при туберкулезе, но характеризуются более частым поражением и органов брюшной полости. Дифференцировать сочетание этих заболеваний по рентгенологическим проявлениям не представляется возможным, что ставит вопрос о своевременной микробиологической диагностике для выявления МБТ, НТМ и возбудителей других оппортунистических инфекций, что необходимо для адекватного этиологического лечения.

*Мишин Владимир Юрьевич
(Vladimir Yu. Mishin)
E-mail: mishin.vy@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-59-60

ВЫРАЖЕННОСТЬ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ ФТИЗИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Титова Л. А., Пьянзова Т. В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

THE SEVERITY OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS OF A TB HOSPITAL

Titova L. A., Pyanzova T. V.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Цель исследования: изучить распространенность и степень выраженности нейрокогнитивных расстройств (НКР) у пациентов фтизиатрического стационара.

Материалы и методы. В исследование включено 80 больных туберкулезом легких с бактериовыделением, направленных на госпитализацию в Кемеровский областной клинический фтизиопульмонологический медицинский центр в 2018 г. Критериями исключения служили: туберкулезный менингит, затрудненный контакт с пациентом в связи с тяжестью состояния и отказ пациента от участия в исследовании. ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний установлена в 36 (45%) случаях. Средний возраст пациентов с ВИЧ-инфекцией составил 39 (35; 43) лет. У 9 пациентов имелись эпи-

лептические приступы различного генеза. Медиана CD4⁺-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов составила 132 (58; 264) клетки в 1 мкл. Среди пациентов без ВИЧ-инфекции (медиана возраста – 47 (34,5; 57) лет) у 5 человек имелся сахарный диабет в стадии суб- и декомпенсации, у 7 – хроническая ишемия головного мозга. В контрольную группу включено 28 человек без туберкулеза, медиана возраста – 40,1 (20; 55,75). Для диагностики нейрокогнитивного статуса применялась краткая шкала оценки Mini-Mental State Examination (MMSE), которая включает несколько разделов: жалобы пациента, тест на ориентацию, тест на речевую активность, тест рисования часов и отсроченное воспроизведение слов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica-6.0, электрон-

ных таблиц MS Excel 2007, применялся критерий хи-квадрат Пирсона, для количественных данных – критерий Манна – Уитни. Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й; 75-й).

Результаты. Согласно результатам оценки, имели жалобы на когнитивные нарушения 55 (69%) больных туберкулезом. Из них 49 (66%) человек отмечали проблемы с памятью, а 39 (53%) – жаловались на нарушение концентрации и внимания. ВИЧ-статус не влиял на наличие жалоб на НКР: пациенты с ВИЧ-инфекцией имели соответствующие жалобы в 25 (67,5%) случаях, а без ВИЧ-инфекции – в 30 (69,8%). В контрольной группе установлено снижение когнитивных функций у 24 (85,7%) человек. Из них 13 (76%) отмечали проблемы с памятью, а 11 (64%) – проблемы с концентрацией и вниманием. Различий по наличию жалоб на НКР между больными туберкулезом и здоровыми лицами не выявлено ($p = 0,73$).

При анализе данных краткой шкалы оценки психического статуса выявлено, что НКР имелись у 44 (55%) пациентов. Из них умеренные нейрокогнитивные расстройства (УКР) выявлены в 22 (50%) случаях, выраженные – в 22 (50%). Возраст последних составил 48,1 (38,25; 57,75) года, а у пациентов без нарушений – 37,5 (33,75; 45,25) ($p = 0,04$). В контрольной группе НКР выявлены у 6 (21,4%) человек, что значительно меньше, чем в группе больных туберкулезом ($p = 0,005$). Все НКР являлись умеренными, выраженных нарушений в контрольной группе не встречалось.

Наибольшие затруднения у больных туберкулезом вызвал тест на речевую активность: не полностью справились с выполнением этого теста 59 (74%) человек, а в контрольной группе – 11 (39,2%). Лишь частично выполнили задание на отсроченное воспроизведение слов 38 (47,5%) пациентов, в контрольной группе – 7 (24,9%).

Тесты на ориентацию не полностью выполнены 21 (26,25%) пациентом, а в контрольной группе его не прошел 1 (3,5%) человек. С тестом «рисование часов» не справились 36 (45%) пациентов основной группы и 11 (39,2%) – контрольной.

При оценке НКР при различном ВИЧ-статусе выявлены выраженные нарушения (деменция по MMSE) в 11 (29,7%) случаях с ВИЧ-инфекцией и в 11 (25,6%) случаях без ВИЧ-инфекции. Средний показатель шкалы MMSE у пациентов с ВИЧ-инфекцией составил 16,3, у пациентов без ВИЧ-инфекции – 16,1. В контрольной группе медиана показателя шкалы MMSE составила 18,5.

Поскольку НКР могут снижать приверженность больных туберкулезом к лечению и соблюдению гигиенических требований эпидемического режима, выявление данных проблем и адекватное обучение больных и их близкого окружения будет способство-

вать профилактике прерывания терапии. Поэтому на основании проведенного исследования разработан алгоритм диагностики НКР и ведения пациентов фтизиатрического стационара. На этапе госпитализации, после беседы с пациентом и применения инструмента оценки MMSE, пациентов разделяют на три группы: без НКР, с УКР и выраженные НКР (деменция по MMSE). От принадлежности к группе зависит выбор тактики информационно-образовательной работы с пациентом. Пациентам с выраженными НКР проводится дополнительное обследование для установления причин таких нарушений: невролога и нарколога, по показаниям назначаются специальные методы обследования (МСКТ головного мозга, люмбальная пункция и т. д.). В этих случаях проводится индивидуальная работа с пациентом и его близким окружением, а также назначаются дополнительный контроль и наблюдение медицинским персоналом. С пациентами без НКР рекомендуется групповая информационно-образовательная работа – «Школа пациента», консультация психолога по показаниям. При наличии УКР рекомендуется сначала индивидуальная работа психолога с пациентом, а затем групповая либо индивидуальная информационная работа в группах по 3-4 человека.

Выводы

1. Распространенность НКР у пациентов фтизиатрического стационара составила 55%, из них половина – это выраженные нарушения (деменция по шкале MMSE). Доказательств зависимости выраженности НКР и ВИЧ-статуса больного туберкулезом не получено, что может быть связано с более старшим возрастом пациентов без ВИЧ-инфекции.

2. Пациенты с туберкулезом неадекватно оценивают свои когнитивные функции, поскольку не было различий в распространенности соответствующих жалоб с контрольной группой, тогда как объективные показатели при изменении этих функций с помощью опросника MMSE существенно различались. В связи с этим можно предположить, что по жалобам невозможно оценить распространенность НКР, требуется объективизация данной оценки с помощью специальных методик.

3. Использование теста MMSE в совокупности с учетом личностных и поведенческих факторов важно в диагностическом процессе для принятия решения о том, какую тактику информационной работы с пациентом необходимо избрать. Предложен алгоритм диагностики и клинического ведения пациентов с НКР и подходов к информационной работе, который позволяет оптимизировать ее на разных этапах ведения пациентов.

*Пьянзова Татьяна Владимировна
(Tatiana V. Pyanzova)
E-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru*



ЗНАЧЕНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДАХ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Е. С. Вдоушкина, А. Н. Кузнецова, Б. Е. Бородулин, Е. П. Еременко

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, РФ

THE IMPACT OF SOCIAL FACTORS ON LETHAL OUTCOMES IN THE PATIENTS WITH TB/HIV CO-INFECTION

E. S. Vdoushkina, A. N. Kuznetsova, B. E. Borodulin, E. P. Eremenko

Samara State Medical University, Samara, Russia

Цель исследования: изучить значимость социальных факторов при летальных исходах больных с коморбидной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в противотуберкулезном стационаре в течение месяца после поступления в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В соответствии с критериями включения и исключения было сформировано 2 группы: 1-я группа – 70 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, умерших в противотуберкулезном стационаре в течение месяца после поступления; 2-я группа – 70 пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, выписанных из стационара с улучшением. Критериями включения являлись: ВИЧ-инфекция, доказанная иммуноблоттингом; туберкулез, утверченный на ЦВК. Критерии исключения: сахарный диабет, беременность, ранний рецидив туберкулеза. Изучались факторы: образование, наличие семьи, работы, нахождение в местах лишения свободы, потребление инъекционных наркотиков, сроки обращения за медицинской помощью по данному эпизоду заболевания и способ выявления туберкулеза. При статистической обработке материала применялся χ^2 -критерий Пирсона или χ^2 -критерий с поправкой Йетса, при числе степеней свободы $f = 1$ ($f = (r - 1) \times (c - 1)$). Уровень значимости принимался за величину 0,05 и менее.

Результаты. Возраст пациентов в исследуемых группах был от 18 до 45 лет, средний возраст $29,0 \pm 5,4$ года, в обеих группах преобладали мужчины: в 1-й группе – 74,3% ($n = 52$), во 2-й группе – 58,6% ($n = 41$) ($\chi^2 = 3,88$; $p = 0,049$). В 1-й группе было больше лиц молодого возраста (до 30 лет), во 2-й группе – в возрасте 40-45 лет. Высшее образование имели в 1-й группе 30,0% ($n = 21$) пациентов, во 2-й группе – 10,8% ($n = 13$) ($\chi^2 = 2,49$; $p = 0,1149$). Имели семью лишь 21,4% ($n = 15$) пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й группе 67,1% ($n = 40$) ($\chi^2 = 18,72$; $p = 0,00001$). Большинство пациентов обеих групп не имели постоянной работы: 70% ($n = 49$) и 58,6% ($n = 41$) 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 1,99$; $p = 0,1582$). Нахождение

в местах лишения свободы зафиксировано чаще среди пациентов 1-й группы – 47,1% ($n = 33$), чем 2-й группы – 25,0% ($n = 17$) ($\chi^2 = 7,96$; $p = 0,0048$). Асоциальный образ жизни вели большинство больных 1-й группы – 80,0% ($n = 56$), примерно половина – 48,6% ($n = 34$) – 2-й ($\chi^2 = 15,06$; $p = 0,0001$). Мигрантов в 1-й группе было 12,9% ($n = 9$), а во 2-й группе – 4,2% ($n = 3$) ($\chi^2 = 2,28$; $p = 0,1312$). Частота больных со стажем потребления инъекционных наркотиков более 10 лет в 1-й группе составила 35,7% ($n = 25$), во 2-й группе – 27,1% ($n = 19$) ($\chi^2 = 1,19$; $p = 0,2747$). Имели продвинутую стадию ВИЧ-инфекции с количеством CD4 < 100 кл/мкл в 1-й группе 22,8% ($n = 16$) больных, во 2-й группе – 4,2% ($n = 3$) ($\chi^2 = 15,88$; $p = 0,001$). Туберкулез легких чаще выявлялся в обеих группах при обращении самих пациентов за медицинской помощью, в 1-й группе – в 61,4% ($n = 43$), во 2-й группе – в 68,5% ($n = 48$) случаев ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,3756$). Большая часть (70,0%, $n = 49$) больных 1-й группы не прошли флюорографию более трех лет, во 2-й группе таких было 10% ($n = 7$) ($\chi^2 = 13,93$; $p = 0,0002$). По данному эпизоду заболевания туберкулезом обратились за медицинской помощью в течение первых двух недель (от дня, когда почувствовали первые симптомы) в 1-й группе только 7,14% ($n = 5$), во 2-й группе – 8,57% ($n = 6$) пациентов ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,0000$). Более чем через 1 мес. обратились за медицинской помощью в 1-й группе 48,6% ($n = 34$), во 2-й группе – 27,1% ($n = 19$) ($\chi^2 = 6,83$; $p = 0,009$). Отмечено, что на момент обращения к врачу никто не сообщил о наличии контакта с больным туберкулезом. Все данные о контакте выявлялись только после выявления туберкулеза.

Заключение. При сравнительном анализе социальных и медицинских факторов у двух групп пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции отмечено, что летальный исход имел место чаще у лиц до 30 лет, не имеющих семьи ($\chi^2 = 18,72$; $p = 0,00001$), пребывавших ранее в местах лишения свободы ($\chi^2 = 7,96$; $p = 0,0048$), ведущих асоциальный образ жизни, имевших низкий иммунный статус – CD4 < 100 кл/мкл ($\chi^2 = 15,88$; $p = 0,001$). Об-

разование, отсутствие работы, прием инъекционных наркотиков статистически значимых достоверных отличий в группах не имели, что, возможно, связано с их высоким распространением в обеих группах. Среди пациентов с летальным исходом достоверно чаще встречались случаи, когда флюорографиче-

ское обследование не выполнялось более трех лет ($\chi^2 = 13,93; p = 0,0002$).

Вдоушкина Елизавета Сергеевна
(*Elizaveta S. Vdovushkina*)
E-mail: *vdovushkina@rambler.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕЛАМАНИДА В ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Лорсанов С. М., Хайдарханова З. Б., Хункарсултанов С. Б.

ГБУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Грозный, Чеченская Республика

THE EXPERIENCE OF USING DELAMANID IN THE CHECHEN REPUBLIC

Lorsanov S. M., Khaydarkhanova Z. B., Khunkarsultanov S. B.

Republican TB Dispensary, Grozny, the Chechen Republic, Russia

Цель исследования: проанализировать опыт применения деламаида в Чеченской Республике.

Материалы и методы. С сентября 2015 г. по август 2017 г. в Чеченской Республике у 43 больных туберкулезом в схему противотуберкулезной терапии включался деламаид. Мужчин было 32 (74,4%), женщин – 11 (25,6%), возраст от 16 до 67 лет, средний возраст мужчин – $47,8 \pm 14,4$, женщин – $42,2 \pm 15,4$ года.

Эти пациенты оказались в программе по лечению туберкулеза в результате: неудачи предыдущего курса противотуберкулезной терапии – 37 (86%) пациентов, впервые выявленного туберкулеза легких – 4 (9,3%), рецидива заболевания – 2 (4,7%) пациента. У 38 (88,4%) пациентов были деструкции в легочной ткани. У 4 (9,3%) пациентов было сочетание с ВИЧ-инфекцией, у 5 (11,6%) – с гепатитом В, у 12 (27,9%) – с гепатитом С, у 4 (9,3%) – с гепатитами В и С, у 1 (2,3%) – с сочетанием ВИЧ-инфекции и с гепатитом В и С.

Все пациенты были бактериовыделителями, у 33 (76,7%) *M. tuberculosis* обнаруживались бактериоскопически. У всех определена лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ).

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ выявлена у 11 (25,6%) пациентов, преШЛУ МБТ (широкая лекарственная устойчивость) с резистентностью к инъекционным препаратам – у 11 (25,6%) пациентов, преШЛУ МБТ с резистентностью к фторхинолонам – у 2 (4,7%), ШЛУ МБТ – у 18 (41,8%) пациентов.

Результаты. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламаида достигнута у 18 (41,8%) пациентов. В общем на конверсию мокроты уходило от 32 до 241 дня, медиана составила 68 дней. Пациенты получали при этом деламаид 171,5 дня

(медиана), компания-производитель рекомендует терапию длительностью 6 мес.

Прием деламаида пациентами завершился в 2017 г. Исходы терапии проанализированы по состоянию на июль 2019 г. От разных причин, включая туберкулез и ВИЧ-инфекцию, умерло 13 (30,2%) пациентов, продолжают лечение 10 (23,2%), полностью излечены 14 (32,6%), потеряны для наблюдения 6 (13,9%).

Лечение деламаидом оказалось безопасным, не зарегистрировано нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или изменения режима лечения. Несмотря на то что исходно у 14 (32,5%) пациентов выявлено на ЭКГ удлинение интервала QTc, только у 1 пациента на протяжении лечения обнаружено удлинение QTc более 500 мс, это не стало причиной отмены деламаида. Отсутствие клинических данных за кардиотоксичность тем более интересно, что 19 (44,2%) пациентов получали деламаид вместе с бедаквилином с известной кардиотоксичностью. Среди прочих нежелательных явлений по одному случаю регистрировались: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), тромбоцитопения и анемия, периферическая невралгия, дерматит, рвота, боли в сердце, кардиомиопатия, экстрасистолия, снижение слуха, отеки нижних конечностей, которые не стали причиной исключения деламаида из схемы терапии. Нежелательные явления купировались самостоятельно или симптоматической терапией, при этом 41 из 43 пациентов длительно получали еще и линезолид и клофазимин.

Заключение. Опыт применения деламаида для лечения туберкулеза легких с МЛУ МБТ у взрослых показал хорошую его переносимость и безопасность. Отсутствовали нежелательные явления, приведшие к клинически значимому ухудшению со-

стояния пациентов и отмене препарата. Совместное применение бедаквилина, деламанида, линезолида, клофазимина в индивидуальных режимах при ШЛУ не привело к серьезным нежелательным явлениям. Учитывая сложный контингент пациентов в этом исследовании (высокая частота туберкулеза с ШЛУ МБТ, распада легочной ткани, сопутствующих инфекций), достигнуты полное излечение у 32,6% и

прекращение бактериовыделения при сохранении каверн в легком еще у 18,6%. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламанида достигнута у 18 (41,8%) пациентов.

*Хайдарханова Зарема Бадрутдиновна
(Zarema B. Khaydarkhanova)
E-mail: rptd@mail.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-63-64

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ

Поддубная Л. В., Шилова Е. П., Кудлай Д. А., Дубакова Г. Ф., Егошина И. Ю.

Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ
ГБУЗ НСО «НОКПТД», г. Новосибирск, РФ

TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OVER THE LAST DECADE

Poddubnaya L. V., Shilova E. P., Kudlay D. A., Dubakova G. F., Egoshina I. Yu.

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk Regional Clinical TB Dispensary, Novosibirsk, Russia

Заболеемость детей туберкулезом (ТБ) была и остается актуальной проблемой в любых эпидемиологических условиях.

Цель исследования: оценить результаты внедрения среди детского населения Новосибирской области (НСО) для выявления ТБ кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) и для диагностики ТБ мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) и современных лабораторных исследований биологического материала на микобактерии туберкулеза (МБТ).

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ заболеваемости ТБ в НСО всего населения, детей от 0 до 17 лет до (2008 г., $n = 119$) и после (2018 г., $n = 139$) внедрения кожного теста с АТР, МСКТ, современных методов (молекулярно-генетические методы (Gene Xpert), посевы на жидкие (Bactec 960) и твердые среды, $n = 118$) выявления МБТ в биологическом материале.

Результаты исследования. На фоне снижения общей заболеваемости ТБ в НСО за 2008-2018 гг. с 136,6 до 91,1 на 100 тыс. населения, а смертности с 29,8 до 11,7 на 100 тыс. населения, заболеваемость детей 0-17 лет в 2018 г. составила 24,5 на 100 тыс. детского населения, что превышает среднее значение по Сибирскому федеральному округу (18,6 на 100 тыс.) и по России (9,7 на 100 тыс.). Это можно объяснить сохраняющимся большим «резервуаром» инфекции, на что указывают высокая доля больных-бактериовыделителей (43,8 и 44,2% соответственно 2008 и 2018 г.) и рост доли бактериовыделителей с множественной лекарственной

устойчивостью (МЛУ) МБТ (с 24,5 до 32% соответственно 2008 и 2018 г.). Изучая эпидемиологический анамнез, отмечено: в 2008 г. контакт с больным ТБ имел каждый третий заболевший ребенок, а у остальных (72 из 119) – контакт не был установлен, что объяснялось распространенностью заболевания в обществе. В 2018 г., напротив, у $\frac{2}{3}$ пациентов (92 из 139) контакт установлен, что указывает на повышение качества работы по обследованию контактных лиц. Оценивая сроки контакта 2008 и 2018 г., отмечено, что 37 и 32% заболевших детей проживали в известном семейном очаге ТБ. А остальные были выявлены при обследовании по контакту с впервые установленным источником инфекции, т. е. сведения о контакте установлены одновременно с диагностикой заболевания. При этом семейный контакт был у 41% детей в 2008 г. и 47% – в 2018 г., расширенный – у каждого пятого (22 и 21% соответственно), $p > 0,05$. Полученные результаты свидетельствуют о позднем выявлении ТБ у взрослых, отсюда отсутствие противоэпидемиологических мероприятий среди контактирующих. Возрастная структура заболевших детей в 2018 г. значительно изменилась за счет увеличения доли детей дошкольного с 33 до 49% и школьного возраста с 14 до 27%. При этом уменьшилась доля заболевших подростков с 53 до 24%. Остается проблемой заболеваемость детей раннего возраста: это (32%) как в 2008 г., так и в 2018 г., что выше, чем в среднем по РФ (17%). Использование в скрининге ТБ пробы с АТР позволило уменьшить долю выявления ТБ у детей по обращаемости за медицинской помощью с 32% в 2008 г.

до 9% в 2018 г. Основным методом выявления ТБ у детей до 14 лет является иммунодиагностика в 82,7% (96 из 106), в том числе по пробе с АТР – 62% ($n = 72$), пробе Манту 2 ТЕ ППД-Л – 20,6% ($n = 24$). Среди подростков в 2008 г. по пробе Манту выявлено 3 из 63 заболевших подростков ($4,7 \pm 2,6\%$), в 2018 г. – по пробе с АТР – 13 из 33 ($39,4 \pm 8,5\%$), $p < 0,05$. Анализ структуры клинических форм ТБ у детей позволил отметить, что увеличение доли регистрируемого ТБ внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с 46 до 53% не имело статистически значимого различия, при этом стали чаще выявлять формы ТБ ВГЛУ, доступные для диагностики только при МСКТ. Увеличилась при сравнении 2008 и 2018 г. среди детей частота ТБ вторичного генеза: очаговая форма (1,8 и 9,4% соответственно), инфильтративная ($5,4 \pm 3,0$ и $14,2 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$ соответственно), частота выявления (за счет МСКТ) посттуберкулезных изменений (9 и 35%, $p < 0,05$ соответственно). У подростков в 2018 г. регистрировались только вторичные формы ТБ легких. Характеристики ТБ легких у подростков в 2018 г. остались такими же, как в 2008 г.: наличие распада (27,2 и 26,9%), МБТ+ (21,2 и 22,2% соответственно). При этом значительно выросла доля бактериовыделите-

лей с МЛУ МБТ (71,4% в 2018 г. и 14,3% в 2008 г.). Проведение теста лекарственной чувствительности МБТ являлось в 2018 г. обязательным методом при назначении химиотерапии ТБ. Проведение ПЦР-диагностики системой Gene-Xpert у 118 пациентов от 0 до 17 лет позволило у $24,6 \pm 3,8\%$ определить наличие ДНК МТБ, а у $16,1 \pm 3,8\%$ – установить резистентность к рифампицину. Посев биологического материала на жидкие среды (система Bactec 960) позволил у $16,1 \pm 3,8\%$ подтвердить туберкулезную этиологию заболевания в сроки 2-3 нед. и определить МЛУ МБТ возбудителя в $13,6 \pm 3,1\%$ случаев. Таким образом, к концу десятилетия увеличилась доля детей и подростков, у которых ТБ органов дыхания был выявлен при проведении плановых профилактических мероприятий, прежде всего с использованием пробы с АТР. Остаются проблемой достаточно высокая заболеваемость детей раннего возраста, позднее выявление контактов и несвоевременное проведение профилактических мероприятий.

*Поддубная Людмила Владимировна
(Ludmila V. Poddubnaya)
E-mail: pod@ngs.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-64-66

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ЛИЦ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Тестов В. В.¹, Васильева И. А.¹, Стерликов С. А.², Медвинский И. Д.¹, Глебов К. А.¹, Антонова Е. Г.¹, Филина Е. Д.¹, Сидорова И. А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, Москва, РФ

PREVALENCE OF TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE AND EXTENSIVE DRUG RESISTANCE ACCORDING TO THE DATA OF FEDERAL REGISTER OF TB CASES

Testov V. V.¹, Vasilyeva I. A.¹, Sterlikov S. A.², Medvinskiy I. D.¹, Glebov K. A.¹, Antonova E. G.¹, Filina E. D.¹, Sidorova I. A.¹

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

²Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить распространение по федеральным округам (ФО) РФ туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и широкой (ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью на основании данных федерального регистра лиц, больных туберкулезом (ФРБТ).

Материалы и методы. Проведен анализ возможностей ФРБТ по сбору и обработке данных о лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза (отчет № 120 «Отчет по МЛУ и ШЛУ») по состо-

янию на 31.10.2019 г. В соответствии с правилами отчета в него включались пациенты с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, состоящие на диспансерном учете в медицинских организациях гражданского здравоохранения по I и II группам диспансерного наблюдения (ГДН) вне зависимости от наличия бактериовыделения. Распространенность туберкулеза оценивалась как умноженное на 100 тыс. отношение абсолютного числа пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ к численности населения на 01.01.2019 г. Доля боль-

ных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в I и II ГДН рассчитывалась как процентное отношение числа пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ к численности ГДН. В ходе статистической обработки материала проводили корреляционный анализ между распространенностью ШЛУ-ТБ и распространенностью МЛУ-ТБ с построением линейной регрессионной модели. В ходе графического анализа определяли элементы,

существенно отклоняющиеся от графического отображения уравнения регрессии. При определении доли МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в ГДН рассчитывали 95%-ные доверительные интервалы (95%-ные ДИ) и статистическую значимость различий (p).

Результаты исследования. Распространенность МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ по федеральным округам представлена в табл.

Таблица. Распространенность МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ по федеральным округам РФ

Table. Prevalence of MDR TB and XDR TB in federal districts of the Russian Federation

Территория (федеральный округ – ФО)	Абсолютное число пациентов		Распространенность, на 100 тыс. населения	
	МЛУ-ТБ	ШЛУ-ТБ	МЛУ-ТБ	ШЛУ-ТБ
Российская Федерация	50 254	10 008	34,2	6,8
Центральный ФО	5 512	1 330	14,0	3,4
Северо-Западный ФО	2 996	789	21,4	5,6
Южный ФО	7 232	1 369	44,0	8,3
Северо-Кавказский ФО	2 512	524	34,9	7,3
Приволжский ФО	10 605	2 197	36,1	7,5
Уральский ФО	6 054	1 067	49,0	8,6
Сибирский ФО	10 834	2 157	63,1	12,6
Дальневосточный ФО	4 509	575	55,1	7,0

Общее число зарегистрированных в Российской Федерации больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя составило 50 254 и 10 008 человек соответственно (табл.). Отмечается полная (1,0) корреляция между распространенностью МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Наиболее благоприятная ситуация отмечается в Центральном и Северо-Западном ФО, а наименее благоприятная – в Сибирском ФО. В абсолютном выражении наибольшее бремя МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ отмечается в Приволжском и Сибирском ФО. При анализе данных по отдельным субъектам Российской Федерации наибольшая распространенность МЛУ-ТБ отмечается в Республике Тыва (266,0 на 100 тыс. населения), Чукотском автономном округе (167,1 на 100 тыс. населения), Кемеровской области (103,0 на 100 тыс. населения) и Еврейской автономной области (102,6 на 100 тыс. населения). Наибольшая (с существенным отрывом от остальных субъектов) распространенность ШЛУ-ТБ отмечается в Республике Тыва (90,6 на 100 тыс. населения). Отмечается сильная (0,8) корреляция между распространенностью МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. При составлении уравнения регрессии методом наименьших квадратов получается уравнение, имеющее вид: $y = 0,2332x - 1,0649$, где y – распространенность ШЛУ-ТБ, а x – распространенность МЛУ-ТБ; $R^2 = 0,65$, что соответствует среднему качеству модели и является поводом для поиска и анализа выпадающих значений. В Республике Тыва распространенность ШЛУ-ТБ находится над линией регрессии, что соответствует более высокой частоте ШЛУ-ТБ. Это может быть следствием как гипердиагностики ШЛУ-ТБ, так и ускоренного распространения штаммов МБТ с ШЛУ

среди населения. В ряде субъектов частота ШЛУ-ТБ ниже ожидаемой (находится существенно ниже линии регрессии): Чукотский автономный округ, Еврейская автономная область. Причиной этого может быть гиподиагностика ШЛУ-ТБ (что подтверждается наблюдениями, сделанными в ходе мониторинговых выездов).

При анализе доли ШЛУ-ТБ среди пациентов с МЛУ-ТБ по ГДН отмечается статистически достоверное превалирование пациентов с ШЛУ-ТБ во II ГДН (48,5%; 95%-ный ДИ 48,0-48,9%) по сравнению с I ГДН (23,4%; 95%-ный ДИ 23,2-23,7%); $p < 0,001$. Если соотношение числа пациентов с МЛУ-ТБ (исключая случаи ШЛУ-ТБ) в I и II ГДН составляет 1,7, то аналогичное соотношение пациентов с ШЛУ-ТБ составляет 0,7. Это подтверждает данные о высокой роли повторных неудач лечения в формировании ШЛУ-ТБ.

Заключение. Наибольшее бремя МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ отмечается в Сибирском и Приволжском ФО, причем в Сибирском ФО распространенность МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ существенно превышает аналогичный показатель для остальных ФО. Это свидетельствует о высокой актуальности проблемы в Сибирском ФО, при этом демонстрируется достаточное качество выявления МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (а в отдельных субъектах, возможно, о его гипердиагностике). Проведенный регрессионный анализ с выявлением отклонений от линии регрессии потенциально позволяет выявить субъекты с недостаточным качеством тестирования пациентов с МЛУ-ТБ на наличие у них ШЛУ-ТБ. ФРБТ может служить инструментом мониторинга

МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, позволяющим оперативно оценить бремя этого явления и качество его диагностики.

Тестов Вадим Витальевич
(Vadim V. Testov)
E-mail: testov.vadim@mail.ru



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-66-67

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЖНОГО ТЕСТА С ДИАСКИНТЕСТОМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫМ РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ *M. TUBERCULOSIS*

Салина Т. Ю.¹, Морозова Т. И.¹, Кудлай Д. А.²

¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского МЗ России, г. Саратов, РФ

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

RESULTS OF THE SKIN TEST OF DIASKINTEST IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS CAUSED BY DIFFERENT GENOTYPES OF *M. TUBERCULOSIS*

Salina T. Yu.¹, Morozova T. I.¹, Kudlay D. A.²

¹Saratov State Medical University Named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

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

В последние годы в РФ при диагностике туберкулеза широко используется кожная проба с отечественным препаратом диаскинтест (ДСТ). В литературе имеются публикации, указывающие на то, что проба с ДСТ может быть отрицательной у больных с тяжелым течением туберкулеза и при сопутствующих заболеваниях. Мы предположили, что сила иммунного ответа у больных туберкулезом на введение специфических антигенов ESAT-6 и CFP 10, содержащихся в препарате ДСТ, может зависеть и от биологических свойств возбудителя, приносящих разным генотипам *M. tuberculosis* (МБТ).

Цель исследования: сравнить результаты кожной пробы с ДСТ у взрослых больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами МБТ.

Материалы и методы. Обследовано 69 больных туберкулезом легких с ВИЧ-отрицательным статусом в возрасте от 18 до 68 лет, находившихся на лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2014-2018 гг., из них мужчин – 44 (63,8%), женщин – 25 (36,2%). Впервые выявленный туберкулез был у 65 (94,2%), рецидивы – у 4 (5,8%) пациентов, из них генерализованный туберкулез – у 7 (10,2%), диссеминированный – у 13 (18,9%), инфильтративный – у 43 (62,3%), другие формы туберкулеза (очаговый, экссудативный плеврит, кавернозный и фиброзно-кавернозный) – у 6 (8,7%). Выявлены деструктивные изменения в легких у 51 (73,9%), бактериовыделение – у 52 (75,4%) человек. Осложнения в виде плеврита, кровохарканья, дыхательной недостаточности наблюдалось у 34 (49,3%) пациентов.

Всем больным до начала антибактериальной терапии проведена проба с ДСТ. Результаты ее оценивали визуально через 72 ч и измеряли размер папулы

в мм (в соответствии с приказом МЗ и социального развития № 855 от 29.10.2009 г.). При отсутствии инфильтрата (папулы) или гиперемии реакцию учитывали как отрицательную, при формировании папулы любого размера как положительную, при наличии инфильтрата 15 мм и более или появлении везикуло-некротических изменений, лимфангоита или лимфаденита, независимо от размера инфильтрата, реакцию считали гиперергической.

Исследование генотипа МБТ проводили в образцах мокроты методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе. Использовали набор реагентов «Сполуго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Результаты реакции определяли на аппарате «Чипдетектор-01» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) с использованием программы «ImaGeWare», позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем базы данных SpolDB4 (http://www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_mycos.html). Проводили ретроспективный сравнительный анализ результатов ДСТ в зависимости от генотипа МБТ, вызвавшего заболевание.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью компьютерных программ Microsoft Excel® и Statistica 6. Использовали методики описательной статистики (среднее арифметическое (M), ошибка средней арифметической (m), интервал колебаний, медиана, мода). Оценку достоверности различий величин показателей проводили с использованием теста Вилкоксона. В качестве критического уровня значимости различий был принят критерий менее 0,05.

Результаты. Среди всех обследованных пациентов выявлены 11 генотипов МБТ (Beijing, Haarlem, Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu).

Наиболее часто встречающимися генотипами МБТ были генотипы Beijing, Haarlem, Ural, T. В зависимости от генотипа МБТ пациенты ретроспективно разделены на 4 группы. Группу 1 составили 23 пациента с МБТ генотипа Beijing. В группу 2 включен 21 больной с МБТ близкородственных генотипов

Haarlem и Ural. Группу 3 составили 14 больных с генотипом T и в группу 4 включены оставшиеся 11 пациентов с редко встречающимися на нашей территории генотипами LAM, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu. Результаты проведенных исследований представлены в табл.

Таблица. Результаты кожной пробы с диаскинтестом у больных туберкулезом легких, вызванным разными генотипами *M. tuberculosis*

*Table. Results of the skin test of Diaskintest in pulmonary tuberculosis patients caused by different genotypes of *M. tuberculosis**

Результаты пробы с ДСТ	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 21)	Группа 3 (n = 14)	Группа 4 (n = 11)	<i>p</i>
Положительные, абс./%	7 (30,4)	2 (9,5)	7 (50)	1 (9,1)	$p_{1-2} = 0,0949$ $p_{1-3} = 0,2565$ $p_{2-3} = 0,0125$ $p_{1-4} = 0,1689$
Гиперергические, абс./%	8 (34,8)	10 (47,6)	4 (28,6)	4 (36,4)	$p_{1-2} = 0,3865$ $p_{1-3} = 0,6725$ $p_{2-3} = 0,2699$ $p_{1-4} = 0,5208$
Отрицательные, абс./%	8 (34,8)	9 (42,9)	3 (21,4)	7 (63,6)	$p_{1-2} = 0,5894$ $p_{1-3} = 0,4087$ $p_{2-3} = 0,2097$ $p_{1-4} = 0,1096$ $p_{2-4} = 0,2689$ $p_{3-4} = 0,0447$
Средний размер папулы в мм, исключая отрицательные результаты	12,9 ± 1,9	18,6 ± 1,5	13,5 ± 1,7	17,4 ± 2,1	$p_{1-2} = 0,1874$ $p_{2-3} = 0,0552$ $p_{2-4} = 0,1775$
Медиана	16	20	12	15	-
Мода	20	20	10	15	-

Как следует из табл., в группе 2 наблюдался самый высокий процент гиперергических реакций (47,6) и регистрировался самый большой средний размер папулы (18,6 мм). Наибольшее число отрицательных результатов наблюдалось в группе 4 – 63,6%.

Выводы

1. У больных туберкулезом, вызванным МБТ с генотипами Beijing и T, в большинстве случаев регистрировались нормергические результаты ДСТ со средним размером папул 12,9 ± 1,9 и 13,5 ± 1,7 мм соответственно.

2. У больных туберкулезом, вызванным МБТ с генотипами Haarlem и Ural, отмечалась

наибольшая частота гиперергических реакций – 47,6% и самый большой средний размер папулы – 18,6 ± 1,5 мм.

3. У больных туберкулезом, вызванным МБТ с редкими генотипами, выявлена самая высокая частота отрицательных проб с ДСТ – 63,6%.

4. Чувствительность пробы с ДСТ у взрослых больных туберкулезом легких составила в группе 1 – 65,2%, в группе 2 – 57,1%, в группе 3 – 78,6%, в группе 4 – 45,5%.

Салина Татьяна Юрьевна

(Tatiana Yu. Salina)

E-mail: SalinaTU@rambler.ru



ПРЕЦИЗИОННЫЕ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ КАК АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПЕРАТИВНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕМ

Дьячков И. А., Мотус И. Я., Баженов А. В., Медвинский И. Д., Скорняков С. Н., Бердников Р. Б.

УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, г. Екатеринбург, РФ

PRECISION LUNG RESECTIONS AS AN ALTERNATIVE TECHNOLOGY FOR THE SURGICAL STAGE OF TUBERCULOMA TREATMENT

Dyachkov I. A., Motus I. YA., Bazhenov A. V., Medvinskiy I. D., Skornyakov S. N., Berdnikov R. B.

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

Согласно данным литературы, до 90% туберкулем легких оперируют атипично с применением сшивающих аппаратов. Такие резекции безвозвратно изменяют архитектуру остающейся части легкого, что необоснованно при данной патологии. В нашей клинике апробирована и внедрена технология прецизионной резекции туберкулем легких, выполняемой Nd:YAG-лазером с длиной волны 1 318 нм, обеспечивающим не только оптимальное сочетание коагуляции и рассечения легочной паренхимы, но и возможный противовоспалительный эффект в зоне операции.

Цель исследования: сравнить результаты применения хирургических технологий (аппаратной атипичной резекции и прецизионного удаления) при туберкулемах легких.

Материалы и методы. Проанализированы данные двух групп пациентов: группы ПР из 25 пациентов с прецизионной резекцией туберкулемы с применением 1 318 нм-Nd:YAG-лазера, группы АР из 25 пациентов с атипичной резекцией участка легкого с туберкулемой с использованием линейных сшивающих аппаратов DST Series™ TA™ type TA6048L. Исследование одобрено этическим комитетом нашего учреждения. Группа ПР формировалась проспективно, а группа АР – ретроспективно

по принципу случай-контроль с учетом сходства категориальных переменных (пол, возраст). Критерии включения в обе группы: периферическая локализация туберкулемы, стойкое абациллирование, отсутствие обсеменения в легких за пределами пораженного сегмента, размер туберкулемы не более 3,5 см в максимальном измерении и перифокальная инфильтрация минимальной степени выраженности по данным МСКТ органов грудной клетки. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции, сопутствующих заболеваний, требующих приема иммуносупрессивных препаратов, противопоказаний для оперативного вмешательства, отказ пациента от хирургического лечения или приема противотуберкулезных препаратов.

Удаленный участок легкого с туберкулемой (при АР) или ткань туберкулемы (при ПР) направлялись на гистологическое и комплексное бактериологическое исследование. Полученные данные были статистически обработаны. Рассчитывали частоту показателя и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Хи-квадрат Пирсона использовали при сравнении качественных показателей, при значении $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Таблица. Сравнительная характеристика показателей в группах

Table. Comparative characteristics of parameters of the groups

Показатели	Группа ПР (n = 25)	Группа АР (n = 25)	p
Наличие МЛУ МБТ до операции	5 (20%)	8 (32%)	$p > 0,05$
Ранний послеоперационный период			
Время операции (мин.)	55 (95%-ный ДИ 45-80)	40 (95%-ный ДИ 35-50)	0,68
Интраоперационная кровопотеря (мл.)	55 (95%-ный ДИ 35-100)	65 (95%-ный ДИ 45-90)	0,98
Отсроченный аэрозтаз (свыше 5 сут.)	0	1 (4%)	$p > 0,05$
Наличие туберкулезного воспаления по линии резекции	11 (44%)	13 (52%)	$p > 0,05$
Гистологическое заключение об активности туберкулемы (резектат)			
активная	6 (24%)	0	$p < 0,05$
умеренно активная	10 (40%)	10 (40%)	$p > 0,05$
неактивная	9 (36%)	15 (60%)	$p > 0,05$
Наличие МЛУ МБТ (резектат)	9 (36%)	13 (52%)	$p > 0,05$

Общая продолжительность госпитализации в группах ПР и АР была сопоставимой, $34,1 \pm 6,02$ и $34,2 \pm 6,02$ сут ($p > 0,05$) соответственно. Послеоперационных осложнений и летальных исходов в обеих группах не было. Анализ данных гистологического исследования резектата показал, что число пациентов с туберкулемами в активной фазе воспаления было значительно больше в группе ПР (6/25 случаев против 0/25 при АР; $p < 0,05$). Контрольное рентгенологическое обследование в отдаленный период после операции показало, что участки гиповентиляции в зоне операции значительно чаще обнаруживались при АР, чем при ПР (25/25 и 0/25 соответственно; $p < 0,05$). Указанный факт объясняется техникой операции АР с использованием линейных сшивающих аппаратов, а именно механическим раздавливанием паренхимы легкого с повреждением мелких бронхов. За период

после операции не было ни одного случая рецидива туберкулеза в группах.

Заключение. Результаты применения обеих хирургических технологий при туберкулемах легких сопоставимы. При этом, несмотря на выявленные статистически значимые различия в гистологической активности туберкулезного процесса, различий в отдаленных результатах лечения пациентов обеих групп не обнаружено ($p > 0,05$). Следовательно, ПУ может быть рекомендовано как альтернативная технология хирургического этапа лечения туберкулем легких. Вместе с тем гипотеза о противовоспалительном эффекте Nd:YAG-лазера с длиной волны 1,318 нм в зоне резекции требует дальнейших исследований.

*Дьячков И.А.
(Dyachkov I.A.)
E-mail: ilia.dya4koff@yandex.ru*



DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-12-69-70

КОМПЕТЕНЦИИ ФТИЗИАТРОВ И ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Паролина Л. Е., Пшеничная Н. Ю., Казимилова Н. Е.

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва, РФ

COMPETENCIES OF PHTHYSIOLOGISTS AND PHYSICIANS OF PRIMARY MEDICAL SERVICES WHEN PROVIDING TB CARE FOR POPULATION

Parolina L. E., Pshenichnaya N. Yu., Kazimirova N. E.

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

Тесное взаимодействие фтизиатров и врачей разных специальностей первичного звена здравоохранения (ПЗЗ) является обязательным элементом оказания качественной противотуберкулезной помощи населению. Понимание дефектов освоения ключевых компетенций, имеющих у участников этого исследования, создает предпосылки для совершенствования подготовки кадров по вопросам туберкулеза.

Цель исследования: выявить проблемы реализации компетенций фтизиатров и врачей ПЗЗ при оказании противотуберкулезной помощи населению и наметить пути их решения.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 86 врачей-фтизиатров, проходивших обучение по программам дополнительного профессионального образования и 40 врачей ПЗЗ терапевтического профиля. Оценивалось субъективное восприятие специалистами уровня освоенных компетенций при оказании противотуберкулезной помощи населе-

нию. Стаж профессиональной деятельности участников опроса колебался от 10 до 36 лет. В анкету были включены вопросы, касающиеся мнения врачей о значимости отдельных элементов универсальных и профессиональных компетенций фтизиатров и врачей ПЗЗ, их реализации и улучшения.

Результаты. Врачи-фтизиатры и врачи ПЗЗ указали наиболее важные элементы компетенций при оказании качественной противотуберкулезной помощи населению: знание нормативно-правовых актов, регулирующих работу врачей по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза среди населения (88,4 и 80,0% соответственно); умение и практические навыки работы с поликлиническими и социальными группами риска заболевания (75,6 и 65,0% соответственно); знание современного патоморфоза туберкулеза (69,8 и 32,5% соответственно), коморбидности и возрастных особенностей туберкулеза (72,1 и 60,0% соответственно). При этом, с позиций фтизиатров, основными пробелами освое-

ния компетенций при проведении диагностической работы врачей ПЗЗ в отношении туберкулеза являлись: недочеты в осмотре больного (незнание групп риска, непонимание этапности развития симптоматики – 67,4% респондентов); лучевом обследовании (отсутствие назначения или некачественное описание, несопоставимость оцениваемых видов лучевого обследования – 52,3%); микробиологическом исследовании (отсутствие назначений, несоблюдение кратности обследования и динамики в процессе наблюдения – 39,5%); молекулярно-генетической диагностике (незнание методов, их возможностей, отсутствие применения – 70,9%). При работе с группами риска по заболеванию туберкулезом, по оценке фтизиатров, проблемы компетенций специалистов ПЗЗ проявлялись нарушением кратности обследования (36,0% респондентов), незнанием этих групп (20,9%) и низкой приверженностью к работе с отдельными категориями населения, входящими в эти группы (22,1%).

С точки зрения врачей ПЗЗ, дефектами освоения компетенций фтизиатрами при обеспечении противотуберкулезной работы в ПЗЗ были: сложности дистанционной современной коммуникации (на это указали 72,5% респондентов), низкий уровень владения современными информационными технологиями в управленческо-организационной деятельности врача-фтизиатра (42,5%), недостаточное знание современных подходов к ведению терапевтической патологии (35,0%) и стандартов

оказания медицинской помощи (37,5% респондентов).

При оценке возможностей повышения компетентности врачей-фтизиатров и врачей ПЗЗ по вопросам туберкулеза обеими группами врачей были отданы предпочтения обучению по индивидуальной образовательной траектории (82,6 и 60,0%; фтизиатры и врачи ПЗЗ соответственно); интеграции фтизиатров в общее медицинское сообщество с выступлениями на терапевтических профессиональных обществах и конференциях (82,6 и 60,0% соответственно); проведению регулярных клинических разборов ошибок выявления и диагностики в учреждениях ПЗЗ (47,7 и 62,5% соответственно); привлечению молодых кадров во фтизиатрию (82,6 и 52,5% соответственно).

Заключение. Дефекты освоения универсальных и профессиональных компетенций при проведении противотуберкулезной работы с населением свойственны как фтизиатрам, так и врачам ПЗЗ. Для обеспечения и поддержания высокого качества противотуберкулезной помощи необходимы компетентный подход при проведении дополнительного профессионального образования, усиление междисциплинарного звена подготовки кадров и привлечение молодых кадров во фтизиатрию.

*Паролина Любовь Евгеньевна
(Lyubov E. Parolina)
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru*

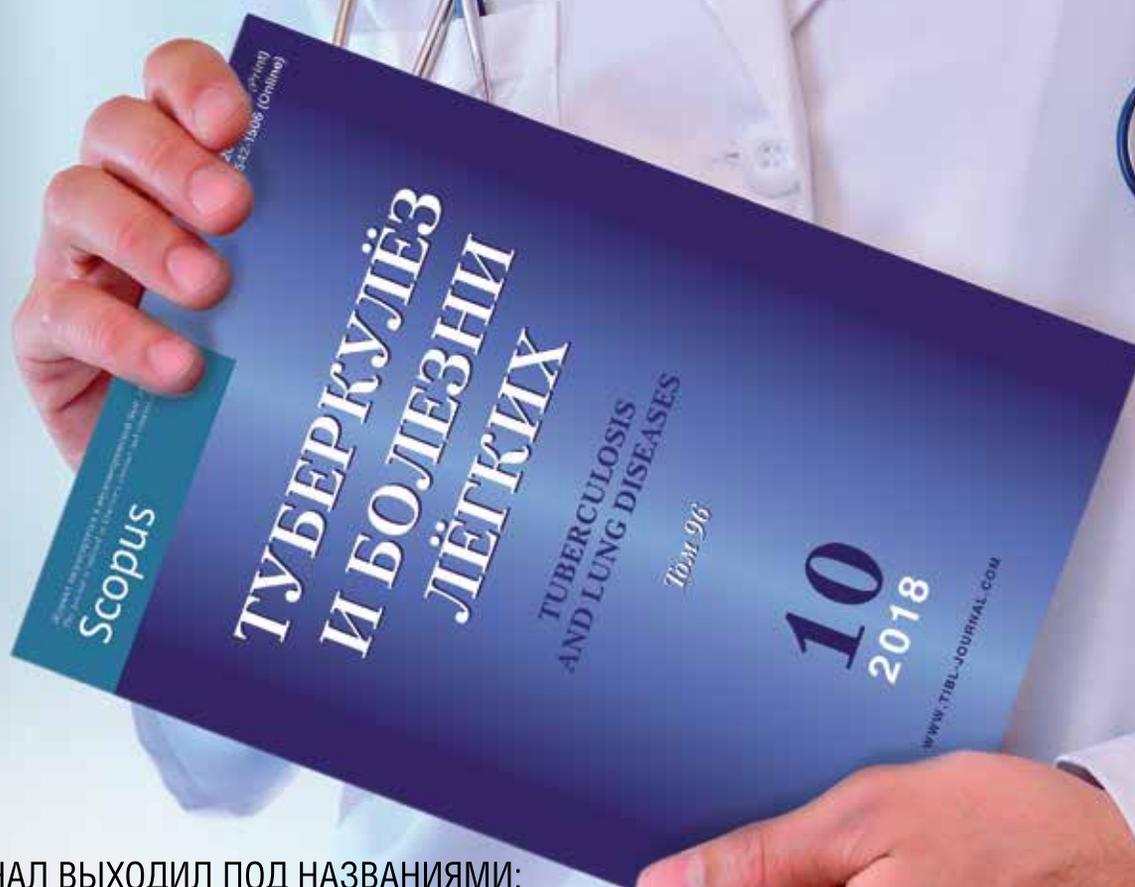
ЖУРНАЛ

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:

- Через ГК «Урал-Пресс»: индекс – 71460; тел.: +7 (499) 700-05-07
- В отделе подписки издательского дома «НЬЮ ТЕРРА»
(по безналичному расчету для предприятий и организаций)
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, № 12, 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. Богдельникова

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: 20 декабря 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. 12, 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: December 20, 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.

- ⊗ 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

 DSC 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