

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

5

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

- Краснов В. А.
Новосибирский НИИ туберкулеза: из прошлого – в будущее 3

Лекция

- Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Баранчукова А. А.,
Чередниченко А. Г., Климова И. П.
Алгоритм диагностики туберкулеза предстательной железы 10

Оригинальные статьи

- Чередниченко А. Г., Ревякина О. В., Петренко Т. И.
Состояние лабораторной службы по диагностике туберкулеза
в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах 16
- Алхвовик О. И., Кульчавеня Е. В., Чередниченко А. Г.
Некоторые факторы естественной устойчивости человека
к туберкулезной инфекции 22
- Батыршина Я. Р., Петренко Т. И.
Факторы, ассоциированные с приобретенной
устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*
к фторхинолонам в Новосибирской области 26
- Павленок И. В., Ревякина О. В., Алексеева Т. В.
Оценка организации противотуберкулезной помощи детям и
подросткам в Сибирском федеральном округе в 2010-2012 гг. 36
- Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Краснов В. А., Грищенко Н. Г.,
Чернова М. В.
Остеопластическая торакопластика из мини-доступа в
комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным
туберкулезом легких 42
- Скляев С. В., Левин А. В., Цеймах Е. А., Краснов Д. В.,
Мышкова Е. П.
Оценка безопасности использования эндобронхиального
клапана у больных инфильтративным туберкулезом легких
в фазе распада 47
- Нарышкина С. Л., Ревякина О. В., Алексеева Т. В.
Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Сибирском
федеральном округе в 2010-2012 гг. 50
- Лаушкина Ж. А., Филимонов П. Н.
Гипердиагностика туберкулеза у больных
со злокачественными новообразованиями легких 56
- Болтенкова И. Б., Соболева И. А., Петренко Т. И., Курунова Н. Н.
Удовлетворенность потребителей качеством медицинских услуг 60
- Зорина М. М., Филимонов П. Н., Фелькер И. Г., Мальцев А. В.
Оценка распространенности латентной туберкулезной
инфекции у сотрудников противотуберкулезного учреждения 66

Дискуссия

- Филимонов П. Н.
К дискуссии о латентной туберкулезной инфекции 69

Клиническое наблюдение

- Петренко Т. И., Рейхруд Т. А.
Трудности ведения больного туберкулезом легких
с множественной лекарственной устойчивостью
и сопутствующим сахарным диабетом 74

Информация

- Фелькер И. Г., Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В.
«Великий мистификатор» не сдает позиций – отчет о между-
народной конференции по урогенитальному туберкулезу 82

CONTENTS

- Krasnov V. A.
Novosibirsk research institute of tuberculosis: from the past to the future 3

Lecture

- Kulchavenya E. V., Brizhatyuk E. V., Baranchukova A. A.,
Cherednichenko A. G., Klimova I. P.
Diagnostic algorithm of prostate tuberculosis 10

Original Articles

- Cherednichenko A. G., Revyakina O. V., Petrenko T. I.
The state of laboratory service for tuberculosis diagnosis
in the Siberian and Far Eastern federal districts 16
- Alkhovik O. I., Kulchavenya E. V., Cherednichenko A. G.
Some factors of human natural resistance to tuberculosis
infection 22
- Batyrshina Ya. R., Petrenko T. I.
Factors associated with acquired fluoroquinolone
resistance in *Mycobacterium tuberculosis*
in the Novosibirsk region 26
- Pavlenok I. V., Revyakina O. V., Alekseeva T. V.
Assessment of antituberculosis care to children and adolescents
in the Siberian federal district in 2010-2012 36
- Krasnov D. V., Skvortsov D. A., Krasnov V. A., Grishchenko N. G.,
Chernova M. V.
Mini-access osteoplastic thoracoplasty in the combination
treatment of patients with fibrocavernous
pulmonary tuberculosis 42
- Sklyuev S. V., Levin A. V., Tseimakh E. A., Krasnov D. V.,
Myshkova E. P.
Assessment of the safety of endobronchial valve use
in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis
in the phase of decay 47
- Naryshkina S. L., Revyakina O. V., Alekseeva T. V.
Tuberculosis concurrent with hiv infection
in the Siberian federal district in 2010-2012 50
- Laushkina Zh. A., Filimonov P. N.
Hyperdiagnosis of tuberculosis
in patients with lung malignancies 56
- Boltenkova I. B., Soboleva I. A., Petrenko T. I., Kurunova N. N.
Users' satisfaction with the quality of medical services 60
- Zorina M. M., Filimonov P. N., Felker I. G., Maltsev A. V.
Estimation of the spread of latent tuberculosis infection in
tuberculosis facility employees 66

Discussion

- Filimonov P. N.
On the discussion of latent tuberculosis infection 69

Clinical Case

- Petrenko T. I., Reikhrud T. A.
Difficulties in the management of a patient with
multidrug-resistant pulmonary tuberculosis concurrent
with diabetes mellitus 74

Information

- Felker I. G., Kulchavenya E. V., Brizhatyuk E. V.
«Grand mystifier» holds its ground: report on the international
conference on urogenital tuberculosis 82

НОВОСИБИРСКИЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА: ИЗ ПРОШЛОГО – В БУДУЩЕЕ

В. А. КРАСНОВ

NOVOSIBIRSK RESEARCH INSTITUTE OF TUBERCULOSIS: FROM THE PAST TO THE FUTURE

V.A. KRASNOV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России



ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

01 декабря 1943 г. Приказом Совета народных комиссаров СССР в г. Новосибирске был организован научно-исследовательский институт туберкулеза, который до сих пор остается единственным федеральным центром борьбы с туберкулезом на территории Сибири и Дальнего Востока.

Уже сам факт организации ННИИТ во время Великой Отечественной войны свидетельствует о том, насколько серьезной была в те времена проблема туберкулеза в нашей стране и насколько продуманной являлась стратегия государственной власти в отношении этой опасной инфекции.

К окончанию войны институт должен был работать на полную мощность не только как клиника для лечения больных туберкулезом, но прежде всего как научное учреждение. От ученых ждали создания новых, эффективных методов диагностики и лечения заболевания, которое постоянно балансирует на грани эпидемии и при малей-

шем ухудшении социально-экономической ситуации в стране скатывается за эту грань.

Именно тогда и определились основные направления деятельности института, которые являются его приоритетами до настоящего времени: научные исследования, клиническая и организационно-методическая работа с противотуберкулезными службами регионов Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Традиции – понятие, которое принадлежит сфере общественных отношений и культурологии и значительно реже используется в отношении науки. Между тем именно традиции и преемственность в сочетании с новаторством, по нашему мнению, являются главной отличительной чертой научно-исследовательской деятельности ННИИТ. В нашем понимании слово «традиция» ассоциируется не с чем-то давно ушедшим в прошлое и утраченным новизну, а с тем, что по прошествии мно-

ДЛЯ СПРАВКИ:

- В клинических отделениях ННИИТ проводят диагностику и лечение туберкулеза легких и внелегочных локализаций с использованием всего спектра современных медицинских технологий лабораторной и лучевой диагностики, бронхологии, урологии, хирургии, эндоскопии. Ежегодно в клинике проходят лечение более тысячи пациентов, выполняют от 500 до 550 высокотехнологичных операций по профилям «Торакальная хирургия» и «Урология».

- Одной из приоритетных задач института является создание системы эффективного управления фтизиатрической службой

на территории Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Зона курации ННИИТ – это 21 субъект РФ, который занимает 66% территории России, где проживает 17% населения страны.

- С 2010 г. ННИИТ является Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по подготовке специалистов по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

- Институт активно и успешно участвует в проведении международных научных и эпидеми-

ологических исследований, которые реализуются при финансовой поддержке межправительственных и неправительственных организаций и фондов.

- В коллективе ННИИТ трудятся 365 человек. Среди научных сотрудников и врачей, работающих в институте, многие являются ведущими специалистами, пользуются высоким авторитетом в российской и мировой фтизиатрии. 11 работников ННИИТ имеют ученую степень доктора медицинских наук, 20 – степень кандидата наук, 3 сотрудника удостоены почетного звания «Заслуженный врач России».

гих лет остается актуальным и современным. Немало научных гипотез, рожденных в лабораториях ННИИТ многие десятилетия назад, и в настоящее время вызывают большой интерес ученых, требуют продолжения исследований.

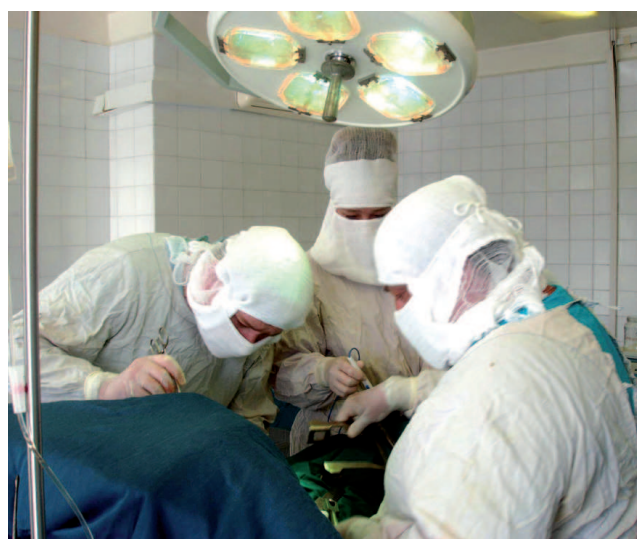
Сегодня, имея в институте полноценную современную исследовательскую базу, мы вновь и вновь уже на новом уровне осмысления и технических возможностей возвращаемся к тем смелым и оригинальным идеям, которые впервые были высказаны нашими учителями и коллегами в 60-70-80-е годы двадцатого столетия. Это относится, в частности, к исследованию молекулярно-клеточной природы туберкулеза, причин и механизмов возникновения лекарственной устойчивости микобактерии, к созданию способов адресной доставки противотуберкулезных препаратов в очаг поражения, а также к разработке новых подходов к хирургическому лечению туберкулеза.

Одно из направлений научной и лечебной работы ННИИТ, где особенно четко прослеживается преемственность поколений ученых, – хирургия.

Сотрудники хирургического отделения института внесли большой вклад в развитие отечественной фтизиохирургии. В 1948 г. руководитель хирургической службы института Андрей Илларионович Боровинский разработал оригинальные способы разрушения плевральных сращений при неполноценном лечебном пневмотораксе, что значительно повысило эффективность данного метода, широко применявшегося в то время. Эта работа имеет большое значение и в настоящее время, поскольку искусственный пневмоторакс сегодня вновь широко внедряется в практику противоту-

беркулезных учреждений России. Время и практика подтвердили, насколько правильными и дальновидными были воззрения профессора А. И. Боровинского и его коллег.

А. И. Боровинский создал систему поэтапного излечения больных гиперхроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, ранее считавшихся неоперабельными. Им также разработаны варианты других щадящих хирургических вмешательств, позволяющих сохранить дыхательные резервы больных. Идеи Боровинского были развиты учениками (профессор В. А. Краснов, д.м.н. А. А. Андреев и др.), а в настоящее время уже третье поколение фтизиохирургов ННИИТ (д.м.н. Д. В. Краснов, Д. А. Скворцов, Т. Г. Бессчетный) продолжает совершенствовать технику малоинвазивных операций.



Современная операционная ННИИТ



А. И. Боровинский

Так, в 2012 г. институт получил патент на изобретение «Способ лечения деструктивного туберкулеза». Речь идет об абсолютно новом подходе к хирургическому лечению больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Традиционная коллапсохирургическая операция сопряжена с серьезным косметическим дефектом в виде деформации грудной клетки. Специалисты ННИИТ разработали альтернативу, усовершенствовав метод остеопластической торакопластики. При том суть операции остается прежней – сдавить участок пораженного легкого, чтобы закрылись каверны и прекратилось бактериовыделение. Однако сегодня это выполняется через миниинвазивный доступ (разрез 4-5 см). Данная методика исключает косметический дефект и не является калечащей. Значительно уменьшилась интраоперационная кровопотеря, а продолжительность операции сократилась в среднем с 2-3 ч до 50-60 мин.

В 2007 г. в клинике ННИИТ впервые в Сибирском регионе внедрена новая методика лечения – клапанная бронхоблокация. Ее автор – ведущий научный сотрудник ННИИТ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Арнольд Левин. Метод предназначен для оказания эффективной помощи пациентам на различных стадиях заболевания, в том числе имеющим противопоказания для хирургического лечения. Доказанная эффективность метода клапанной бронхоблокации позволила включить его в перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи.

Хирурги ННИИТ активно помогают противотуберкулезным учреждениям России внедрять новые методы лечения в клиническую практику, а сообщения специалистов института о разработанных или усовершенствованных ими подходах к хирургическому лечению туберкулеза неизменно вызывают большой интерес на российских и международных научных форумах.

Другая важная тема научных исследований в ННИИТ – внутривенная химиотерапия при туберкулезе.

С момента появления первых противотуберкулезных препаратов начали проводить многочис-

ленные исследования в целях определения того, как часто, в каких дозах и какие лекарственные формы следует использовать при лечении больных на разных фазах туберкулезного процесса. Ответом ученых ННИИТ на поставленную задачу стало разработанное новое направление комплексной терапии при туберкулезе – интермиттирующая бактерицидная внутривенная химиотерапия с первых дней лечения, дополняемая в показанных случаях краткосрочным пневмотораксом, пневмоперитонеумом и/или ранними хирургическими пособиями. Идея принадлежала директору ННИИТ Игорю Григорьевичу Урсову.

В 70-80-е годы благодаря ННИИТ данный подход к терапии туберкулеза приобрел большую популярность не только в нашей стране, но и за рубежом. Преимущества внутривенной химиотерапии очевидны: при таком способе введения противотуберкулезных препаратов у пациентов значительно реже регистрируются случаи прерывания лечения, а самое главное – улучшение состояния больного наступает значительно быстрее в сравнении с традиционным лечением таблетированными препаратами. Однако в постсоветское время метод внутривенного лечения больных туберкулезом, да еще в интермиттирующем режиме, не получил поддержки у чиновников здравоохранения по весьма понятной причине: авторы метода опирались исключительно на клинические признаки его эффективности, иных доказательств к тому времени не было собрано.

В настоящее время исследования по внутривенной противотуберкулезной химиотерапии вновь являются одним из приоритетных направлений ННИИТ. В связи с растущим в мире интересом к внутривенной терапии туберкулеза институт возобновил работу в этом направлении, но уже на более высоком уровне, с учетом новых возможностей объективной лабораторной оценки эффективности данного способа лечения. Причем планируется провести анализ эффективности применения метода внутривенной химиотерапии не столько в условиях стационарного лечения больных, сколько на амбулаторном этапе лечения.

Имеющийся в ННИИТ опыт внутривенной химиотерапии при туберкулезе стал основой сопредельных научных исследований по направлениям «Адресная терапия туберкулеза» и «Способы усиления иммунного ответа при туберкулезе» с использованием модернизированных классических подходов и инновационных моделей: расширение спектра вводимых внутривенно химиопрепаратов и антибиотиков, применение декстранов, липосом, лиофилизированных микобактерий как носителей лекарственных средств. Часть этих исследований выполняется совместно с институтами Сибирского отделения Российской академии наук и Государственным научным центром вирусологии и биотехнологий «Вектор».



И. Г. Урсов

Первые результаты данной работы дают уверенность в том, что направление научного поиска выбрано правильно. Так, в экспериментах на модели микобактериальной инфекции у мышей была показана высокая терапевтическая эффективность сефадексов (микрочастицы поперечноспитых молекул декстрана) и декстранов, конъюгированных с противотуберкулезным антибиотиком изониазидом. Выяснено, что потенцирование антимикобактериальной активности конъюгированного с декстраном изониазида обусловлено созданием его более высоких концентраций в непосредственном микроокружении возбудителя в клетке и модуляцией гранулематозного воспаления. Установлено, что при лечении сефадексов изониазидом продолжительность жизни животных в остром эксперименте значительно увеличивается по сравнению с тем же показателем у животных, леченных изониазидом. В модельных экспериментах и у больных показана повышенная терапевтическая эффективность липосомальных форм противотуберкулезных химиопрепаратов (Ю. Курунов и др.).

На примере вирусных инфекций, вызванных двумя штаммами вирусов гриппа H1N1 и H5N1, продемонстрирован неспецифический характер защитного действия декстранов. В частности, на мышцах линии Balb/c показано, что декстран значительно, вплоть до полного предотвращения гибели животных, увеличивает среднюю продолжительность жизни мышей, зараженных летальной дозой вирусов. При этом интраназальное введение убитых теплом микобактерий H37Rv совместно с декстраном резко усиливает иммунный ответ Th1-типа и увеличивает в 2,4 раза соотношение concentra-

ций IFN- γ /IL-10 по сравнению с контролем (введение микобактерий без декстрана).

В ННИИТ на модели острой туберкулезной инфекции у мышей исследовано действие таргетной терапии противотуберкулезным препаратом, связанным с другим высокомолекулярным носителем – карбоксиметилглюканом. С помощью метода химического синтеза создан конъюгат антибиотика моксифлоксацина с дансильрованным (то есть флюоресцентно меченным) карбоксиметилглюканом – лигандом скэвинджер-рецепторов макрофагов, способным целенаправленно транспортироваться в эти клетки, инфицированные микобактериями туберкулеза. Эффективность направленного транспорта верифицирована в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. С использованием методов флюоресцентной микроскопии и флюориметрии на макрофагах линии J774 продемонстрирована дозозависимая аккумуляция конъюгата в макрофагах при концентрациях 1-50 мкг/мл. Внутривенное введение конъюгата экспериментальным животным приводило к его быстрому накоплению в макрофагах легких и селезенки. Анализ фармакокинетики конъюгата выявил более быстрое накопление и более длительную персистенцию в тканях конъюгата по сравнению со свободным моксифлоксацином. Изучение микобактериального роста в тканях инфицированных животных показало противотуберкулезную эффективность конъюгата, на два порядка превосходящую действенность свободного антибиотика.

По проекту «Мезенхимальные стволовые клетки при туберкулезе» на модели БЦЖ-инфекции у мышей проведена оценка влияния трансплантации аутологичных кондиционированных и некондиционированных мезенхимальных стволовых клеток на течение и исход туберкулезной инфекции. Показано, что трансплантация интактных мезенхимальных стволовых клеток оказывает иммуносупрессивное действие, тогда как введение мезенхимальных стволовых клеток с иммунофенотипом, направленно модифицированным при культивировании перед трансплантацией, приводит к выраженному иммуностимулирующему и противотуберкулезному действиям.

Проведено изучение рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО) у больных активным туберкулезом легких и здоровых доноров. Показано различие уровней экспрессии мембранных рецепторов ФНО обоих типов как на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток, так и при сравнении больных активным туберкулезом легких и здоровых индивидов, что подтверждает участие мембраносвязанных рецепторов ФНО в иммунопатогенезе туберкулеза легких.

В годы становления института его научная деятельность была посвящена и исследованию взаимосвязи заболевания туберкулезом человека и сельскохозяйственных животных.

Именно тогда было положено начало долгосрочной и многокомпонентной работе по изучению микробиологических особенностей туберкулезной инфекции. Эта работа активно продолжается сегодня и имеет реальные перспективы дальнейшего развития в связи с тем, что ситуация по туберкулезу в последние годы приобрела новые негативные характеристики: практически на всех территориях увеличивается число больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также число больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез.

По оценкам отечественных и зарубежных авторов, отмечается глобализация проблемы лекарственной устойчивости: количество случаев туберкулеза с первичной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя увеличивается во всех странах мира. При этом показатель клинического излечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 3 раза ниже, чем больных туберкулезом без лекарственной устойчивости возбудителя, а смертность впервые выявленных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью штаммов *M. tuberculosis* в 2,5 раза выше, чем с чувствительными штаммами возбудителя.

В настоящее время в рамках основной научной темы, утвержденной для ННИИТ Министерством здравоохранения Российской Федерации, «Эпидемиологические, медико-биологические, социальные и клинические закономерности течения туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, разработка эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и прогнозирования» в институте проводится целый ряд исследований.

Мы вплотную подошли к вопросам изучения характерных особенностей тканевых реакций при туберкулезе, в том числе в сравнении с другими гранулематозами, а также при сочетании с различными инфекциями (вирусные гепатиты, грипп и др.) на основании использования иммуноморфологических и молекулярно-генетических методов. С целью оптимизации медико-экономических подходов к деятельности противотуберкулезных учреждений анализируются факторы, которые влияют на качество оказания фтизиатрической помощи пациентам.

По результатам полученных данных институту предстоит: разработать алгоритмы комплексного обследования, лечения и реабилитации больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с хроническими гепатитами различной этиологии, ВИЧ, хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом бронхов; разработать и апробировать оригинальные хирургические методы и оценить их роль в системе противотуберкулезных мероприятий; усовершенствовать методы предоперацион-

ной подготовки и послеоперационного лечения больных туберкулезом, в том числе с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

С учетом того, что имеются значительные сложности диагностики и лечения туберкулеза мочеполовых путей, одно из направлений научного поиска ННИИТ – изучение механизмов развития и прогрессирования туберкулеза урогенитальной системы, разработка эффективных методов его диагностики и лечения.

Выдвигая оригинальные гипотезы о природе туберкулезной инфекции и методах эффективной борьбы с ней, наши предшественники имели весьма ограниченные технические возможности для подтверждения своих догадок и предположений. К своему 70-летию ННИИТ обладает мощной исследовательской базой, которая дает возможность вести научную работу с использованием эпидемиологических, клинко-лабораторных, микробиологических, вирусологических, иммунологических, молекулярно-генетических, статистических методов, а также с помощью компьютерного моделирования. Таким образом, в институте созданы условия для выполнения проектов с высоким уровнем научной новизны.

К примеру, системная эпидемиология во фтизиатрии – новое направление в развитии науки, когда эпидемиологические показатели оценивают не только с чисто медицинских позиций, но и в связи с другими факторами: социальное и экономическое развитие региона, эффективность работы системы управления регионом и др. Такая оценка дает возможность не просто проводить эпидемиологический мониторинг туберкулеза в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, но также выявлять тенденции развития эпидемического процесса в каждом регионе и, как следствие, разрабатывать адекватные противоэпидемические мероприятия.

Научные знания, которые будут получены по результатам ряда других исследований, также претендуют на абсолютную научную новизну, в частности информация о циркуляции различных генетических вариантов микобактерий туберкулеза и тенденциях распространения этих штаммов в регионе, о вызываемых ими формах заболевания, данные о механизмах развития туберкулеза с множественной, широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, с ВИЧ у населения Сибири и Дальнего Востока.

Ученые ННИИТ активно работают, чтобы получить научно обоснованные сведения о молекулярно-клеточных механизмах развития экспериментальной модели микобактериальной инфекции, новых подходах к этиотропной, патогенетической терапии и хирургии туберкулеза различных локализаций, а также о закономерностях формирования онтофилогенетических предпосылок к



*Директор ННИИТ д.м.н., профессор,
Владимир Александрович Краснов*

развитию инфекционно-воспалительных изменений в органах мочеполовой системы.

ННИИТ Минздрава России является одним из аккредитованных центров проведения клинических испытаний двух новых лекарственных средств. Одновременно сотрудники института участвуют в разработке новой высокоэффективной формы противотуберкулезного антибиотика, которая целенаправленно транспортируется в клетки, инфицированные *M. tuberculosis*. В эксперименте уже доказана перспективность организации клинических испытаний наноконъюгата моксифлоксацин-карбоксиметилгликан для лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

С 2010 г. ННИИТ имеет статус Сотрудничающего центра ВОЗ по подготовке специалистов по вопросам борьбы с туберкулезом с множе-

ственной лекарственной устойчивостью. Не будет преувеличением сказать, что с этого времени начались новый этап развития ННИИТ, его активное позиционирование не только на российском, но и на международном уровне. Кроме роли организатора обучающих программ, перед Сотрудничающим центром стоят и другие важные стратегические цели – усиление международного партнерства ННИИТ в противотуберкулезных проектах, продвижение достижений российской фтизиатрической школы в мировую практику. В частности, наличие такой организации в структуре института дает возможность ННИИТ принимать участие в формировании специализированных методических материалов ВОЗ; делегировать своих специалистов как экспертов для участия в международных проектах; иметь своевременную информацию о состоянии противотуберкулезных программ в мире и в России; привлекать специалистов ВОЗ и зарубежных научно-исследовательских центров для участия в обучающих и исследовательских проектах в Сибири и на Дальнем Востоке.

В ограниченном журнальном пространстве невозможно пересказать всю историю института, назвать всех сотрудников, чьи имена на протяжении десятилетий формировали научный и клинический авторитет учреждения, перечислить все выполненные за 70 лет и выполняемые сегодня научные исследования. Поэтому решено было сконцентрироваться в этой статье на главном: преемственность и инновационность в научной работе ННИИТ. Самое ценное, чем обладает наш институт, – это его история. Мы не только относимся с огромным уважением к работе своих предшественников, но и видим в ней основы настоящих и будущих научных исследований.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Краснов Владимир Александрович
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор, директор,
заслуженный врач РФ.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-78-25.
E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 10.02.2014

ПАЗЕР

АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ГРАНУЛЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

- ✓ Собственное активное вещество в препарате обладает большей чистотой, стабильностью и содержит меньше примесей, что приводит к улучшенному качеству готового продукта.
- ✓ Меньший размер гранул обеспечивает более быстрое и эффективное высвобождение из брюшной полости, образуется меньше м-аминофенола, увеличивается биодоступность и уменьшается гепатоксичность.
- ✓ Специальное покрытие замедляет и контролирует высвобождение лекарственного препарата, что обеспечивает оптимальный уровень содержания препарата в сыворотке крови на более длительный период, более высокую эффективность (поддерживается более длительный период MIC) и меньшую токсичность.
- ✓ Не содержит железа – безопасен для ВИЧ-инфицированных пациентов, не вызывает увеличение содержания железа в крови.
- ✓ Единственный продукт, в составе которого не содержится натрия и сахар, что обуславливает лучшую переносимость пациентом и меньшую вероятность возникновения устойчивости.
- ✓ Удобная упаковка разовой дозировки.
- ✓ Температурный контроль для хранения и легче контролировать клиническое применение препарата.



Джейкобус Фармасьютикл Кампани Инк, США 

Официальный дистрибьютор ООО «Медикал лизинг - консалтинг»

125284 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1

+7 (495) 232-01-40

e-mail: info@medcon.ru

www.medcon.ru

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

^{1,2}Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ, ¹Е. В. БРИЖАТЮК, ^{1,2}А. А. БАРАНЧУКОВА, ¹А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, ¹И. П. КЛИМОВА

DIAGNOSTIC ALGORITHM OF PROSTATE TUBERCULOSIS

^{1,2}E. V. KULCHAVENYA, ¹E. V. BRIZHATYUK, ^{1,2}A. A. BARANCHUKOVA, ¹A. G. CHEREDNICHENKO, ¹I. P. KLIMOVA

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила туберкулез как глобальную проблему современности, имея в виду преимущественно туберкулез органов дыхания. Экстраторакальному туберкулезу должного внимания мировыми организациями не уделяется. Однако, по данным аутопсий, туберкулезное поражение предстательной железы встречается у 70% больных с распространенными формами туберкулеза легких, как правило, прижизненно не диагностированное [2].

Туберкулез простаты в структуре мочеполового туберкулеза имеет повышенную важность, поскольку это заболевание передается половым путем, ведет к бесплодию, сопровождается, подобно неспецифическому простатиту, формированием хронической тазовой боли, отрицательно влияет на половую функцию в целом [1, 6].

Туберкулез предстательной железы всегда считался заболеванием, необычайно трудным для ранней диагностики в силу отсутствия характерных клинических и лабораторных проявлений, а также невысокой частоты обнаружения микобактерии туберкулеза (МБТ) в секрете простаты и/или эякуляте, а результаты лечения больных туберкулезом напрямую зависят от своевременности диагностики [4, 9].

У половины больных туберкулезом предстательной железы поводом обращения к врачу служили различные нарушения мочеиспускания, дизурия; 40% мужчин предъявляли жалобы на боль в промежности, 59% – и в поясничной области. Лабораторные исследования у 85% пациентов показали повышенное содержание лейкоцитов в осадке мочи, а у 78% – в секрете простаты. Эритроциты присутствовали у 53% больных в моче и у 29% – в секрете. МБТ в дериватах половых желез была обнаружена лишь в 36% наблюдений. У 79% больных туберкулезный простатит сочетался с нефротуберкулезом, у 31% – с туберкулезом яичка и его придатка; в 5% случаев диагностирован изолированный туберкулез простаты [11, 16].

Мы рекомендуем руководствоваться следующим алгоритмом обследования больного с подозрением на хронический простатит неустановленной этиологии (в котором, учитывая эпидемическую ситуацию, в первую очередь следует заподозрить туберкулез):

1. *Сбор анамнеза.* Указание на перенесенный ранее или имеющийся в настоящее время туберкулез любых локализаций, особенно диссеминированные формы; наличие в семье детей с гиперергическими реакциями на туберкулиновые пробы должно насторожить в отношении туберкулеза.

2. *Осмотр и физикальное обследование половых органов.* Туберкулез простаты, как и другие формы туберкулеза мочеполовой системы, может осложняться образованием свищей (рис. 1); в этом случае обычно выделяются МБТ, устойчивые по крайней мере к одному противотуберкулезному препарату.



Рис. 1. Свищевая форма туберкулеза предстательной железы

3. *Трехстаканная проба мочи.* В 1968 г. E. M. Meares и T. A. Stamey предложили так называемый четырехстаканный тест. Это антифизиологичное, трудоемкое и дорогостоящее исследование совершенно необоснованно считается золотым стандартом, хотя, по данным мировой литературы, в повседневной практике применяется не более чем 10% урологов. Оптимальной является трехстаканная проба, которая выполняется следующим образом. После туалета наружных половых органов больному предлагают помочиться примерно равными порциями в три емкости последовательно, не прерывая струю. Первая порция отражает состояние мочеиспускательного канала, вторая – почек и мочевого пузыря. Наличие патологических элементов в третьей порции свидетельствует о неблагополучии предстательной железы, так как именно эта порция контаминирована содержимым простаты, которая, будучи наружным сфинктером мочевого пузыря, сокращается в конце мочеиспускания. Очень важно – трехстаканный тест непременно следует выполнять до пальцевого ректального исследования, чтобы получить истинное представление о состоянии верхних мочевыводящих путей. Некоторые руководства рекомендуют ограничиться двухстаканным тестом, но при этом невозможно оценить состояние почек и мочевого пузыря, поскольку первая порция будет содержать смыв с мочеиспускательного канала, а вторая будет контаминирована секретом простаты [7, 8, 15].

4. *Ректальное исследование с забором секрета* с последующим исследованием нативного мазка методом световой микроскопии и окрашенным по Граму. Пальпация предстательной железы и исследование ее секрета сохраняют первостепенное значение в диагностике хронического простатита любой этиологии, в том числе туберкулезного, но принципиально важна последовательность выполнения диагностических приемов [14]. Выполнение пальцевого ректального исследования с массажем простаты на первичном приеме приводит к контаминации мочи секретом железы, и врач не сможет объективно оценить состояние почек. Поэтому необходимо начинать обследование с трехстаканной пробы мочи, причем струя мочи не должна прерываться, затем уже выполнять ректальное исследование с забором секрета; если он не получен, следует сделать общий анализ мочи после массажа простаты.

В последнее время появилась тенденция к отказу от пальцевого ректального исследования, заменяя его трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ), при этом вместо секрета простаты ограничиваются анализом эякулята. Это глубоко порочная практика. Во-первых, информация, полученная при пальпации предстательной железы, незаменима, ТРУЗИ ее только дополняет. Во-вторых, в эякуляте содержится секрет только тех долек простаты, выводные протоки которых

свободны, а из наиболее пораженных долек секрет нужно выдавливать механически – как из-за атонии их гладкой мускулатуры, так и по причине гнойно-некротических пробок. По разным причинам не всегда при массаже удается получить секрет. Так может произойти при фиброзе или склерозе простаты, после прошедшей накануне эякуляции (поэтому эякулят для исследования собирают после того, как получен секрет), при выраженной болезненности железы. В таком случае больному предлагают помочиться небольшой порцией непосредственно после пальцевого ректального исследования и рассматривают полученный смыв как аналог секрета предстательной железы. Полученный секрет помещают на предметное стекло и накрывают каплю покровным стеклом, после чего препарат направляют в лабораторию для световой микроскопии. Другую каплю собирают в стерильную пробирку и немедленно отправляют в бактериологическую лабораторию. Для получения достоверных результатов между забором материала и посевом должно пройти не более часа. Следующую (третью) каплю аккуратно размазывают по стеклу и оставляют для подсыхания – этот препарат будет впоследствии окрашен по Граму. После чего из мочеиспускательного канала берут соскоб для ДНК-диагностики с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) внутриклеточных инфекций и вирусов, передаваемых половым путем. Этот материал можно заморозить, однако следует помнить, что после размораживания он должен быть срочно запущен в диагностический процесс, повторное замораживание недопустимо. Повторим: если секрет не получен, для всех тестов используют первые капли мочи, выпущенной после массажа предстательной железы.

5. *Анализ эякулята.* Пиоспермия (абсолютно число лейкоцитов в 1 мл эякулята более 1 млн) характерна для туберкулеза и свидетельствует о распространении специфического воспаления на семенные пузырьки. Также может служить дифференциально-диагностическим критерием: при неспецифическом простатите везикулит развивается редко.

6. *Бактериологические исследования с определением чувствительности выявленной флоры к антибактериальным препаратам.* Культуральный метод – метод посева диагностического материала на питательные среды – является основным методом выделения МБТ при туберкулезе внелегочной локализации. Разные лаборатории применяют различные среды: Левенштейна – Йенсена, Петраньяни, Гельберга, Финна, Мордовского (среда «Новая»), Аникина (А-6 и А-9), Попеску и др. Наиболее широкое распространение получил набор из 2 яичных сред: Левенштейна – Йенсена и Финна-II.

Для непрямого определения лекарственной чувствительности МБТ используют: метод про-

порций, предложенный в 1963 г. G. Canetti, N. Rist и J. Grosset и детализированный в 1985 г. G. Middlebrook и M. L. Cohn; метод коэффициента устойчивости, разработанный в 1961 г. D. A. Mitchison et al.; метод абсолютных концентраций на плотных и жидких средах, модифицированный в 1970 г. Gr. Meissener.

Современным методом культуральной диагностики туберкулеза является посев диагностического материала на жидкие питательные среды с использованием автоматизированных систем культивирования, например Bactec MGIT 960. Система Bactec MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 960 относится к разработкам высоких технологий и предназначена для ускоренной бактериологической диагностики туберкулеза и определения чувствительности МБТ к препаратам первого ряда и некоторым препаратам второго ряда. Культивирование микроорганизмов проводят в специальных пробирках с жидкой питательной средой на основе модифицированной среды Middlebrook 7H9. Для стимуляции роста микобактерий и подавления роста посторонней микрофлоры используют ростовые добавки и смесь антибиотиков. Регистрацию роста микроорганизмов осуществляют оптически. В ее основе лежит флюоресценция, возникающая при потреблении кислорода в процессе роста микобактерий. Кислородзависимый флуорохромный краситель содержится на дне специальной пробирки и покрыт слоем силикона. Изначально концентрация кислорода в среде достаточно велика, что вызывает гашение флюоресценции. Размножение микобактерий приводит к потреблению кислорода в пробирке и снижению его концентрации, что вызывает усиление свечения при облучении ультрафиолетовым светом. Регистрация происходит автоматически датчиками, встроенными в прибор.

Использование автоматических систем позволяет сократить сроки выявления возбудителя туберкулеза до 14 дней, а также проводить быструю идентификацию *M. tuberculosis complex* и определять лекарственную чувствительность микобактерий. Технологически возможно исследование эякулята и секрета простаты на Bactec MGIT 960.

Молекулярно-генетические методы основаны на применении ПЦР. После получения положительного сигнала в ускоренных системах культивирования микобактерий типа Bactec идентификация *M. tuberculosis complex* с помощью ПЦР может быть проведена в течение 3 ч. Применяемые в настоящее время тест-системы на основе ПЦР позволяющие также быстро определить *M. avium* и *M. intracellulare* и другие медленно растущие виды микобактерий, имеющих клиническое значение, а также дифференцировать *M. bovis* (BCG) от вирулентных видов [19].

По данным ННИИТ за 10 месяцев 2013 г. культивирование дериватов мужских половых желез

на плотных яичных средах роста МБТ не выявило. Это вполне объяснимо: в клинику пациенты поступают, уже пройдя многократные курсы лечения антибиотиками, в том числе фторхинолонами и амикацином, что не может не сказаться негативно на высеваемости МБТ. В то же время культивирование на жидких питательных средах с использованием методики Bactec MGIT 960 доказало присутствие МБТ в секрете простаты в 3,3% случаев, и у 1,5% больных МБТ была обнаружена с помощью этого метода в эякуляте. Эффективность выявления МБТ с использованием метода GeneXpert в эякуляте оказалась еще выше и достигла 12,5%. Повторим, у всех этих пациентов стандартные посевы дали отрицательные результаты. То есть микобактерия в патологическом материале присутствовала, но в силу неоптимальной предшествующей терапии потеряла способность к росту на плотных яичных средах, применяемых в большинстве лабораторий. И если бы материал не был исследован с помощью методов Bactec и GeneXpert, бактериологическая верификация диагноза была бы невозможна.

Диагностическая система GeneXpert была разработана фирмой Cepheid (Sunnyvale, CA, USA) для быстрой идентификации возбудителя сибирской язвы. Методика предполагает использование специальных картриджей; диагностическое устройство самостоятельно проводит очищение, концентрацию, определение и идентификацию таргетной ДНК в биологическом материале. В декабре 2010 г. ВОЗ одобрила этот полностью автоматизированный тест амплификации нуклеиновой кислоты (Xpert Mtb/Rif) для одновременного выявления МБТ и определения ее устойчивости к рифампицину. Пилотные исследования показали высокую чувствительность и специфичность этого теста у больных внелегочным туберкулезом (в среднем 86,9 и 99,7% соответственно) [18, 20].

Следует отметить, что и ставшее стандартным исследование патологического материала у больных уротуберкулезом высокоэффективно. Чувствительность этого метода составляет 95,6%, а специфичность достигает 98,1% [12].

7. *Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.* Поскольку туберкулез простаты в 79% сочетается с туберкулезом почек, а при хроническом простатите почки интактны, обнаружение ретенции чашечно-лоханочной системы или, тем более, деструкции паренхимы почек свидетельствуют в пользу туберкулезной этиологии воспаления простаты.

8. *Трансректальное ультразвуковое исследование простаты с доплерографией.* Туберкулез простаты приводит к нарушениям ее структуры в виде участков повышенной и пониженной эхогенности, наличия гипер- и гипоехогенных включений, диагностируемых во время ТРУЗИ. Причем при хроническом простатите поражается преимущественно

но периферическая зона, а туберкулез захватывает и периферическую, и центральную. Туберкулез простаты к тому же в полтора раза чаще сопровождается развитием простатолитиаза, чем неспецифический простатит. В данном случае можно интерпретировать картину кальциноза железы как обызвествление туберкулезных очагов [5].

При оценке гемодинамики и васкуляризации предстательной железы методом ультразвуковой доплерографии обнаружено, что для туберкулеза простаты характерны более резкое снижение пиковых, диастолических, средних линейных объемных скоростей кровотока, уменьшение плотности сосудистого сплетения как в центральной, так и в периферической зонах железы. У больных хроническим неспецифическим простатитом нарушения кровообращения регистрировали преимущественно в периферической зоне простаты. При аденоме предстательной железы, напротив, скорость объемного кровотока в сосудах, проходящих в зоне гиперплазии простаты, увеличена.

Показатели линейной пиковой скорости кровотока ниже 5,8 см/с, линейной динамической скорости кровотока 2,20 см/с, линейной средней скорости кровотока 4,00 см/с, пульсационного индекса выше 1,60 у. е., индекса резистентности выше 0,8 у. е., объемной скорости кровотока 0,009 л/мин, плотности сосудистого сплетения ниже 0,5 сосуд/см свидетельствуют о возможном туберкулезном поражении органов половой системы. Полученные результаты позволяют рассматривать УЗИ простаты, дополненное доплерографией, как скрининговый метод по отношению к туберкулезу предстательной железы [4, 5].

9. *Биопсия простаты* с патоморфологическим и бактериологическим исследованием биоптатов, а также с проведением ДНК-диагностики. В настоящее время широкое распространение получила биопсия простаты [17]. Этот метод исследования показан при инфильтративном туберкулезе предстательной железы; подтверждает диагноз в случае обнаружения специфических патоморфологических признаков или активного параспецифического воспаления при наличии других данных, свидетельствующих за туберкулез. Оценили роль биопсии простаты в ранней диагностике туберкулеза предстательной железы на основе анализа историй болезни 93 пациентов с высокой вероятностью туберкулеза простаты [13]. Наиболее частые жалобы – боль (96,8%), дизурия (79,6%); в лабораторных тестах у 73,1% пациентов выявлена пиоспермия, у 51,6% – гемоспермия. Болели туберкулезом ранее 37,6%, у 34,4% имелся активный туберкулез иных локализаций в момент обследования. Все они были подвергнуты трансректальной биопсии простаты под ультразвуковым наведением при помощи автоматического биопсийного пистолета. Биоптаты направляли на бактериологическое, патоморфологическое исследование и ПЦР-диагностику.

С помощью метода ПЦР наиболее часто в биоптатах была выявлена ДНК HPV – в 10,7% случаев, Ureaplasma – в 2,2%. Рост МБТ был получен у 6,9% пациентов. Гистологически в 94,6% случаев присутствовало воспаление, в 65,6% – фиброз, в 9,7% – интраэпителиальная неоплазия. У 5,4% больных при патоморфологическом исследовании биоптатов диагностировали рак, у 24,7% – туберкулез простаты. Таким образом, суммарная эффективность биопсии простаты в дифференциально-диагностическом комплексе составила 31,6% [13].

Наглядный вариант патоморфологической картины туберкулеза предстательной железы представлен на рис. 2. Хотим подчеркнуть, что биопсия противопоказана при кавернозном туберкулезе предстательной железы, так как может развиваться «путевая инфекция» и может быть спровоцирована генерализация туберкулеза. Отсюда следует логичный вывод, что первоначально должна быть выполнена уретрография. Важно иметь в виду, что обнаружение фиброза не является признаком перенесенного нелеченного туберкулеза, так как самопроизвольное излечение туберкулеза всегда происходит через полное рассасывание или обызвествление очагов.

10. *Восходящая уретропростатография*. Восходящая уретропростатография – крайне важный метод в диагностике туберкулеза предстательной железы, однако информативен только при наличии каверн простаты; инфильтративная форма процесса рентгенологических признаков не имеет. В качестве иллюстрации приводим несколько снимков больных кавернозным туберкулезом предстательной железы (рис. 3, 4).

11. *Провокационные пробы* с подкожным введением 50 ТЕ туберкулина и исследованием секрета простаты и эякулята через 24 и 48 ч с использованием всего спектра бактериологических техник [10].

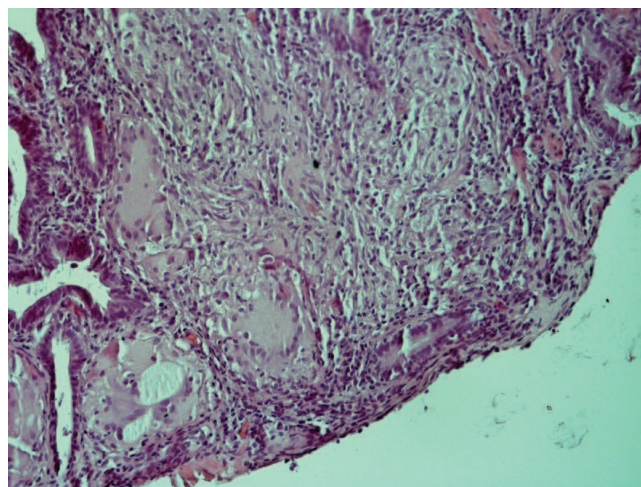


Рис. 2. Туберкулезная гранулема (клетка Пирогова – Лангханса) в ткани предстательной железы. Гематоксилин-эозин, $\times 100$

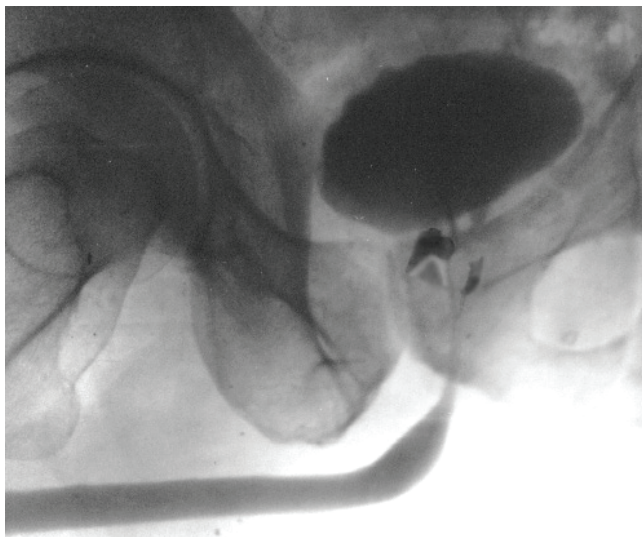


Рис. 3. Кавернозный туберкулез простаты

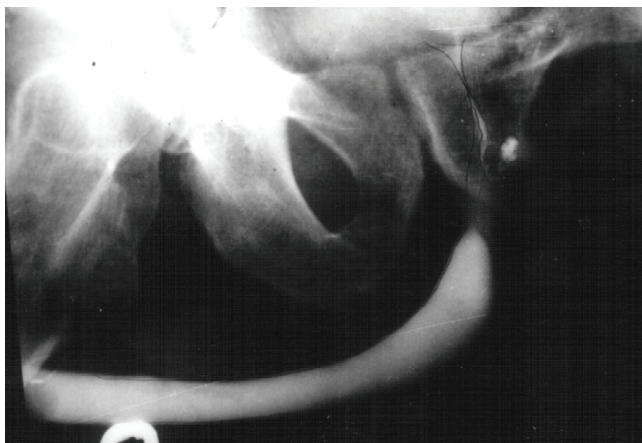


Рис. 4. Одиночная каверна предстательной железы

12. *Терапия ex juvantibus*. Если не удалось получить убедительных данных за туберкулез, но сомнения остаются, показано проведение терапии *ex juvantibus* – вначале первого, а затем второго типа. Методики подробно описаны в соответствующих руководствах [3, 10, 14].

Таким образом, верификация диагноза туберкулеза предстательной железы может быть достигнута патоморфологически, бактериологически, по совокупности эпидемических и клинико-лабораторных данных, а в случае формирования каверн – рентгенологически.

Заключение

Туберкулез половых органов мужчин не имеет абсолютно никаких патогномоничных симптомов. Рекомендуем следующий простейший алгоритм ведения больного простатитом или эпидидимитом.

I. Целенаправленный сбор анамнеза. Указания на перенесенный ранее туберкулез, контакт с больными, наличие в семье ребенка с гиперергической реакцией на пробу Манту должны насторожить в

отношении уротуберкулеза. Бесплодный брак – также повод для обследования больного на туберкулез.

II. Комплексное обследование при первичном обращении: выполнение трехстаканной пробы, посев секрета. В случае рецидивирующего течения показана ретроградная уретрография. Наличие одновременно пиелонефрита, простатита и эпидидимита, особенно двустороннего или со свищем, делает диагноз туберкулеза высоковероятным.

III. Не проводить лечение недообследованного больного антибиотиками, обладающими туберкулостатическим действием (фторхинолоны, амикацин, рифампицин).

IV. При наличии подозрений как можно раньше направить на консультацию к фтизиоурологу максимальной доступной высшей квалификации.

V. Своевременное распознавание и адекватная терапия позволяют в большинстве случаев исцелить такое сложное, ранее практически безнадежное заболевание, как туберкулез предстательной железы, и достичь успеха в лечении туберкулезного орхоэпидидимита консервативно, вдвое сократить потребность в хирургическом вмешательстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонин А. В., Перецманас Е. О., Топоркова Е. Е. и др. Туберкулезная инфекция, как инфекция, передаваемая половым путем // Вестн. последиплом. мед. образов. – 2006. – № 3-4. – С. 69-71.
2. Камышан И. С. Руководство по туберкулезу урогенитальных органов. – Киев, 2003. – 212 с.
3. Кульчавеня Е. В. Терапия «ex juvantibus» в дифференциальной диагностике туберкулеза мочеполовой системы // Пробл. туб. – 2001. – № 2. – С. 29-31.
4. Кульчавеня Е. В. Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. – Новосибирск: Юпитер, 2004. – 103 с.: илл.
5. Кульчавеня Е. В., Куксин В. М., Брижатюк Е. В. Ультразвуковая диагностика туберкулеза предстательной железы // Актуал. вопр. диагностики и лечения туб.: науч. тр. Всерос. конф. – СПб., 2005. – С. 122-124.
6. Кульчавеня Е. В., Краснов В. А. Избранные вопросы фтизиоурологии. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с., [0,25] л. вкл.
7. Кульчавеня Е. В., Неймарк А. И. Простатит. Диагностика и лечение: руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.: ил. (библиотека врача-специалиста).
8. Кульчавеня Е. В., Азизов А. П., Брижатюк Е. В. и др. Сравнительное изучение эффективности 2-, 3- и 4-стаканного тестов у больных хроническим простатитом // Урология. – 2011. – № 6. – С. 57-61.
9. Левашев Ю. Н., Мушкин А. Ю., Гришко А. Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Пробл. туб. – 2006. – № 11. – С. 3-6.
10. Урология: Национальное руководство /под ред. Н. А. Лопаткина. – М.: ГЕОТАР-медиа, 2009. – 1022 с. (серия «Национальные руководства»).
11. Хомяков В. Т. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении полового туберкулеза у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1995.

12. Aslan G., Doruk E., Emekdaş G. et al. Isolation and identification of *Mycobacterium tuberculosis* from the urine samples by conventional and molecular methods // Bulletin of microbiology. – 2007. – Vol. 41, № 2. – P. 185-192.
13. Brizhatyuk E., Baranchukova A., Kulchavenya E. Transrectal ultrasound guided biopsies in diagnostics of prostate tuberculosis // Europ. Resp. J. – 2008. – Vol. 32. – Suppl. 52. abs. 2446.
14. Kulchavenya E., Kim C. S. Male genital tuberculosis. In: Naber K. G., Schaeffer A. J., Heyns C. F. (eds.) International Consultation on Urogenital Infections. Stockholm, Sweden, March. European Association of Urology – International Consultation on Urological Diseases, Edition 2010, Arnhem, The Netherlands, ISBN: 978-90-79754-41-0, p. 877-891.
15. Kulchavenya E., Azizoff A., Brizhatyuk E. Improved diagnostics of chronic inflammatory prostatitis // Minerva Urol Nephrol. – 2012. – Vol. 64. – P. 273-278.
16. Kulchavenya E., Chul-Sung Kim, Bulanova O. Male genital tuberculosis: epidemiology and diagnostic // World. J. Urol. – 2012. – Vol. 30. – P. 15-21.
17. LeeY., Huang W., Huang J. et al. Efficacy of chemotherapy for prostatic tuberculosis-a clinical and histologic follow-up study // Urology. – 2001. – Vol. 57, № 5. – P. 872-877.
18. Tortoli E., Russo C., Piersimoni C. et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40. – P. 442-447.
19. Weyer K., Mirzayev F., Migliori G. B. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy-making and global implementation of Xpert(R)MTB/RIF // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 252-271. doi: 10.1183/09031936.00157212. Epub 2012 Nov 22.
20. Zhang L., Xu W., Cui Z. et al. A Novel Method of Identifying *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strains by Detecting SNPs in Rv0444c and Rv2629. Curr Microbiol; Nov 12. [Epub ahead of print]

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна
 ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
 доктор медицинских наук, профессор,
 главный научный сотрудник.
 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
 Тел.: 8 (383) 203-79-89.
 E-mail: urotub@yandex.ru

Поступила 10.02.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 614.2:616-002.5-078:061.6

СОСТОЯНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ ПО ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В СИБИРСКОМ И ДАЛЬНЕВОСТОЧНОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО, О. В. РЕВЯКИНА, Т. И. ПЕТРЕНКО

THE STATE OF LABORATORY SERVICE FOR TUBERCULOSIS DIAGNOSIS IN THE SIBERIAN AND FAR EASTERN FEDERAL DISTRICTS

A. G. CHEREDNICHENKO, O. V. REVYAKINA, T. I. PETRENKO

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»
Минздрава России

В статье представлена характеристика лабораторной службы, выполняющей микробиологические исследования с целью диагностики туберкулеза, в 12 субъектах Сибирского и 9 – Дальневосточного федерального округа.

Проведена оценка эффективности выявления туберкулеза методом световой микроскопии с окраской мазка по Цилю – Нельсону на этапе первичной медико-санитарной помощи населению. Показана динамика эффективности выявления с помощью различных методов микробиологической диагностики с 2008 по 2012 г. в бактериологических лабораториях противотуберкулезных учреждений.

Сделан акцент на актуальные моменты в работе лабораторной службы, требующие дальнейшего совершенствования и оптимизации.

Ключевые слова: Сибирский и Дальневосточный федеральные округа, лабораторная диагностика туберкулеза, метод микроскопии, метод культуральной диагностики, эффективность выявления туберкулеза.

The paper characterizes the laboratory service that carries out microbiological tests to diagnose tuberculosis in 12 and 9 subjects of the Siberian and Far Eastern Federal Districts, respectively.

The efficiency of tuberculosis detection was evaluated by light microscopy of Ziehl-Neelsen- stained smears during primary health care for the population. There were changes in the efficiency of detection using different microbiological diagnostic methods in the bacteriological laboratories of tuberculosis facilities in 2008 to 2012.

Emphasis is laid on the topical moments in laboratory service work, which require further improvement and optimization.

Key words: Siberian and Far Eastern Federal Districts, laboratory diagnosis of tuberculosis, microscopic method, cultural diagnostic method, efficiency of tuberculosis detection.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах остается тяжелой и самой неблагополучной среди 8 федеральных округов Российской Федерации, показатель заболеваемости превышает российский в 1,6-1,8 раза. Так, в 2012 г. заболеваемость в Российской Федерации составляла 68,1 на 100 тыс. населения, тогда как в Сибирском федеральном округе (СФО) – 109,3, а в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) – 122,0 на 100 тыс. населения [2].

Уровень организации своевременного выявления больных туберкулезом во многом зависит от состояния микробиологической службы, обеспечивающей выявление микобактерий туберкулеза в исследуемом диагностическом материале [5].

Цель исследования – оценка эффективности работы лабораторной службы регионов по выявлению больных туберкулезом, анализ факторов, влияющих на показатели диагностики туберкулеза, микробиологическими методами.

Материалы и методы

Объектом исследования являются 12 регионов СФО (республики: Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия; края: Алтайский, Красноярский, Забайкальский; области: Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская) и 9 регионов ДФО (Республика Саха (Якутия); края: Приморский, Хабаровский, Камчатский; области: Амурская, Магаданская, Сахалинская; Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ).

Анализ выполнен на основе документов государственной и отраслевой отчетности, данных годовых отчетов лабораторий, выполняющих микробиологические исследования для диагностики туберкулеза, и материалов кураторских визитов на территории курации ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России. Прослежена динамика за 5 лет (2008-2012 гг.).

Результаты и обсуждение

Лабораторная служба регионов построена в соответствии с инструкциями по организации деятельности бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений, изложенных в приказе № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». На сегодняшний день на территориях курации ННИИТ МЗ РФ функционирует 1 100 клиничко-диагностических лабораторий общей лечебной сети (КДЛ ОЛС), выполняющих первичное исследование диагностического материала для выявления кислотоустойчивых микобактерий методом прямой микроскопии с окраской по Цилю – Нельсону, и 115 бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений, из них 21 бактериологическая лаборатория второго уровня.

По сравнению с 2011 г. произошло резкое уменьшение числа бактериологических лабораторий первого уровня. Сокращение числа лабораторий составило 53%. Частично сокращение числа функционирующих лабораторий объясняется централизацией лабораторной службы, но все-таки основная причина уменьшения числа бактериологических лабораторий первого уровня – это их закрытие по причине несоответствия Федеральным санитарным правилам, нормам и гигиеническим нормативам, а также слабое материально-техническое обеспечение.

Второй важной проблемой лабораторной службы является обеспечение кадрами. В 2012 г. укомплектованность бактериологических лабораторий составляла 63% (105 физических лиц с высшим медицинским образованием и 276 – со средним медицинским образованием), при этом укомплектованность врачами-бактериологами составляла чуть более 50%. Кадровая проблема обусловлена в первую очередь недостаточным притоком молодых специалистов в лабораторную службу. Это объясняется низкой заработной платой, неудовлетворительными условиями труда и опасностью заражения.

Следует отметить несоответствие фактической нагрузки в лабораториях штатно-кадровому расписанию учреждений. Нагрузка на персонал зна-

чительно превышает нормативы, что отражается на качестве работы и риске заражения при выполнении лабораторных манипуляций.

Несмотря на внедрение в рутинную практику высокотехнологичных методов микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза, микроскопические методы исследования остаются ведущими при первичном обследовании лиц с подозрением на туберкулез. Ценность данного метода заключается в его доступности, простоте и возможности выявлять в кратчайшие сроки наиболее эпидемически опасных больных. В 2012 г. на базе КДЛ ОЛС выполнено 854 488 микроскопических исследований нативного материала с окраской по Цилю – Нельсону. Несмотря на значительное количество исследований, эффективность выявления остается низкой – 1,0% (4 253 пациента с КУМ+), обращает на себя внимание и недостаточная кратность обследования. Данные по обследованию пациентов методом световой микроскопии в КДЛ ОЛС за период с 2008 по 2012 г. представлены в табл. 1.

Отмечается низкая доля охвата микроскопическими исследованиями для диагностики туберкулеза в подразделениях ОЛС. В первую очередь это связано с подбором пациентов для микроскопического обследования на этапе первичной медико-санитарной помощи. На данное исследование должны направляться пациенты по строгим показаниям к применению световой микроскопии нативного материала.

Верификация положительных или сомнительных результатов первичного лабораторного исследования, а также диагностика случаев туберкулеза с отрицательными результатами первичного исследования диагностического материала методами микроскопии, выделение культуральным методом и идентификация возбудителя с определением устойчивости к противотуберкулезным препаратам проводятся на базе бактериологических лабораторий первого и второго уровней противотуберкулезных учреждений.

Для диагностики и контроля за лечением на территориях курации в 2012 г. выполнено 689 983 посева на плотные яичные среды (в 2011 г. – 617 412). Эффективность выявления составила 17,5% (120 594 по-

Таблица 1

Обследование лиц с подозрением на туберкулез в КДЛ ОЛС методом световой микроскопии с окраской по Цилю – Нельсону (2008-2012 гг.)

Год	Количество исследований для диагностики	Число лиц, обследованных для диагностики			Кратность исследования
		абс.	из них КУМ+ абс. %		
2008	980 646	468 345	5 585	1,2	2,1
2009	915 590	407 159	5 573	1,4	2,2
2010	940 842	478 187	9 143	1,9	2,0
2011	911 354	413 766	6 481	1,6	2,2
2012	854 488	414 554	4 253	1,0	2,1

ложительных посевов). Отмечается тенденция к снижению выявления бактериовыделителей методом посева. Результативность культурального метода в период с 2008 по 2012 г. представлена в табл. 2.

Таблица 2

**Эффективность выявления МБТ методом посева
(2008-2012 гг.)**

Год	Количество посевов	МБТ+	
		абс.	%
2008	576 578	113 335	19,7
2009	665 876	123 785	18,6
2010	707 227	127 647	18,0
2011	617 412	112 055	18,1
2012	689 983	120 594	17,5

Сопоставляя повышение степени тяжести клинических форм туберкулеза и небольшую долю пациентов с бактериовыделением, подтвержденным методом посева, возможно, следует говорить о недостаточном уровне работы бактериологической службы.

Несмотря на внедрение современных методов культивирования на жидких средах с использованием автоматизированных систем, снижающих сроки получения культуры и повышающих частоту обнаружения микобактерии туберкулеза [1, 4], эффективность выявления бактериовыделителей остается на низком уровне. Доля метода культивирования на жидких средах чрезвычайно мала, в 2012 г. составила 2,7% (рис. 1), тогда как эффективность выявления микобактерий туберкулеза, по нашим данным, – 26,5%, что в 1,5 раза выше, чем на плотных питательных средах.



Рис. 1. Количество выполненных посевов в 2012 г. методами посева на жидкие и плотные питательные среды

На территориях курации ННИИТ использование автоматизированных систем культивирования на жидких средах начато с 2006 г. На сегодняшний день почти все бактериологические лаборатории второго уровня имеют автоматизированные системы культивирования микобактерий. Однако из-за высокой стоимости расходных материалов и регулярного сервисного обслуживания загрузка данного оборудования незначительна.

В 2012 г. микобактерии туберкулеза были определены различными методами (микроскопия и посев) лишь у 49,0% впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. В 2011 г. этот показатель был равен 54,3%, в 2010 г. – 52,4%, в 2009 г. – 49,3% и в 2008 г. – 49,7%. У пациентов данной категории бактериовыделение, определяемое методом посева, составило 45,7%. Бактериовыделение, подтверждаемое лишь микроскопическим методом, – 4,5%. Следует отметить низкий показатель соотношения числа впервые выявленных больных, выделяющих микобактерии туберкулеза, и больных, имеющих полость распада. Так, в 2012 г. данный показатель в СФО составлял 108,8 (2011 г. – 108,0; 2010 г. – 104,9; 2009 г. – 106,2; 2008 г. – 100,5) и в ДФО – 110,3 (2011 г. – 114,9; 2010 г. – 110,2; 2009 г. – 112,4; 2008 г. – 99,2) [3].

В бактериологических лабораториях тесты лекарственной чувствительности ставятся преимущественно методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. Определяется спектр лекарственной устойчивости к препаратам основного и резервного рядов. В 2012 г. выполнено 9 645 тестов лекарственной чувствительности, что составило 85,2% от всех впервые выявленных пациентов с положительным результатом посева. Среди всех контингентов пациентов с бактериовыделением, зарегистрированным культуральным методом, лекарственная устойчивость определялась в 26 248 (21,8%) случаях. Доля определения лекарственной устойчивости с помощью метода пропорций на жидких средах с использованием автоматизированных систем – 20,7%.

В СФО и ДФО сохраняются высокие показатели выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания. В 2012 г. устойчивость хотя бы к одному противотуберкулезному препарату обнаружена у 48,5% (4 675) пациентов. Отмечается увеличение доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, которая в 2012 г. составила 24,4% (у 2 353 пациентов). Динамика выявления лекарственной устойчивости представлена на рис. 2.

С 2009 г. на территориях СФО и ДФО начали регистрировать широкую лекарственную устойчивость возбудителя среди впервые выявленных больных с бактериовыделением (0,3%). В 2012 г. широкая лекарственная устойчивость достигла 1,4%.

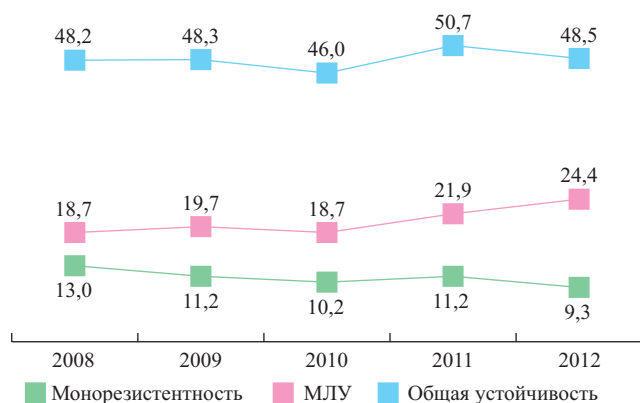


Рис. 2. Динамика выявления лекарственной устойчивости возбудителя у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания (2008-2012 гг.)

Важно отметить, что на территориях отмечается недостаточный охват бактериовыделителей исследованиями на лекарственную устойчивость – 85,2% (табл. 3).

Высокое качество лабораторной диагностики является основополагающим в работе каждой лаборатории. Большинство лабораторий на регулярной основе проводят внутрилабораторный контроль качества работы. В РФ с 1995 г. в рамках Федеральной системы внешней оценки каче-

ства выполняется внешняя оценка качества клинических лабораторных исследований. В 2012 г. в разделе «Микроскопическое выявление КУМ с окраской по Цилю – Нельсону» участвовало 482 клиничко-диагностические лаборатории общей лечебной сети, что составило 43,8% от всех КДЛ ОЛС, выполняющих микроскопические исследования с целью выявления туберкулеза. В 2011 г. участвовало 472 лаборатории (42,3%), в 2010 г. – 537 (45,5%), в 2009 г. – 513 (49,7%) и в 2008 г. – 463 (37,1%). КДЛ ОЛС участвуют во внешнем контроле качества тестирования препаратов, проводимых, как правило, клиничко-диагностическими лабораториями противотуберкулезных учреждений. В 2012 г. в повторном тестировании принимали участие 623 (56,6%) лаборатории, в 2011 г. – 512 (45,8%), в 2010 г. – 744 (63,1%), в 2009 г. – 612 (59,3%) и в 2008 г. – 458 (36,7%). Результаты повторного тестирования, представленные на рис. 3, свидетельствуют о снижении частоты расхождения результатов, т. е. о росте качества микроскопического выявления кислотоустойчивых микобактерий в препаратах мокроты лабораториями ОЛС.

Участие бактериологических лабораторий первого и второго уровней противотуберкулезных учреждений представлено в табл. 4.

Таблица 3

Охват исследованиями на лекарственную устойчивость в СФО и ДФО (2008-2012 гг.)

Годы, округ		Число больных с положительным результатом посева, абс.	Из них обследовано на лекарственную устойчивость	
			абс.	%
2008	СФО	7 735	7 571	97,9
	ДФО	2 163	1 600	74,0
2009	СФО	7 818	6 865	87,8
	ДФО	2 370	1 946	82,1
2010	СФО	8 745	8 520	97,4
	ДФО	3 851	3 484	90,5
2011	СФО	7 104	6 537	92,0
	ДФО	3 292	2 953	89,7
2012	СФО	8 106	6 882	84,9
	ДФО	3 210	2 763	86,1

Таблица 4

Количество бактериологических лабораторий, участвующих в основных разделах ФСВОК (2008-2012 гг.)

Год	Всего лабораторий	Количество лабораторий по разделам ФСВОК			
		микроскопическое выявление КУМ с окраской по Цилю – Нельсону	выявление КУМ методом люминесцентной микроскопии	культуральное выявление микобактерий туберкулеза	исследования лекарственной чувствительности МБТ
2008	129	102	21	38	29
2009	125	66	19	33	28
2010	109	68	25	38	29
2011	107	47	24	29	223
2012	115	48	21	25	23



Рис. 3. Результаты повторного тестирования препаратов мокроты, окрашенных по Цилю – Нельсону на территориях СФО и ДФО (2008-2012 гг.)

Заключение

Для улучшения функционирования лабораторной службы по диагностике туберкулеза в общей лечебной сети и противотуберкулезных учреждениях необходимо:

1. Создать мотивацию для привлечения специалистов среднего и высшего звена в лабораторную службу. Повысить престиж данной специальности.
2. Пересмотреть и утвердить иные нормативы времени на проведение новых микробиологических и молекулярно-генетических методов в связи с их внедрением в практику работы лабораторий, для чего необходим и пересмотр штатно-кадрового расписания лабораторий с учетом фактической нагрузки.
3. В связи с отсутствием в бактериологических лабораториях противотуберкулезной службы стандартных учетно-отчетных форм, позволяющих оценить работу лаборатории, на более высоком уровне вести персонифицированный учет пациентов и реализовывать мониторинг за распространенностью туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя, необходимы доработка и внедрение учетно-отчетных форм для микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований.
4. Улучшить инженерно-техническое состояние лабораторий. Материально-техническая база лабораторной службы требует обновления с акцентом на инженерный уровень инфекционного контроля (боксы биологической безопасности второго класса, высокоскоростные центрифуги с антиаэрозольной защитой и пр.). Внедрить уско-

ренные методы детекции и определения лекарственной устойчивости возбудителя.

5. Проводить регулярное сервисное обслуживание и валидацию лабораторного оборудования (боксы биологической безопасности, микробиологические анализаторы).

6. Своевременно и полностью обеспечить расходными материалами и реактивами для проведения лабораторных исследований, в том числе для дорогостоящих высокотехнологичных методов исследования (культивирование на жидких питательных средах с использованием бактериологических анализаторов, картриджные технологии ПЦР и др.).

7. Проводить на регулярной основе мероприятия по контролю за эффективностью и качеством работы лабораторной службы, включающих кураторские визиты, повторный анализ, участие в Федеральной системе внешней оценки качества и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова М. В., Левченко Т. Н., Фрейман Г. Е. Выделение микобактерий на различных питательных средах и их идентификация // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2009. – № 3. – С. 7-10.
2. Ревакина О. В., Алексеева Т. В., Мурашкина Г. С. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск, 2013. – 14 с.
3. Ревакина О. В., Алексеева Т. В., Мурашкина Г. С. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. – Новосибирск, 2013. – 31 с.
4. Федорин И. М., Дробиневский Ф., Балабанова Я. М. и др. Оптимизация лабораторной диагностики туберкулеза с использованием современных бактериологических и молекулярно-генетических методов // Туб. – 2011. – № 2. – С. 63-70.
5. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2009 г. – М., 2010. – 59 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Чердниченко Андрей Георгиевич

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
заведующий микробиологической лабораторией.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-83-62, 8 (383) 203-83-62.
E-mail: bact.nniit@gmail.com

Поступила 10.02.2014

BD BACTEC™ MGIT™ 960, 320

Стандартизация, качество и безопасность в диагностике туберкулеза



ЗАО «Р-ФАРМ»:
123317, г. Москва, ул. Тестовская,
д. 10, подъезд 1, этаж 20
Бизнес-центр «Северная Башня»
Тел./Факс: +7 (495) 956 79 37, +7 (495) 956 79 38
www.r-pharm.com

**Департамент «Лабораторная диагностика
и медицинская техника»:**
603000, Россия, г. Нижний Новгород,
ул. Белинского, 32, офис 403
Тел./факс: +7 (831) 257 76 21
E-mail: info@rpharm.ru



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ ЕСТЕСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹О. И. АЛЬХОВИК, ^{1,2}Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ, ¹А. Г. ЧЕРЕДНИЧЕНКО

SOME FACTORS OF HUMAN NATURAL RESISTANCE TO TUBERCULOSIS INFECTION

¹O. I. ALKHOVIK, ^{1,2}E. V. KULCHAVENYA, ¹A. G. CHEREDNICHENKO

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Проведено определение потенциальной бактерицидной противотуберкулезной активности и активности против условно-патогенных энтеробактерий мочи здоровых людей с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960 для культивирования и определения лекарственной устойчивости микобактерий и посева на плотные питательные среды. Установлено, что моча здоровых людей не обладает бактерицидной активностью по отношению к *M. tuberculosis in vitro*.

Ключевые слова: микобактерия, бактерицидность, моча.

The potential bactericidal activity against tuberculosis and the activity against urinary opportunistic Enterobacteriaceae were determined in healthy individuals, by using the Bactec MGIT 960 automatic system for cultivation and determination of drug resistance in mycobacteria and inoculating to dense nutrient media. The urine of healthy individuals was found to have no bactericidal activity against *M. tuberculosis in vitro*.

Key words: mycobacterium, bactericidal action, urine.

По сообщениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 г. заболели туберкулезом 8,6 млн человек, включая 1,1 млн инфицированных вирусом иммунодефицита человека, 170 тыс. умерших от туберкулеза выделяли возбудитель, имеющий множественную лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам [6].

Однако, несмотря на то, что треть населения Земли инфицирована микобактерией туберкулеза (МБТ), заболевают не все [3, 6]. Человек может обладать врожденной невосприимчивостью к туберкулезу. Наглядным примером этого явилась так называемая «Любекская трагедия». С 10 декабря по 30 апреля 1930 г. каждый из 251 ребенка, родившегося в округе г. Любек, получил с целью иммунопрофилактики по три дозы вакцины БЦЖ перорально в течение первых десяти дней жизни. В результате 207 детей заболели туберкулезом, причем 72 из них умерли в течение ближайших 2-5 мес. после вакцинации. Но 135 (49,8%) детей полностью выздоровели от туберкулеза, а 44 (17,5%) ребенка вообще не заболели, остались здоровыми, несмотря на получение такой же дозы той же вакцины, как и другие новорожденные. Дальнейшее расследование показало, что вакцинный штамм БЦЖ был контаминирован вирулентной *M. tuberculosis* [7]. Тем не менее 49,8% детей продемонстрировали частичную, а 17,5% – полную устойчивость к туберкулезной инфекции.

Иммунная система 90-95% взрослых людей способна контролировать туберкулезную инфекцию, и, будучи инфицированным, человек в большинстве случаев, тем не менее, не заболевает [3].

Причины врожденной устойчивости к туберкулезу до конца не ясны, как и нет понимания, почему развивается та или иная форма органного туберкулеза. Почему у некоторых больных туберкулезом почек развивается туберкулез мочевых путей, а у других они остаются интактными, несмотря на ипсилатеральный поликавернозный нефротуберкулез? Известно, что в ответ на уропатоген в уротелии секретируются IgA, цитокины, лизоцим, ряд других факторов, препятствующих адгезии микробов, формированию биопленки и способствующих естественной элиминации микроорганизмов. Цель – определить наличие в моче здоровых людей природных защитных факторов против *M. tuberculosis in vitro* с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960 для культивирования и определения лекарственной устойчивости микобактерий и посева на плотные питательные среды.

Материалы и методы

Учитывая влияние большого числа факторов на заболеваемость урогенитальными инфекциями, бактерицидность мочи оценивали в четырех группах здоровых людей:

1-я – женщины репродуктивного возраста, не живущие половой жизнью и, соответственно, не применяющие контрацепцию (образец 1);

2-я – женщины репродуктивного возраста, живущие половой жизнью и принимающие оральные комбинированные контрацептивы (образец 2);

3-я – женщины в менопаузе, живущие половой жизнью и не применяющие контрацепцию (образец 3);

4-я – молодые мужчины (образец 4).

Такой подбор исследуемых групп обусловлен доказанным влиянием половых гормонов на восприимчивость урогенитального тракта к инфекции [2]. Критериями включения являлись соответствие указанным группам и отсутствие признаков воспаления и бактериурии в общем анализе мочи, критериями исключения – урологические заболевания в анамнезе и/или в настоящее время, жалобы на нарушение мочеиспускания, менструация, патологические изменения в общем анализе мочи.

Потенциальную бактерицидность средней порции дневной мочи оценивали по влиянию *in vitro* на клинический изолят *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью и референс-штамм *M. tuberculosis* H37Rv (NCDC).

Применяли следующие питательные среды и растворители:

1) жидкая питательная среда Middelbrook 7H9 BBL™ MGIT™ (Becton Dickinson),

2) обогатительная добавка Bactec MGIT Growth Supplement OADC (Becton Dickinson) (10%),

3) кровяной питательный агар 5% (нативный),

4) питательная среда Финн II (яичная, нативная),

5) физиологический раствор,

6) дистиллированная вода,

7) фосфатный буфер pH 7,8.

Ход исследования

Двухнедельные микобактериальные культуры музейного штамма и клинического образца, выделенного от больного, выросшие на среде Левенштейна – Йенсена, в количестве не менее 50 колоний переносили в пробирку со стерильным физиологическим раствором и со стеклянными бусами. Содержимое пробирки гомогенизировали на вортексе в течение 1-2 мин, оставляли на 10-15 мин для осаждения частиц. Супернатант переносили в другую пробирку, мутность суспензии корректировали в соответствии со стандартом 5 Ед ГИСК им. Л. А. Тарасевича. Далее делали пять последовательных десятикратных разведений; для исследования использовали два последних разведения (5×10^4 , 5×10^3).

Инкубацию и детекцию роста выполняли по следующей методике. Микобактериальные суспензии музейного штамма и клинического образца, выделенного от больного, в разведениях 5×10^4 ,

5×10^3 смешивали с испытуемыми образцами мочи в соотношении 1 : 1. После часовой экспозиции проводили стандартную предпосевную обработку фосфатным буфером с последующим центрифугированием 20 мин 3 000g.

В качестве контроля использовали физиологический раствор, который смешивали с микобактериальными культурами в соотношении 1 : 1. После часовой экспозиции так же проводили стандартную предпосевную обработку фосфатным буфером с последующим центрифугированием 20 мин 3 000g.

Кроме того, выполняли посев микобактериальных культур в разведениях 5×10^4 , 5×10^3 на плотные и жидкие среды до обработки биологическими жидкостями и физиологическим раствором (контроль ростовых свойств). Посев осадка проводили на среду Финн II и бульон Middelbrook 7H9 BBL™ MGIT™ (Becton Dickinson) в количестве 0,5 мл. Засеянные пробирки с плотной питательной средой инкубировали в термостате при температуре 37°C. Проводили ежедневный просмотр засеянных пробирок.

Засеянные пробирки MGIT инкубировали в системе Bactec MGIT 960 до автоматической индикации наличия роста, которая подтверждается путем микроскопии мазков с окраской по Цилю – Нельсону. Пробирки с положительным результатом извлекали, пробирки с отсутствием роста продолжали инкубировать до 42 дней.

Результаты

Образец 1 оказался контаминированным энтеробактерией (клинически незначимый титр 10^2 КОЕ/мл), и рост МБТ не получен. Сравнение степени и скорости роста микобактерий в культуре с добавлением мочи людей исследуемых групп показало некоторые различия в степени и скорости роста, не имеющие системы и достоверного подтверждения протекторных свойств изучаемых факторов. Суммарные данные представлены в таблице.

Таким образом, при экспозиции 45 сут при ежедневном контроле роста и подсчете КОЕ не установлена бактерицидная активность мочи здоровых людей по отношению к *M. tuberculosis in vitro*. Даже незначительная контаминация энтеробактериальной флорой препятствует идентификации МБТ.

Заключение

Проведенное исследование не подтвердило гипотезу о природном защитном факторе уротелия от инфекции посредством мочи, однако показало одну из причин резкого снижения выявления микобактериурии у больных урогенитальным туберкулезом. Во всем мире сегодня широко распространены как урогенитальные инфекции [1, 4, 5], для которых характерна бактериурия, так и асим-

Бактерицидная активность мочи по отношению к микобактерии туберкулеза

Образец	H37Rv 10×3 Bactec	H37Rv 10×3 Плотные среды	H37Rv 10×4 Bactec	H37Rv 10×4 Плотные среды	Кл. шт. 10×3 Bactec	Кл. шт. 10×3 Плотные среды	Кл. шт. 10×4 Bactec	Кл. шт. 10×4 Плотные среды
№ 1	Контам	Контам	Контам	Контам	Контам	Контам.	Контам	Контам.
№ 2	Рост 15 сут	Рост 31 сут 21 КОЕ	Рост 17 сут	Рост 34 сут > 50 КОЕ	Рост 16 сут	Рост 52 сут 30 КОЕ	Рост 19 сут	Рост 44 сут > 50 КОЕ
№ 3	Рост 13 сут	Рост 35 сут 12 КОЕ	Рост 17 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ	Рост 15 сут	Рост 57 сут 19 КОЕ	Рост 18 сут	Рост 44 сут > 50 КОЕ
№ 4	Рост 16 сут	Рост 31 сут 16 КОЕ	Рост 19 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ	Рост 17 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ	Рост 22 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ
Контроль (физ. р-р)	Рост 14 сут	Рост 31 сут 18 КОЕ	Рост 18 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ	Рост 16 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ	Рост 14 сут	Рост 36 сут > 50 КОЕ
Без обработки	Рост 12 сут	Рост 22 сут 28 КОЕ	Рост 10 сут	Рост 21 сут > 50 КОЕ	Рост 14 сут	Рост 18 сут 24 КОЕ	Рост 10 сут	Рост 14 сут > 50 КОЕ

птомная бактериурия. Таким образом, в моче людей нередко присутствуют неспецифические микроорганизмы, которые препятствуют выявлению роста МБТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко С. Ю., Кульчавеня Е. В., Зулин Я. В. Инфекции мочевыводящих путей в структуре поликлинического приема уролога // Мед. и образов. в Сибири: эл. ресурс. – 2013. – № 5. (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1140).
2. Lüthje P., Lindén Hirschberg A., Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2013 Nov 5. pii: S0378-5122(13)00329-0. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018. [Epub ahead of print]
3. Rook G. A. W., Seah G., Ustanowski A. M. Tuberculosis: immunology and vaccination // *Eur. Resp. J.* – 2001. – Vol. 17. – P. 537-557.
4. Wagenlehner F. M., Münch F., Pilatz A. et al. Urinary concentrations and antibacterial activity of Nitroxoline 250mg versus Trimethoprim 200mg against uropathogens in healthy volunteers //

Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – Nov. 11. [Epub ahead of print].

5. Walters M. S., Lane M. C., Vigil P. D. et al. Kinetics of uropathogenic *Escherichia coli* metapopulation movement during urinary tract infection // *MBio.* – 2012. – Feb. 7, 3(1). – pii: e00303-11. doi: 10.1128/mBio.00303-11. Print 2012.

6. WHO. Global tuberculosis report 2012. Geneva: World Health Organization, 2012. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html (accessed Dec 27, 2012).

7. Wilson G. The Lubeck disaster // *Am. J. Public. Health Nations. Health.* – 1931. – Vol. 21, № 3. – P. 282.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Альховик Ольга Ивановна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

врач-бактериолог.

630040, г. Новосибирск, Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-79-89.

Поступила 10.02.2014

Молекулярно-генетическая диагностика туберкулеза за 1 день

от выделения ДНК до оценки результата

Дозирующее оборудование
и расходные материалы Brand



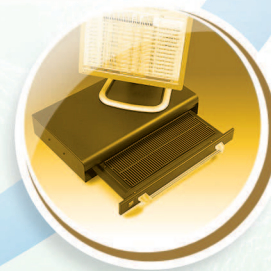
Центрифуги Hermle



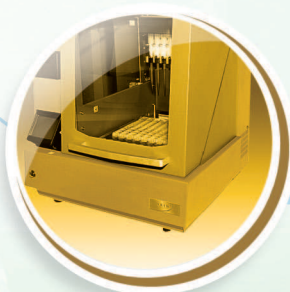
Ламинарно-потокосые
шкафы и ПЦР-боксы Kojair

Автоматизация процесса Комплексное оснащение ПЦР-лаборатории

Качество, проверенное
временем



Сканер для интерпретации
результатов GenoScan Hain



Прибор для выделения
ДНК/РНК GenoXtract Hain



Процессор для гибридизации
продуктов амплификации
GT-Blot 48 Hain

**Технология
диагностики туберкулеза,
рекомендованная ВОЗ,
Женева 2013:**

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78099/1/WHO_HTM_TB_2013.01.eng.pdf

Реклама

Компания «БиоЛайн» – эксклюзивный дистрибьютор Hain Lifescience (Германия) в России и Украине.
Компания «БиоСистемы» – эксклюзивный дистрибьютор Kojair Tech Oy, Hermle Labortechnik GmbH в России и авторизованный дистрибьютор продукции Brand GmbH в России.

197101, Россия, Санкт-Петербург
Петроградская наб., 36 А
тел.: (812) 320 49 49
факс: (812) 320 49 40
e-mail: main@bioline.ru
www.bioline.ru

Москва, тел.: (800) 555 49 40
Новосибирск, тел.: (383) 227 09 63
Екатеринбург, тел.: (343) 287 32 49
Нижний Новгород, тел.: (831) 278 61 47
Ростов-на-Дону, тел.: (863) 268 99 32
Казань, тел.: (843) 570 66 88

ДП «БиоЛайн Украина»
Украина, Киев
тел.: +38 (044) 200 89 37

ООО «БиоЛайн-БС»
Республика Беларусь, Минск
тел.: +37 (517) 399 43 79

Единый бесплатный
номер сервисной
службы для всех
регионов России:
8 800 333 00 49



Группа компаний **БиоЛайн**

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРИОБРЕТЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К ФТОРХИНОЛОНАМ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Я. Р. БАТЫРШИНА, Т. И. ПЕТРЕНКО

FACTORS ASSOCIATED WITH ACQUIRED FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* IN THE NOVOSIBIRSK REGION

YA. R. BATYRSHINA, T. I. PETRENKO

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Выполнено ретроспективное когортное исследование с целью выявления факторов риска формирования устойчивости *M. tuberculosis* к фторхинолонам в ходе лечения 463 больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Новосибирской области. Факторами, ассоциированными с увеличением риска, являлись: распространенность туберкулезного процесса > 2 сегментов легких (ОШ 1,39, 95%-ный ДИ: 0,87-2,21), обильное бактериовыделение (ОШ 2,32, 95%-ный ДИ: 1,54-3,5), первоначальная устойчивость *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину (ОШ 3,35, 95%-ный ДИ: 1,80-6,24), сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость (ОШ 1,46, 95%-ный ДИ: 0,76-2,80), дисфункция почек (ОШ 4,60, 95%-ный ДИ: 1,28-16,51), отклонения от стандартной полихимиотерапии МЛУ-ТБ (ОШ 3,17, 95%-ный ДИ: 1,58-6,34), назначение фторхинолонов в дозах ниже рекомендуемых (ОШ 5,23, 95%-ный ДИ: 2,27-12,10), прерывания курса полихимиотерапии (ОШ 5,70, 95%-ный ДИ: 2,97-10,93), проживание в сельской местности (ОШ 2,0, 95%-ный ДИ: 1,14-3,51), нахождение в местах лишения свободы (ОШ 2,0, 95%-ный ДИ: 1,14-3,51). Применение резекционной хирургии (ОШ 0,48, 95%-ный ДИ: 0,2-1,13), проведение интенсивной фазы полихимиотерапии в стационаре (ОШ 0,43, 95%-ный ДИ: 0,27-0,63), парентеральный способ введения противотуберкулезных препаратов (ОШ 0,40, 95%-ный ДИ: 0,18-0,86) были ассоциированы со снижением риска.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, *M. tuberculosis*, устойчивость к фторхинолонам.

A retrospective cohort study was performed to reveal risk factors for fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis* during treatment of 463 patients with multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) in the Novosibirsk Region. The factors associated with an increased risk were the extent of a TB process within > 2 lung segments (OR 1.39; 95% CI, 0.87-2.21), abundant bacterial excretion (OR 2.32; 95% CI, 1.54-3.5), primary aminoglycoside/capreomycin resistance in *M. tuberculosis* (OR 3.35; 95% CI, 1.80-6.24), concomitant alcohol/drug dependence (OR 1.46; 95% CI, 0.76-2.80), renal dysfunction (OR 4.60; 95% CI, 1.28-16.51), deviations from the standard polychemotherapy of MDR TB (OR 3.17; 95% CI, 1.58-6.34), fluoroquinolones used in doses lower than the recommended one (OR 5.23; 95% CI, 2.27-12.10), discontinuation of a polychemotherapy cycle (OR 5.70; 95% CI, 2.97-10.93), rural residence (OR 2.0; 95% CI: 1.14-3.51), and being in prison (OR 2.0; 95% CI, 1.14-3.51). Resection surgery (OR 0.48; 95% CI, 0.2-1.13), in-hospital intensive-phase polychemotherapy (OR 0.43; 95% CI, 0.27-0.63), and parenteral administration of anti-TB drugs (OR 0.40; 95% CI, 0.18-0.86) were associated with risk reduction.

Key words: tuberculosis with multidrug resistance in the pathogen *M. tuberculosis*, fluoroquinolone resistance..

В течение последнего десятилетия в Новосибирской области, как и во многих регионах Российской Федерации, регистрируется рост числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Так, в 2002-2012 гг. доля МЛУ-ТБ увеличилась с 6,5 до 25,4% среди впервые выявленных больных с бактериовыделением и с 13,2 до 53,5% среди всех больных, состоящих на учете [5]. Лечение МЛУ-ТБ требует длительного применения противотуберкулезных препаратов (ПТП) 2-го ряда, среди которых наибольшим терапевтическим потенциалом обладают фторхинолоны (ФХ). Клиническая эффективность ФХ в лечении МЛУ-ТБ показана многими исследованиями [1, 3].

Между тем появление и распространение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (ЛУ МБТ) к препаратам этой группы могут представлять угрозу их эффективности в долгосрочной перспективе. В условиях ограниченности выбора препаратов для этиотропной полихимиотерапии (ПХТ) МЛУ-ТБ это обстоятельство может привести к увеличению случаев неудач лечения, дальнейшему росту доли МЛУ-ТБ, формированию и распространению широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. В связи с этим цель исследования – выявить факторы риска формирования ЛУ МБТ к ФХ в ходе лечения больных МЛУ-ТБ (приобретенной устойчивости).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное когортное исследование выполнено в 2012-2013 гг. на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной противотуберкулезный диспансер» и его филиала «Противотуберкулезный диспансер № 6». В исследование включено 463 из 1 587 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя, зарегистрированных в НСО в 2003-2010 гг. Выполнен сбор данных тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ, основных клинико-микробиологических, социально-демографических параметров пациентов и факторов, связанных с терапией МЛУ-ТБ. В зависимости от результатов ТЛЧ МБТ в ходе лечения сформировали две группы исследования: 1-я (ФХ-R, $n = 115$) – пациенты, у которых в процессе ПХТ МЛУ-ТБ развилась устойчивость МБТ к ФХ; 2-я (ФХ-S, $n = 348$) – пациенты, у которых формирования приобретенной ФХ-устойчивости МБТ не отмечали. Выполнили анализ полученных данных как потенциальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ.

Формирование выборки и сбор данных

Критерии включения пациентов в выборку:

1) пациенты обоих полов, всех возрастных групп, жители г. Новосибирска и Новосибирской области;

2) впервые в жизни больного установленный диагноз туберкулеза с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом;

3) наличие МЛУ МБТ по результатам ТЛЧ;

4) завершённый курс химиотерапии МЛУ-ТБ с включением ФХ.

Критерии исключения:

1) ФХ не включены в режим ПХТ больного с МЛУ-ТБ;

2) пациент выбыл с диспансерного учета до окончания КХТ;

3) не проводили ТЛЧ МБТ к ПТП 2-го ряда при контроле за лечением;

4) отсутствует однозначно трактуемая информация о результатах ТЛЧ МБТ либо о лечении больного.

Процедура включения пациентов в выборку, деление их на группы исследования и число пациентов в группах представлена на рисунке.

В качестве предполагаемых факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ подвергнуты анализу: пол, возраст, место жительства, клиническая форма ТБ, распространенность и характер (фаза ТБ-процесса) специфических поражений на момент начала ПХТ МЛУ-ТБ, наличие сопутствующих заболеваний, массивность бактериовыделения, профиль первоначальной устойчивости МБТ, применявшиеся режимы ПХТ МЛУ-ТБ, форма организации и контролируемость ПХТ, прерывание КХТ, применявший(е)ся ФХ, его(их) суточная доза, способ введения ФХ и других ПТП, наличие побочных эффектов ПХТ, использование хирургических методов лечения больных, социально-экономический статус пациентов, нахождение в местах лишения свободы (МЛС) в анамнезе. Источниками информации служили «Медицинские карты больного туберкулезом» (форма № 081/у) и учетная форма № 01-ТБ/у. Персональные данные пациентов обработаны анонимно.

Тестирование лекарственной чувствительности МБТ

Выделение, идентификацию, ТЛЧ МБТ провели в соответствии с унифицированными методиками [6]. Все культуры *M. tuberculosis* от пациентов когорты выделены на плотных питательных средах; из 463 первых изолятов МБТ 461 (99,6%) были выделены из мокроты, 2 (0,4%) – из промывных вод бронхов. ТЛЧ выполняли методом абсолютных концен-

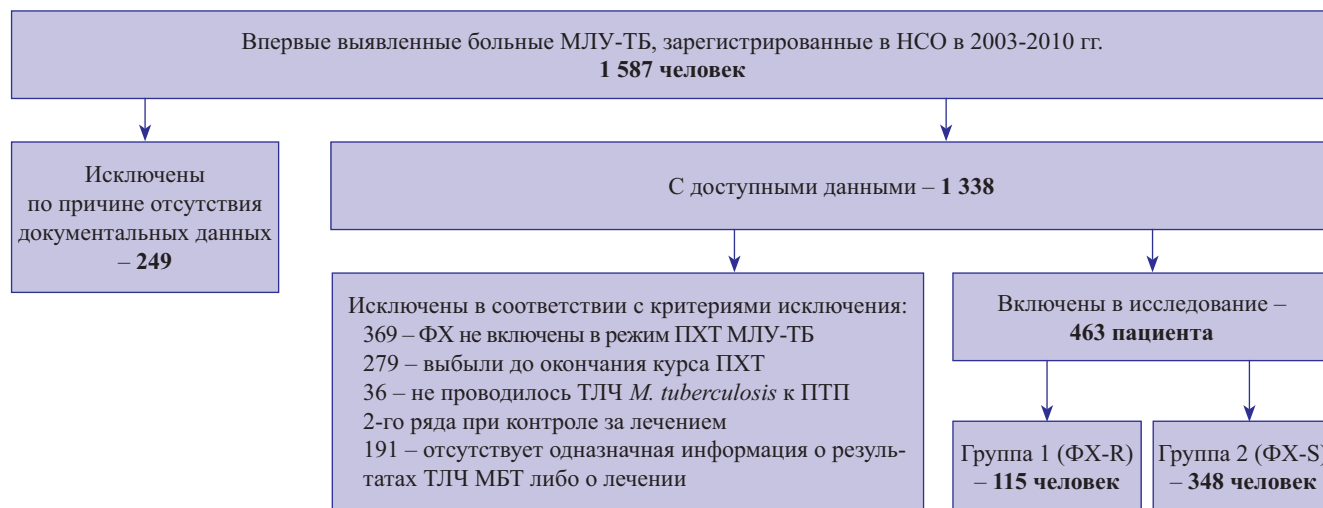


Рис. Сбор данных для ретроспективного когортного исследования

традий на среде Левенштейна – Йенсена к установленным критическим концентрациям для ПТП 1-го и 2-го рядов, в том числе для офлоксацина – 2 мкг/мл. Критерии сохранения лекарственной чувствительности МБТ к ФХ: а) лабораторно подтвержденная лекарственная чувствительность к ФХ (офлоксацину) при сохранявшемся бактериовыделении у пациента; б) прекращение бактериовыделения до следующего ТЛЧ МБТ в соответствии со сроками, установленными в Приложении 6 Приказа МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.

Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics 18.0. При первичном анализе данных применяли: а) описательную статистику: частота, доля (%), 95%-ный доверительный интервал, среднее значение и стандартное отклонение; б) при сравнении групп исследования: для категориальных переменных использовали хи-квадрат Пирсона (с поправкой Йетса при наличии наблюдаемых частот ≤ 10). При наличии ожидаемых частот менее 5 использовали точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2×2 и $2 \times k$. Для переменных, относящихся к порядковой шкале, и непараметрических количественных переменных применяли тест Манна – Уитни. Проверку на нормальность распределения количественных переменных выполняли с использованием теста Шапиро – Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вероятностную оценку факторов риска осуществляли с помощью однофакторного анализа путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95%-ного ДИ, многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель включали переменные с уровнем значимости $p < 0,05$ в однофакторном анализе, адекватность модели оценивали с помощью критерия хи-квадрат и критерия Хосмера – Лемешова.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов когорты по основным рассматриваемым параметрам в сравнении соответственно группам исследования представлена в табл. 1-3. В последней графе приведена вероятностная оценка признаков, по которым выявлены различия между группами исследования с определенным уровнем статистической значимости (p), как факторов риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ. Представленные данные демонстрируют, что у пациентов с диссеминированным и фибрино-кавернозным туберкулезом легких вероятность развития ФХ-устойчивости МБТ была значимо выше, чем при других клинических формах туберкулеза органов дыхания, среди которых преобладал инфильтративный туберкулез легких. Наличие казеозной пневмонии не сопровождалось зна-

чимым повышением риска ФХ-устойчивости. При оценке влияния распространенности ТБ-процесса обнаружили, что риск формирования ФХ-устойчивости МБТ был значительно ниже при ограниченных формах. И при одностороннем поражении более двух сегментов легкого и при двустороннем поражении отмечается значимое повышение риска. Учитывая то, что числовые значения ОШ при этих формах не отличались существенно (1,65 и 1,88) и что при двустороннем поражении специфический процесс всегда занимал более двух сегментов, можно заключить, что обширность процесса независимо от локализации является значимым фактором риска, а двусторонность поражения как таковая не играет существенной роли. При оценке характера специфических изменений обращает на себя внимание увеличение риска по мере возрастания степени их выраженности от инфильтративных без деструкции к инфильтративно-деструктивным и инфильтративно-деструктивным с диссеминацией. При этом значимое повышение риска обнаруживается только при процессах с диссеминацией. Таким образом, можно предположить, что риск формирования вторичной ФХ-устойчивости МБТ связан не столько с характером морфологических изменений, сколько с распространенностью туберкулезного процесса.

Анализ микробиологических параметров выявил, что вероятность развития вторичной ФХ-устойчивости МБТ была почти в 3 раза выше при микроскопически позитивном туберкулезе органов дыхания и в 4,2 раза выше у пациентов с обильным бактериовыделением. И тот и другой показатель можно считать признаком массивной популяции микобактерий в очагах поражения. Это согласуется с общепринятыми представлениями о механизмах формирования бактериальной устойчивости: при относительно постоянной частоте спонтанных мутаций в большей популяции микроорганизмов имеется большее количество мутантных особей и, следовательно, большая возможность для их успешной селекции [2]. При оценке влияния спектра первоначальной ЛУ МБТ обнаружено значимое увеличение риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ при имеющейся дополнительной устойчивости к аминогликозидам/капреомицину, но не к ПТП бактериостатического действия для орального применения. Вероятно, это связано с ослаблением сочетанного антибактериального воздействия комбинации ПТП, из которой в этом случае исключается бактерицидный эффект аминогликозидов, что способствует дальнейшей амплификации устойчивости МБТ. В связи с этим не являющийся пока общепринятым термин пре-ШЛУ (pre-XDR) [4] имеет основания для использования, так как имеющаяся устойчивость МБТ к аминогликозидам повышает вероятность развития ШЛУ МБТ. Следует полагать, имеется обратный эффект большей вероятности развития ШЛУ при исходной устойчивости МБТ к ФХ.

Однофакторный анализ основных клинических, микробиологических, демографических параметров пациентов когорты как факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ¹ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)		
Пол: мужской	319 (68,9)	79 (68,7)	240 (69,0)	0,957	
женский	144 (31,1)	36 (31,3)	108 (31,0)		
Возраст, лет: средний	35,8(SD 12,9)	36,6(SD12,5)	35,6(SD 13,0)	0,298	
< 20	39 (8,4)	4 (3,5)	35 (10,1)	0,491	0,32 (0,11-0,93)
21-40	268 (57,9)	72 (62,6)	196 (56,3)		1,30 (0,84-2,00)
41-60	139 (30,0)	37 (32,2)	102 (29,3)		1,14 (0,73-1,80)
> 60	17 (3,7)	2 (1,8)	15 (4,3)		0,39 (0,09-1,74)
Место жительства:					
г. Новосибирск	122 (26,3)	20 (17,4)	102 (29,3)	< 0,0001	0,51 (0,30-0,87)
Другой город НСО или райцентр	148 (32,0)	24 (20,9)	124 (35,6)		0,48 (0,29-0,79)
Сельский населенный пункт	182 (29,3)	66 (57,4)	116 (33,3)		2,69 (1,75-4,15)
Бездомные	11 (2,4)	5 (4,3)	6 (1,7)		2,59 (0,78-8,65)
Клиническая форма ТБ²:					
Инфильтративный ТЛ	320 (69,1)	60(52,2)	260(74,7)	< 0,0001	0,34 (0,22-0,53)
Диссеминированный ТЛ	89 (19,2)	33(28,7)	56(16,1)		2,05 (1,25-3,36)
Казеозная пневмония	21(4,5)	7(6,1)	14(4,0)		1,51 (0,6-3,85)
Фиброзно-кавернозный ТЛ	26 (5,6)	15(13,0)	11(3,2)		4,50 (2,0-10,11)
Распространенность ТБ процесса в легких:					
1-2 сегмента	177 (38,2)	23 (20,0)	154 (44,2)	< 0,0001	0,31 (0,19-0,52)
> 2 сегментов	98 (21,2)	32 (27,8)	66 (19,0)		1,65 (1,01-2,68)
Двусторонняя	188 (40,6)	60 (52,2)	128 (36,8)		1,88 (1,22-2,87)
Характер специфических поражений легких (фаза ТБ-процесса):					
Инфильтрации	45 (9,7)	3 (2,6)	42 (12,1)	< 0,0001	0,2 (0,06-0,64)
Инфильтрации и распада	194 (41,9)	29 (25,2)	165 (47,4)		0,37 (0,23-0,60)
Распада и обсеменения	224 (48,4)	83 (72,2)	141 (40,5)		3,81 (2,40-6,04)
Массивность бактериовыделения по результатам культурального метода:					
Скудное (< 20 КОЕ на ППС)	127 (27,4)	14 (12,2)	113 (32,5)	< 0,0001	0,29 (0,16-0,52)
Умеренное (20-100 КОЕ на ППС)	157 (33,9)	27 (23,5)	130 (37,4)		0,51 (0,32-0,83)
Обильное (> 100 КОЕ на ППС)	178 (38,4)	74 (64,3)	104 (29,9)		4,22 (2,70-6,58)
Положительный результат прямой бактериоскопии мазка мокроты	250 (54,0)	84 (73,0)	166 (47,7)	< 0,0001	2,97 (1,87-4,72)
Профиль первоначальной устойчивости МБТ:					
Устойчивы только к ПТП 1-го ряда	307 (66,3)	61 (53,0)	246 (70,7)	0,0008	0,47 (0,30-0,72)
Устойчивы к ПТП 1-го ряда и ИАГ/См³	103 (22,2)	37 (32,2)	66 (19,0)	0,0048	1,72 (1,06-2,79)
Устойчивы к ПТП 2-го ряда и ОБ⁴	20 (4,3)	6 (5,2)	14 (4,0)	0,778	1,31 (0,49-3,50)
Сопутствующая патология:					
ВИЧ-коинфекция	19 (4,1)	9 (7,8)	10 (2,9)	0,04	2,87 (1,14-7,25)
Алкоголизм и/или наркомания	113 (24,4)	50 (43,5)	63 (18,1)	< 0,0001	3,48 (2,20-5,51)
Патология ЖКТ	97 (21,0)	29 (25,2)	68 (19,5)	0,244	1,39 (0,84-2,28)
Дисфункция почек	14 (3,0)	7 (6,1)	7 (2,0)	0,058	3,16 (1,08-9,20)
Сахарный диабет	42 (9,1)	12 (10,4)	30 (8,6)	0,689	1,23 (0,61-2,50)
Психическая патология	19 (4,1)	7 (6,1)	12 (3,5)	0,334	1,81 (0,70-4,73)
ХОБЛ	28 (6,1)	10 (8,7)	18 (5,2)	0,251	1,75 (0,78-3,90)

Примечание: ¹представлено ОШ для развития приобретенной ФХ-устойчивости, ²другие формы ТБ (очаговый ТЛ, туберкулема(ы) легких, туберкулезный плеврит, туберкулез бронхов) зарегистрированы только во второй группе с частотой 3/348 - 1/348 (< 1,0%) и исключены из анализа, ³инъекционные аминогликозиды/капреомицин, ⁴ПТП 2-го ряда для орального применения с бактериостатическим действием.

Таблица 2

Однофакторный анализ параметров ПХТ МЛУ-ТБ как факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)		
Примененные режимы ПХТ МЛУ-ТБ:					
Рекомендованные ВОЗ	229 (49,5)	49 (42,6)	180 (51,7)	0,0001	0,69 (0,45-1,06)
4-й режим ПХТ МЛУ-ТБ (пр.109)	133 (28,7)	24 (20,9)	109 (31,3)		0,58 (0,35-0,96)
Индивидуализированные	102 (22,0)	42 (36,5)	60 (17,2)		2,76 (1,73-4,42)
Прерывания курса ПХТ	106 (22,9)	61 (53,0)	45 (12,9)	< 0,0001	7,61 (4,7-12,31)
Неконтролируемый прием ПТП	13 (2,8)	6 (5,2)	7 (2,0)	0,098	2,68 (0,88-8,15)
Проведение интенсивной фазы ПХТ:					
В стационаре	196 (42,3)	32 (27,8)	164 (47,1)	0,0004	0,43 (0,27-0,63)
ИФ в стационаре не завершена	267 (57,7)	83 (72,2)	184 (52,9)		2,29 (1,47-3,55)
Суточная доза ФХ ниже рекомендуемой	62 (13,4)	23 (20,0)	39 (11,2)	0,018	1,98 (1,13-3,49)
Парентеральное назначение ФХ в течение ИФ КХТ	30 (6,5)	3 (2,6)	27 (7,8)	0,052	0,32 (0,1-1,07)
Парентеральное назначение других ПТП в течение ИФ КХТ	63 (13,6)	8 (7,0)	55 (15,8)	0,018	0,40 (0,18-0,86)
Назначение ФХ поздних поколений*	40/342(8,6)	3/59 (5,1)	37/293(12,6)	0,116	0,37 (0,11-1,25)
Наличие побочных эффектов ПХТ	236 (51,0)	59 (51,3)	177 (50,9)	1,00	–
Использование резекционных методов хирургического лечения	91 (19,6)	10 (8,7)	81 (23,3)	0,001	0,31 (0,16-0,63)

Примечание: * в расчете ОШ исключены случаи назначения ФХ поздних поколений после формирования приобретенной ФХ-устойчивости.

Таблица 3

Однофакторный анализ социальных факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Параметр	Число пациентов, абс. (%)			p	ОШ (95% ДИ)
	Всего (n = 463)	ФХ-R (n = 115)	ФХ-S (n = 348)		
Образование:					
Неполное среднее	82 (17,7)	33 (28,7)	49 (14,1)	< 0,0001	2,46 (1,48-4,07)
Среднее	341 (73,7)	79 (68,7)	262 (65,3)		0,72 (0,45-1,14)
Высшее	40 (8,6)	3 (2,6)	37 (10,7)		0,23 (0,07-0,74)
Принадлежность к социальной группе:					
Учащийся, студент	30 (6,5)	3 (2,6)	27 (7,8)	0,0001	0,32 (0,09-1,07)
Рабочий или служащий	177 (38,2)	26 (22,6)	151 (43,4)		0,38 (0,23-0,63)
Не имеющий постоянной работы	192 (41,5)	65 (71,4)	127 (36,5)		2,97 (1,78-4,96) ¹
Пенсионер	24 (5,2)	6 (5,2)	18 (5,2)		1,01(0,39-2,61)
Инвалид	40 (8,6)	15 (13,0)	25 (7,2)		1,94 (0,98-3,82)
Среднемесячный доход на человека в семье:					
< 10 000 рублей	293 (63,3)	94 (81,7)	199 (57,2)	< 0,0001	3,35 (2,0-5,63)
10 000 – 30 000 рублей	167 (36,1)	21 (18,3)	146 (42,0)		
> 30 000 рублей	3 (0,6)	0 (0)	3 (0,9)		
Наличие семьи:					
Есть	395 (85,3)	91 (79,1)	304 (87,4)	0,045	0,55 (0,32-0,95)
Нет	68 (14,7)	24 (20,9)	44 (12,6)		1,82 (1,05-3,16)
Нахождение в МЛС в анамнезе	73 (15,8)	31 (27,0)	42 (12,1)	0,0003	2,69 (1,59-4,54)

Примечание: ¹ОШ определено в пересчете на число пациентов трудоспособного возраста в группах: в 1-й (ФХ-R) – 65/91 (71,4%), во 2-й (ФХ-S) – 127/278 (45,7%).

При анализе влияния коморбидности из рассмотренных нозологий значимыми факторами риска вторичной ФХ-устойчивости явились сопутствующая ВИЧ-инфекция, алкогольная или/и наркотическая зависимость, нарушение функции почек. По нашему мнению, при первых двух увеличении риска связано в большей степени с отсутствием приверженности к лечению у таких больных вследствие асоциального поведения. Перерывы в лечении были у 56/113 (49,6%) пациентов с сопутствующим алкоголизмом либо наркоманией и у 50/350 (14,3%) пациентов без этих патологий, $p < 0,0001$, из 19 пациентов с ВИЧ-коинфекцией алкогольная/наркотическая зависимость и перерывы в лечении имелись у 9 (47,4%) человек.

Прерывание курса ПХТ, как видно из табл. 2, явилось наиболее значимым фактором риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ (ОШ 7,61 (4,7-12,31), $p < 0,001$). Оценка других параметров, связанных с терапией МЛУ-ТБ, показывает, что применение режимов ПХТ МЛУ-ТБ, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения [7], либо режима 4 действующего национального стандарта ПХТ МЛУ-ТБ (приказ МЗ № 109) было значимо ассоциировано со снижением риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ. Назначение индивидуализированных режимов, для которых было характерно включение в схемы ПХТ менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ, соответственно, повышало шанс ее развития в 2,7 раза.

Интенсивную фазу (ИФ) ПХТ у 108/115 (93,9%) пациентов первой группы и у 324/348 (93,1%) – второй начинали в стационарных условиях, $p = 0,93$. Но у 66,1% пациентов в первой группе интенсивную фазу в стационаре не завершили из-за досрочных выписок, во второй группе доля таких больных в 1,4 раза меньше (46%), $p = 0,0003$. Как показывает вероятностная оценка, незавершенность интенсивной фазы в условиях стационара сопровождалось в 2,3 раза более высоким риском развития вторичной ФХ-устойчивости МБТ. Имевшие место периоды неконтролируемого приема ПТП у 6/115 (5,2%) и 7/348 (2,0%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно не позволили выявить значимого увеличения риска.

Поскольку для ФХ характерен концентрация-зависимый тип антимикробной активности, назначение этих препаратов в дозах ниже рекомендуемых, следует рассматривать в качестве возможного фактора как клиничко-микробиологической неэффективности препарата, так и фактора вторичной ФХ-устойчивости. Вероятностная оценка этого параметра показывает, что назначение ФХ в сниженной дозе независимо от способа введения сопровождается значимым повышением риска вторичной ФХ-устойчивости (ОШ 1,98 (1,13-3,49), $p = 0,0018$). В количественном выражении этот риск более высок при назначении ФХ внутрь (ОШ 3,10 (1,69-5,68), $p = 0,0003$). Кроме того, обнаружено

снижение риска на уровне значимости $p = 0,064$ (ОШ 0,32 (0,1-1,07) при внутривенном способе применения ФХ в ИФ ПХТ и значимое снижение – при назначении внутривенно других ПТП (ОШ 0,40 (0,18-0,86), $p = 0,0197$). По-видимому, это обусловлено созданием более высоких концентраций ПТП в сыворотке крови и очагах поражения при внутривенном пути введения ПТП, особенно препаратов с бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis*. Комплексное воздействие ПТП приводило к подавлению популяции возбудителя, не сопровождаясь селекцией резистентных особей *M. tuberculosis*. Кроме того, внутривенный способ введения ПТП осуществлялся в условиях стационара, сочетался с применением патогенетических методов лечения и обеспечивал непрерывность этиотропной терапии в течение интенсивной фазы ПХТ или ее части. Назначение ФХ поздних поколений не имело значимых преимуществ как фактор, снижающий риск вторичной ФХ-устойчивости МБТ (ОШ 0,37 (0,11-1,25), $p = 0,108$). Это может служить дополнительным подтверждением того, что основную роль в предупреждении вторичной ФХ-устойчивости МБТ играет корректность назначаемой дозы ФХ.

Побочные эффекты ПХТ наблюдали более чем у половины больных в обеих группах исследования с почти равными частотами, в том числе неустраняемые (27/115 (23,5%) и 77/348 (22,1%), $p = 0,863$). Неустраняемых побочных эффектов на прием ФХ среди пациентов выборки не отмечали. У 13/27 (48,2%) пациентов первой группы и 22/77 (28,6%) – второй группы с неустраняемыми побочными явлениями на прием других ПТП были назначены схемы ПХТ с использованием менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ, $p = 0,116$. Прерывания курса ПХТ среди пациентов с неустраняемыми побочными явлениями имели место у 13 из 27 (48,2%) – в первой группе и у 13 из 77 (16,9%) – во второй, $p = 0,003$. Таким образом, побочные эффекты ПХТ МЛУ-ТБ, не являясь непосредственной причиной формирования приобретенной устойчивости МБТ, с разной степенью значимости ассоциированы с назначением неэффективных схем ПХТ (ОШ 2,3 (0,94-5,72), $p = 0,067$) и прерываниями КХТ (ОШ 4,57 (1,75-11,96), $p = 0,002$), которые, как показано выше, являются факторами риска вторичной устойчивости *M. tuberculosis*.

При оценке влияния хирургических методов лечения на формирование вторичной ФХ-устойчивости МБТ обнаружено значимое снижение риска от использования резекционных методов (ОШ 0,31 (0,16-0,63), $p = 0,001$).

В результате оценки социально-демографических параметров со статистической значимостью выявлены ассоциации между приобретенной ФХ-устойчивостью МБТ и низким образовательным уровнем, отсутствием постоянной работы у пациентов, низким доходом. К этому следует доба-

вить связь этих социальных явлений с наличием алкогольной или/и наркотической зависимости у пациентов. Так, среди пациентов без постоянной работы алкоголизм или/и наркомания наблюдались у 77/192 (40,1%), среди пациентов, имеющих работу (трудоспособного возраста), – у 36/177 (20,3%), $p = 0,0001$. Нахождение в МЛС также явилось значимым фактором риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ и также было связано с отсутствием работы и алкогольной/наркотической зависимостью у пациентов: не имели работы 54/73 (74,0%) из находившихся в МЛС против 138/390 (35,4%) – без нахождения в МЛС, $p < 0,0001$, алкогольная/наркотическая зависимость имела у 32/73 (43,8%) находившихся в МЛС против 81/390 (20,8%) не бывших в заключении, $p < 0,0001$. Кроме того, у пациентов с вышеуказанными признаками асоциального поведения статистически значимо чаще имели место перерывы в лечении; в дополнение к этому алкогольная/наркотическая зависимость пациентов была связана с незавершенностью интенсивной фазы курса ПХТ в условиях стационара (табл. 4). Таким образом, склонность к асоциальному поведению у пациентов в сочетании с алкоголизмом или/и наркоманией, влияя на приверженность к лечению, выступают в качестве факторов риска приобретенной устойчивости МБТ. Кроме того, оценка социальных факторов выявила значимое повышение риска вторичной ФХ-устойчивости МБТ у пациентов, не имеющих семьи, и у пациентов с инвалидностью – со значимостью на уровне $p = 0,056$.

При анализе демографических признаков (табл. 1) обращает на себя внимание ассоциация приобретенной ФХ-устойчивости МБТ с проживанием пациента в сельской местности. На наш взгляд, это обусловлено территориальной удаленностью пациентов от фтизиатрической помощи, редкими посещениями врача пациентами (в отдельных районах области в течение некоторого времени фтизиатр отсутствовал), что приводит к перерывам в лечении, недостаточной оперативности в принятии клинических решений по коррекции ПХТ и побочных эффектов.

У жителей села чаще наблюдали более тяжелые формы туберкулеза: инфильтративно-деструктивные изменения легочной ткани с диссеминацией были у 103 из 182 (56,6%) сельских пациентов в сравнении с 112 из 270 (41,5%) городских жителей, $p = 0,002$. Для жителей села характерен более низкий уровень жизни в его экономической составляющей: не имели постоянного дохода или имели низкий доход $< 10\,000$ рублей на человека в семье 136/182 (74,7%) сельских и 146/270 (54,1%) городских жителей, больных туберкулезом, $p < 0,0001$. У бездомных пациентов значимого увеличения риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ не выявлено (ОШ 2,59 (0,78-8,65), $p = 0,122$), хотя перерывы КХТ отмечены у 5/11 (45,5%) больных этой категории; следует учитывать, что значительная часть из них [8/11 (72,7%)] проходили интенсивную фазу ПХТ в стационарных условиях.

Для многофакторного анализа были отобраны те параметры, предикторная роль которых в формировании приобретенной ФХ-устойчивости была определена в однофакторном анализе с уровнем значимости $p < 0,05$. Из переменных, характеризующих один и тот же фактор, выбрали переменные с более высоким значением ОШ и с более высоким уровнем статистической значимости с целью исключения мультиколлинеарности в регрессионной модели. Результаты анализа и параметры регрессионной модели представлены в табл. 5. Многофакторный анализ подтвердил предикторную роль в формировании вторичной ФХ-устойчивости МБТ факторов, связанных с недостатками ПХТ МЛУ-ТБ, массивностью популяции МБТ, а также первоначальной устойчивости *M. tuberculosis* к аминогликозидам/капреомицину, сопутствующего нарушения функции почек, нахождения в МЛС в анамнезе и проживания в сельской местности. Факторы, связанные с тяжестью ТБ-процесса, сопутствующий алкоголизм/наркомания, а также низкий среднемесячный доход пациентов тоже ассоциированы с увеличением риска, но без достижения статистической значимости. Регрессионная модель имеет

Таблица 4

Перерывы и незавершенность интенсивной фазы курса ПХТ в стационаре у пациентов с признаками асоциального поведения и без таковых

Фактор риска	Наличие работы*			Нахождение в МЛС			Алкогольная/наркотическая зависимость		
	да $n = 177$	нет $n = 192$	p	да $n = 73$	нет $n = 390$	p	да $n = 113$	нет $n = 350$	p
Перерывы курса ПХТ	38 (21,5)	68 (35,4)	0,003	28 (38,4)	78 (20,0)	0,001	56 (49,6)	50 (14,3)	$< 0,0001$
Интенсивная фаза курса ПХТ в стационаре не завершена	109 (61,6)	113 (58,9)	0,593	43 (58,9)	224 (57,4)	0,816	84 (74,3)	183 (52,3)	$< 0,0001$

Примечание: * – среди пациентов трудоспособного возраста ($n = 369$).

Многофакторный анализ факторов риска приобретенной ФХ-устойчивости МБТ

Предиктор		сОШ (95% ДИ)	p (Wald)	β
Распространенность ТБ-процесса > 2 сегментов легких	x ₁	1,39 (0,87-2,21)	0,167	0,329
Инфильтративно-деструктивные поражения легких в сочетании с диссеминацией	x ₂	1,70 (0,96-3,03)	0,071	0,532
Обильное бактериовыделение культуральным методом	x ₃	2,32 (1,54-3,50)	< 0,0001	0,842
Первоначальная устойчивость к инъекционным АГ/См	x ₄	3,35 (1,80-6,24)	0,0001	1,210
Сопутствующее нарушение функции почек	x ₅	4,60 (1,28-16,51)	0,019	1,527
Сопутствующая алкогольная/наркотическая зависимость	x ₆	1,46 (0,76-2,80)	0,252	0,380
Перерывы КХТ	x ₇	5,70 (2,97-10,93)	< 0,0001	1,740
Назначение суточной дозы ФХ ниже рекомендуемой	x ₈	5,23 (2,27-12,10)	0,0001	1,655
Индивидуализированный режим ПХТ МЛУ-ТБ с включением менее 5 ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ	x ₉	3,17 (1,58-6,34)	0,001	1,153
Нахождение в МЛС в анамнезе	x ₁₀	2,18 (1,02-4,63)	0,044	0,777
Проживание в сельской местности	x ₁₁	2,0 (1,14-3,51)	0,016	0,694
Среднемесячный доход менее 10 000 рублей на человека в семье	x ₁₂	1,82 (0,92-3,60)	0,086	0,598
Использование в лечении методов резекционной хирургии	x ₁₃	0,48 (0,2-1,13)	0,091	-0,743

Примечание: константа (a) = -3,603, $p < 0,0001$; уравнение регрессии: $y = 0,3x_1 + 0,5x_2 + 0,8x_3 + 1,2x_4 + 1,5x_5 + 0,4x_6 + 1,7x_7 + 1,7x_8 + 1,2x_9 + 0,8x_{10} + 0,7x_{11} + 0,6x_{12} - 0,7x_{13} - 3,6$; параметры регрессии: $\chi^2 = 193,83$, $p < 0,0001$, критерий Хосмера – Лемешова $\chi^2 = 5,66$, $p = 0,685$.

приемлемые параметры значимости и может быть использована как основа для оценки вероятности развития вторичной ФХ-устойчивости у больных МЛУ-ТБ.

Заключение

По результатам однофакторного и многофакторного анализа могут быть выделены следующие группы факторов, влияющих на формирование ФХ-устойчивости в ходе лечения больных МЛУ-ТБ, увеличивающие риск:

- факторы, связанные с недостатками клинического ведения больных: назначение нестандартных режимов ПХТ, редукция суточной дозы ФХ, перерывы курса ПХТ. Эти параметры имеют наибольшие величины риска и могут быть расценены как причинные;
- клинико-микробиологические факторы: распространенность ТБ-процесса и выраженность специфических изменений в легких, массивность популяции МБТ в очагах поражения и устойчивость к инъекционным аминогликозидам/капреомицину до начала ПХТ МЛУ-ТБ;
- социальные факторы: низкий уровень доходов; низкий образовательный уровень, асоциальное поведение пациентов, алкоголизм или/наркомания и демографические: проживание в сельской местности.

Последние две группы факторов могут быть отнесены к условным, т. е. создающим благоприятные условия для реализации причинных факто-

ров, уменьшающим риск развития их устойчивости в процессе лечения:

- использование резекционных методов хирургического лечения больных МЛУ-ТБ;
- проведение интенсивной фазы КХТ в условиях стационара, препятствующее перерывам в проведении этиотропной терапии;
- использование парентерального способа введения ПТП.

Выявленные факторы риска вторичной ФХ-устойчивости *M. tuberculosis* следует учитывать при организации и проведении ПХТ МЛУ-ТБ и при разработке схем и методов ПХТ в конкретных условиях региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: An individual patient data meta-analysis of 9,153 Patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9, № 8. – e1001300. doi:10.1371/journal.pmed.1001300
2. Gillespie S. H. Evolution of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspectives // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. – Vol. 46, № 2. – P. 267-274.
3. Johnston J. C., Shahidi N. C., Sadatsafavi M. et al. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. – Vol. 4, № 9. e6914. doi:10.1371/journal.pone.0006914
4. Kozińska M., Brzostek A., Krawiecka D. et al. MDR, pre-XDR and XDR drug-resistant tuberculosis in Poland in 2000-2009 // Pneumonol. Alergol. Pol. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 278-287.

5. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. ФГБУ ННИИТ МЗ РФ. Сборник таблиц/ Новосибирск, 2004, 108 с.; 2013, 89 с.

6. Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.03. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приложения № 10, 11. – С. 139-308.

7. WorldHealth Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva, 2008, p.247.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Батырина Яна Рэмовна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

врач-бактериолог.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25, 8 (383) 203-83-62.

E-mail: nniit@sibnet.ru

Поступила 10.02.2014

ЛЕВОФЛОРИПИН®

Оригинальная комбинация –
универсальное решение



**Новый комбинированный
противотуберкулезный препарат -
гарантия успеха в лечении
лекарственно устойчивых
форм туберкулеза**

Открытое акционерное общество
"Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН",
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.
Тел. (495) 702-95-064, факс: (495) 702-95-03

ОЦЕНКА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2010-2012 гг.

И. В. ПАВЛЕНКО, О. В. РЕВЯКИНА, Т. В. АЛЕКСЕЕВА

ASSESSMENT OF ANTITUBERCULOSIS CARE TO CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT IN 2010-2012

I. V. PAVLENOK, O. V. REVYAKINA, T. V. ALEKSEEVA

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Среди детского и подросткового населения Сибирского федерального округа сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом, превышающая среднероссийский показатель в 1,5-1,7 раза. Отмечается тяжелая клиническая структура среди впервые выявляемых больных. Недостаточно эффективны профилактические мероприятия.

Для улучшения качества противотуберкулезной помощи детям и подросткам Сибирского федерального округа необходимо координировать работу специализированной и общелечебной службы по вопросам специфической профилактики и раннего выявления туберкулеза среди детей и подростков; решить проблему разобщения контактов в бытовых очагах туберкулезной инфекции; улучшить материально-техническую базу детских санаторных учреждений; соблюдать меры инфекционного контроля в детских стационарах и отделениях (предусмотреть реконструкцию имеющихся зданий и строительство новых); активизировать работу по санитарно-гигиеническому просвещению населения.

Ключевые слова: Сибирский федеральный округ, эпидемиология туберкулеза, противотуберкулезная помощь детскому и подростковому населению, раннее выявление и профилактика туберкулеза, очаги туберкулезной инфекции.

The children and adolescents of the Siberian Federal District continue to have high tuberculosis morbidity rates that are 1.5-1.7 times greater than the average Russian rate. The severe clinical pattern of tuberculosis is noted among new tuberculosis cases. Preventive measures are insufficiently effective.

To improve the quality of antituberculosis care to the children and adolescents of the Siberian Federal District, it is necessary to coordinate the work of a specialized and general health service on the specific prevention and early detection of tuberculosis among the children and adolescents; to solve the problem associated with discontacts in the everyday foci of tuberculosis infection; to improve the material and technical basis of children's sanatoria; to observe infection control measures in children's hospitals and units (to allow for the reconstruction of existing buildings and the construction of new ones); and to brisk up the work on sanitary education of the population.

Key words: Siberian Federal District; epidemiology of tuberculosis; antituberculosis care to the pediatric and adolescent population; early detection and prevention of tuberculosis; foci of tuberculosis infection.

Особенности туберкулеза у детей и подростков в Сибирском федеральном округе (СФО) тесно связаны с эпидемической ситуацией, которая остается напряженной и самой неблагоприятной среди округов Российской Федерации (РФ). Это обусловлено тем, что борьба с туберкулезом представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Кроме того, на ситуацию по туберкулезу, в том числе среди детей и подростков, оказывают уровень организации противотуберкулезной помощи населению, взаимодействие фтизиатрической службы и общелечебной.

Цель исследования – оценка качества организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам, в том числе по своевременному выявлению заболевания, проведению профилактической работы; оценка материально-технического состояния лечебно-профилактических учреждений, в которых оказывают помощь детям и подросткам из групп риска и больным туберкулезом; изучение клинической структуры впервые заболевших детей и подростков.

Материалы и методы

Объект исследования – 12 субъектов РФ, входящих в состав СФО (республики: Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия; края: Алтайский, Красноярский, Забайкальский; области: Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская).

Для оценки тенденций эпидемического процесса и эффективности противотуберкулезных мероприятий проведен анализ абсолютных данных и статистических показателей, рассчитанных на основе государственной и отраслевой отчетности, использована дополнительная информация, полученная из СФО по запросу. Рассмотрена динамика показателей за 3 года (2010-2012 гг.).

Результаты и обсуждение

На территориях СФО последние 3 года отмечается рост численности детей на 1,7% (55 330 человек в 2012 г.) за счет повышения рождаемости и

продолжается снижение численности подростков на 9,6% (58 600 человек в 2012 г.), что связано с низкой рождаемостью в 90-е годы XX в. и влиянием миграционных процессов.

Заболееваемость туберкулезом детей и подростков в округе сохраняется стабильно высокой и превышает среднероссийские показатели в 1,7 раза. Доля больных туберкулезом детей (0-17 лет), зарегистрированных в округе в структуре общей детской заболеваемости туберкулезом в стране, составила 23%. Показатель заболеваемости детей (0-14 лет) за 3 года незначительно снизился, с 28,6 до 27,4 на 100 тыс. детского населения. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются на тех территориях, где активно внедряют в практику новые методики диагностики туберкулеза у детей (диагностический тест, QuantiFERON-TB, мультиспиральная компьютерная томография) – Кемеровская, Омская, Иркутская области, Алтайский край. Необходимо отметить, что за последние 3 года произошло снижение показателя заболеваемости в Кемеровской области на 28,7% (с 44,9 на 100 тыс. детского населения в 2010 г. до 32,0 в 2012 г.), в Республике Алтай – на 28,4% (с 55,6 до 39,8 соответственно), но уровень их остается высоким. Рост заболеваемости туберкулезом среди детей зарегистрирован на 5 из 12 входящих в состав СФО территорий: Томской области (с 25,1 до 27,3 на 100 тыс. соответствующего населения), республиках Хакасия (с 18,8 до 27,2) и Бурятия (с 30,4 до 34,0), Алтайском (с 24,5 до 28,3) и Красноярском (с 18,9 до 26,1) краях. Низкая заболеваемость детей сохраняется только в Забайкальском крае – 12,2 на 100 тыс. детского населения (РФ – 16,6).

Эпидемиологическая обстановка во многом определяется уровнем организации своевременного выявления больных туберкулезом. Охват флюороомотрами подростков ежегодно увеличивается и в 2012 г. достиг 91,7% (2010 г. – 85,2%). Ниже среднего окружного показатель в Алтайском крае (86,6%), Кемеровской (85,8%), Новосибирской (84%) областях, Республике Бурятия (73,9%), самый низкий показатель в Республике Тыва (51,5%). На ряде территорий охват флюороографическими осмотрами подростков более 100%: Омская (109,6%) и Томская (117,1%) области, что свидетельствует о дефектах планирования учета и флюороографических осмотров на данных территориях.

Охват туберкулинодиагностикой детей от 0-14 лет на протяжении последних лет стабилен, в 2012 г. – 92,2%. Менее 90% охват в Алтайском крае (88,4%), Томской (87,5%) и Иркутской (85,1%) областях. Увеличилось число детей, у которых туберкулез выявлен при плановых обследованиях, с 84,4% в 2010 г. до 89,6% в 2012 г. (в том числе с помощью туберкулинодиагностики – 95,3%). Менее 80% активно выявленных детей в Новосибирской области (74,4%) и Республике Тыва (67,9%). В 2012 г. сократилось число под-

ростков, выявленных при плановых обследованиях, – 77,8% (в 2010 г. – 79%), в том числе методом флюороографии – 87,1%. Ниже, чем по округу, показатели активного выявления больных туберкулезом подростков в Алтайском крае (68%), Кемеровской (69,1%) и Томской (66,7%) областях. Низкие показатели активного выявления больных туберкулезом требуют пересмотра системы организации проведения проверочных осмотров, повышения их качества и мониторинга с применением компьютерных технологий. Эффективность противотуберкулезных мероприятий по раннему выявлению заболевания обеспечивается согласованностью и преемственностью действий врачей учреждений общей лечебной сети и фтизиатра.

В возрастной структуре среди всех заболевших туберкулезом доля детей от 0-14 лет составляет 4,2%, от 15-17 лет – 1,4%. Среди детей 0-14 лет преобладают лица дошкольного возраста (0-6 лет) – 57%, дети раннего возраста (0-2 года) составили в 2012 г. 15% (в РФ – 11%).

Показатель заболеваемости детей до года жизни на территориях СФО превышает таковой по Российской Федерации в 2 раза, хотя и отмечается его снижение с 15,1 на 100 тыс. соответствующего населения в 2010 г. до 13,8 в 2012 г. Данный показатель резко увеличился в Республике Хакасия – 51,7 (2010 г. – 0), в Республике Тыва – 59,7 (2010 г. – 49,1). Высокий показатель сохраняется в Кемеровской (23,1), Новосибирской (26,4) областях. Хотелось бы подчеркнуть, что вопросы своевременного и полного охвата флюороографическим обследованием всех лиц из окружения новорожденного, снижение заболеваемости туберкулезом среди женщин детородного возраста, своевременная и качественная изоляция источника инфекции остаются актуальными на сегодняшний день на всех территориях и являются звеньями одной цепи профилактических мероприятий, предупреждающих развитие заболевания туберкулезом детей раннего возраста.

Основной клинической формой туберкулеза у детей от 0-14 лет является туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Однако туберкулез легких у детей, впервые выявленных на территориях СФО в 2012 г., зарегистрирован в 25,7% случаев (в 2010 г. – 25,4%). Тяжелая клиническая структура туберкулеза у впервые выявленных детей отмечается в Алтайском крае (туберкулез легких составляет 42,3%), Новосибирской области – 42,3%, Республике Хакасия – 44%, Республике Бурятия – 33,8%, Республике Тыва – 32%.

Доля регистрации бактериовыделения среди детей в возрасте от 0-14 лет колеблется от 4,2% в 2010 г. до 5,3% от всех случаев впервые выявленного туберкулеза в 2012 г. Наиболее высокий данный показатель в Республике Тыва – 57,1%, Республике Хакасия – 15,4%, Омской области – 12,9%. Судя по представленным данным, на ряде территорий

уделяется недостаточное внимание работе по своевременному выявлению туберкулеза у детей. Несмотря на то что число бактериовыделителей относительно невелико, среди них ежегодно растет доля детей, у которых определяется множественная лекарственная устойчивость возбудителя (МЛУ). В 2012 г. доля МЛУ в контингентах среди детей (от 0-14 лет) составила 33,3% (2010 г. – 26,8%). Среди территорий округа высока доля туберкулеза с МЛУ возбудителя среди детей в Новосибирской (50%), Кемеровской (25%) областях и Республике Тыва (50%).

На эпидемической ситуации не может не отразиться и увеличение числа больных ВИЧ-инфекцией как среди взрослого населения, так и среди детей. Растет число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. В 2012 г. в СФО родилось 2 975 таких детей, что составило 1,1% от всех родившихся, по РФ – 0,7% (13 158 детей). Высока доля родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей на 4 территориях округа: Кемеровская (2,1%), Иркутская (2%), Новосибирская (1,1%) области, Алтайский край (1,1%). Общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции на 01.01.2013 г. детей 0 - 14 лет в СФО – 1 272 человека (показатель пораженности – 39,1 на 100 тыс. детского населения), 15-17 лет – 114 (показатель пораженности – 18,5 на 100 тыс. подросткового населения). Число новых зарегистрированных случаев в 2012 г. – 217 детей и 80 подростков (в том числе от 0-7 лет – 199 человек, 8-14 лет – 18), показатель первичной заболеваемости 6,7 на 100 тыс. детского населения и 13,0 на 100 тыс. подросткового населения соответственно.

В округе ежегодно регистрируют единичные случаи сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей. В 2012 г. на 6 из 12 территорий округа зарегистрированы такие случаи, это Алтайский край, Новосибирская область (по 3 случая), Иркутская область (2), Томская область, Республика Алтай и Красноярский край (по одному случаю).

Уровень заболеваемости детей туберкулезом внеторакальной локализации сравнительно невелик. В последние годы регистрируется незначительное снижение данного показателя, в 2012 г. он составил 1,2 на 100 тыс. детского населения от 0-14 лет (в 2010 г. – 1,5). На территориях округа в 2012 г. показатель заболеваемости внеторакальными формами туберкулеза колебался от 0,5 в Забайкальском крае до 3,3 в Республике Тыва, выше среднего окружного показателя в Новосибирской (1,8), Омской (1,6), Иркутской (1,6) областях. В 2012 г. данная патология не зарегистрирована в Томской области, а в Республике Алтай заболеваемость внеторакальными формами в последние годы вообще не регистрируется. В клинической структуре внеторакальных форм туберкулеза у детей (0-14 лет) туберкулез костей и суставов по итогам отчетного

года составил 36,8%. Благоприятным признаком является снижение случаев заболевания детей туберкулезом центральной нервной системы с 9 случаев в 2010 г. до 5 – в 2012 г. (из них 2 случая зарегистрированы в Республике Тыва).

Подтверждением тяжелой эпидемической ситуации является ежегодная регистрация случаев смерти детей от туберкулеза. В 2010 г. на территориях округа умерло 12 детей, в 2012 г. – 5 детей (для сравнения в РФ в 2012 г. умерло 13 детей). Особенную обеспокоенность вызывает регистрация случаев посмертной диагностики у детей. Так, в 2010 г. было 3 таких ребенка (Новосибирская область – 1, Республика Тыва – 2), в 2011 г. – один случай (Иркутская область). Данный факт свидетельствует о значительных дефектах в организации раннего выявления и диагностики туберкулеза как в общей лечебной сети, так и в противотуберкулезной службе.

Заболеваемость туберкулезом подростков в округах в течение 3 лет снижается, но остается на высоком уровне и превышает российский показатель в 1,5 раза. Показатель снизился с 51,7 на 100 тыс. подросткового населения в 2010 г. до 47,9 – в 2012 г. Рост заболеваемости в 2012 г. по сравнению с предыдущим годом был зарегистрирован на 3 территориях из 12: в Кемеровской области с 46,7 до 63,4 на 100 тыс. детского населения, Красноярском крае с 41,4 до 51,9 и Республике Бурятия с 56,7 до 90,1. Крайне высокая заболеваемость подростков сохраняется в Республике Тыва, показатель в 2012 г. составил 212,5 на 100 тыс. подросткового населения, что в 4,4 раза выше окружного уровня и в 6,6 раза выше среднероссийского.

На фоне снижения заболеваемости улучшение клинической структуры впервые выявленных случаев туберкулеза пока незначительно. Доля туберкулеза легких у подростков в 2012 г. составила 84,4% (в 2010 г. – 93,5%). Сократилась доля бактериовыделителей среди впервые выявленных туберкулезом подростков – с 29% в 2010 г. до 26% в 2012 г. Деструктивные процессы в легких зарегистрированы в 33,7% случаев (в 2010 г. – 32,2%), высокая доля деструктивных форм в Алтайском крае – 66,7%, Кемеровской области – 42,2%, Республике Хакасия – 50%, Забайкальском крае – 37,5%.

В контингентах среди подростков почти каждый пятый является бактериовыделителем – 21. Высока доля бактериовыделителей на ряде территорий: Республика Тыва (45,1%), Томская область (42,9%), Республика Бурятия (31,8%), Омская область (27,8%), Кемеровская область (26,2%). Растет число случаев МЛУ возбудителя среди бактериовыделителей с 25,3% в 2010 г. до 35% в 2012 г. На 6 из 12 территорий в контингентах зарегистрирован туберкулез с МЛУ возбудителя у подростков: Кемеровская (25%), Новосибирская (50%), Омская (40%) области, Забайкальский край (50%), Республика Тыва (65,2%).

В 2012 г. заболеваемость внеторакальными формами туберкулеза среди подростков составила 0,2 на 100 тыс. подросткового населения (в 2010 г. – 2,3) – это один случай, зарегистрированный в Республике Тыва. Обращает внимание несоответствие между динамикой показателя заболеваемости туберкулезом органов дыхания и внеторакальными локализациями, что обусловлено недостатками выявления и диагностики внелегочного туберкулеза, а также регистрацией случаев сочетанной патологии по туберкулезу органов дыхания.

Наряду с высокими показателями заболеваемости туберкулезом детей и подростков, происходит рост первичного взятия на учет в IIIA группу с остаточными изменениями ранее не выявленного туберкулеза. Наибольший рост произошел с 2009 г., это связано с внедрением в практику новых методик диагностики туберкулеза у детей (диаскин-тест, QuantiFERON-TB, мультиспиральная компьютерная томография): в СФО среди детей в возрасте 0-14 лет с 5,8 до 10,9 на 100 тыс. детей в 2012 г.; в возрасте 15-17 лет – с 4,2 до 8,1 на 100 тыс. детей (в РФ – 7,3 и 6,1 соответственно).

Тяжесть клинической структуры определяет также увеличение числа детей-инвалидов по туберкулезу. Основными причинами инвалидизации детей и подростков являются: позднее выявление, впервые выявленные распространенные и деструктивные процессы, отсутствие положительной динамики, несмотря на проводимое лечение, наличие сопутствующей патологии и лекарственной устойчивости. В 2012 г. среди контингентов доля инвалидов составила 5% от числа детей, состоящих на учете и 6,4% – подростков. Необходимо отметить территории, где регистрируют наибольшее число детей-инвалидов: от 0-14 лет – Республика Тыва (29,2%), Республика Хакасия (15,4%), Новосибирская область (14,4%); 15-17 лет – Республика Хакасия (37,5%), Новосибирская область (14,3%). Сложившаяся эпидемическая ситуация и значительная доля детей-инвалидов по туберкулезу диктуют необходимость активного выявления больных на ранней стадии заболевания, оптимизации оздоровительных, реабилитационных, профилактических и лечебных мероприятий.

В условиях напряженной эпидемической ситуации происходят сокращение детского коечного фонда, закрытие и перепрофилирование санаторных детских садов и лесных школ. Только за последние 3 года (2010-2012 гг.) произошло сокращение числа стационарных коек на 88, санаторных коек – на 230. По данным 2012 г., в округе функционировало 6 915 мест в детских дошкольных санаторных учреждениях противотуберкулезного профиля (сады, ясли, группы), нуждались в выделении мест 15 932 ребенка, выделено 7 326 мест, потребность удовлетворена только на 46%. Наряду с сокращением коечного фонда, необходимо отметить, что материально-техническая база большинства действующих детских туберкулезных санаторных учреждений устаревшая,

не соответствует санитарным нормам и требованиям, что является дополнительным препятствием к нахождению там детей. Сложившаяся ситуация не позволяет осуществлять эффективную профилактическую работу в группах риска по заболеванию туберкулезом и бытовых очагах туберкулезной инфекции, препятствует осуществлению своевременной изоляции детей из очага.

Сохраняется большой резервуар туберкулезной инфекции в регионах округа, за 3 года на 15,9% увеличилось число детей, взятых на учет из очагов туберкулезной инфекции с бактериовыделением.

Прогностически благоприятным признаком является снижение по сравнению с 2010 г. показателя первичного инфицирования МБТ (вираж туберкулиновых проб) среди детей в возрасте 0-17 лет на 22,2% (с 1 361,3 до 1 059,2 на 100 тыс. детей); гиперергических реакций на пробу Манту с 2 ТЕ – на 7,6% (с 239,5 до 221,3 на 100 тыс. детей).

Сохраняется высокая заболеваемость в группах риска. Доля детей от 0-17 лет, заболевших туберкулезом в группах риска, возросла с 24,9% в 2010 г. до 26,8% в 2012 г. Самые высокие показатели в Томской области (44,9%), Алтайском крае (33,1%) и Красноярском крае (31,5%), рост произошел в Новосибирской области и Забайкальском крае. На остальных территориях округа с 2010 г. наметилась тенденция к снижению числа детей, заболевших из групп риска по туберкулезу. Увеличилась доля детей из групп риска по заболеванию туберкулезом, состоящих на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях, которые дообследованы с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – диаскинтеста. С начала 2010 г. все территории округа используют диаскин-тест в клинической практике. При анализе представленных дополнительных отчетных данных в 2012 г. от числа состоящих на диспансерном учете обследовано в IV группе – 59% (2010 г. – 26%), в VIA – 70% (2010 г. – 28%), VIB – 66% (2010 г. – 21%), VIB – 62% (2010 г. – 14%). Из 24 774 проб, проведенных в IV группе диспансерного учета, положительная или сомнительная реакция выявлена в 7 898 случаях (32%), в VIA – 21% (7 805 из 36 439), VIB – 49% (3 429 из 7 014), VIB – 31% (3 114 из 9 982). Из представленных данных следует, что на территориях СФО охват групп риска данным видом исследования неполный. Использование пробы с препаратом диаскин-тест позволяет дифференцированно подходить к формированию групп риска по туберкулезу и назначению превентивного лечения.

Наметилась тенденция к снижению заболеваемости из очагов туберкулезной инфекции, но показатель остается на высоком уровне и в 2012 г. составил 472,6 на 100 тыс. детских контингентов IV группы диспансерного учета (в 2010 г. – 534,2). На фоне снижения заболеваемости из очагов туберкулезной инфекции в целом по округу рост данного показателя произошел в Красноярском

(+107%), Забайкальском краях (+85,4%), Томской области (+27,2%) и Республике Бурятия(+33%). Приведенные данные свидетельствуют о низком качестве диспансерного наблюдения детей в группах риска. Сохраняющаяся высокая заболеваемость детей и подростков из групп риска должна настораживать фтизиатров и требовать пересмотра подходов к организации профилактических мероприятий в этих группах с усилением контроля за данным разделом работы.

Специфическая профилактика туберкулеза у детей проводится на территориях в соответствии с действующими нормативными документами. По представленным отчетным данным, на территориях СФО вакцинировано 89,3%. В 2012 г. по сравнению с 2010 г. в 2,2 раза снизилось число детей, зарегистрированных с осложнениями после введения противотуберкулезной вакцины: с 78 до 36 случаев. Но при этом увеличилась доля детей с тяжелыми осложнениями, взятых в VA группу учета, с 14,1 до 33,3%. Наибольшее число тяжелых осложнений выявлено в Томской (60%), Кемеровской (50%), Иркутской (44,4%) областях. Учитывая утяжеление клинической структуры на фоне снижения общего числа осложнений, можно сделать предположение о неполной регистрации случаев осложненного течения поствакцинального процесса.

В 55,5% случаев осложнения развивались на введение вакцины БЦЖ. В структуре осложнений преобладает лимфаденит – 55,6%. Поствакцинальные оститы зарегистрированы в 27,8% случаев, инфильтрат – в 8,3% и холодный абсцесс – в 8,3%.

В СФО обеспеченность детскими койками достаточная – 4,5 на 10 тыс. детского населения. Самая высокая обеспеченность койками в Кемеровской (8,1), Томской (6,2) областях и Республике Тыва (7,9), а самая низкая – в Республике Бурятия (1,1), дефицит коек круглосуточного пребывания на данной территории подтверждает высокая функция койки – 389 дней. Низкая обеспеченность детскими койками в Забайкальском (1,5), Красноярском (2,6) краях, Иркутской области (2,9), нет детских коек в Республике Алтай.

Практически все детские отделения располагаются в непригодных помещениях, материально-техническая база детских стационаров в большинстве случаев не соответствует санитарным нормам: на одну койку приходится от 2,5 до 5 м² вместо положенных 8 м², отсутствует приточно-вытяжная вентиляция, не организовано место для сбора мокроты. Из-за дефицита площадей нет возможности разделить потоки по эпидемической опасности, оборудовать палаты для бактериовыделителей, в том числе с МЛУ возбудителя.

Заключение

Среди детей и подростков в регионах Сибири сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом, которая регистрируется на фоне большого резервуара

туберкулезной инфекции. Отмечается тяжелая клиническая структура выявляемых больных, что обусловлено рядом причин: высокой заболеваемостью и смертностью взрослого населения, несвоевременным выявлением больных туберкулезом, ростом доли больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, больных ВИЧ-инфекцией. Стабилизация и улучшение эпидемиологических показателей среди детей и подростков невозможно без решения проблем туберкулеза у взрослых. Для этого необходимо поднять на более высокий уровень плановые осмотры населения на туберкулез с применением всех современных доступных методов выявления, повысить организацию и эффективность лечения больных туберкулезом, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Для улучшения качества противотуберкулезной помощи детям и подросткам округа прежде всего необходимо следующее:

- Постоянная организационно-методическая работа противотуберкулезных учреждений со специалистами общей лечебной сети по вопросам специфической профилактики и раннего выявления туберкулеза среди детей и подростков.
- Своевременное обследование детей и подростков на туберкулез после проведения туберкулинодиагностики и флюорографического обследования (в течение 2 нед.).
- Повышение эффективности противоэпидемических мероприятий в очагах туберкулезной инфекции. Для этого необходимо создать условия для изоляции больных с бактериовыделением из семей, где имеются дети, особенно раннего возраста.
- Сохранение коечного фонда и улучшение материально-технической базы детских санаторных учреждений для проведения контролируемого превентивного лечения детям из групп риска по заболеванию туберкулезом и очагов туберкулезной инфекции.
- Улучшение условий пребывания детей и соблюдение мер инфекционного контроля в детских стационарах и отделениях, для этого предусмотреть реконструкцию имеющихся и строительство новых зданий.
- Проведение активной работы по санитарно-гигиеническому просвещению населения: распространение брошюр, наглядная агитация, социальная реклама о важности и необходимости специфической профилактики, своевременного и обязательного дообследования детей при наличии показаний, проведение контролируемого превентивного лечения.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Павленок Ирина Викторовна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

фтизиатр, научно-организационный отдел.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а

Тел./факс: 8 (383) 203-85-92.

E-mail: omo-nniit@mail.ru

Поступила 10.02.2014



ТЕСТ, КОТОРОМУ ДОВЕРЯЮТ

НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

www.diaskintest.ru

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЕН

Положительная реакция наблюдается у 98–100% больных активным туберкулезом и у лиц с высоким риском его развития ($p < 0,05$).*

ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕН

Специфичность теста составляет 90–100% ($p < 0,05$).*

Препарат не вызывает реакции, связанной с БЦЖ-вакцинацией.

* Статья «Клинические исследования нового кожного теста ДИАСКИНТЕСТ® для диагностики туберкулеза». Коллектив авторов. Проблемы туберкулеза. 2009, №2, с. 1–8.

ЛСР-006435/08

На правах рекламы

ЗАО «ГЕНЕРИУМ», 123317, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
тел./факс +7 (495) 988-47-94

ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА ИЗ МИНИ-ДОСТУПА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Д. В. КРАСНОВ, Д. А. СКВОРЦОВ, В. А. КРАСНОВ, Н. Г. ГРИЩЕНКО, М. В. ЧЕРНОВА

MINI-ACCESS OSTEOPLASTIC THORACOPLASTY IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

D. V. KRASNOV, D. A. SKVORTSOV, V. A. KRASNOV, N. G. GRISHCHENKO, M. V. CHERNOVA

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

У 130 пациентов с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких выполнена остеопластическая торакопластика из мини-доступа. Применение данного метода позволило достичь достаточно удовлетворительных и не менее высоких результатов, чем при традиционной методике, таких как прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада на фоне снижения риска развития послеоперационных осложнений на 10,7%, и значительно уменьшить интраоперационную кровопотерю.

Ключевые слова: остеопластическая торакопластика, коллапсохирургия, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, мини-доступ.

Mini-access osteoplastic thoracoplasty was performed in 130 patients with disseminated fibrocavernous pulmonary tuberculosis. The use of this technique could achieve sufficiently satisfactory and no higher results than that of conventional methods, namely to stop bacterial excretion and to close decay cavities with a 10.7% reduction in the risk of postoperative complications, and considerably decrease intraoperative blood loss.

Key words: osteoplastic thoracoplasty, collapse surgery, fibrocavernous pulmonary tuberculosis, mini-access.

В настоящее время эффективность химиотерапии существенно ниже у больных распространенным деструктивным туберкулезом, особенно среди бактериовыделителей. У большинства из них процесс переходит в фиброзно-кавернозную форму, у больных продолжается бактериовыделение, формируется лекарственная устойчивость у возбудителя туберкулеза. Именно эти пациенты являются «бациллярным ядром» туберкулезной инфекции в обществе. Хирургическое лечение больных данной категории становится ведущим методом лечения и позволяет при своевременном использовании ликвидировать каверны и прекратить бактериовыделение более чем у 90% впервые выявленных больных [2].

Однако у многих пациентов возможности использования резекционной хирургии ограничены в связи с активным прогрессированием процесса, низкими функциональными возможностями, выраженным коморбидным статусом, специфическим поражением трахеобронхиального дерева. Сложившаяся ситуация диктует необходимость применения тактики, широко применяемой в доантибактериальную эру в отношении таких больных, заключающейся в проведении коллапсохирургических вмешательств.

Коллапсохирургические операции по поводу туберкулеза легких, несмотря на достаточно высокую эффективность, сопровождаются значитель-

ным числом осложнений, выраженным болевым синдромом, значительным косметическим эффектом [1, 3], поэтому во фтизиохирургических клиниках используются редко – до 10% всех вмешательств. Таким образом, поиск возможностей снижения травматичности коллапсохирургических операций является актуальной задачей фтизиатрии и торакальной хирургии. В связи с этим был разработан новый вариант остеопластической торакопластики (ОТ), выполняемый из миниинвазивного доступа.

Цель исследования – разработать и апробировать новый малотравматичный вариант коллапсохирургической операции ОТ, выполняемой из миниинвазивного доступа.

Описание метода. В зависимости от расположения каверн в легком ОТ выполняют в четырех- (когда каверны определяются только в верхней доле), пяти- (каверны в верхней доле и частично в шестом сегменте) и шестиреберном (кавернозное поражение всей верхней доли и полностью шестого сегмента) вариантах. Приводим описание пятиреберного варианта. Операцию производят под общей анестезией с искусственной вентиляцией легких в условиях миоплегии в положении больного лежа на животе с подложенным под грудь валиком. Рука на стороне оперативного вмешательства расположена вдоль туловища.

Используют паравертебральный мини-доступ длиной 4-5 см. Для удобства выполнения дальнейших манипуляций кожный разрез располагается в проекции остистых отростков III-IV ребер. При помощи электрокоагулятора рассекают трапецевидную мышцу и глубокую мускулатуру спины в зоне прикрепления верхних (I-V) грудных ребер к позвонкам. Следует помнить, что необходимо оставлять неповрежденными верхние 3 см трапецевидной мышцы. Благодаря этому в дальнейшем происходит более полное восстановление функции верхней конечности. Далее обнажают задние отрезки планируемого для резекции количества верхних ребер на протяжении не более 3 см. Связано это с необходимостью максимального сохранения мышц I и II межреберья. Поднадкостнично резецируется задний участок III ребра на протяжении 3 см, и через его ложе начинается выполнение экстраплеврального пневмолиза по направлению к I ребру. Начинать отслойку удобнее с помощью зонда Кохера, используя в последующем только «тупые» методы, тупфер или палец. С целью гемостаза сформированная экстраплевральная полость временно плотно тампонируется марлевыми салфетками. После отслойки легкого до позвоночника и от II ребра последнее резецируется поднадкостнично на протяжении 1,5-2,0 см. Далее, после мобилизации реберным распатором Semb, резецируются нижележащие IV и V ребра на протяжении 8-10 см до заднеподмышечной линии. Первое ребро мобилизуется следующим образом. При помощи электрокоагулятора и реберного распатора выделяется верхний край ребра от позвоночника до точки, расположенной на 1 см медиальнее бугорка Лисфранка. Около позвоночника пересекается первое межреберье до ребра при помощи электрокоагулятора. За ребро проводится распатор для I ребра, оно отводится от подключичных сосудов и пересекается у позвоночника при помощи резектора для I ребра. При мобилизации и обработке I ребра необходимо помнить, что к передней поверхности шейки I ребра прилежит нижняя часть звездчатого узла симпатического нерва. При его повреждении возможно развитие симптома Бернара – Горнера. После этого доступ в грудную полость становится более широким, что облегчает выполнение пневмолиза, который осуществляется в следующих пределах: спереди – до II ребра, сзади – до VII межреберья, медиально – от средостения до уровня IV или V грудного позвонка, слева ориентиром служит дуга аорты. Латерально пневмолиз выполняется минимально, стараясь не разрушать сращение между II-III ребрами и париетальной плеврой, что в дальнейшем позволяет достичь дополнительной фиксации вершины коллабированного легкого к «реберному блоку». Сформированная экстраплевральная полость туго заполняется марлевыми тампонами. Верхушка легкого фиксируется у позвоночника к

VI, VII или VIII ребру. С этой целью на париетальную плевру над опущенной верхушкой накладывается зажим Бильрот, над ним плевра прошивается нитью Ethibond, перевязывается под зажимом и, подтянутая к позвоночнику, закрепляется путем подшивания через шестое и седьмое межреберья к VII ребру. Далее производится фиксация ребер при помощи нерассасывающегося сверхпрочного высокомолекулярного полиэтилена. Для этого в концах резецированных ребер на расстоянии 1 см от края перфорируется отверстие с помощью хирургического шила. Через эти отверстия с помощью иглы проводятся нити. С целью усиления коллабирующего эффекта операции в последние годы так называемый «реберный блок» ОТ формируется следующим образом. На расстоянии 4-5 см от позвоночника в VII межреберье через прокол в коже в экстраплевральную полость вводится зажим достаточной длины, которым захватывается один конец каждой нити. Затем через этот же прокол вводится зажим в VI межреберье и выводится второй конец каждой нити. Ассистент последовательно подтягивает концы I, II и III ребер под внутреннюю поверхность VI ребра, а хирург завязывает узлы. Таким образом, «реберный блок» плотно фиксируется к VII ребру, обеспечивая достаточный коллапс верхней доли и частично шестого сегмента легкого. В прежние годы при пятиреберной ОТ все резецированные ребра фиксировали к VI ребру. Применение предложенной модификации позволяет усилить коллапс пораженных деструктивным процессом отделов легких. Через ранее выполненный прокол в коже в экстраплевральную полость вводится силиконовый дренаж. После заключительного гемостаза рана послойно зашивается. Дренаж подключается к активной аспирации через банку Боброва с разрежением 14-18 см вод. ст. При благоприятном течении раннего послеоперационного периода возможна активная аспирация при помощи аспирационной системы «гармошка – контейнер», что позволяет в более ранние сроки активизировать больного. Дренаж удаляется после прекращения экссудации, в среднем на 3-4-е сутки.

Результаты исследования

Проведено рандомизированное исследование 288 больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Всем пациентам выполнена ОТ. Основную группу составили больные ($n = 130$), которым ОТ была осуществлена из минидоступа (I группа), группу сравнения ($n = 158$) – пациенты, которым ОТ проведена по классической методике (II группа).

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 21,

определяли следующие статистические показатели: среднюю арифметическую, стандартное отклонение, стандартную ошибку средней. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью χ^2 Пирсона, а в случае, когда в таблице 2×2 хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 5, использовали точный тест Фишера для получения значения достигнутого уровня значимости p . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рентгенологические признаки прогрессирования специфического процесса в виде нарастающей в динамике перикавитарной инфильтрации с обширным обсеменением выявлены у подавляющего большинства пациентов основной и группы сравнения – у 129 ($99,2 \pm 0,8\%$) и у 151 ($95,6 \pm 1,6\%$) ($p = 0,06$, χ^2). Поликавернозное поражение легочной ткани (две каверны и более) отмечено у 71 ($55,0 \pm 4,4\%$) больного основной группы и у 95 ($60,1 \pm 3,9\%$) пациентов группы сравнения ($p = 0,35$, χ^2). Двухстороннее субтотальное обсеменение легких наблюдали в 111 ($85,4 \pm 3,1\%$) и в 140 ($88,6 \pm 2,5\%$) случаях ($p = 0,42$, χ^2), свежие инфильтративные фокусы в противоположном легком – у 27 ($20,8 \pm 3,6\%$) и 32 ($20,3 \pm 0,2\%$) пациентов ($p = 0,91$, χ^2). Двухсторонняя локализация каверн обнаружена у 28 ($21,5 \pm 3,1\%$) пациентов основной группы и у 44 ($27,8 \pm 3,6\%$) группы сравнения ($p = 0,22$, χ^2). Специфическое поражение трахеобронхиального дерева констатировано в 81 ($62,3 \pm 4,3\%$) и 89 ($56,3 \pm 3,9\%$) наблюдениях ($p = 0,09$, χ^2).

Бактериовыделение перед операцией сохранялось у 126 ($96,9 \pm 1,5\%$) и 141 ($89,2 \pm 2,4\%$) больных I и II групп ($p = 0,01$, χ^2), массивным оно было у 108 ($85,7 \pm 3,1\%$) и 106 ($75,2 \pm 3,6\%$) пациентов ($p = 0,03$, χ^2). Среди всех наблюдаемых лиц множественная лекарственная устойчивость возбудителя наблюдалась в 95 ($73,1 \pm 3,9\%$) и 119 ($75,3 \pm 3,4\%$) случаях соответственно ($p = 0,67$, χ^2).

Таким образом, в данном исследовании участвовали наиболее сложные для лечения больные распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, с нестабильным течением, частыми обострениями, что приводило к неуклонному прогрессированию процесса. У большинства пациентов сохранялись явления интоксикации, массивное бактериовыделение (множественно лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя), специфическое поражение трахеобронхиального дерева. Проводимая ранее консервативная противотуберкулезная терапия у данных пациентов оказалась несостоятельной, назрела необходимость в хирургическом лечении. Но в связи с угрозой развития тяжелых плевральных осложнений и прогрессирования специфического процесса стандартная резекция легких всем больным была противопоказана, поэтому в лечебной тактике было отдано предпочтение коллапсохирургической концепции

и всем пациентам выполнена ОТ (131 операция в основной группе и 173 – в группе сравнения). Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Интраоперационная кровопотеря менее 400 мл в основной группе отмечалась у подавляющего количества пациентов – 119 ($91,5 \pm 2,4\%$), тогда как в группе сравнения – только у 96 ($60,8 \pm 3,9\%$) ($p = 0,00001$, χ^2). Послеоперационный период у большинства больных протекал гладко, осложнения в основной группе возникли у 15 ($11,5 \pm 2,8\%$) человек (у одного больного возникло кровотечение в раннем послеоперационном периоде, у 7 – прогрессирование дыхательной недостаточности, у 4 – прогрессирование специфического процесса, у 3 – глубокое нагноение послеоперационной раны). В группе сравнения осложнения возникали чаще – у 35 ($22,2 \pm 3,3\%$) больных ($p = 0,018$, χ^2) (у 8 больных возникло кровотечение в раннем послеоперационном периоде, у 9 – прогрессирование дыхательной недостаточности, у 8 – прогрессирование специфического процесса, у 10 – глубокое нагноение послеоперационной раны).

Непосредственные результаты лечения наблюдаемых пациентов оценивали после полного клинико-рентгенологического и бактериологического обследования через 14-21 день после операции. Применение ОТ позволило добиться прекращения бактериовыделения у 87 ($69,0 \pm 4,1\%$) больных основной группы и 103 ($73,0 \pm 3,7\%$) группы сравнения ($p = 0,76$, χ^2). Закрытие полостей распада было достигнуто у 96 ($73,8 \pm 3,9\%$) и 115 ($72,8 \pm 3,6\%$) больных соответственно ($p = 0,84$, χ^2).

После операции больных переводили для продолжения лечения в терапевтические отделения, где они получали комплексную противотуберкулезную терапию, что позволило через 1 год после операции достичь значительного улучшения в основной группе у 107 ($82,3 \pm 3,4\%$) и у 125 ($79,1 \pm 3,3\%$) больных в группе сравнения ($p = 0,49$, χ^2). У всех этих пациентов применение ОТ по традиционной методике и из мини-доступа позволило добиться прекращения бактериовыделения и закрытия фиброзных полостей распада.

Заключение

Применение нового метода ОТ из мини-доступа позволило достичь достаточно удовлетворительных и не менее высоких результатов, чем при традиционной методике, таких как прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада на фоне снижения риска развития послеоперационных осложнений на 10,7% и значительного уменьшения интраоперационной кровопотери. Предлагаемый метод является более щадящим хирургическим вмешательством (сокращение времени операции, снижение интраоперационной кровопотери) с низким уровнем осложнений в раннем послеоперационном периоде, с полным отсутстви-

ем косметических дефектов, что в итоге способствует приверженности больных к коллапсохирургическим операциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиллер Д. Б. Эффективность экстраплевральной торакопластики при туберкулезе легких // Пробл. туб. – 2002. – № 11. – С. 32-33.
2. Гиллер Д. Б., Устинов А. В., Токаев К. В. и др. Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Матер. науч.-практ. конф. «Акту-

альные проблемы хирургического лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний легких» Сб. статей. – М., 2010. – С. 53-56.

3. Левин А. В., Кагаловский Г. М. Щадящая коллапсохирургия. – Барнаул: Изд-во Алтайского гос. тех. ун., 2000. – 175 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Краснов Денис Владимирович

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

доктор медицинских наук, врач торакальный хирург.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-76-93.

E-mail: krasnov77@bk.ru

Поступила 10.02.2014



ПЕРХЛОЗОН®



**Первый инновационный
противотуберкулезный препарат
для лечения МЛУ ТБ
за последние 40 лет**

Обеспечивает двойную противотуберкулезную защиту:

- оказывает строго избирательное действие на МБТ
- активизирует фагоцитарную активность макрофагов

Ускоряет время закрытия очагов деструкции в легких

Не проявляет гепатотоксического действия

**Подтверждает высокую приверженность к терапии у
пациентов**

Per.№:ЛП-001899

www.pharmasyntez.ru

На правах рекламы

+7(395-2) 550-355

+7(495) 750-54-37

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ФАЗЕ РАСПАДА

¹С. В. СКЛЮЕВ, ¹А. В. ЛЕВИН, ²Е. А. ЦЕЙМАХ, ¹Д. В. КРАСНОВ, ¹Е. П. МЫШКОВА

ASSESSMENT OF THE SAFETY OF ENDOBRONCHIAL VALVE USE IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE PHASE OF DECAY

S. V. SKLYUEV, ¹A. V. LEVIN, ²E. A. TSEIMAKH, ¹D. V. KRASNOV, ¹E. P. MYSHKOVA

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России
²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Проанализированы результаты лечения 49 больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких, у которых в лечении использовали эндобронхиальный клапан. Применение эндобронхиального клапана в 14,3% случаев вызывало осложнения в течении основного заболевания, и тактика лечения была изменена. После установки эндобронхиального клапана у 40,8% больных возникли клинические проявления присутствия эндобронхиального клапана в бронхе, все симптомы были купированы медикаментозно в течение 3 нед. Установка эндобронхиального клапана вызывала разрастания грануляционной ткани в зоне блокации с последующим формированием рубцовых стенозов блокированных бронхов различной выраженности. При этом удалось получить клинический эффект лечения туберкулеза у 85,7% больных инфильтративным туберкулезом в стадии распада, при наличии в анамнезе неудачи лечения в течение 5 мес. и более.

Ключевые слова: эндобронхиальный клапан, туберкулез, осложнения.

The results of treatment using an endobronchial valve were analyzed in 49 patients with destructive infiltrative pulmonary tuberculosis. Endobronchial valve application caused complications in 14.3% of cases in the course of the underlying disease and the treatment policy was changed. Following endobronchial valve insertion, 40.8% of the patients were found to have clinical manifestations of the endobronchial valve being in the bronchus; all the symptoms were abolished with medications for 3 weeks. Endobronchial valve insertion induced granulation tissue growth in the area of bronchoblockation, followed by the development of varying cicatricial stenoses of the blocked bronchi. At the same time, the tuberculosis treatment could provide a clinical effect in 85.7% of the patients with infiltrative tuberculosis in the decay phase, with a history of treatment failures for 5 months or more.

Key words: endobronchial valve, tuberculosis, complications.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе стали появляться сведения о применении эндобронхиального клапана в лечении различных заболеваний легких. За рубежом этот немедикаментозный и малоинвазивный метод используют для редукции объема легкого при лечении легочной эмфиземы [4, 7, 8], для лечения больных с бронхоплевральными фистулами при пневмотораксе и у послеоперационных больных [3, 5, 6, 9, 10]. В России эндобронхиальный клапан применяют для лечения больных со спонтанным пневмотораксом различной этиологии [11] и для лечения больных деструктивным туберкулезом легких [1, 2]. Несмотря на широту применения, в литературе очень мало сведений о безопасности этого метода для пациента, о возможных осложнениях и влиянии клапанной бронхоблокации на бронхиальное дерево.

Цель исследования – оценить безопасность применения клапанной бронхоблокации у больных инфильтративным деструктивным туберкулезом легких.

Материалы и методы

Проанализированы данные 49 пациентов, лечившихся с использованием метода клапанной бронхоблокации в отделениях ННИИТ.

Начало исследования – январь 2008 г., окончание – декабрь 2010 г.

Критерии включения в исследование:

1. Больные с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада и обсеменения в течение 5 мес. и более, не закрывающиеся полости распада в легких на фоне консервативной терапии, на основании чего больные были отнесены к категории «с неэффективным курсом химиотерапии».

2. Информированность пациента (пациент прочитал, понял и подписал форму информированного согласия).

Бактериовыделителями были 40 (81,6%) больных, из них лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) обнаружена у 35 (42,7%) пациентов.

Больные получали комплексное лечение согласно стандартам ведения больных, изложенным в приказе № 109 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г.

Для обследования пациентов использовали клинические, лабораторные и функциональные методы исследования.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным методикам с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 и SPSS 18.0. Определяли среднюю арифметическую. При выполнении условия нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий (p) определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке непосредственной эффективности клапанной бронхоблокации отмечено, что положительный эффект в виде рассасывания и уплотнения очагово-инфильтративных изменений, закрытия или значительного уменьшения в диаметре полостей распада был достигнут у 42 (85,7%) больных.

Длительность окклюзии эндобронхиальным клапаном составила $201,60 \pm 14,77$ дня, максимальная – 450 дней. У 29 (59,2%) больных после установки эндобронхиального клапана не было никаких изменений самочувствия. У 12 (24,5%) больных отмечено возникновение редкого кашля, который купировался самостоятельно, без дополнительной медикаментозной терапии. У 4 (8,2%) больных наблюдали появление сухого кашля, одышки при физической нагрузке, периодический подъем температуры тела до субфебрильных значений. Этим пациентам потребовалось назначение дополнительной симптоматической медикаментозной терапии. У 4 (8,2%) пациентов наступило обострение хронической обструктивной болезни легких, что потребовало присоединения бронхолитической терапии. Все указанные симптомы были купированы в течение 3 нед. с момента установки эндобронхиального клапана.

У 7 (14,3%) больных в процессе клапанной бронхоблокации возникли осложнения, и им эндобронхиальный клапан был удален. Из них у одного (2,0%) больного на 97-й день зафиксировано прогрессирование туберкулезного процесса в зоне блокации, которое сопровождалось появлением слабости, повышением температуры тела до субфебрильных цифр. Осложнение, по нашему мнению, обусловлено неверным определением локализации деструктивных изменений и проведением блокации соседнего сегментарного бронха, в связи с чем лечебный эффект не распространялся на зону деструкции, что привело к обострению. Еще у

одного (2,0%) больного на фоне эффективной клапанной бронхоблокации (закрытие полости распада и формирование мелкой туберкулемы) произошло закрытие тела клапана обильным разрастанием грануляционной ткани. Срок клапанной бронхоблокации составил 288 дней. У этого пациента не удалось удалить эндобронхиальный клапан эндоскопически, и ему была проведена резекция S_{1-2} левого легкого. Причиной данного осложнения стала глубокая установка эндобронхиального клапана в бронх.

Еще у 5 (10,2%) больных на фоне клапанной бронхоблокации произошло увеличение в диаметре полости распада с одновременным истончением стенок. Данное осложнение, развитие которого наблюдали с 61-го по 175-й день, выявлялось при проведении контрольных рентгенологических исследований и не сопровождалось появлением каких-либо клинических симптомов.

После удаления эндобронхиального клапана оценивали состояние слизистой блокированного бронха. Сразу после удаления у всех 49 (100%) больных имелись разрастания грануляционной ткани в месте контакта тела эндобронхиального клапана и стенки блокируемого бронха. Степень разрастания грануляционной ткани определяли по размеру остаточного просвета бронха, заполненного грануляционной тканью: значительная – когда просвет бронха перекрывался грануляционной тканью менее чем на $1/3$, умеренная – при перекрытии до $2/3$ просвета бронха, выраженная – перекрытие просвета бронха более чем на $2/3$. Незначительная степень выявлена у 13 (26,5%) больных, умеренная – у 16 (32,7%), выраженная – у 20 (40,1%).

Проведено сопоставление эффективности лечения методом клапанной бронхоблокации со степенью разрастания грануляционной ткани (табл.).

При значительной степени разрастания грануляционной ткани положительный результат достигнут у 12 (92,3%) человек, неэффективным было лечение у одного (7,7%) пациента. При умеренной степени положительный эффект был достигнут у 13 (81,3%) больных. При выраженной степени положительный эффект достигнут у 17 (85,0%) больных, а неудовлетворительный результат – у 3 (15,0%), т. е. влияния степени разрастания грануляционной ткани на непосредственный результат лечения методом клапанной бронхоблокации ($p = 0,38$, χ^2 Пирсона) не выявлено.

Также не обнаружена значимая корреляция между длительностью клапанной бронхоблокации и объемом разрастания грануляционной ткани ($p = 0,35$, корреляция Спирмена).

При оценке остаточных изменений в бронхах через 2 мес. после удаления эндобронхиального клапана отмечено, что у всех больных имелась различной выраженности рубцовая деформация стенок блокируемого бронха. Минимальная рубцовая

Оценка эффективности клапанной бронхоблокации в зависимости от степени разрастания грануляционной ткани в блокируемом бронхе

Результаты лечения		Степень разрастания грануляционной ткани					
		незначительная		умеренная		выраженная	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительный результат	закрытие полости, рассасывание и уплотнение инфильтративных изменений	10	76,9	9	56,2	15	75,0
	уменьшение полости в диаметре, частичное рассасывание инфильтративных изменений	2	15,4	4	25,0	2	10,0
Без динамики		1	7,7	0	,0	0	,0
Прогрессирование процесса		0	,0	0	,0	1	5,0
Увеличение в размерах полости распада		0	,0	3	18,8	2	10,0
Итого		13	100	16	100	20	100

Примечание: $p = 0,38$, χ^2 Пирсона.

деформация стенки бронха выявлена у 6 (12,2%) больных. Рубцовый стеноз, сужающий просвет бронха на $\frac{1}{3}$, считали стенозом 1-й степени, на $\frac{2}{3}$ – 2-й степени, более $\frac{2}{3}$ – 3-й степени. Стеноз 1-й степени сформировался у 16 (32,7%) больных, 2-й степени – у 14 (28,6%), 3-й степени – у 13 (26,5%) человек. При изучении остаточных изменений в бронхах после удаления эндобронхиального клапана установлена прямая корреляционная связь между степенью разрастания грануляционной ткани и степенью рубцового стеноза блокируемого бронха (коэффициент корреляции Спирмена $t = 0,575$, $p = 0,01$).

Выводы

1. Клапанная бронхоблокация – высокоэффективный метод лечения больных инфильтративным туберкулезом легких из категории «неэффективный курс химиотерапии», позволяющий добиться хороших результатов у 85,7% больных. При этом в 14,3% случаев возникают осложнения, требующие извлечения эндобронхиального клапана.

2. Клинические проявления, связанные с установкой эндобронхиального клапана, возникают у 40,8% больных и не ухудшают состояния больного, купируются симптоматической терапией в течение 3 нед.

3. После удаления эндобронхиального клапана у всех больных развилась рубцовая деформация стенки бронха различной степени выраженности, при этом стеноз 3-й степени имел место у 26,5% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов Д. В., Грищенко Н. Г., Бесчетный Т. Г. и др. Применение клапанной блокады бронха у больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких после остеопластической торакопластики // Туб. – 2010. – № 9. – С. 8-13.

2. Ловачева О. В., Шумская И. Ю., Туровцева Ю. В. и др. Новые возможности нехирургического лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Туб. – 2013. – № 4. – С. 12-18.

3. Anile M. Treatment of persistent air leakage with end bronchial one-way valves // J. Thor. Cardiovasc. Surgery. – 2006. – Vol. 132, № 3. – P. 711-712.

4. de Oliveira H. et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up // Chest. – 2006. – Vol. 130, № 1. – P. 190-199.

5. Fann J. I., Berry G. J., Burdon T. A. The use of endobronchial valve device to eliminate air leak // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100. – P. 1402-1406.

6. Ferguson J. S., Sprenger K., T. van Natta. Closure of a bronchopleural fistula using bronchoscopic placement of an end bronchial valve designed for the treatment of emphysema // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 2. – P. 479-481.

7. Garzon J. C. et al. Video-assisted thoracic surgery lung resection after endobronchial valve placement // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 131. – P. 501-502.

8. Polkey M. I. Hopkinson, Bronchoscopic lung volume reduction // Eur. Respir. Rev. – 2006. – Vol. 15. – P. 99-103.

9. Toma T. P., Todrys K. W., Amon J. J. Reduction of persistent air leak with endoscopic valve implants // Thorax. – 2007. – Vol. 62, № 9. – P. 829-832.

10. Travaline J. M. Treatment of Persistent Pulmonary Air Leaks Using Endobronchial Valves // Chest. – 2009. – Pre-published online, April 6.

11. Tseimakh Ye., Levin A., Zimonin P. et al. Endobronchial valve in a complex treatment of a spontaneous pneumothorax // ERS Annual Congress. Barselona. – 2010. – P. 2768.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Склюев Сергей Валерьевич

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 286-41-84.

E-mail: skluev_serge@ngs.ru

Поступила 10.02.2014

ТУБЕРКУЛЕЗ, СОЧЕТАННЫЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2010-2012 гг.

С. Л. НАРЫШКИНА, О. В. РЕВЯКИНА, Т. В. АЛЕКСЕЕВА

TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH HIV INFECTION IN THE SIBERIAN FEDERAL DISTRICT IN 2010-2012

S. L. NARYSHKINA, O. V. REVYAKINA, T. V. ALEKSEEVA

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Проведен анализ эпидемической ситуации по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в субъектах Сибирского федерального округа за период 2010-2012 гг. Отмечен дальнейший рост выявления коинфекции в округе в целом (в 1,4 раза), в то же время темпы его снизились по сравнению с предыдущими годами. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в СФО в исследуемые года, в структуре впервые выявленных больных увеличилась доля пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Отсутствие стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции делает неблагоприятным прогноз дальнейшего распространения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Снизить напряженность эпидемической ситуации поможет своевременность выявления больных ВИЧ-инфекцией и назначение антиретровирусной терапии и полноценный охват в показанных случаях химиопрофилактикой туберкулеза пациентов с уже выявленной ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция ТБ/ВИЧ.

The authors analyze the epidemic situation associated with tuberculosis concurrent with HIV infection in the subjects of the Siberian Federal District (SFD) in 2010-2012. There was a further overall (1.4-fold) increase in the detection of coinfection in the district; at the same time the rate of its increase decreased as compared to the previous years. In spite of the lower incidence of tuberculosis in SFD in the years under study, the proportion of patients of HIV-associated tuberculosis increased in the structure of new cases. No stabilization of the epidemics of HIV infection makes unfavorable the prognosis of further spread of tuberculosis concurrent with HIV infection. The timely detection of patients with HIV infection, as well as antiretroviral therapy and adequate tuberculosis chemoprophylactic coverage of patients with already detected HIV infection will be able to reduce the tense epidemic situation.

Key words: tuberculosis, HIV infection, co-infection, tuberculosis/HIV.

Туберкулез остается одной из основных проблем здравоохранения в мире. В 2012 г., по оценочным данным, 8,6 млн человек в мире заболели туберкулезом, а 1,3 млн – умерли от этой болезни (в том числе умерли 320 тыс. больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом) [10]. Эпидемия инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, осложняет эпидемическую ситуацию по туберкулезу [7, 8]. Туберкулез является лидирующей причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией [7-9] и, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, – причиной предотвратимой [7, 10].

В Российской Федерации сохраняется угроза генерализации эпидемии ВИЧ-инфекции. Общее число зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией российских граждан выросло в 2012 г. на 10,8% [3]. Пораженность населения Российской Федерации в возрасте 15-49 лет достигла показателя 0,81% в 2012 г. Дальнейшее развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в стране снижает шансы на стабилизацию ситуации по туберкулезу. Каждый десятый (10,7%) впервые выявленный и вставший на учет больной туберкулезом в России в 2012 г. был больным ВИЧ-инфекцией [8].

Цель – анализ эпидемической ситуации по сочетанной инфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) в субъектах Сибирского федерального округа (СФО).

Материалы и методы

Анализ проведен на основе данных официальной статистической отчетности в 12 субъектах СФО за 2010-2012 гг.: ф. 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом»; ф. 33 «Сведения о больных туберкулезом», ф. 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией».

Результаты и обсуждение

СФО включает 12 субъектов Федерации с различными климатогеографическими и экономическими особенностями. К 2012 г. в 5 из них зарегистрировано 87,0% всех случаев ВИЧ-инфекции [3]: Иркутская область, Кемеровская область, Новосибирская область, Красноярский край, Алтайский край (в порядке убывания). В этих же регионах зарегистрировано 71,8% всех впервые заболевших туберкулезом (ф. 8) и 76,2% всех смертей от туберкулеза (ф. 33 с учетом ведомств).

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции неоднородна в субъектах Федерации СФО. Рост пораженности ВИЧ-инфекцией начался на этих территориях в разные годы и отличается значительной дисперсией. С 2001 г. лидирующее положение занимает Иркутская область, достигшая к 2012 г. показателя 1 457,0 на 100 тыс. населения (рис. 1) [3]. Пораженность ВИЧ-инфекцией более 1% населения также зарегистрирована в Кемеровской области. Наименьшая пораженность ВИЧ-инфекцией на конец 2012 г. отмечена в республиках Тыва, Хакасия и Алтай (17,7; 89,5; 114,1 на 100 тыс. населения соответственно).

Несмотря на то что в 2010-2012 гг. заболеваемость туберкулезом в СФО снижалась (121,5; 119,4; 109,3 на 100 тыс. населения соответственно) и отдельно по территориям тенденция та же (ф. 8), количество случаев выявления сочетанной инфекции (ВИЧ-ассоциированный туберкулез) увеличилось в 1,4 раза (рис. 2), в 2012 г. число больных с впервые выявленным сочетанием этих заболеваний достигло 3 149 (с учетом ФСИН). Среди них доля находящихся в учреждениях ФСИН составляла по разным территориям от 5,9% (Республика Хакасия) до 35,2% (Новосибирская область); в среднем по СФО – 15,1%.

Эпидемическую ситуацию на территориях СФО осложняет рост числа случаев туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, что объясняется, в

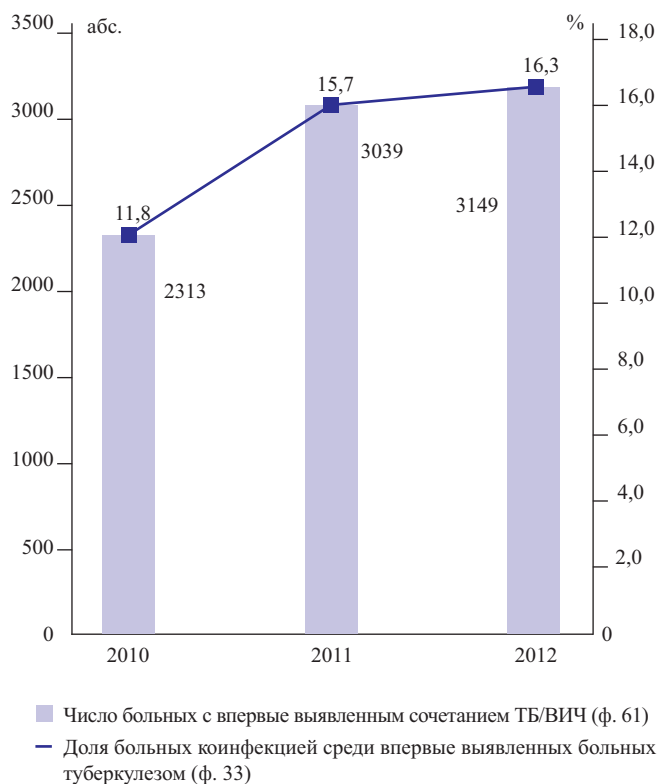


Рис. 2. Число больных с впервые выявленной коинфекцией (туберкулез и ВИЧ-инфекция) и их доля среди впервые выявленных больных туберкулезом на конец отчетного года в СФО

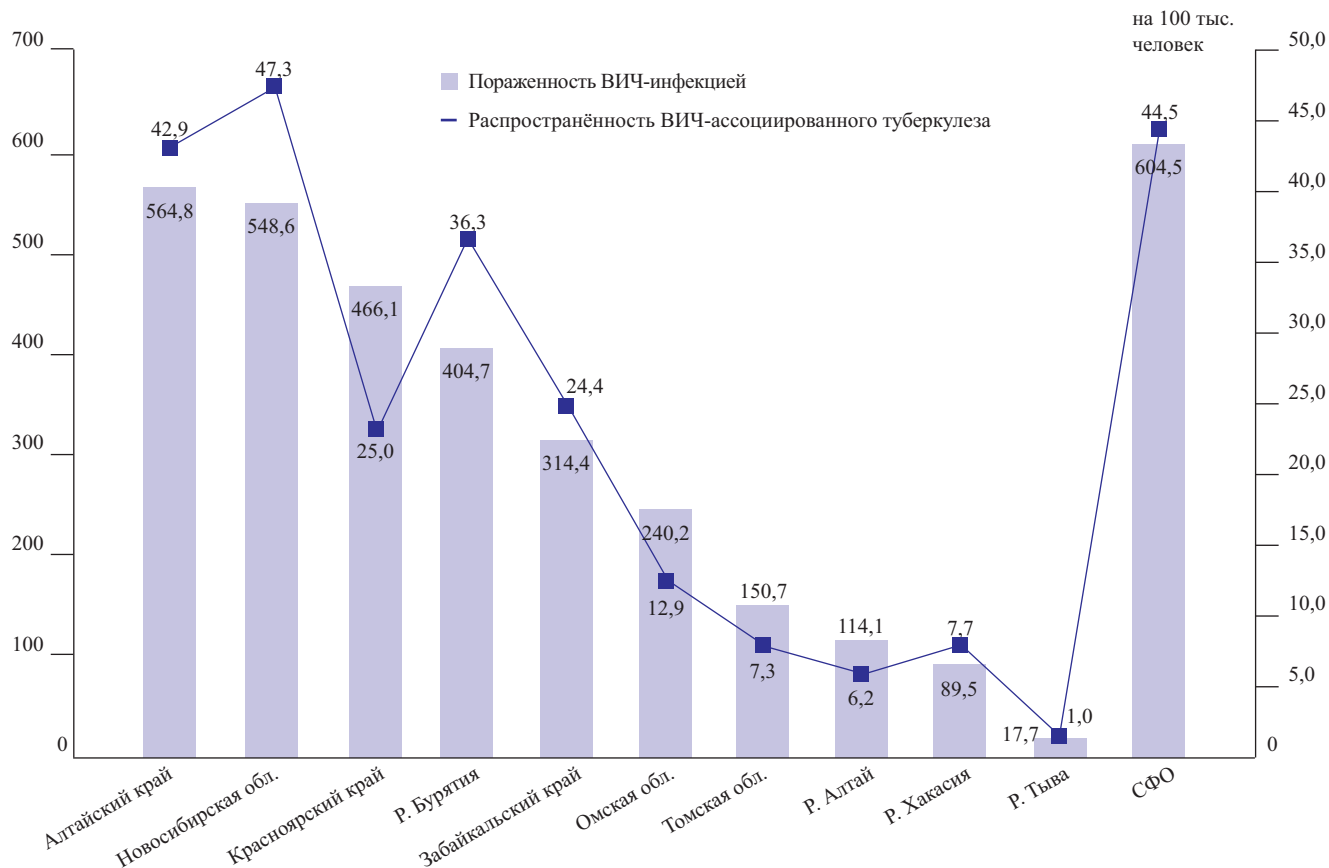


Рис. 1. Пораженность ВИЧ-инфекцией (даные Федерального центра СПИД [1-3]) и распространенность ВИЧ-ассоциированного туберкулеза на территориях СФО (ф. 61, 2012 г.)

том числе, отсутствием стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции (рис. 1). В 2012 г. показатель по выявленным в отчетном году новым случаям сочетанной инфекции в СФО составил 16,3 на 100 тыс. населения (ф. 61), что в 1,9 раза выше, чем по России (российский показатель – 8,6 на 100 тыс. населения). Темпы роста регистрации сочетанной инфекции самые высокие в Омской области. Так, число вновь регистрируемых пациентов (туберкулез и ВИЧ-инфекция) увеличилось с 2010 по 2012 г. в 2 раза. В Алтайском, Красноярском краях Кемеровской области и Республике Алтай рост составил 1,4-1,5 раза. На остальных территориях – ниже.

Необходимо отметить, что темпы роста впервые выявленной сочетанной инфекции уменьшились по сравнению с предыдущими 3 годами [6]. Этому во многом способствовали улучшение взаимодействия двух служб – фтизиатрической и инфекционной, а также лучшая организация профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [8], доступность антиретровирусной терапии, своевременность назначения которой является эффективной мерой профилактики ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [4].

По показателю общего числа случаев активного туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения (ф. 61) ситуация неоднозначна. Есть субъекты, где показатели значительно выше среднеокружных: в Иркутской (108,8), Кемеровской (69,2), Новосибирской (47,3) областях и Алтайском крае (42,9). Высокий показатель сохраняется в Республике Бурятия (36,3), но в последние 3 года имеет тенденцию к стабилизации. Аналогичный показатель по округу в целом составил 44,5 на 100 тыс. населения (в 2010 г. – 31,1; в 2011 г. – 37,7), при этом только за последние 3 года он увеличился на 43,1%.

В 2012 г. в округе зарегистрировано 8 584 больных с сочетанной инфекцией (ф. 61). На территориях с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции прирост данного контингента больных катастрофичен. Так, например, в Иркутской области за 3 года абсолютное число больных с сочетанной инфекцией увеличилось на 874 человека и составило в 2012 г. 2 638. В Кемеровской области число больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом возросло на 591 человека, в Новосибирской области – на 513 (всего 1 923 и 1 274 соответственно).

Среди контингентов больных, состоящих на учете у фтизиатров в Иркутской области (ф. 33), каждый пятый (20,3%) пациент имел сочетанную инфекцию, в Кемеровской области – каждый шестой-седьмой (рис. 3). При этом есть основание предполагать неполное выявление этого контингента больных. Так, например, в 2012 г. в Иркутской области был самый низкий уровень охвата больных ВИЧ-инфекцией обследованием на туберкулез – 53,9% (окружной показатель – 73,1%).

В четырех субъектах Федерации доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом превышает 10% (по данным ф. 33): Иркутская (23,5%), Кемеровская (16,8%) области, Алтайский (16,1%) и Красноярский (11,7%) края (рис. 4).

Почти во всех регионах СФО большую долю среди умерших больных ВИЧ-инфекцией от всех причин составляли больные туберкулезом: от 26,3% в Томской области до 90,4% в Республике Бурятия (ф. 61); в среднем в СФО – 47,96%. Более половины умерших больных имели поздние стадии ВИЧ-инфекции (шифр по МКБ-10 B20.0). Несмотря на снижение показателя смертности от туберкулеза в СФО, увеличилась доля умерших от других причин (рис. 5). В их число входили паци-

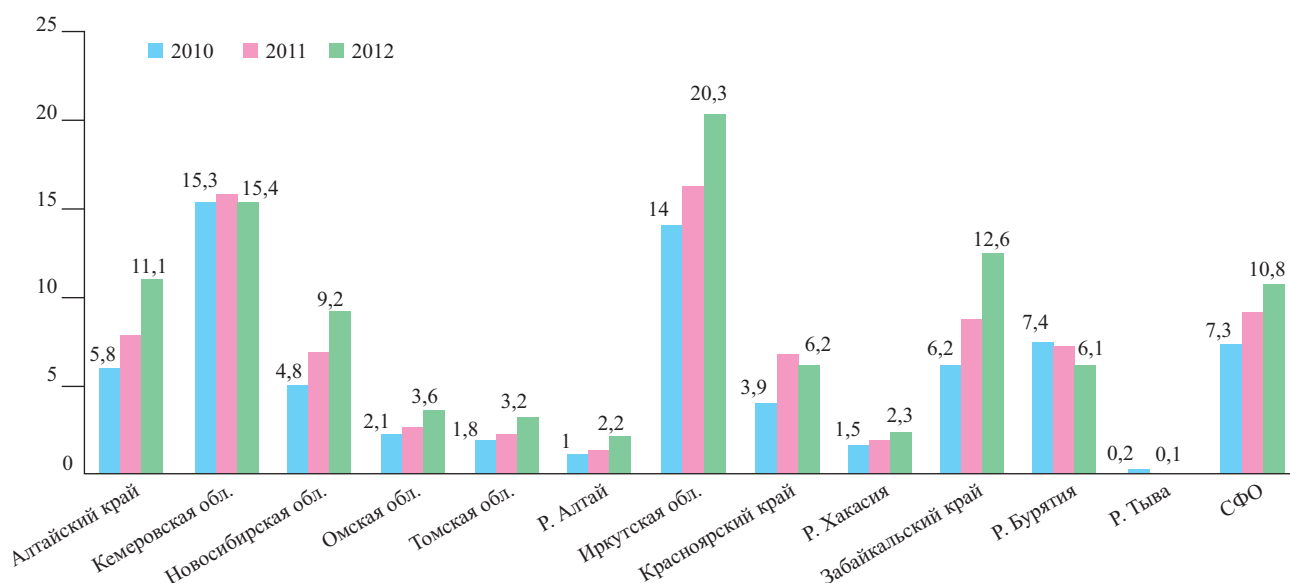


Рис. 3. Доля больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией среди контингентов больных, состоящих на диспансерном учете на конец отчетного года (ф. 33, %)

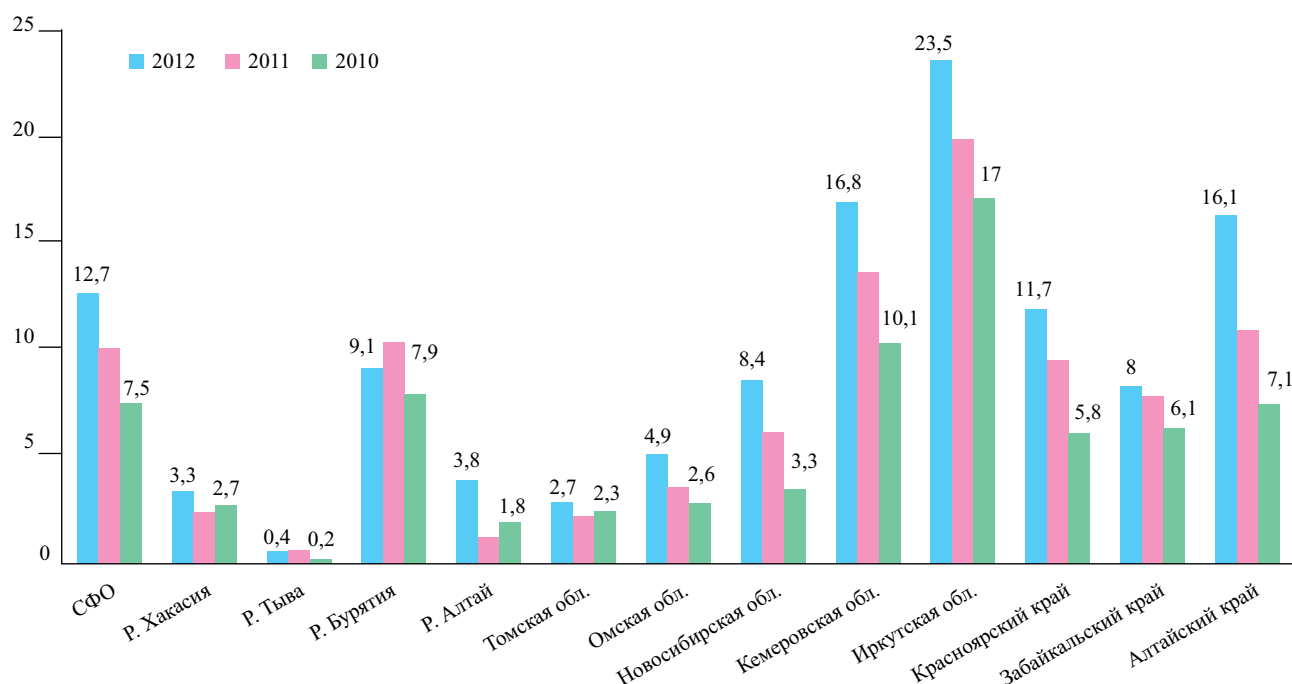


Рис. 4. Доля больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди впервые выявленных больных туберкулезом в субъектах Федерации СФО по годам (ф. 33, %)

енты, умершие от ВИЧ-инфекции с прогрессированием туберкулеза, т. е. это больные, умирающие во фтизиатрическом стационаре.

Достаточно серьезным и объемным разделом работы инфекциониста и фтизиатра является проведение химиопрофилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. В 2010 г. она была проведена 3 182 пациентам, а в 2012 г. – уже 4 799 (увеличение числа в 1,5 раза), что составляет 1,8% от числа лиц с зарегистрированной ВИЧ-инфекцией и 13,5% от числа впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение

В СФО сохраняется напряженная эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Наиболее неблагоприятными по распространению ВИЧ-инфекции являются Иркутская, Кемеровская, Новосибирская области, Красноярский и Алтайский края. Этот факт неблагоприятно влияет на ситуацию по туберкулезу. Несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом в СФО, количество случаев выявления сочетанной инфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) увеличивается. Доля ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом повысилась до 11,7-23,5% в субъектах с высоким кумулятивным числом случаев ВИЧ-инфекции.

На сегодняшний момент нет четких критериев оптимальной длительности противотуберкулезной терапии у больных на стадиях иммунодефицита при ВИЧ-инфекции и, соответственно, временных рамок наблюдения в активных группах диспансерного учета. Эти моменты усугубляются высокой долей регистрации у больных коинфек-

цией МЛУ МБТ. Вышесказанное приводит к наращиванию контингентов больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Снизить напряженность эпидемической ситуации помогут своевременность выявления больных ВИЧ-инфекцией и назначение антиретровирусной терапии (что не входит в юрисдикцию фтизи-

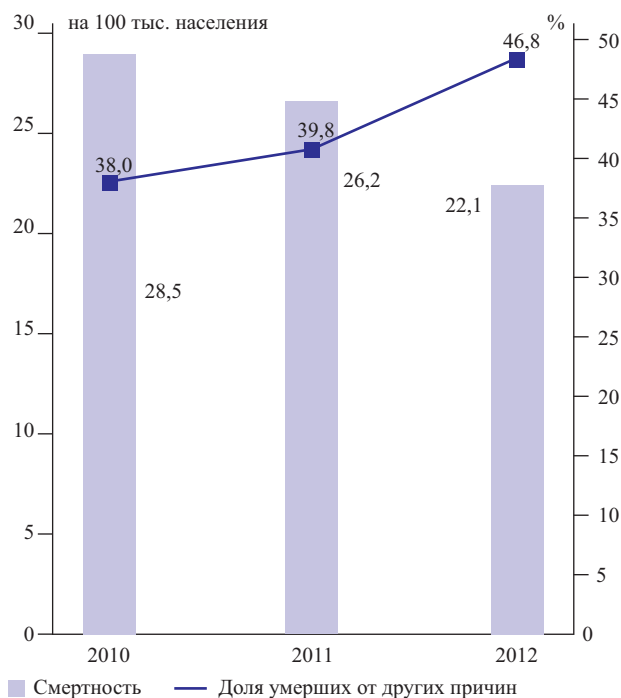


Рис. 5. Динамика смертности от туберкулеза в СФО (ф. 33, на 100 тыс. нас.) и доли умерших от других причин среди всех умерших больных туберкулезом (ф. 33, %)

атров) и полноценный охват химиопрофилактикой туберкулеза в показанных случаях пациентов с уже выявленной ВИЧ-инфекцией.

Темпы роста числа нуждающихся в проведении химиопрофилактики туберкулеза обязательно нужно учитывать при формировании годовой потребности в противотуберкулезных препаратах. Необходимо отметить, что до сих пор нет единого мнения о длительности проведения химиопрофилактики у больных с иммунодефицитом и комбинации противотуберкулезных препаратов. Это обусловлено отсутствием значимых клинических исследований в Российской Федерации по этому вопросу.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 35/ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2011. – 52 с. [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://hivrussia.ru/stat/index.shtml>
2. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 36/ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2012. – 52 с. [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://hivrussia.ru/stat/index.shtml>
3. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень № 38/ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – М., 2013. – 52 с. [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://hivrussia.ru/stat/index.shtml>
4. Зимина В. Н., Васильева И. А., Кравченко А.В. и др. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2013. – № 10. – С. 3-8.
5. Краснов В. А., Чернышев В. М., Стрельченко О. В. и др. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа // Туб. – 2012. – № 10. – С. 8-14.
6. Нарышкина С. Л. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции и туберкулезу в Сибирском федеральном округе // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сибирского отделения РАМН. – Иркутск, 2011. – № 2. – С. 155-158.
7. Политика ВОЗ в отношении сотрудничества в области ТБ/ВИЧ: руководящие принципы для национальных программ и других заинтересованных сторон / ВОЗ, Женева, 2012. – 34 с.
8. Фролова О. П., Полесский В. А., Новоселова О. А. и др. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема // Туб. – 2013. – № 10. – С. 9-12.
9. Podlekareva D. N., Pantelev A. M., Grint D. et al. Short- and long-term mortality and causes of death in HIV/tuberculosis patients in Europe // Eur. Respir. J. – January 1, 2014; 43 (1) [Электронный ресурс] – режим доступа: <http://ow.ly/q7XcD>
10. WHO: Global Tuberculosis report 2013// [Электронный ресурс] – режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/index.html

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Нарышкина Светлана Леонидовна
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел./факс: 8 (383) 203-79-91; 8 (383) 203-78-25.
E-mail: NSL65@bk.ru

Поступила 10.02.2014

ЗАО «Сэйдж» представляет инновационную методику ускоренной диагностики туберкулёза и определения чувствительности возбудителя к лекарственным препаратам с помощью ПЦР анализатора GeneXpert® производства компании «Cepheid».

Компания Cepheid является одним из мировых лидеров в области разработки молекулярно-генетических методов диагностики инфекционных заболеваний. ЗАО «Сэйдж» является эксклюзивным дистрибьютором Cepheid.

Экспресс диагностика туберкулёза и устойчивости к рифампицину в образцах мокроты пациентов с помощью анализатора GeneXpert основан на полностью автоматической обработке образца (выделение ДНК), амплификации и детекции в режиме реального времени. Время до получения результата составляет менее двух часов. Такие свойства системы, как предотвращение контаминации проб, полная автоматизация процесса, позволяет получить результаты, по чувствительности приближающиеся к культуральным методам исследования. Вероятность ложноположительных результатов при этом сведена до минимума. Полностью автоматизация процесса исключает ошибки, связанные с человеческим фактором, а картриджный принцип работы сводит к минимуму риск контаминации или случайного выброса содержимого в окружающую среду, что позволяет размещать данный аппарат в стандартных бактериологических лабораториях без необходимости организации специальной ПЦР-лаборатории. Подтвержденным российской эпидемиологической статистикой) ориентировочно в 95% процентов случаев резистентность микобактерии к рифампицину сопровождается ее резистентностью к изониазиду. Поэтому проведение теста Xpert MTB/RIF позволяет в течение двух часов с очень высокой степенью вероятности сделать вывод о наличии или отсутствии МЛУ возбудителя туберкулеза. В силу перечисленных выше особенностей, применение данного метода диагностики позволяет существенно снизить расходы на проведения лечения и повысить его эффективность.

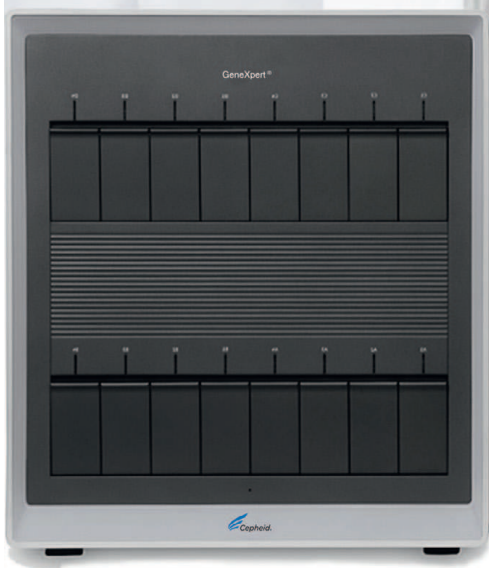
На правах рекламы



По любым вопросам, связанным с продукцией Cepheid, вы можете обратиться в одно из наших подразделений:

- ◆ Москва (головной офис): info@sagemed.ru
- ◆ Санкт-Петербург: sage-spb@sagemed.ru
- ◆ Нижний Новгород: sage-volga@sagemed.ru
- ◆ Екатеринбург: sage-ural@sagemed.ru
- ◆ Новосибирск: sage-sibir@sagemed.ru

А также на наш сайт www.sagemed.ru и по тел.: **+7 495 234 39 45/46.**



GeneXpert® XVI



GeneXpert® IV



GeneXpert® II



GeneXpert® I



ГИПЕРДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Ж. А. ЛАУШКИНА, П. Н. ФИЛИМОНОВ

HYPERDIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH LUNG MALIGNANCIES

ZH. A. LAUSHKINA, P. N. FILIMONOV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Представлены данные о трудностях дифференциальной диагностики злокачественных новообразований легких и плевры у 55 больных. Дана характеристика длительности диагностического периода у пациентов с онкопатологией легких, выявляемых во фтизиатрических стационарах на всех этапах диагностики. Показаны клинические проявления злокачественных новообразований легких. Выявлены предикторы задержки верификации диагноза.

Ключевые слова: рак легкого, диагностика, задержка диагноза, предикторы.

The paper shows problems in the differential diagnosis of malignancies of the lung and pleura in 55 patients. It characterizes the duration of a diagnostic period in patients with lung cancer identified at all diagnostic stages in tuberculosis hospitals. The clinical manifestations of lung malignancies are shown. The predictors of delay in the verification of diagnosis are found.

Key words: lung cancer, diagnosis, delayed diagnosis, predictors.

Вследствие полиморфизма клинико-рентгенологических проявлений туберкулез легких входит в дифференциально-диагностический ряд при подавляющем большинстве клинико-рентгенологических синдромов [1, 4, 10].

В противотуберкулезные учреждения направляют не только больных с установленным диагнозом туберкулеза, но и значительное число лиц с заболеваниями легких, в том числе и онкопатологией для проведения дифференциальной диагностики и верификации диагноза.

Во всем мире рак легкого остается одним из распространенных заболеваний, характеризующихся высокой заболеваемостью и смертностью [2, 8].

В России, как и в большинстве развитых стран мира, отмечается тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них. Ранняя диагностика и прогнозирование течения онкопатологии – актуальные и важные проблемы современной медицины.

Результаты лечения больных раком легкого зависят от своевременности его выявления. В России заболеваемость раком легкого в последние 20 лет возросла более чем в 2 раза. Больных с I-II стадией заболевания выявляют лишь в 22,7% случаев, в то время как с III-IV – в 66,2% [6].

В 2011 г. выявлено 522 410 новых случаев злокачественного образования. В общей структуре онкологических заболеваний рак легкого, трахеи и бронхов занимает доминирующие позиции и составляет 10,7% среди обоих полов и первое место среди мужского населения – 18,9% [3].

Проявлениями рака легкого часто являются кашель, одышка, боль в грудной клетке, слабость, кровохарканье, потеря массы тела, которые являются общими для многих заболеваний бронхолегочной системы и могут способствовать задержке диагностики [8-10]. Помимо клинических проявлений, туберкулез и злокачественные новообразования легких нередко имеют и сходную рентгенологическую картину [7].

Частота диагностических ошибок в дифференциальной диагностике туберкулеза и рака легкого по-прежнему остается на высоком уровне. Примерно у трети больных ошибочно устанавливают диагнозы различных форм туберкулеза легких [5].

Для 80% пациентов с раком легких их болезнь неизлечима, так как была диагностирована слишком поздно. Уменьшение диагностической задержки могло бы снизить смертность [12].

В этой связи представляется крайне важным дать оценку динамике диагностического процесса, его качеству и выявить, с чем ассоциированы наибольшие затруднения.

Цель исследования – анализ причин госпитализации пациентов со злокачественными заболеваниями легких во фтизиатрические стационары и установление факторов, ассоциированных с трудностями диагностики.

Материалы и методы

Выполнено несравнительное ретроспективное исследование оценки факторов, связанных с продолжительностью и качеством диагностики у 55 пациен-

тов, поступавших в противотуберкулезный стационар г. Новосибирска для дифференциальной диагностики. Критерием включения в исследование являлся заключительный диагноз «рак легкого», установленный во фтизиатрическом стационаре.

Изучали информацию о пациентах (возраст, пол, социальный статус), анамнестические данные (наличие и тип контакта с больным туберкулезом, сведения о наличии туберкулеза в анамнезе, профессиональной вредности, уровень дохода, сопутствующие заболевания и вредные привычки, наличие противотуберкулезной и неспецифической антибактериальной терапии до госпитализации), клинические признаки заболевания, сведения лабораторного и инструментального обследований (гематологические показатели, изменения при фибробронхоскопии, спирографии, рентгенологические признаки заболевания, микробиологическое тестирование, рост неспецифической микрофлоры, обнаружение опухолевых клеток в мокроте, данные биопсии и/или изучение операционного материала), отраженные в историях болезни. Анализировали продолжительность следующих временных периодов диагностики: длительность догоспитального и госпитального периодов и периода от появления симптомов заболевания до установления окончательного диагноза.

Проводили анализ выживаемости по методу Каплана – Майера с логарифмическим ранговым тестом для сравнений (SPSS 15.0), оценивали шансы пациента на установление диагноза в определенные сроки и выявляли факторы, ассоциированные с этими шансами – отношение шансов (ОШ) с 95%-ными доверительными интервалами (с использованием программы Meta-DiSc v.1.4.). Статистическую значимость оценивали с помощью критерия χ^2 . В качестве критического уровня достоверности принято 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследовании преобладали лица мужского пола – 37 (67,3%), средний возраст составил $58,4 \pm 13,8$ года. Большинство больных направили на госпитализацию во фтизиатрический стационар с диагнозом туберкулеза легких: инфильтративный – 33 (60,0%), диссеминированный – 10 (18,2%), очаговый – 2 (3,6%), туберкулезный экссудативный плеврит – 1 (1,8%). Реже пациентов направляли для проведения дифференциальной диагностики с диагнозами: внебольничной пневмонии – 7 (12,7%), хронической обструктивной болезни легких – 1 (1,8%), округлого образования – одно (1,8%) наблюдение. И только у 6 (10,9%) больных рак легких рассматривался при поступлении в стационар в качестве альтернативного диагноза. До госпитализации в противотуберкулезный стационар 5 (9,1%) пациентов были консультированы онкологом, но диагноз онкопатологии был отвергнут.

Догоспитальный период диагностики у этих 55 больных был достаточно продолжителен и в среднем составил $93,5 \pm 70,5$ дня.

Значительное число пациентов – 24 (43,6%) – до госпитализации во фтизиатрический стационар получали неспецифическую антибактериальную терапию по поводу предполагаемой пневмонии. Назначали противотуберкулезную терапию 12 (21,8%) больным, средние сроки $25,7 \pm 22,0$ дня. Таким образом, на амбулаторном этапе диагностики имела место гипердиагностика внебольничной пневмонии и туберкулеза.

Средний период диагностики с момента появления симптомов заболевания до установления заключительного диагноза у 55 больных был весьма значителен и составил $125,5 \pm 70,0$ дня.

Анализ анамнестических данных показал, что большинство пациентов – 33 (60%) – выявлены при обращении за медицинской помощью по поводу жалоб различного характера. Контакт с больным туберкулезом установлен у 8 (14,5%), и 8 (14,5%) пациентов ранее болели туберкулезом легких.

Наиболее часто встречалось постепенное начало заболевания – 35 (63,6%) случаев, реже – острое – 9 (16,4%) и бессимптомное – 11 (20%) наблюдений (табл. 1).

Таблица 1

Клинические проявления онкопатологии легких

Клинические признаки	Абс.	%
Слабость	35	63,6
Потливость	13	23,6
Снижение аппетита	25	45,5
Субфебрилитет	15	27,3
Фебрильная температура	7	12,7
Снижение массы тела	26	47,3
Продуктивный кашель	17	30,9
Непродуктивный кашель	14	25,5
Одышка	30	54,5
Боль в грудной клетке	16	29,1
Кровохарканье	5	9,1

Типичные жалобы у больных данной категории были связаны с проявлениями интоксикационного (слабость, снижение аппетита, потеря массы тела, субфебрилитет) и бронхолегочного (одышка, кашель с выделением мокроты, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье) синдромов. Данные клинические проявления характерны для обширной группы бронхолегочной патологии, не имеют выраженной специфичности и являются одним из факторов, провоцирующих ошибочную диагностику. Кроме того, известно, что при раке легкого в зоне локализации опухоли возможно развитие параканкрозной пневмонии с присущими ей клиническими и лабораторными проявлениями. После проведенного противовоспалительного лечения нередко наступает

улучшение самочувствия. В данном исследовании из 24 больных, получавших неспецифическую антибактериальную терапию на амбулаторном этапе, у 5 (9,5%) человек имел место клинический эффект без выраженной рентгенологической динамики процесса.

Спектр гематологических нарушений представлен в табл. 2.

Таблица 2

Спектр гематологических нарушений у больных со злокачественными новообразованиями легких

Гематологические показатели	Абс.	%
Увеличение СОЭ	42	76,4
Лейкоцитоз	21	38,2
Лимфопения	18	32,7
Лимфоцитоз	9	16,4
Эозинофилия	9	16,4
Анемия	7	12,7

В 8 (14,5%) наблюдениях отклонений гематологических показателей от нормы не зарегистрировано.

У 3 (5,5%) больных однократно были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии в мокроте, что, несомненно, способствовало ошибочной диагностике туберкулеза.

Анализ рентгенологических данных показал преобладание в анализируемой группе больных синдрома легочного затемнения – 41 (74,5%) наблюдение, в том числе у 27 (65,9%) пациентов определялись округлые образования в легких. У 17 (41,5%) из них процесс локализовался в 1-м, 2-м либо в 6-м сегментах легкого. При сходстве рентгенологической картины туберкулеза и рака легкого нередко придается решающее значение предпочтительной локализации патологического процесса по сегментам. Не следует забывать, что при раке разница в частоте поражения сегментов верхней доли не столь велика, чтобы ей придавать большое значение. У 10 (18,2%) больных обнаружен синдром легочной диссеминации, у одного (1,8%) – очаговоподобные тени. Рентгенологически как туберкулез, так и рак легкого могут проявляться синдромом кольцевидной тени или полости в легком. Рентгенологическим синдромом полости в легком может проявляться периферический рак легкого в фазе распада вследствие некроза опухолевой ткани. Деструктивные изменения легочной ткани выявлены в 12 (21,8%) наблюдениях. У 3 (5,5%) пациентов регистрировали изолированный плевральный выпот, и в результате диагностических мероприятий им был установлен диагноз мезотелиомы плевры.

Средний срок наблюдения онкологических больных во фтизиатрической сети составил

$49,4 \pm 45,3$ дня. Представленные результаты свидетельствуют о меньшей продолжительности диагностического периода в противотуберкулезной службе относительно сроков диагностики в общей лечебной сети.

Продолжительность госпитализации в противотуберкулезном стационаре в среднем составила $32,4 \pm 32,4$ койко-дня. В связи с ошибочным диагнозом туберкулеза легких 36 (65,5%) больным со злокачественными новообразованиями проводили противотуберкулезную химиотерапию.

Результаты проведенного анализа показали, что предикторами задержки установления диагноза у больных онкопатологией легких и плевры явились острое начало заболевания (ОШ 0,36, $p = 0,005$), наличие фебрильной температуры тела (ОШ 0,35, $p = 0,01$), рост неспецифической микрофлоры в мокроте (ОШ 0,08, $p = 0,001$), отсутствие изменений со стороны картины периферической крови (ОШ 0,30, $p = 0,001$), однократное обнаружение КУМ в мокроте (ОШ 0,20, $p = 0,000$), наличие при рентгенологическом исследовании деструктивных изменений легочной ткани (ОШ 0,52, $p = 0,037$), облаковидного инфильтрата (ОШ 0,05, $p = 0,000$), ошибочная интерпретация рентгенологической картины (ОШ 0,11, $p = 0,002$).

Таким образом, основными предикторами длительной верификации диагноза явились факторы, присущие для проявлений внебольничной пневмонии (такие как острое начало заболевания, наличие фебрильной температуры, рост неспецифической микрофлоры в мокроте), ложноположительные результаты микроскопии мазка мокроты, неверная трактовка рентгенологических данных, что и обуславливало ошибочную диагностику заболевания, повлекшую проведение необоснованной противопневмонической и противотуберкулезной терапии.

Факторами, ассоциированными с сокращением диагностического периода, являлись возраст старше 45 лет (ОШ 4,87, $p = 0,000$), принадлежность пациентов к группе пенсионеров (ОШ 4,52, $p = 0,000$), наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (ОШ 2,65, $p = 0,002$), постепенное начало заболевания (ОШ 2,99, $p = 0,000$), жалобы на одышку (ОШ 3,66, $p = 0,000$), потеря массы тела (ОШ 4,45, $p = 0,000$), снижение аппетита (ОШ 8,93, $p = 0,000$), выявление в гемограмме лейкоцитоза (ОШ 2,82, $p = 0,001$), ускоренная СОЭ (ОШ 3,52, $p = 0,000$), лимфопении (ОШ 2,84, $p = 0,003$), наличие спирографических нарушений (ОШ 5,0, $p = 0,001$), наличие округлого инфильтрата при рентгенологическом исследовании (ОШ 4,79, $p = 0,000$), рентгенологического синдрома легочного затемнения в целом (ОШ 2,21, $p = 0,014$), плеврального выпота (ОШ 13,42, $p = 0,000$), отсутствие бактериовыделения (ОШ 3,6, $p = 0,004$), обнаружение опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов (ОШ 88,03, $p = 0,000$), проведение биопсии (ОШ 4,54, $p = 0,000$).

Заключение

Проведенное исследование показало сохраняющиеся до настоящего времени трудности дифференциальной диагностики туберкулеза и онкопатологии легких, приводящие к госпитализации больных со злокачественными новообразованиями легких в противотуберкулезные стационары и назначению им непоказанной противотуберкулезной терапии. Выявлены длительные сроки диагностики онкопатологии у пациентов на всех ее этапах, как на уровне первичного звена оказания медицинской помощи, так и госпитального этапа. Анализ причин ошибочной диагностики показал, что к гипердиагностике туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями легких приводят сходство клинико-рентгенологической картины заболеваний легких, слабая выраженность лабораторных проявлений, аускультативной картины, ложноположительный результат микроскопии мокроты на КУМ, ошибочная трактовка рентгенологических данных.

В конечном итоге это приводит к отсроченному диагнозу, инициации непоказанной антибактериальной и противотуберкулезной терапии и ухудшает прогноз онкозаболевания.

В сомнительных случаях окончательно подтвердить или исключить наличие у больного рака легкого можно только с помощью биопсии патологического образования, которая должна быть проведена в кратчайшие сроки. Сокращение диагностического периода будет способствовать повышению доли больных со злокачественными новообразованиями легких на излечимых стадиях заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы // Пробл. туб. – 2001. – № 3. – С. 5-9.
2. Власов В. В. Скрининг для выявления рака легкого // Междунар. ж. мед. практики. – 2006. – № 1. – С. 13-15.

3. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. Чиссова В. И., Старинского В. В., Петровой Г. В. – М., 2013. – 289 с.

4. Красноборова С. Ю. Трудности и причины ошибок в диагностике туберкулеза легких зональной (долевой) протяженности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 28 с.

5. Мамиляев Р. М. Рентгенологическая дифференциальная диагностика очагового туберкулеза и периферического рака легких // Пробл. туб. – 1998. – № 6. – С. 52-53.

6. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В. Ошибки в диагностике и лечении злокачественных опухолей легкого // Терапевт. архив – 2004. – № 10. – С. 5-12.

7. Bhatt M., Kant S., Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer // South Asian. J. Cancer. – 2012. – Vol. 1. – P. 36-42.

8. Bjerager M., Palshof T., Dahl R., Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice // Br. J. Gen. Pract. – 2006. – Vol. 56, № 532. – P. 863-868.

9. Bucchieri G., Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 898-904.

10. Hamilton W., Peters T. J., Round A. et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 1059-1065.

11. Teo S. K. Barriers to Early Diagnosis // Singapore Med. J. – 2002. – Vol. 43, № 4. – P. 169-170.

12. Tod A. M., Craven J., Allmark P. Diagnostic delay in lung cancer: a qualitative study // Journal of Advanced Nursing. – 2008. – Vol. 61. – P. 336-343.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Лаушкина Жанна Александровна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

кандидат медицинских наук,

старший научный сотрудник.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел./факс: 8 (383) 203-78-25; 8 (383) 203-78-25.

E-mail: zlaosh@list.ru

Поступила 10.02.2014

УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

И. Б. БОЛТЕНКОВА, И. А. СОБОЛЕВА, Т. И. ПЕТРЕНКО, Н. Н. КУРУНОВА

USERS' SATISFACTION WITH THE QUALITY OF MEDICAL SERVICES

I. B. BOLTENKOVA, I. A. SOBOLEVA, T. I. PETRENKO, N. N. KURUNOVA

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Одним из важных аспектов оценки качества медицинской помощи является уровень удовлетворенности пациентов результатом полученных медицинских услуг. Соответствие оказанной медицинской помощи ожиданиям и требованиям пациентов определяет уровень их удовлетворенности. Недостаточно высокий уровень удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинских услуг на сегодняшний день является проблемой не только для института, но и для всего российского здравоохранения. Для решения сложных задач по достижению эффективной работы здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов вводятся элементы рыночных механизмов в виде системы менеджмента качества. Ежегодная оценка уровня удовлетворенности пациентов института – потребителей медицинских услуг, расчет индекса удовлетворенности позволяет оценить динамику деятельности ННИИТ, ее сильные и слабые стороны и разработать стратегию непрерывного повышения качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: медицинская помощь, система менеджмента качества, медицинские услуги, потребители, удовлетворенность, методы оценки.

The level of patient satisfaction with the result of the medical services received is one of the important aspects of assessment of the quality of medical care. The rendered medical care that meets the expectations and requirements of patients determines the level of their satisfaction. Insufficiently high patient satisfaction with the quality of medical services is today a problem not only for the Institute, but also for whole Russia's public health care. The elements of market mechanisms as a quality management system are being introduced to solve intricate problems to achieve the effective work of the public health care system under limited resources. Annual assessment of the level of satisfaction of the Institute's patients, users of medical services, and calculation of the satisfaction index make it possible to estimate changes in the activity of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis and its strengths and weaknesses and to elaborate a strategy for continuous medical care quality improvement.

Key words: medical care, quality management system, medical services, users, satisfaction, assessment methods.

Одним из направлений модернизации здравоохранения является замена экстенсивного механизма развития интенсивным с применением инновационных медицинских технологий и поиском внутренних резервов медицинского учреждения, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи [11]. Наиболее остро эта задача стоит в противотуберкулезных учреждениях. Это обусловлено в первую очередь поступлением в специализированные стационары больных туберкулезом с осложненным течением заболевания и наличием сопутствующей патологии, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению.

Важным критерием оценки качества медицинской помощи является достижение высокого уровня удовлетворенности пациентов результатом лечения. Соответствие оказанной помощи ожиданиям и требованиям пациентов определяет уровень их удовлетворенности.

Цель: повысить уровень удовлетворенности внешних потребителей – пациентов института – качеством оказания медицинской помощи на основе анализа текущих и будущих потребностей стационарных больных туберкулезом.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Организовано изучение требований внешних потребителей (пациентов и их родственников).
2. Проведено анкетирование удовлетворенности пациентов уровнем качества медицинской помощи в институте.
3. Дана оценка удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской помощи с использованием индекса удовлетворенности.

Материалы и методы

Изучен уровень удовлетворенности пациентов ННИИТ качеством оказания медицинской помощи на основе использования принципа международного стандарта ISO 9001-2008 «Ориентация на потребителя» [3, 4, 13].

Разработка и внедрение системы менеджмента качества по требованиям стандарта ISO 9001-2008 осуществлялись в ННИИТ с 2010 г. В 2013 г. орган по сертификации Бюро Веритас Сертификейшн (Франция) сертифицировал систему менеджмента качества института и выдал сертификат соответствия.

В исследовании удовлетворенности учитывали восприятие пациентами степени выполнения их требований медицинским персоналом института. Уровень удовлетворенности оценивали в соответствии с моделью Н. Кано [2].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Word 2010, Microsoft Excel 2010, Statistica для Windows 6.0.

Согласно модели Н. Кано, существует три уровня удовлетворенности пациентов качеством медицинских услуг (рис. 1) [5]:

1. *Ожидаемое качество* – качество, которое закреплено в существующих стандартах медицинской помощи противотуберкулезных учреждений, в том числе ННИИТ, и может побуждать потребителя к получению услуги.

2. *Желаемое качество* – это то, которое потребитель знает из известной информации и своего опыта и хотел бы получить. Например, чем меньше времени пациент ждет при регистрации в приемном покое института, тем больше удовлетворяются желаемые потребности.

Изучение и учет администрацией ННИИТ желаемого качества услуги (требований потребителей) является хорошим индикатором его потенциальной возможности в нововведениях и создает благоприятные условия для повышения конкурентоспособности лечебного учреждения на рынке медицинских услуг. Если оказанная услуга выполняет желаемое качество, то она повышает удовлетворенность потребителя, максимально расширяя сектор рынка для института [12].

3. *Привлекательное качество* или качество «сверх ожидания» – это качество услуги лучше, чем у конкурентов в других медицинских учреждениях. Дополнительные характеристики медицинской услуги обеспечивают лояльность и удовлетворенность пациентов, что повышает конкурентоспособность учреждения [2].

При оценке уровня удовлетворенности оказанной медицинской услугой применяют теорию «неоправданных ожиданий», которая учитывает соответствие имеющихся у потребителя личных ожиданий с собственным восприятием качества услуги.

Оценку уровня удовлетворенности проводят согласно качеству. Суть теории заключается в том, что в случае, если ожидания потребителя относительно качества услуги соответствуют воспринимаемому качеству (подтверждение) или ниже его (позитивное неподтверждение), то потребитель считается удовлетворенным или восхищенным ее качеством.

Если ожидания потребителя оказываются выше воспринимаемого качества услуги (негативное неподтверждение), то потребитель остается неудовлетворенным ее качеством. Ориентируясь на изученные потребности пациентов, институту необходимо постоянно разрабатывать и совершенствовать иннова-

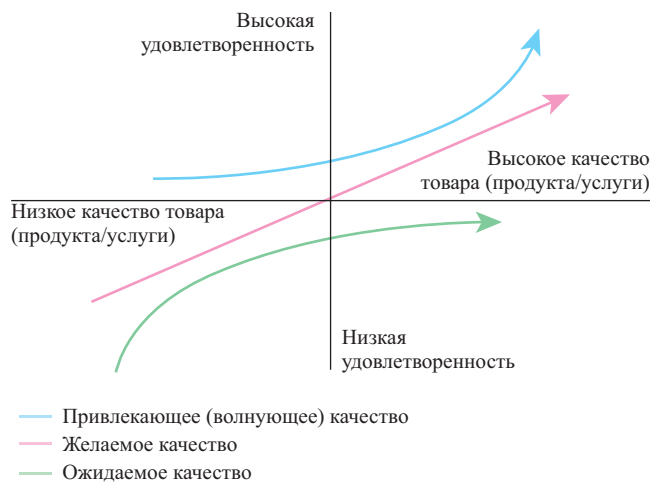


Рис. 1. Уровни удовлетворенности потребителя услуг

ционные медицинские технологии для повышения конкурентоспособности учреждения. К ним можно отнести такие, как оказание специализированной или высокотехнологичной медицинской помощи, повышающие качество медицинской услуги «сверх ожидания». Для оценки качества медицинских услуг учитывали следующие факторы [2, 10]:

- надежность, безопасность – квалификация врача, обеспеченность медицинским оборудованием, лекарственными средствами;
- осязаемость (результативность медицинских услуг) – соответствие медицинской помощи состоянию здоровья пациента, диагнозу;
- эстетические свойства – комфортабельность учреждения здравоохранения (чистота, порядок);
- коммуникативность – чуткость, внимательность, межличностные отношения врача и пациента;
- оперативность, полнота – удобство и своевременность предоставления медицинских услуг;
- доступность – адекватная стоимость или отсутствие доплат за оказываемые услуги;
- доверие пациента – непрерывность медицинской помощи (наличие постоянного врача и места получения услуг);
- компетентность – высокий уровень знаний, умений и навыков, а также профессионально важных личностных черт медицинского работника, позволяющих эффективно реализовать профессиональные знания и опыт в практической деятельности;
- сочувствие – сопереживание, когнитивная осведомленность и понимание чувств больного, умение поставить себя на его место, выражение заботы, вежливость и индивидуальный подход к пациенту [8].

В лечебно-профилактических учреждениях России, как свидетельствуют результаты социологических опросов (анкетирование и интервьюирование), удовлетворенность пациентов уровнем оказания медицинской помощи недостаточно высока и составляет по амбулаторным лечебным учреждениям 51%, по стационарным – 59-71%; для сравнения в стационарах США – от 71 до 89% [9, 11, 14].

В институте по требованию стандарта ISO 9001-2008 «Ориентация на потребителя» была разработана процедура, регламентирующая методику, организацию и порядок проведения изучения требований, исследований удовлетворенности пациентов и оценку по индексу удовлетворенности. Процедура оценки основана на расчете EPSI [6]. EPSI (Европейский индекс удовлетворенности заинтересованных сторон) – это комплексная система для сбора, анализа и распространения информации об имидже, предпочтениях и воспринимаемом качестве, а также о лояльности потребителей, сотрудников и других заинтересованных сторон.

Исследования EPSI апробированы многолетним западным, а с 1999 г. и успешным российским опытом. Методики по измерению удовлетворенности и лояльности потребителей одобрены Европейским фондом по менеджменту качества (EFQM).

Удовлетворенность пациентов качеством оказания медицинской помощи представлена как разность между ожидаемым и воспринимаемым качеством, что образует воспринимаемую ценность (рис. 2). В зависимости от удовлетворенности формируется приверженность пациентов к данному лечебному учреждению, которая может быть определена количественно.

Удовлетворенность потребителей зависит от действия следующих факторов: имиджа медицинского учреждения, ожиданий потребителей, воспринимаемого пациентом качества медицинского обслуживания и их ценности [6, 7].

Уровень удовлетворенности пациента как потребителя медицинских услуг формирует его лояльность к деятельности медицинского учреждения, медицинским услугам и к персоналу – чем выше степень удовлетворенности пациента, тем более лоялен больной к медицинскому учреждению

[1, 10]. При этом возрастает спрос на медицинское учреждение, что ведет к улучшению его финансовых показателей.

Метод оценки индекса удовлетворенности внешних и внутренних потребителей EPSI позволяет:

- формировать группы лояльных, наиболее интересных для учреждения потребителей;
- улучшать качество услуги в глазах потребителя;
- выделять критические для потребителя области деятельности учреждений, в которых даже небольшие улучшения приводят к значительному росту удовлетворенности потребителей и способствуют формированию лояльности и повышению имиджа;
- осуществлять мониторинг удовлетворенности потребителей – «держать руку на пульсе», регулярно и с максимальной эффективностью взаимодействовать с потребителями;
- сопоставлять собственные результаты с международными и отраслевыми результатами, то есть проводить бенчмаркинг для применения передового опыта в своем лечебном учреждении;
- регулярно оценивать индекс удовлетворенности потребителей и следить за его изменениями;
- использовать индекс удовлетворенности потребителей для внутреннего и внешнего имиджа учреждения.

В области медицины этот метод позволяет выявить влияние различных факторов медицинской услуги на лояльность потребителя и количественно оценить влияние этих факторов на общую удовлетворенность потребителей. Периодичность проведения оценки удовлетворенности пациентами в ННИИТ по документам системы менеджмента качества – 1 раз в год.

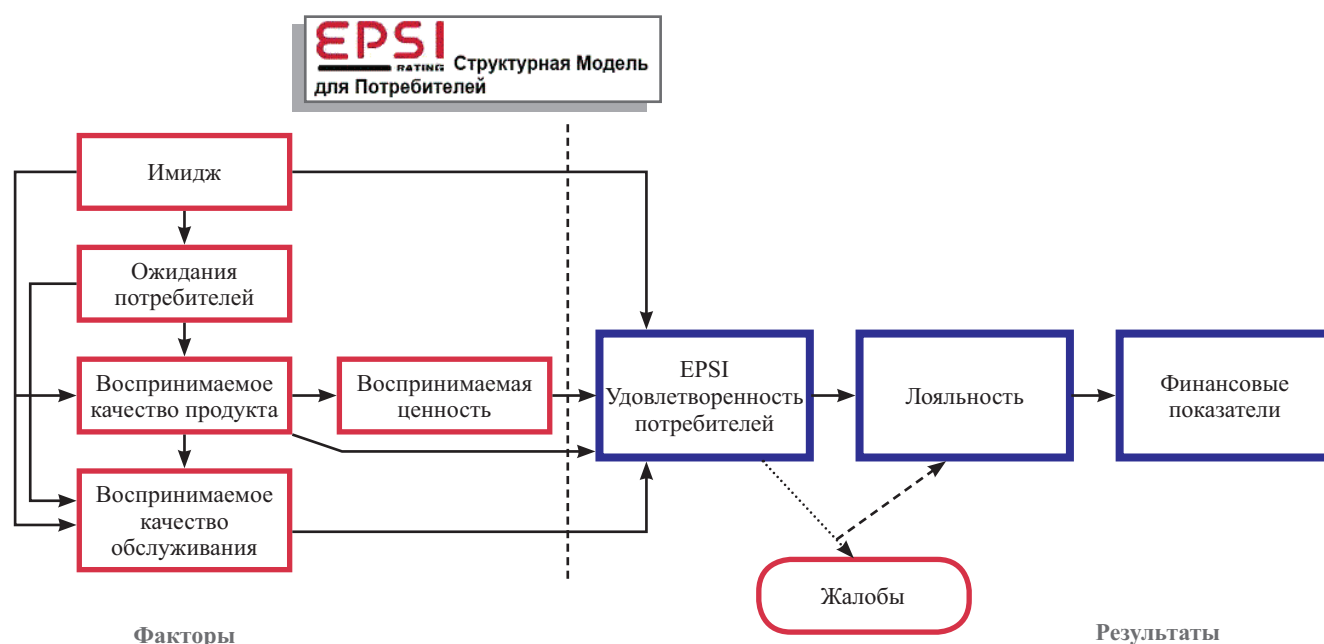


Рис. 2. Факторы, формирующие удовлетворенность потребителей

Построение модели EPSI состоит из следующих этапов:

1. Выбор ключевых факторов для проведения исследования.
2. Построение «идеальной» балльной оценки модели.
3. Разработка анкет для опроса потребителей.
4. Опрос потребителей.
5. Обработка и анализ информации.
6. Расчет значений индекса удовлетворенности и оценка его динамики.

Методика оценки EPSI основана на следующем:

1. Измерение уровня удовлетворенности по пятибалльной шкале: 1 – низшая оценка, 5 – высшая.
2. Использование минимального количества наиболее важных показателей, отражающих основную деятельность медицинского учреждения.
3. Определение каждого показателя деятельности учреждения с использованием минимального количества наиболее важных показателей удовлетворенности пациента.
4. Выбор системы показателей и индикаторов таким образом, чтобы, с одной стороны, получить максимально достоверную информацию об удовлетворенности пациента, с другой – обеспечить минимальную затрату ресурсов.

Согласно этой модели, выбор ключевых факторов проводят в процессе предварительной диагностики и постоянного мониторинга деятельности медицинского учреждения. На основе правильно подобранных ключевых факторов выставляют балльные оценки модели, производят расчеты индекса удовлетворенности EPSI. Каждый выбранный показатель оценивается потребителем по двум шкалам – шкале удовлетворенности (А) и шкале значимости (В) (табл. 1 и 2).

Для расчета индекса удовлетворенности потребителей применяют метод балльной оценки по

шкале А. Индекс удовлетворенности потребителей определяют по формуле 1:

$$S = \frac{\sum A_i \times B_i}{\sum A_i},$$

где A_i – оценка удовлетворенности i -тым показателем по шкале А, B_i – значимость i -того показателя по шкале В.

Результаты и обсуждение

В ННИИТ с 2010 г. разрабатывали систему менеджмента качества по требованиям ISO 9001-2008, которая была сертифицирована в 2013 г. В рамках системы менеджмента качества в соответствии с требованиями ежегодно проводили социологический опрос не менее 100 пациентов, больных туберкулезом, для оценки удовлетворенности качеством медицинской помощи.

В институте были выбраны основные факторы медицинской услуги (табл. 2), составлена шкала их значимости, разработаны анкеты и проведены опросы по этим анкетам, подсчитана удовлетворенность потребителей в процентах и баллах по 5-балльной шкале. Результаты анкетирования пациентов о качестве оказания медицинской помощи приведены в табл. 3.

Для расчета по шкале А проставлено значение баллов, определенное в табл. 1 (например, для удовлетворенности 84,4% балл равен 5.) Коэффициент значимости выбран по шкале В (согласно табл. 2) экспертным путем. Таким способом по формуле индекса удовлетворенности находятся сумма произведений $A \times B$, частное от деления этой величины на сумму коэффициентов значимости (в данном примере сумма равна 3,65).

Результаты анкетирования пациентов ННИИТ показали, что несмотря на то, что EPSI в 2011 и 2012 г. не изменился, наблюдалась неудовлетворенность пациентов полученной информацией о своем

Таблицы 1, 2

Шкалы удовлетворенности и значимости (шкала 1А – удовлетворенности потребителей, шкала 2В – значимости показателей)

1. Шкала удовлетворенности (А)

Балл	Процент удовлетворенности пациентов от числа опрошенных
5	Высокая степень удовлетворенности (84-100%)
4	Хорошая степень удовлетворенности (67-83%)
3	Средняя степень удовлетворенности (52-67%)
2	Низкая степень удовлетворенности (36-51%)
1	Полная неудовлетворенность (20-35%)

2. Шкала значимости (В)

Балл	Степень важности показателя
1	Показатель чрезвычайно важен
0,75	Показатель важен
0,45	Степень важности показателя нестабильна, зависит от обстоятельств
0,2	Степень важности показателя низкая
0,1	Показатель не важен

Результаты анкетирования пациентов ННИИТ

Факторы медицинской услуги	Коэффициент значимости (В)	Процент удовлетворенности / баллы по шкале А			
		2010 год	2011 год	2012 год	2013 год
1. Время осмотра врачом при поступлении	0,45	84,4/5,0	85,6/5,0	91,4/5,0	92/5,0
2. Диагноз пациента по результатам первичного осмотра	1	78/4,0	88,2/5,0	80,4/5,0	86,5/5,0
3. Ход проводимого обследования и лечения	1	97,8/5,0	90/5,0	85,5/5,0	95/5,0
4. Качество питания	0,75	45/3,0	57/3,0	67,5/3,0	73,5/4,0
5. Информированность о методах реабилитации	0,45	23/1,0	21,8/1,0	22,2/1,0	43/1,0
6. Сумма коэффициентов значимости В и сумма баллов А по годам	3,65	18	19	19	20
7. Индекс удовлетворенности пациентов EPSI		4,93	5,2	5,2	5,47

заболевании и методах реабилитации после выписки, а также предъявлялись претензии к качеству и разнообразию питания. Слабым местом в процессе оказания медицинских услуг является постановка диагноза пациента по результатам первичного осмотра. Руководство института разработало мероприятия по решению этих проблем.

Недостаточно высокая степень удовлетворенности пациентов не всегда отражает качество предоставленных медицинских услуг. Возможно, некоторое снижение удовлетворенности пациентов в институте объясняется тем, что в настоящее время отсутствует так называемая «школа пациентов», на занятиях которой врачи должны объяснять больным порядок и особенность оказания специализированной фтизиатрической медицинской помощи.

Анализ бесед медицинского персонала с пациентами показал необходимость более внимательного отношения врачей к пациенту. Одной из причин нарушения «интерперсональной» связи врач – пациент может быть повышенная нагрузка врача-фтизиатра и, следовательно, недостаток времени для проведения индивидуальных бесед с пациентами и их родственниками.

На степень удовлетворенности пациентов оказывает влияние и недостаточно организованный процесс отбора больных на госпитализацию в институт и удержания в стационаре до завершения курса лечения пациентов с измененной социальной идентичностью, в том числе потребителей алкоголя и наркотических веществ, социально и психологически дезадаптированных, с нарушенными морально-социальными и родственными связями [6].

Результаты анкетирования свидетельствуют об улучшении организации питания: качество приготовленных блюд оценено пациентами на «хорошо» и «отлично». Повысился уровень удовлетворенности пациентов санитарно-гигиеническим состоянием палат. Отмечено увеличение спроса па-

циентов к развитию доступных информационных технологий в институте.

На сегодняшний день руководство института придает большое значение оптимизации медицинской информационной системы. Медицинская информационная система DOKA+ позволяет упростить работу медицинского персонала по заполнению историй болезни, ведению документации, проводить научную работу с базами данных, иметь актуальную статистику, унифицировать подходы к лечению пациентов в разных отделениях института.

Удовлетворенность пациентов проводимым обследованием и лечением возрастает благодаря внедрению новых технологий лечения туберкулеза, применению новейшего медицинского оборудования и высокой компетенции медицинского персонала.

Заключение

Недостаточно высокий уровень удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинских услуг на сегодняшний день является проблемой не только для института, но и для всего российского здравоохранения. Для решения сложных задач по достижению эффективной работы здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов вводятся элементы рыночных механизмов в виде системы менеджмента качества [7].

Изменения, которые происходят в здравоохранении, непосредственным образом отражаются на положительном восприятии пациентами качества медицинской помощи, затрагивают финансовые, культурные и психологические аспекты их взаимоотношений с персоналом медицинского учреждения, заставляют их изменять привычные стереотипы поведения, делать выбор между различными вариантами и методами предоставления медицинской помощи.

Как пациенты воспринимают эти изменения? Готовы ли они поддерживать проводимые реформы?

Поиск ответов на эти волнующие вопросы не менее актуален и для ННИИТ, совершенствующего свою систему менеджмента качества, направленную на повышение удовлетворенности потребителей медицинских услуг в русле социально ориентированной политики государства.

Ежегодная оценка уровня удовлетворенности пациентов института – потребителей медицинских услуг, расчет индекса удовлетворенности позволяет оценить динамику деятельности ННИИТ, ее сильные и слабые стороны и разработать стратегию непрерывного повышения качества оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Т. В. Управление качеством: учеб.-метод. комплекс. – М.: Московский институт экономики, менеджмента и права, 2009 [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: http://www.e-college.ru/xbooks/xbook066/book/index/index.html?go=index* – Дата доступа – 07.10.2011.
2. Гаврилова С. Модель Кано [Электронный ресурс]. – 2010. – Режим доступа: <http://www.klubok.net/reviews234.html> – 20.09.2013.
3. ГОСТ ISO 9000:2011 «Системы менеджмента качества. Основные термины и определения». (Введен в действие Приказом Росстандарта от 22.12.2011 № 1574-ст) Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=145478>
4. ГОСТ ISO 9001-2011. «Системы менеджмента качества. Требования» (введен в действие Приказом Росстандарта от 22.12.2011 № 1575-ст) Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=145824>
5. Мингазова Д. Н. Оценка качества услуг с позиций удовлетворенности потребителей –Брянск: Вестник Брянского государственного технического университета. – 2010. – № 3 (27).
6. Сазонов И. В. Оценка удовлетворенности потребителей. Режим доступа:<http://masters.donntu.edu.ua/2006/mech/sazonov/diss/index.htm>.
7. Светличная Т. Г., Цыганова О. А. Медико-социологический подход к анализу удовлетворенности населения качеством

медицинских услуг ГОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск. – Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2011 г. Режим доступа:<http://vestnik.mednet.ru/content/view/304/30/lang.ru/>

8. Субето А. И. Компетентностный подход: онтология, эпистемология, системные ограничения, классификация – и его место в системе ноосферного императива в XXI в. – Уфа, 2007. – 95 с.

9. Татарников М. А. Документирование системы менеджмента качества в учреждениях здравоохранения // Вопросы экспертизы и качества медицинской помощи. – 2011. – № 5. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=MED;n=42919>

10. Тригубович Л. Г. Применение теории привлекательного качества Н. Кано при обосновании показателей эффективности педагогической деятельности в вузе // Науч. труды Академии управления при Президенте Республики Беларусь. – Минск: Акад. упр. при Президенте Респ. Беларусь, 2011. – Вып. 13. – С. 53-60

11. Улумбекова Г. Э. Здравоохранение России. Что надо делать: научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 г.». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 592 с.

12. Чернова Т. В., Махинова Н. В., Кочубей Г. Н. Мотивация персонала как одна из функций внутрибольничного управления. – Режим доступа: <http://www.lawmix.ru/medlaw/14144/>

13. Щепин О. П., Коротких Р. В., Смбалян С. М. и др. Основные направления совершенствования профилактической работы по материалам социологического исследования // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – № 5. – С. 25-29.

14. Щепин О. П., Коротких Р. В., Щепин В. О. и др. Здоровье населения – основа развития здравоохранения. – М.: Национальный НИИ общественного здоровья РАМН, 2009. – 376 с.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Болтенкова Ирина Борисовна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

аспирант, младший научный сотрудник.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

E-mail: bolten1963@mail.ru

Поступила 10.02.2014

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

М. М. ЗОРИНА, П. Н. ФИЛИМОНОВ, И. Г. ФЕЛЬКЕР, А. В. МАЛЬЦЕВ

ESTIMATION OF THE SPREAD OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN TUBERCULOSIS FACILITY EMPLOYEES

M. M. ZORINA, P. N. FILIMONOV, I. G. FELKER, A. V. MALTSEV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Представлены результаты обследования 180 сотрудников ННИИТ с использованием теста QuantiFERON-TB и диаскинтеста. Латентную туберкулезную инфекцию выявили почти у $1/3$ персонала. Важными факторами инфицирования для сотрудников являются максимальная приближенность к больному (фтизиатры и средний медицинский персонал) и длительный (более 10 лет) стаж работы. Диаскинтест и QuantiFERON-TB имеют лишь умеренный уровень согласия между собой, при этом больше – по негативному результату. Полученные данные о конверсии и реверсии QuantiFERON-TB-теста при повторном тестировании неоднозначны и согласуются с имеющимися зарубежными публикациями.

Ключевые слова: латентный туберкулез, QuantiFERON-TB, диаскинтест.

The paper gives the results of examination using QuantiFERON-TB and diaskintest in 180 employees of the Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis. Latent tuberculosis infection was detected in almost one-third of the employees. The closest proximity to the patient (phthisiatricians and middle-level medical personnel) and a long (more than 10-year) service are important infection factors for the employees. Diaskintest and QuantiFERON-TB show a moderate agreement, more on a negative result. The obtained data on the conversion and reversion of QuantiFERON-TB during retesting are ambiguous and agree with those of available foreign publications.

Key words: latent tuberculosis, QuantiFERON-TB, diaskintest.

При анализе многолетней динамики заболеваемости туберкулезом сотрудников противотуберкулезных учреждений (ПТУ) Сибирского федерального округа в последние годы отмечается тенденция к снижению с 632,2 в 2003 г. до 200,0 случаев на 100 тыс. в 2012 г. С 2002 г. в противотуберкулезной службе проводится работа по внедрению программ инфекционного контроля в регионах с участием различных фондов, что не могло не сказаться на результатах. Тем не менее уровень заболеваемости среди сотрудников ПТУ в настоящее время в 2 раза превышает заболеваемость среди населения. Профилактические мероприятия среди сотрудников по 4-й группе диспансерного наблюдения проводятся по единой схеме и носят несколько формальный характер, так как направлены на раннее выявление туберкулеза (рентгенологическое обследование 2 раза в год), при этом совершенно не учитывается наличие факторов риска развития заболевания. В связи с этим совершенствование профилактических противотуберкулезных мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление туберкулеза и реабилитацию сотрудников ПТУ, является важной задачей фтизиатрии.

Развитию активного туберкулезного процесса предшествует латентная фаза, и особое внимание в научных исследованиях в настоящее время уделяется диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) – состоянию, характери-

зующемуся наличием *M. tuberculosis* в организме, что выявляется с помощью положительной реакции на пробу Манту или положительного теста на высвобождение интерферона-гамма. Согласно имеющимся данным, обнаружение и лечение ЛТИ может снизить риск развития активного заболевания более чем на 90% [5], тем самым уменьшая число потенциальных источников инфекции [11, 14].

В нашей стране, входящей в список 22 государств с самым высоким бременем туберкулезной инфекции [16], взрослое население (старше 15 лет) почти полностью лишено диагностики инфицированности микобактериями туберкулеза. Туберкулинодиагностику практически не проводят, отсутствуют статистические формы учета инфицированных лиц, качество превентивных мер оценить невозможно, как и масштаб проблемы. Обзор более чем полутора тысяч статей по применению пробы Манту у взрослых показывает, что взрослое население из стран с умеренной и высокой заболеваемостью туберкулезом имеет высокий риск наличия ЛТИ [2, 15]. Соответственно, и результаты кожного теста у обследуемых этой категории должны интерпретироваться так же, как и у всех остальных, независимо от вакцинации в детстве [7]. В мире с целью выявления ЛТИ используют два диагностических теста: кожную пробу Манту и определение уровня высвобождения интерферо-

на-гамма (IGRA). Оба теста достаточно точны для диагностики ЛТИ, но оба плохо предсказывают активацию туберкулезного процесса в будущем [8]. Согласно уже имеющемуся мировому опыту, существуют ограничения использования IGRA, так как не ясны причины конверсии и реверсии теста, затруднена интерпретация результатов в динамике. В настоящий момент отсутствуют данные о развитии заболевания в зависимости от результатов (конверсии/реверсии) при последовательном тестировании IGRA у медицинских работников. Согласно данным зарубежной литературы, конверсия теста IGRA среди медицинских сотрудников в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (> 100 на 100 тыс. населения) составила 10,1% (при повторном тестировании через 18 мес.) [10, 17]. Применение теста IGRA в России с целью диагностики ЛТИ не получило столь широкого применения, как за рубежом, а имеющиеся публикации немногочисленны и не отличаются репрезентативностью. С учетом высокой степени риска, имеющейся у работников ПТУ [11], цель исследования – оценка распространенности ЛТИ у сотрудников противотуберкулезного стационара в зависимости от профессиональной принадлежности, стажа работы и условий труда.

Материалы и методы

Обследованы 180 сотрудников ННИИТ с использованием теста QuantiFERON-TB, из них 120 сотрудникам был также проведен диаскинтест. Для оценки распространенности ЛТИ в зависимости от профессиональной деятельности сотрудников распределили на 4 группы: врачи-фтизиатры, прочие врачи и провизоры, средний медицинский персонал, все остальные. Для оценки значения условий труда все сотрудники были разделены на 2 группы: с минимальными (случайными) контактами с пациентами и все остальные сотрудники. В рамках статистической обработки данных вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Уровень инфицирования всех сотрудников, согласно результатам теста QuantiFERON-TB, составил 30,6% (55 человек из 180). Диаскинтест был положителен у 29 (24,2%) из 120 человек. Оба теста были выполнены 120 сотрудникам, совпадение по положительному результату – у 21 (55,3%) из 38 положительных как минимум по одному тесту (совпадение по отрицательному результату – 82 (82,8%) из 99, значение критерия согласия каппа между двумя тестами – 0,62). Установлено, что для обоих тестов согласие по негативному результату (прогностическое значение 0,9) было существенно выше, чем по позитивному (прогностическое значение 0,72). Однако эти данные необходимо рассматривать с точки зрения относи-

тельной достоверности обоих тестов, так как ни один тест не является «золотым стандартом», а данных об активации туберкулеза в нашем исследовании еще нет. При анализе результатов тестов определено, что наибольшая доля положительных результатов QuantiFERON-TB-теста наблюдается среди врачей-фтизиатров (43%), затем – среднего медицинского персонала (36%), остальных сотрудников (27%) и прочих врачей, провизоров (18%). Фтизиатры и средний медицинский персонал совместно имели в 1,8 раза выше риск позитивного результата QuantiFERON-TB-теста в сравнении со всеми остальными (ОШ 1,8; 95%-ный ДИ 0,94-3,4). Для более подробного изучения профессиональных рисков расширили перечень до 9 групп: врачи-фтизиатры, другие врачи, медицинские сестры фтизиатрические, другие медицинские сестры, санитарки фтизиатрические, другие санитарки, лаборанты, врачи лабораторий и административно-хозяйственные сотрудники. В результате выделили 2 группы: благополучная по риску инфицирования (инфицирован 1 из 5 сотрудников) и неблагополучная (инфицирован 1 из 1-3 сотрудников). В 1-ю группу включены лаборанты, врачи лабораторий, другие врачи и сотрудники административно-хозяйственной части, во 2-ю – врачи-фтизиатры, медицинские сестры как фтизиатрические, так и другие, санитарки всех подразделений. Сотрудники неблагополучной группы имеют в 2,3 раза выше шанс на наличие положительного результата QuantiFERON-TB (ОШ 2,26; 95%-ный ДИ 1,17-4,36).

Изучили связь между стажем работы в ПТУ и долей инфицированных сотрудников. Наибольшие различия по долям сотрудников с ЛТИ были выявлены при разделении их по стажу на 3 группы: 0-9 лет, 10-19 лет, 20 и выше. Сотрудники со стажем работы более 10 лет имели в 3 раза больше шансов на положительный результат QuantiFERON-TB, чем работники с меньшим стажем (ОШ 3,1; 95%-ный ДИ 1,6-6). У сотрудников со стажем работы более 19 лет шансы на наличие ЛТИ повышались в 8 раз (ОШ 8,9, 95%-ный ДИ 3,3-24,1) в сравнении с имеющими стаж до 10 лет.

Официальные рекомендации относительно пороговой зоны при интерпретации результатов для QuantiFERON-TB отсутствуют. В связи с этим установили «серую зону» в пределах 0,35-1 МЕ/мл, так как при значении IGRA > 1 МЕ/мл реверсия наблюдается не более чем в 9,7% случаев [4, 6, 9, 12, 13]. По результатам уровня интерферона-гамма все сотрудники с положительными результатами были распределены на 2 группы: 1-я – уровень интерферона-гамма менее 1,0 МЕ/мл; 2-я – уровень интерферона-гамма равен и более 1,0 МЕ/мл. Сотрудники с уровнем интерферона-гамма менее 1,0 составили 32,7% (18 человек) и в рамках диспансерного наблюдения подлежали повторному тестированию через 3 мес. Сотрудники с уровнем интерферона-гамма более 1,0 составили 67,3% (37 человек) и были направлены на дополнительное обследование для исключения активного туберкулеза. Объем до-

полнительного обследования включал общий анализ крови, общий анализ мочи, компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов мочевыделительной системы (почки, мочевого пузыря). На момент проведения дополнительного обследования данных за активный туберкулезный процесс не выявлено.

У 13 сотрудников с уровнем интерферона-гамма менее 1,0 МЕ/мл при повторном исследовании методом QuantiFERON-TB через 3 мес. получили весьма неоднозначные результаты. У 6 (46,1%) сотрудников отмечена тенденция к конверсии теста, у 5 (38,5%) – реверсия и у 2 (15,4%) – динамика отсутствовала. У всех при дополнительном обследовании данных за активный туберкулезный процесс не обнаружено. Из 55 сотрудников с положительным QuantiFERON-TB-тестом дополнительное обследование прошли 39 (70,9%), из них 9 (23%) – согласились на проведение превентивного лечения.

Единственным индикатором качества мер инфекционного контроля в ПТУ является показатель зарегистрированной заболеваемости туберкулезом среди сотрудников. Необходимо иметь в виду, что официальный показатель заболеваемости среди персонала занижен вследствие стигматизации туберкулеза, несовершенной системы учета, высокой текучести кадров и т. д. [3]. Кроме того, число сотрудников учреждения (подразделения) невелико, и число зарегистрированных случаев в течение года может варьироваться из года в год вне зависимости от качества инфекционного контроля. Это затрудняет возможность проведения оперативного эпидемиологического анализа, качество же ретроспективного анализа повышается только при мониторинговании от 10 до 15 лет [1]. Предлагаем для оценки мер инфекционного контроля использовать показатель уровня латентного туберкулеза у персонала в подразделениях учреждения.

Заключение

В крупном ПТУ на 200 коек ЛТИ выявлена почти у $\frac{1}{3}$ персонала путем применения QuantiFERON-TB-теста. Важным фактором наличия ЛТИ являются максимальная приближенность к больному туберкулезом (фтизиатры и средний медицинский персонал) и длительный (более 10 лет) стаж работы. Показатель уровня ЛТИ у персонала в подразделениях учреждения может использоваться в качестве индикатора оценки мер инфекционного контроля. Существующие диагностические тесты (с диаскинтестом и QuantiFERON-TB) имеют умеренный уровень согласия между собой, при этом большее сходство было зарегистрировано по негативному результату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченков Г. В. Национальное руководство по противотуберкулезному инфекционному контролю республики Таджикистан // Минздрав Республики Таджикистан. – Душанбе, 2011.

2. Arshad S., Bavan L., Gajari K. et al. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis // *Europ. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 1336-1345.

3. Baussano I., Nunn P., Williams B. et al. Tuberculosis among health care workers // *Emerging Infectious Disease journal.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 488-494.

4. Catanzaro A., Daley C. A summary of the Third Global Interferon- γ Release Assay Symposium // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 619-624.

5. Comstock G. W. How much isoniazid is needed for the prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3, № 10. – P. 847-850.

6. Daley C. L., Reves R. R., Beard M. A. et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cutpoint in serial interferon- γ release assay testing // *Inf. Contr. Hospit. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 34, № 6. – P. 625-630.

7. Horsburgh C. R. Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350, № 20. – P. 2060.

8. Joos T. J., Miller W. C., Murdoch D. M. Tuberculin reactivity in bacilli Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 883-891.

9. Nienhaus A., Costa J. T. Screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for the interpretation of the interferon- γ release assay (IGRA) in Portuguese healthcare workers // *J. Occupat. Med. Toxicol.* – 2013. – Vol. 8, № 1.

10. Pai M., Joshi R., Dogra S., Mendiratta D. K. et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 3. – P. 349-355.

11. Rieder H. L. Interventions for tuberculosis control and elimination // *Int. Union Against Tub. Lung Dis.* – Paris, 2002.

12. Ringshausen F. C., Schablon A., Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review // *J. Occupat. Med. Toxicol.* – 2012. – Vol. 7, № 4.

13. Shu C. C., Wu V. C., Yang F. J. et al. Dynamic changes in positive interferon-gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study // *J. Infect.* – 2013. – Vol. 67, № 6. – P. 529-535.

14. Trajman A., Steffen R. E., Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin Testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An overview of the evidence // *Pulmon. Med.* – 2013. – Article ID 601737.

15. Walter N. D., Painter J., Parker M. et al. Persistent latent tuberculosis reactivation risk in United States immigrants // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 1. – P. 88-95.

16. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accessed: January 10, 2014.

17. Zwerling A., van den Hof S., Scholten J. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, № 1. – P. 62-70.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зорина Марина Михайловна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,

заведующая эпидемиологическим отделением.

630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.

Тел.: 8 (383) 203-66-94.

E-mail: zmm1109@yandex.ru

Поступила 10.02.2014

© П. Н. ФИЛИМОНОВ, 2014
УДК 616-002.5

К ДИСКУССИИ О ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

П. Н. ФИЛИМОНОВ

ON THE DISCUSSION OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

P. N. FILIMONOV

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) изучают около 60 лет. Рост интереса к ней (количество и качество публикаций в базе Medline) пришелся на 2000 г., после ухудшения эпидемической ситуации в 1990-е годы, а с 2009 г. вышло почти столько же статей, сколько за предыдущие 55 лет. Это объясняется пониманием того, что ЛТИ – резервуар будущего туберкулеза (ТБ), а без контроля над ним все усилия по борьбе с ТБ будут сведены к минимуму.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, треть всего человечества имеет ЛТИ. У 5-20% инфицированных существует риск развития активного ТБ в течение жизни, и в большинстве этих случаев ТБ развивается через 2-5 лет после инфицирования [15]. Контроль над инфекцией (меры по уменьшению заболеваемости, ранняя диагностика и лечение) стал важнейшим направлением стратегии борьбы с ТБ, следующая ступень – снижение заболеваемости (преваленса), что, в свою очередь, должно основываться на превентивной терапии латентно инфицированных. Эта последняя мера направлена на уменьшение пула инфицированных и предотвращение новых случаев заболеваемости [24]. Лечение ЛТИ, кроме эпидемического и медицинского, имеет также экономическое обоснование. Сравнительная стоимость лечения ЛТИ и активного ТБ составляет порядка 300 и 13 000 долларов США [16], и это только прямые затраты на лечение. Существует единственное исследование национального уровня (из США) распространенности ЛТИ [12]. Например, распространенность ЛТИ в 1970-х годах составляла 14,3%, в 1999 г. – 4,2% (в том числе у иммигрантов – 18,7%). Ежегодное соотношение активный ТБ/ЛТИ примерно 1 : 1 000, и превентивное лечение получили 13,2% всех лиц с ЛТИ.

Определение Центра по контролю и предотвращению заболеваний (CDC, США): «ЛТИ – это наличие в организме *M. tuberculosis*, выявленное с помощью положительного теста Манту или положительного теста на высвобождение интерферона-гамма (ТВИ-Г). Человек с ЛТИ не является больным и не заразен для окружающих». ЛТИ не счи-

тается «случаем» ТБ, и с точки зрения восприятия врачом и пациентом вызывает известные затруднения: пациент здоров, не опасен для окружающих, риск активации низок (или неизвестен). Ситуация нередкая, сходна, например, с артериальной гипертензией или с курением. Даже врачу сложно оценить риски и решиться на лечение, которое может быть небезопасным, нередко, как любое длительное лечение, сопровождается перерывами и его досрочным прекращением. Еще сложнее принять правильное решение пациенту (или его родителям), а от этого зависит приверженность к лечению. В этой связи возрастает роль однозначного восприятия данного состояния, правильной оценки связанных с ним рисков, наличия взвешенных рекомендаций по принятию решения о начале превентивной терапии.

Для диагностики ЛТИ существуют 2 вида тестов – Манту и ТВИ-Г. Оба теста приемлемы, но несовершенны: не позволяют дифференцировать ЛТИ от активного ТБ, реактивацию от реинфекции или определить стадию инфекции. Оба теста у иммунокомпрометированных пациентов имеют сниженную чувствительность и прогностичность (positive predictive value, PPV) прогрессии в активный ТБ. ТВИ-Г имеет некоторое преимущество перед пробой Манту, но скорее количественное, чем качественное. Существуют ситуации, в которых оба теста бесполезны (например, диагностика активного ТБ у взрослых), или когда должны применяться оба теста (например, при иммунодефицитах), или когда один тест имеет преимущество перед вторым. Например, ТВИ-Г предпочтителен в популяциях вакцинированных БЦЖ позже периода новорожденности или вакцинированных неоднократно. Проба Манту предпочтительнее при серийном тестировании работников здравоохранения. Оба теста имеют проблемы с воспроизводимостью, и дихотомичное оценивание их результатов недостаточно для интерпретации [21]. Например, пробу Манту в значениях 5, 10 и 15 мм CDC рекомендует по-разному интерпретировать в различных группах риска [13]. Первая цель ТВИ-Г – выявлять тех, кто будет иметь поль-

зу от лечения ЛТИ (не у всех лиц с ЛТИ превентивная терапия даст значимое снижение риска активации) [21]. Для увеличения прогностического значения позитивного результата (PPV) существующих тестов скрининг ЛТИ должны проводить только у лиц, имеющих достаточно высокий риск прогрессии в болезнь. Это общая рекомендация современных руководств.

Процесс принятия решения по результатам тестирования труден. При интерпретации пробы Манту мало оценить только размер индурации, важно определить претестовые шансы на наличие инфекции, риск развития активного ТБ при предположении истинного инфицирования [20]. Для использования этих мультивариантных моделей прогнозирования рисков создан онлайн-интерпретатор пробы Манту/ТВИ-Г у взрослых (<http://www.tstin3d.com>). Например, при введении следующих данных: положительный результат на пробу Манту (12 мм), возраст 60 лет, родился в РФ, вакцинирован БЦЖ в возрасте старше 2 лет, имеет контакт с больным активным ТБ, факторы риска – фиброзно-очаговые изменения на рентгенограмме грудной клетки (перенесенный давно ТБ), выдаются следующие результаты: вероятность истинно позитивного результата – 91,5%, риск развития активного ТБ в последующие 2 года – 57,2%, ежегодный риск развития активного ТБ после двухлетнего периода – 1,1%, кумулятивный риск развития активного ТБ до достижения 80 лет – 77,8%, в случае, если будет принято решение о превентивной терапии изониазидом, риск клинически значимого лекарственного гепатита составит 2,3%, а вероятность госпитализации по поводу этого гепатита – 0,6%. По этим результатам легко принять наиболее рациональное решение – превентивная терапия ЛТИ после исключения активного ТБ.

Существуют значительные различия в понимании сущности ЛТИ, ее учете, лечебных и организационных действиях в РФ и развитых странах. Россия входит в оба списка (ВОЗ) стран, неблагоприятных как по ТБ в целом, так и по ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Вместе с этим финансирование контроля за ТБ в РФ, по данным ВОЗ, по абсолютному значению – самое высокое в мире (1,5 млрд долларов США в 2013 г.). Для сравнения: Китай 360 млн долларов, Индия 182 млн, США 137 млн [17]. Поэтому если не рассматривать всерьез то, что «у них другой туберкулез/медицина/зарплаты», то можно предположить наличие у нас неэффективного управления (в том числе в здравоохранении).

Нельзя, конечно, сказать, что проблемы, связанные с ЛТИ, не осознаются фтизиатрами. В публикациях, особенно по проблемам ТБ у детей, отмечается, что качество выявления инфицированных детей из контактов значительно ниже необходимого [2]. По признанию ведущих отечественных специалистов: «В национальной программе Рос-

сийской Федерации по борьбе с туберкулезом превентивной терапии отводится весьма скромное место» [7]. Авторы обращают внимание на то, что основной документ фтизиатров (приказ МЗ РФ № 109) не содержит рекомендаций по организации превентивной химиотерапии, а национальное руководство по фтизиатрии предлагает режим химиопрофилактики, отличный от принятых в других странах, и заключают, что существующие подходы к превентивной химиотерапии у детей и подростков устарели и не обеспечивают защиты от заболевания ТБ.

Основные, на наш взгляд, дискуссионные положения:

1. В то время как во многих странах понимают важность «стерилизации» пула латентно инфицированных в предупреждении распространения ТБ и пересматривают стратегию контроля над инфекцией в плане перехода от мер индивидуального влияния (диагностика, лечение) к популяционным (превентивная терапия при ЛТИ), в отечественной литературе продолжается дискуссия, существует ли вообще ЛТИ [5]. Ответ на этот вопрос зависит от того, рассматриваем ли мы ЛТИ как некую независимую от нас сущность или соглашаемся формализовать эту точку в континууме «здоров – болен ТБ» по рациональным причинам: а) у носителей существуют риски для здоровья, б) диагностика и лечение ЛТИ и активного ТБ различны. Если принять вторую точку зрения (договариваемся некое состояние назвать ЛТИ), то вопрос снимается.

2. Отечественные фтизиатры нередко привержены устаревшим терминам «тубинтоксикация», «вираж», «тубинфицирование», «химиопрофилактика», но проблема глубже, в устаревших воззрениях, сопровождающихся принятием решений, которые традиционны, но их эффективность сегодня в мире считается недоказанной – наложение пневмоперитонеума, расширение показаний к торакопластике, применение «патогенетической» терапии и физиотерапии. Обоснование тех или иных рекомендаций и решений во фтизиатрии нередко лишено рациональной базы, в основе имеет ложные представления или консерватизм (или то и другое вместе): громоздкие запутанные формулировки, классификации и формы статистической отчетности, применение которых скорее мешает, чем помогает борьбе с ТБ. Рациональное основание, например, для классифицирования, состоит в том, что выделяют состояния, требующие различных подходов (к диагностике, лечению). Как только новые убедительные данные покажут, что эти состояния требуют различного лечения, классификацию пересматривают. В отечественной же классификации, например, легочного ТБ выделяют 14 форм, тогда как все они по современным стандартам должны лечиться одинаково. В итоге много сил специалиста тратится впустую. Эти же

соображения можно отнести и к ЛТИ. Например, устоявшиеся воззрения, что ситуация с ТБ в России значительно отличается от мировой, поэтому зарубежный опыт нам бесполезен. Это не так. В России такой же способ вакцинации, как и в 87% других стран (www.bcgatlas.org), есть страны с теми же цифрами распространенности ТБ и ЛТИ, со сходным устройством системы здравоохранения, и единственное препятствие в использовании международного опыта – наши представления. Прямое следствие такой картины мира – коммуникация с зарубежными коллегами значительно затруднена, как и понимание современной литературы, приверженность международным рекомендациям, умение выбирать медицинскую информацию, критически оценивать и ранжировать качество публикаций. Эти важнейшие врачебные навыки до настоящего времени практически нельзя приобрести ни за время обучения в вузе, ни на курсах повышения квалификации, так как преподаватели сами редко владеют данной методологией [4]. Ситуация усугубляется тем, что ТБ – заболевание инфекционное, вследствие чего, кроме лечения пациентов, требуются противоэпидемические меры на популяционном уровне. Казалось бы, каждый фтизиатр – это эпидемиолог, но на самом деле, по признанию В. В. Власова, отечественная эпидемиология радикально отличается от того, что в мире называют «общественное здравоохранение», public health [3]. В этой связи мы имеем смешение понятий «лечение пациента» и «инфекционный контроль», нередко даже в докторских диссертациях по фтизиатрии. Заниматься же контролем над инфекцией должны не фтизиатры, а специалисты по «здоровью населения», получившие современное конвертируемое образование, владеющие методиками управления инфекционным процессом и ясно понимающие различия между лечением пациента и лечением общества.

3. В основном документе, регламентирующем противотуберкулезную деятельность в РФ (приказ № 109 МЗ РФ), отсутствует упоминание ЛТИ. В докладе ЦНИИОИЗ «Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 г.» [6] есть только краткие сведения о «первичном инфицировании» и «гиперергических реакциях» у детей, из чего затруднительно сделать вывод о распространенности в стране ЛТИ (в общепринятом в мире смысле), а по взрослым с ЛТИ вообще нет информации, как и по предпринятым мерам по превентивной терапии и ее эффективности. Оценка ЛТИ не отражена в действующих в РФ формах статистической отчетности. В приказе МЗ РФ № 855, посвященном внедрению диаскинтеста, также отсутствует слово «латентный». Единственное исключение – Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ у детей [8]. Но и этот документ вызывает вопросы: не указана степень объек-

тивности и надежности рекомендаций, не приведен критический разбор альтернативных мнений и подходов, нет списка литературы, многие положения расходятся с принятыми в мире, общая высокая степень неопределенности положений и рекомендаций, отсутствуют схемы превентивной терапии, нет обсуждения их эффективности. Российские схемы и режимы химиопрофилактики (=превентивной терапии?) значительно отличаются от рекомендованных ВОЗ и CDC как по содержанию, так и по форме. Предлагаются режимы, от которых уже отказались из-за высокой токсичности (с пиразинамидом) и неэффективности (монотерапия 3 мес.), или нигде, кроме России, неизвестные и не апробированные в клинических испытаниях с адекватным дизайном. Лечение дополняется «иммуномодуляторами», вакцинами [1] также с минимальной доказательной базой. Отдельного внимания заслуживает продвигаемый в России диаскинтест. Основная проблема, на наш взгляд, отличия реальных российских правил внедрения диагностических тестов от международных – без опубликования в международных реестрах протоколов клинических и диагностических испытаний, выполнение их с крупными дефектами дизайна: суррогатные исходы, чаще всего без последующего проспективного наблюдения (или с очень коротким в 1 год). Многие статьи по диаскинтесту (<http://www.diaskintest.ru>) напоминают рекламу: журналы невысокого качества (низкий импакт-фактор), слабый критический анализ, стабильное «ядро» авторов, нет характеристики конфликта интересов или есть конфликт интересов, поспешное внедрение методики тестирования в приказы. В этой связи стоит напомнить, что диаскинтест – копия ТВИ-Г, только с введением антигенов в кожу. ВОЗ в 2011 г. опубликовала предостерегающий доклад [23] о том, что интенсивное изучение результатов использования ТВИ-Г различными исследовательскими группами по всему миру показало несовершенство этих тестов, даже в сравнении с «древней» пробой Манту, и рекомендовала сохранить тестирование туберкулином. Кроме того, это предостережение относится к «чистым» тестам по крови, а диаскинтест внутрикожный, поэтому добавляются риски разнообразных кожных реакций, меняющие информативность результата. И мы, не имея в стране практически никакого опыта массовой диагностики с использованием ТВИ-Г, не учитывая предостережений ВОЗ, не изучив на приличном уровне эффективность диаскинтеста, пытаемся в ускоренном темпе заменить им пробу Манту.

4. Российские публикации по ЛТИ практически отсутствуют в международных базах данных. Например, в базе Medline по данной теме по запросу «latent tuberculosis infection» на 01.2014 найдено 839 публикаций, из них статей отечественных авторов в русско- и англоязычных журналах 13 (1,5%), причем большинство из них (8, или 61,5%)

были опубликованы более 25 лет назад (в 1945-1988 гг.), а из оставшихся пяти одна статья переводная. Отечественных диссертаций, обсуждающих ЛТИ, за 10 последних лет – меньше 10, из них половина в ветеринарии. В базе ISI web of science за 1990-2010 гг. из 3 417 статей по проблеме ТБ у детей было всего 5 (0,15%) русскоязычных статей [9]. Качество наших публикаций низкое, и статья в низкоимпактном журнале по определению имеет мало шансов привести к важному для отрасли изменению. А ведь существует большая потребность в исследованиях по диагностике и лечению ЛТИ именно в странах с высоким уровнем заболеваемости вследствие наибольшей неопределенности в них оценки преваленса ЛТИ, сравнительной эффективности программ его превентивной терапии.

5. В исследовании, выполненном Ф. Дробниевским и др. [14] в Самарской области, определена (с помощью ТВИ-Г) распространенность ЛТИ среди медицинских работников. Доля ЛТИ у сотрудников всех противотуберкулезных стационаров Самары составила 49,3% (95%-ный ДИ 41,1-57,5). Среди сотрудников крупной общелечебной поликлиники ЛТИ обнаружили у 31,1% (95%-ный ДИ 23,4-39,8), а среди студентов (медики и немедики) – у 8,7% (95%-ный ДИ 6,1-11,9). Таким образом, первое и пока единственное в России качественное исследование по ЛТИ показало, что доля ЛТИ в регионе с высокими уровнем заболеваемости ТБ составила менее 50% в одной из самых угрожаемых групп – сотрудников противотуберкулезных стационаров. Доля ЛТИ нарастает с возрастом, и, с учетом полученных значений для молодежи (около 9%), можно примерно экстраполировать на всю взрослую популяцию региона и предположить долю в нем лиц с ЛТИ в 20-30%. Эти данные подтверждаются результатами, например, из Малайзии – страны, имеющей сходство с Россией по заболеваемости ТБ, вакцинации БЦЖ, доходам жителей. Здесь преваленс ЛТИ (по Манту) у заключенных (мужчины до 40 лет, половина ВИЧ-инфицирована) составил 88,8% [10], а у медработников крупного многопрофильного госпиталя ЛТИ выявлена в 52,1% случаев [22]. Таким образом, принятый у фтизиатров миф о 90-100% инфицировании взрослых оказывается несостоятельным. Необоснованное завышение доли инфицированных приводит к принятию неверных решений в отношении взрослых: незачем вести статистику (и она не ведется), незачем применять тестирование (и оно выполняется редко), нет смысла в превентивной терапии (также редкие случаи у взрослых), большие затруднения у врачей в интерпретации тестов. Большой массив лиц с ЛТИ оказался без внимания фтизиатрии. Обзор 1 500 статей по применению пробы Манту у взрослых [18] позволил авторам сделать вывод: в странах с умеренной и высокой заболеваемостью ТБ имеется высокий риск наличия ЛТИ, но результаты кожного теста

должны интерпретироваться независимо от статуса вакцинации. В когортном исследовании из Италии [11] у 27 000 иммигрантов из неблагополучных по ТБ стран с помощью кожного теста в течение 20 лет отслеживали уровень инфицированности, долю лиц с ЛТИ. Заболеваемость составила 2,7%, ЛТИ 35%, ежегодная конверсия теста 1,7%. Таким образом, у взрослых тестирование инфицированности в условиях, близких к российским, отлично работает.

6. CDC рекомендует [19] не проводить тотальный скрининг на ЛТИ, а ограничиться правилом: тестировать только в том случае, если тест-положительного пациента будут лечить. В нашей стране, в сравнении с мировыми рекомендациями, два перекоса: а) в детском возрасте скрининг тотальный, трудоемкий и затратный, сопровождающийся очень сложным процессом принятия решений: есть/нет инфицирование, есть/нет активный ТБ. При таком скрининге, с учетом несовершенства тестов и нечеткости рекомендаций, значительно повышается вероятность принятия неправильных решений, и статистика это подтверждает; б) взрослые почти лишены диагностики доклинических фаз инфекции. Разумным выходом было бы прислушаться к международным рекомендациям и перейти к целенаправленному скринингу в группах риска, что значительно упростит интерпретацию результатов тестов, процесс принятия решений, повысит качество инфекционного контроля, а заодно позволит сэкономить средства, которые во фтизиатрии найдется куда использовать.

Дисклеймер. У автора нет конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Мейснер А. Ф., Медведев С. Ю. Способ лечения детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией. Патент RU 2224541. – 2002.
2. Аксенова В. А., Севостьянова Т. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // Вестн. Росздрава. – 2013. – № 3. – С. 19-23.
3. Власов В. В. Эпидемиология в России: 2005 г. // Открытый сборник статей «Проблемы здоровья населения» / под ред. К. Д. Данишевского. – М.: МедиаСфера, 2005. – С. 19-29.
4. Воробьев К. П. Формальные критерии качества и ценности клинической информации // Укр. мед. часопис. – 2013. – Т. 6, № 98. – С. 70-78.
5. Литвинов В. И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность // Туб. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
6. Ситуация по туберкулезу и работе противотуберкулезной службы Российской Федерации в 2012 году. http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/2012_tvs_rossiya.pdf
7. Стерликов С. А., Аксенова В. А., Богородская Е. М. и др. Эффективна ли химиопрофилактика и превентивная терапия латентной туберкулезной инфекции в России? Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2008. – № 2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/68/30/lang.ru/>

8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей, под ред. проф. В. А. Аксеновой. – 2013. http://roftb.ru/netcat_files/userfiles/lti.pdf
9. Alavinia S. M., Khakshour A., Habibi G. et al. An overview and mapping of childhood tuberculosis: prevalence, scientific production and citation analysis // Indian. J. Tuberc. – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 28-36.
10. Al-Darraj H. A., Kamarulzaman A., Altice F. L. Latent tuberculosis infection in a Malaysian prison: implications for a comprehensive integrated control program in prisons // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 22.
11. Baussano I., Mercadante S., Pareek M. et al. High rates of *Mycobacterium tuberculosis* among socially marginalized immigrants in low-incidence area, 1991-2010, Italy // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 1437-1445.
12. Bennett D. E., Courval J. M., Onorato I. et al. Prevalence of tuberculosis infection in the United States population: the national health and nutrition examination survey, 1999-2000 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177, № 3. – P. 348-355.
13. Diagnosis of latent TB infection. <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/diagnosis.htm>
14. Drobniewski F., Balabanova Y., Zakamova E. et al. Rates of latent tuberculosis in health care staff in Russia // PLoS Med. – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. e55.
15. Global tuberculosis report / WHO. – 2013. – 306 p.
16. Holland D. P., Sanders G. D., Hamilton C. D. et al. Potential economic viability of two proposed rifapentine-based regimens for treatment of latent tuberculosis infection // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 7: e22276. doi:10.1371/journal.pone.0022276
17. <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html>
18. Joos T. J., Miller W. C., Murdoch D. M. Tuberculin reactivity in bacille Calmette – Guérin vaccinated populations: a compilation of international data // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2006. – Vol. 10, № 8. – P. 883-891.
19. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. – 2013. <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/TargetedLTBI.pdf>
20. Menzies D., Gardiner G., Farhat M. et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – № 12. – P. 498-505.
21. Pai M., Denkiner C. M., Kik S. V. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection // Clin. Microbiol. Rev. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 3.
22. Tan L. H., Kamarulzaman A., Liam C. K. et al. Tuberculin skin testing among healthcare workers in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2002. – Vol. 23, № 10. – P. 584-590.
23. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement. WHO. – 2011. – 61 p.
24. van der Werf M. J., Blasi F., Giesecke J. et al. Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011 // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41. – P. 767-771.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Филимонов Павел Николаевич
 ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
 доктор медицинских наук, руководитель
 лабораторно-экспериментального сектора.
 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
 Тел.: 8 (383) 203-78-25, дон. 317.
 E-mail: pfilimonov@yandex.ru

Поступила 10.02.2014

© Т. И. ПЕТРЕНКО, Т. А. РЕЙХРУД, 2014
УДК 616.24-002.5+616.379-008.64

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Т. И. ПЕТРЕНКО, Т. А. РЕЙХРУД

DIFFICULTIES IN THE MANAGEMENT OF A PATIENT WITH MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS CONCURRENT WITH DIABETES MELLITUS

T. I. PETRENKO, T. A. REIKHRUD

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

Представлены сложности и ошибки ведения больного туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* и сопутствующим сахарным диабетом 1-го типа. Показана необходимость использования длительного комплексного лечения, включающего адекватную химиотерапию и дополнительные методы у больных данной категории.

Ключевые слова: туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость, сахарный диабет, клапанная бронхоблокация, внутривенное введение противотуберкулезных препаратов.

The paper describes complexities and errors in the management of a patient with pulmonary tuberculosis with broad drug resistance in *M. tuberculosis* and concurrent type 1 diabetes mellitus. It shows the need for long-term multimodality treatment involving adequate chemotherapy and additional methods in this category of patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, multidrug resistance, diabetes mellitus, valve bronchoblocation, intravenous antituberculosis drugs.

В последние годы исследователи отмечают два важных неблагоприятных фактора, негативно влияющих на эпидемическую ситуацию по туберкулезу: увеличение доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) [8] и увеличение числа иммунокомпрометированных лиц, к числу которых относятся и пациенты с сахарным диабетом (СД). СД по темпам распространенности опережает все неинфекционные заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2011 г. в мире насчитывалось 366 млн больных СД. По прогнозам ВОЗ, в 2030 г. число больных СД увеличится в 1,5 раза и достигнет 552 млн человек, в основном за счет больных СД 2-го типа [2, 16]. Значимость проблемы СД для фтизиатров обусловлена более высокой восприимчивостью таких больных к туберкулезной инфекции. Туберкулез среди больных СД встречается в 3-11 раз чаще, чем среди остального населения [4, 7, 9]. Особенно подвержены заболеванию лица с тяжелым декомпенсированным диабетом и с осложнениями этого заболевания [3, 14].

Проблема сочетанного заболевания МЛУ ТБ и СД приобретает все большее значение вследствие медицинских и организационных сложностей ведения таких пациентов. Как известно, у больных СД имеют место микроангиопатия, почечная недостаточность, дефицит микронутриентов и иммуносу-

прессия, которые ухудшают переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП), что затрудняет лечение больных этой категории [10, 15]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения микобактерий (МБТ) с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) появляется необходимость применения препаратов резервного ряда, которые обладают большей токсичностью, меньшей эффективностью и чаще вызывают нежелательные эффекты, поэтому в процессе лечения нередко приходится отменять эти препараты или снижать их дозу [10-12]. В ряде случаев этим обусловлено и применение изониазида у больных туберкулезом с МЛУ МБТ, так как разработанное отечественными фтизиатрами положение о высокой эффективности и хорошей переносимости введения изониазида внутривенно, приводящего к его высокой концентрации в сыворотке крови и легочной ткани, в последние годы подтверждено иностранными авторами, применившими высокие дозы препарата внутрь [13].

Сочетание туберкулеза легких и СД характеризуется некоторыми особенностями, наиболее значимыми из которых являются прогрессирующее течение, выраженные инфильтративные изменения в легких с быстрым образованием деструкций [4, 7]. Лечение больных при сочетании туберкулеза и диабета – очень трудная задача. С одной стороны, туберкулез легких провоцирует прогрес-

сирование инсулярной недостаточности, трудно корректировать нарушения углеводного обмена, с другой – СД ухудшает течение и препятствует проведению полноценной химиотерапии туберкулеза легких из-за нарушения функции различных органов, развития осложнений СД и побочных реакций на ПТП [5, 7, 9]. Прерывание лечения вследствие его плохой переносимости утяжеляет течение туберкулезного процесса и способствует развитию лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [1, 6]. Анализ клинических случаев сочетания МЛУ ТБ и СД позволяет выявить недостатки ведения и разработать оптимальную тактику лечения таких пациентов.

Приводим клиническое наблюдение пациента Н., 1985 года рождения (26 лет), жителя города г. Новосибирска, наблюдающегося и периодически лечившегося в Новосибирском НИИ туберкулеза (ННИИТ) с февраля 2008 г. по декабрь 2013 г. С 2004 г. являлся студентом медицинского университета, закончил 3 курса, инвалид III группы по СД. Из анамнеза известно, что пациент с 13-летнего возраста страдает СД 1-го типа, получал инсулин лантус 38 ед, новорапид 34 ед. Впервые заболел туберкулезом в июне 2003 г. (рис. 1), получал лечение в стационаре препаратами I ряда в течение 10 мес. (по май 2004 г.) с положительной динамикой по поводу казеозной пневмонии верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ(+). В июне 2005 г. переведен в 3-ю группу диспансерного учета (ДУ) (рис. 2). Рецидив заболевания выявлен в июне 2007 г., когда обратился к врачу с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр и кашля с гнойной мокротой. Начал лечение в туберкулезной больнице (рис. 3), от 06.07.2007 г. получены данные о МЛУ к изониазиду (Н), рифампицину (R), стрептомицину (S), канамицину (К), переведен на 4-й режим химиотерапии (РХТ): изониазид 0,6 г, пиразинамид 1,5 г, этамбутол 1,2 г, протионамид 0,5 г, офлоксацин 0,4 г, амикацин 1,0 г. На фоне терапии (в течение 7 мес.) сохранялись деструктивные изменения в легких, процесс носил распространенный характер, в связи с чем пациент был госпитализирован в ННИИТ (с 20.02.2008 г. по 31.10.2008 г.). При поступлении на основании анамнеза заболевания и анализа рентгенологического архива (рис. 4, 5) был выставлен диагноз: казеозная пневмония правого легкого, фаза распада и обсеменения, туберкулезный экссудативный междолевой плеврит справа; МБТ+, МЛУ (Н, R, S, К); рецидив; ДН 0-I; СД 1-го типа, тяжелой степени тяжести, декомпенсация; осложненная катаракта обоих глаз; хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Начата терапия по 4-му РХТ: пиразинамид 1,5 г, таваник 0,5 г, протионамид 0,75 г, ПАСК 8,0 г, циклосерин 0,75 г внутрь, капреомидин 1,0 г внутримышечно. Пациенту был наложен лечебный пневмоперитонеум, проводили ингаля-



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма на момент выявления заболевания в 2003 г.

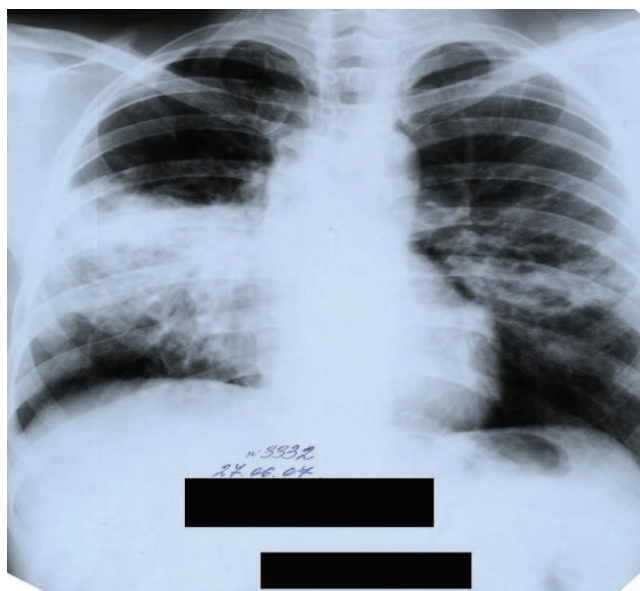
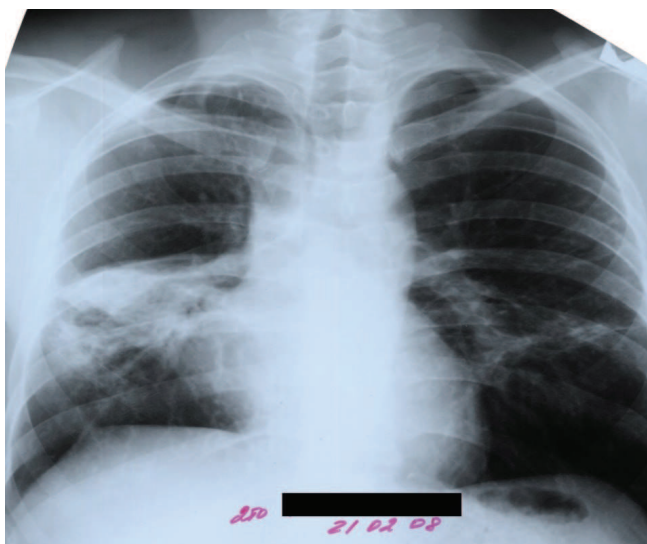


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма на момент снятия с диспансерного учета в 2005 г.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма при выявлении рецидива в 2007 г.



ционную терапию (ингаляции с диоксидином, мирамистином), физиолечение (электорофорез с капреомицином и ПАСК). Получал инсулин лантус 38 ед, новорапид 34 ед. Лечение осложнялось плохой переносимостью ПТП (появились признаки фотосенсибилизации, из-за чего был отменен тававик, регистрировали повышение АЛТ до 106 ед/л при норме до 40 ед/л, АСТ до 117 ед/л при норме до 35 ед/л, в связи с чем проводили гепатопротекторную терапию). За время госпитализации уровень глюкозы крови варьировал от 4,8 до 22 ммоль/л, т. е. наблюдали декомпенсацию СД, проводили коррекцию инсулинотерапии.

На фоне проводимой терапии получили положительную динамику туберкулезного процесса в виде прекращения бактериовыделения через 6 мес., рент-

генологически по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 03.07.2008 г. (рис. 6) отмечены частичное рассасывание очагово-инфильтративных изменений, закрытие части деструкций. Однако через 8 мес. лечения по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) от 23.10.2008 г. (рис. 7) зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления множественных мелких очагов с деструкциями в обоих легких. В связи с прогрессированием туберкулезного процесса хирургическое лечение не показано.

На фоне тяжелого течения СД у больного прогрессировала осложненная катаракта обоих глаз, которая привела к значительному снижению зрения. Пациент был вынужденно выписан из стационара в связи с необходимостью оперативного лечения по поводу осложненной катаракты. Больному выполнили лазерную капсулотомию обоих глаз, лазерную коагуляцию с положительным эффектом, зрение восстановилось. В последующем в течение 4 мес. пациент не

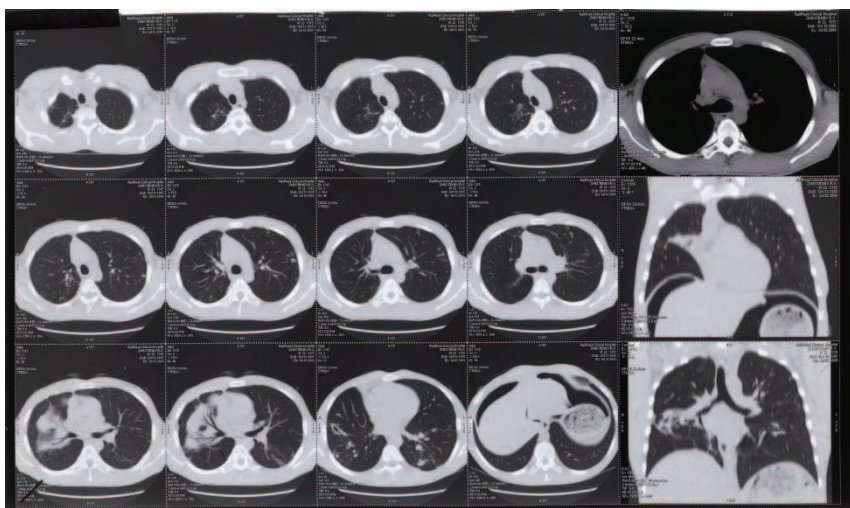
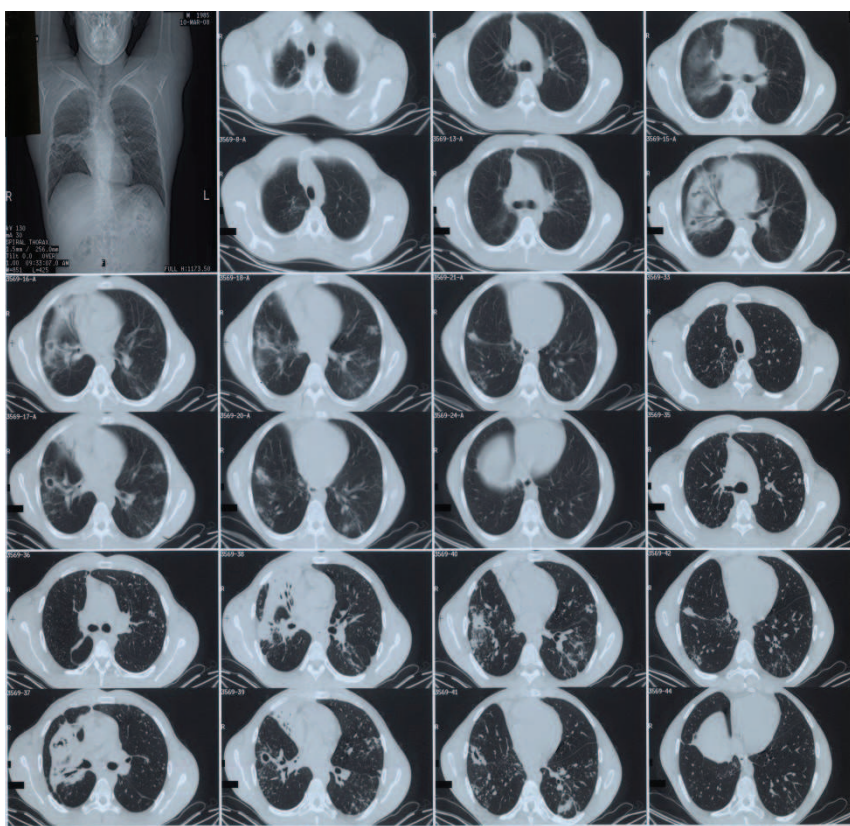


Рис. 4 (вверху). Обзорная рентгенограмма на момент первой госпитализации в ННИИТ в 2008 г.

Рис. 5 (в середине). МСКТ органов грудной клетки при поступлении в ННИИТ, март 2008 г.

Рис. 6 (внизу). МСКТ органов грудной клетки через 5 мес. лечения в ННИИТ, июль 2008 г.

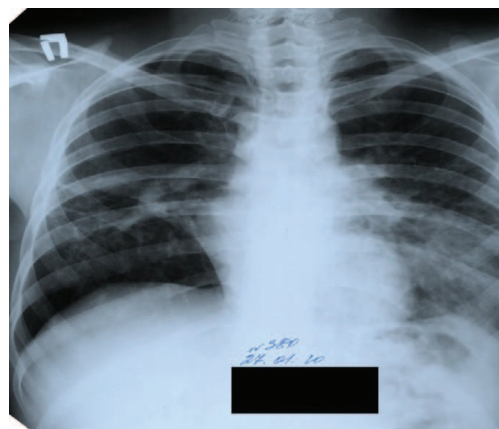


Рис. 7 (слева). МСКТ органов грудной клетки через 8 мес. лечения в ННИИТ, октябрь 2008 г.

Рис. 8 (справа). Обзорная рентгенограмма перед повторной госпитализацией в ННИИТ, январь 2010 г.

наблюдался в ПТД, химиотерапию не получал, далее весной и осенью 2009 г. по 3 мес. амбулаторно принимал лишь офлоксацин и протионамид (противорецидивный курс), а в октябре 2009 г. на лечебно-консультативной комиссии в ПТД признан исход «излечение», что расценивается как ошибка ведения данного случая.

Неадекватные схема и сроки лечения пациента с казеозной пневмонией, сопровождавшейся бактериовыделением, МЛУ, тяжелым течением СД, в течение 2009 г. привели к тому, что уже в ноябре при очередном плановом обследовании выявили отрицательную рентгенологическую динамику туберкулезного процесса и бактериовыделение (рис. 8), в связи с чем пациента вновь госпитализировали в ННИИТ (02.03.2010 г. – 30.03.2011 г.) с диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения; МБТ(+); МЛУ (Н, R, S, K); II A группа ДУ; обострение; ДН I; СД 1-го типа, тяжелой степени, лабильное течение; нефропатия, стадия микроальбуминурии; стеатогепатоз; липодистрофии в местах инъекций инсулина; диабетическая полинейропатия с вялым рефлекторным тетрапарезом, сенситивными расстройствами; диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз; артериальная гипертензия; хронический гепатит С умеренной активности воспаления; вторичный обструктивный бронхит в стадии ремиссии.

При поступлении больной предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, влажный кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты. При аускультации в легких выслушива-

лось жесткое дыхание с небольшим количеством влажных средне и мелкопузырчатых хрипов слева. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. При рентгенологическом исследовании от 03.03.10 г. (рис. 9) установлено, что в проекции нижней доли правого легкого определяется полость распада размером $2,5 \times 1,5$ см с неравномерно утолщенными стенками и множественными разнокалиберными, полиморфными очагами в окружающей легочной ткани. В уменьшенной в объеме верхней доле правого легкого визуализируются множественные разнокалиберные плотные очаги. Ателектаз средней доли. Слева в проекции нижней доли определяются очагово-инфильтративные изменения, в С6 полость размером $2,0 \times 1,5$ см с перикавитарной инфильтрацией. При бронхоскопии выявлен дренажный гнойный эндобронхит нижнедолевых бронхов обоих легких 1-й степени воспаления. В мокроте с помощью метода люминесцентной микроскопии обнаружено обильное бактериовыделение: 1-10 кислотоустойчивых микобактерий в 1 поле зрения (++) , а спустя 3 нед. с использованием метода посева в жидких средах в автоматизированной системе Bactek 960 получен рост МБТ и установлена их устойчивость к H, R, S, K, этамбутолу (E), амикацину (A), офлоксацину (Of), таким образом обнаружены расширение спектра и развитие ШЛУ. При обследовании уровень глюкозы крови варьировал от 2,9 до 22 ммоль/л. В стационаре проводили комплексное лечение, включающее 4-й РХТ (изониазид 0,6 г внутривенно капельно, капреомицин 1,0 г внутривенно ка-

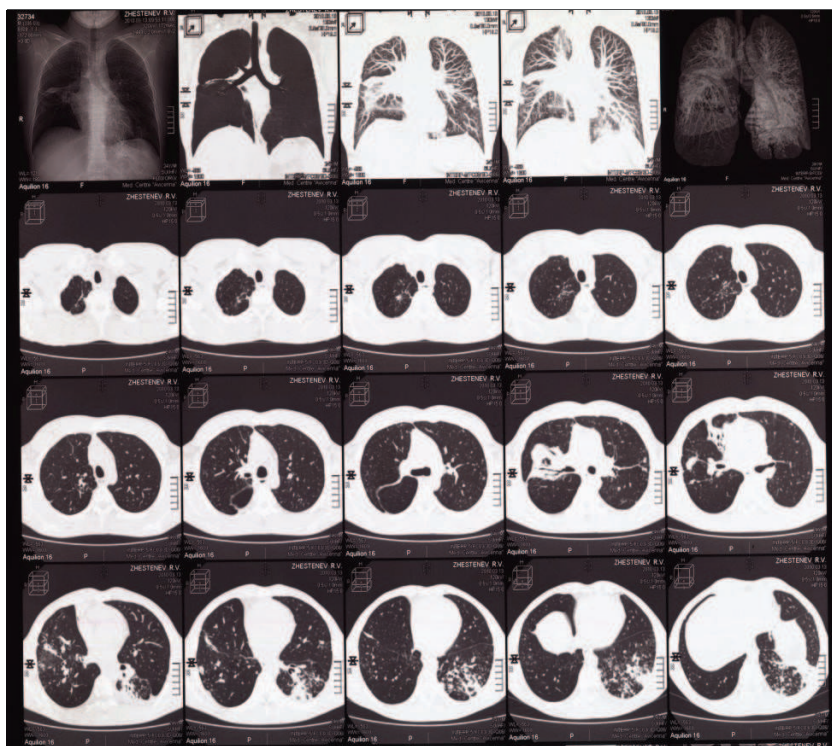


Рис. 9 (слева). МСКТ органов грудной клетки при повторной госпитализации в ННИИТ, март 2010 г.

Рис. 10 (справа). Обзорная рентгенограмма перед выпиской из ННИИТ, март 2011 г.

пельно, протионамид 0,75 г внутрь, ПАСК 8,0 г внутривенно капельно, циклосерин 0,75 г внутрь, моксифлоксацин 0,4 г внутривенно капельно), бронходриентирующую терапию (беродуал 2 дозы 3 раза в сутки, АЦЦ 600 мг в сутки), ингаляции с капреомицином и изониазидом, перемежавшиеся с физиолечением (курсы электрофореза с ПАСК и изониазидом, с тиосульфатом натрия), патогенетическую терапию (аевит, рибоксин, аскорутин), витаминотерапию (В₁, В₆), симптоматическую терапию (глицин, глютаминовая кислота, пирacetам, берлитион, сорбенты, эналаприл, фосфоглив/эссенциале, трентал), инсулинотерапию (Лантус 34 ед., новорапид 30 ед.). К лечению с первых дней присоединили пневмоперитонеум, после формирования газового пузыря инсуффляцию газа проводили 1 раз в неделю в объеме 800 мл. Лечение осложнялось плохой переносимостью ПТП в виде развития токсического гепатита (повышение АЛТ до 110 ед/л при норме до 40 ед, АСТ до 130 ед/л при норме до 35 ед/л), в связи с чем была назначена гепатопротекторная терапия. Через 7 мес. лечения был отменен капреомицин из-за развития нефротоксической реакции. За время лечения получена положительная динамика процесса в виде купирования кашля с мокротой, уменьшения одышки при физической нагрузке. Достигнута стабилизация СД (гликемия до 10 ммоль/л), снижена суточная доза инсулина (лантус 30 ед, новорапид 22 ед). Эндоскопически отмечено купирование воспалительных изменений, при контроле выявлена деформация левого и правого нижнедолевых бронхов. Рентгенологически отмечены положительная динамика в плане значительного рассасывания очагово-инфильтратив-

ных изменений в обоих легких, уменьшения размеров полости распада в С8 правого легкого с 2,5 до 0,8 см, закрытие полостных изменений в нижней доле справа и в С6 слева терапевтическим путем через 3 мес. от момента поступления в ННИИТ. По поводу сохраняющейся полости распада 18.11.2010 г. установлен эндобронхиальный клапан в правый В8, без эффекта, 24.02.2011 г. клапан удален, повторно установлен в правый нижнедолевой бронх (рис. 10, 11). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом люминесцентной микроскопии и методом посева в жидких средах в автоматизированной системе Bactek 960, отмечено через 1 мес. (с апреля 2010 г.). После выписки из стационара пациент продолжил лечение амбулаторно по IV РХТ (изониазид 0,6 г, пиразинамид 1,5 г, авелокс 0,4 г, протионамид 0,75 г, циклосерин 0,75 г, ПАСК 8,0 г), инсулинотерапию (лантус 30 ед, новорапид 22 ед). На прием протионамида развилась токсическая реакция в виде тошноты, рвоты, в связи с чем препарат отменен, продолжено лечение 5 ПТП. По данным МСКТ ОГК от 23.01.2012 г. отмечено закрытие полости распада в нижней доле правого легкого через 11 мес. после установки эндобронхиального клапана в правый нижнедолевой бронх. Учитывая срок закрытия полости распада, характер течения туберкулезного процесса, сопутствующую эндокринную патологию, решено продлить клапанную бронхоблокацию на 6 мес., клапан удален через 17 мес. (рис. 12). Противотуберкулезная терапия завершена в феврале 2013 г., срок лечения данного случая составил пять с половиной лет. При контроле МСКТ ОГК в сентябре 2013 г. – процесс стабилен (рис. 13).

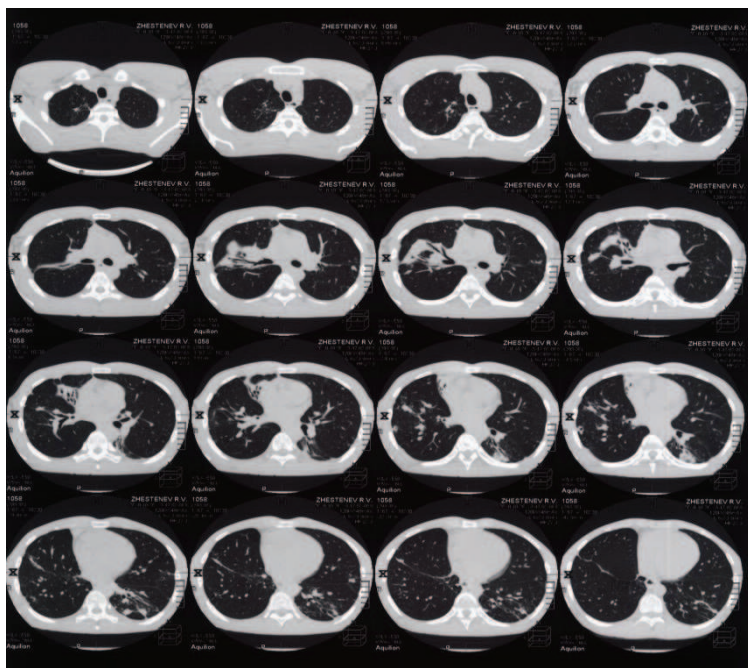


Рис. 11 (вверху слева). МСКТ органов грудной клетки перед выпиской из ННИИТ, март 2011 г.

Рис. 12 (вверху справа). Обзорная рентгенограмма после удаления эндобронхиального клапана из правого нижнедолевого бронха, сентябрь 2012 г.

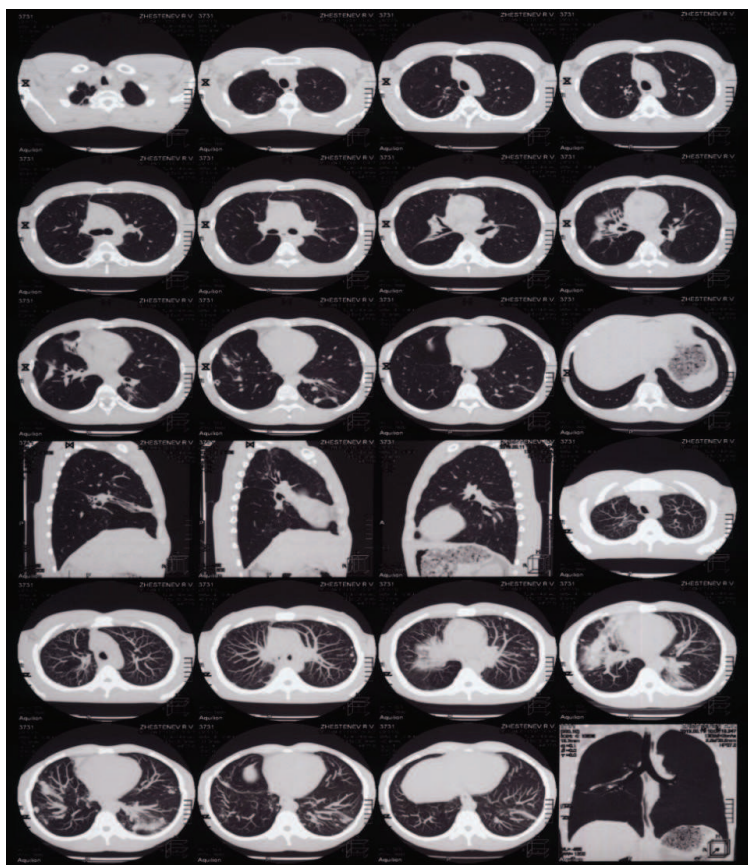


Рис. 13 (внизу). МСКТ органов грудной клетки после завершения общего курса лечения, сентябрь 2013 г.

менным окончанием без проведения полного рентгенологического обследования явились причинами прогрессирования туберкулезного процесса, расширения спектра лекарственной устойчивости. Достичь благоприятного исхода заболевания позволило продление сроков противотуберкулезной химиотерапии, назначение комплексной, индивидуальной, адекватной спектру лекарственной устойчивости возбудителя схемы лечения в сочетании с различными методами патогенетической, симптоматической терапии, другими дополнительными методами лечения (клапанная бронхоблокация в сочетании с пневмоперитонеумом, внутривенное введение ПТП).

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И. А., Самойлова А. Г. Современные подходы к химиотерапии туберкулеза легких // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 108-112.
2. Дедов И. И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мирового сообществу // Вестн. РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7-13.
3. Карачунский М. А., Балаболкин М. И., Бегларян Н. Р. Изменения углеводного обмена у больных туберкулезом // Вестник РАМН. – 1995. – № 7. – С. 18-21.
4. Карачунский М. А., Коссий Ю. Е., Яковлева О. Б. Особенности клинической симптоматики и течения туберкулеза легких у больных с разными типами сахарного диабета // Пробл. туб. – 1993. – № 4. – С. 20-21.

Данный клинический случай демонстрирует сложности и ошибки ведения случая МЛУ ТБ с сопутствующим СД. Излечить такого больного с помощью стандартного назначения таблетированных ПТП было невозможно, о чем свидетельствует его история болезни до 2010 г. Плохая переносимость препаратов была обусловлена тяжелым течением СД с наличием осложнений, длительностью противотуберкулезной терапии. Нерегулярность лечения, неадекватная химиотерапия с ее преждевре-

5. Комиссарова О. Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом // Туб. – 2012. – № 11. – С. 3-7.
6. Комиссарова О. Г., Абдуллаев Р. Ю., Ерохин В. В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – глобальная угроза для человечества // Врач. – 2010. – № 1. – С. 7-13.
7. Смурова Т. Ф., Ковалева С. И. Туберкулез и сахарный диабет. – М.: Медкнига, 2007. – 317 с.
8. Туберкулез в Российской Федерации 2010 г. // Аналитический обзор статистических показателей, используемых в РФ. – М., 2011. – 279 с.
9. Collaborative framework for care and cobtrol of tuberculosis and diabetes. //WHO/HTM/TB/2011.15.
10. Dooley K. E., Tang T., Golub J. E. et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2009. – Vol. 80. – P. 634-639
11. Dye C., Watt C. J., Bleed D. M. et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally // Jama. – 2005. – Vol. 293. – P. 2767-2775.
12. Gnanasan S., Ting K. N., Wong K. T. et al. Convergence of tuberculosis and diabetes mellitus^time to individualise pharmaceutical care // Int. J. Clin. Pharm. – 2011. – Vol. 33. – P. 44-52.
13. Katiyar S. K., Bihari S., Prakash S. et al. A randomised controlled trial of high-dose isoniazid adjuvant therapy for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tub. Lung Disease. – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 139-145.
14. Leung C. C., Lam T. H., Chan W. M. et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 167. – P. 1486-1494.
15. Nijland H. M., Ruslami R., Stalenhoef J. E. et al. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 848-854.
16. World Health Organization. Global tuberculosis control 2011. Report. WHO/HTM/TB/2011.16.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Петренко Татьяна Игоревна
 ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
 доктор медицинских наук,
 заместитель директора по науке.
 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
 Тел.: 8 (383) 203-83-58.
 E-mail: tipetrenko@gmail.com

Поступила 10.02.2014

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

INFORMATION LETTER

Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

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

Представляемые отчеты должны включать:

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

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

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

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

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



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

«ВЕЛИКИЙ МИСТИФИКАТОР» НЕ СДАЕТ ПОЗИЦИЙ – ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО УРОГЕНИТАЛЬНОМУ ТУБЕРКУЛЕЗУ

¹И. Г. ФЕЛЬКЕР, Е. В. ^{1,2}КУЛЬЧАВЕНЯ, ¹Е. В. БРИЖАТЮК

«GRAND MYSTIFIER» HOLDS ITS GROUND: REPORT ON THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON UROGENITAL TUBERCULOSIS

¹I. G. FELKER, ^{1,2}E. V. KULCHAVENYA, ¹E. V. BRIZHATYUK

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

В 1975 г. известный отечественный фтизиоуролог профессор Вильгельм Давыдович Грунд назвал туберкулез мочеполовой системы «великим мистификатором», ибо это заболевание не имеет ни одного патогномичного клинического симптома и протекает под маской других заболеваний или вообще бессимптомно. Но отсутствие жалоб у пациента отнюдь не означает благоприятное течение уротуберкулеза. Напротив, организм «закрывает глаза» на инфекцию до тех пор, пока не произойдет срыв адаптивных возможностей. Это означает, что процесс перешел в необратимую фазу, не излечимую консервативными методами.

Туберкулез мочеполовой системы длительное время был второй по частоте локализацией туберкулеза после туберкулеза легких в эпидемически неблагополучных регионах (в развитых странах с низкой заболеваемостью туберкулезом преобладал лимфофеллезистый), но с 2010 г. эта форма уступила на ряде территорий свои позиции костно-суставному туберкулезу.

На ежегодном конгрессе EAU в Париже в 2013 г. на заседании секции по урогенитальным инфекциям было принято решение о проведении международной конференции по урогенитальному туберкулезу. Местом конгресса закономерно был избран г. Новосибирск, поскольку работы ННИИТ в этой области широко известны по всему миру. Более 4 мес. ушло на согласование дат и определение состава оргкомитета, но уже в Милане на очередном конгрессе EAU делегатам предлагали приглашения, подписанные председателем Российского общества урологов Ю. Г. Аляевым, председателем секции урогенитальных инфекций ESIU/EAU Т. Йохансенсом, председателем секции урогенитальных инфекций Международного общества химиотерапии инфекций и рака (ISC), паст-президентом ISC, хорошо известным в России К. Набером, президентом Азиатской ассоциации урогенитальных инфекций и заболеваний, передаваемых половым путем (AAUTI&STI), Т. Мацумото, шефом конференции определили проф. Е. В. Кульчавеня.

И вот в конце октября 2013 г. в г. Новосибирске состоялась долгожданная конференция «Urogenital

Infections and Tuberculosis» («Урогенитальные инфекции и туберкулез»), объединившая 312 участников из 73 городов 16 стран (Россия, Германия, Швейцария, Швеция, Израиль, Республика Корея, Китай, Турция, Украина, Белоруссия, Таджикистан и др.). Еще 191 участник подключился к онлайн-трансляции; информационную поддержку осуществляли сайты www.sibdoc.ru; www.uroweb.ru; в течение года работал сайт конференции www.urotub.ru, на котором размещалась актуальная информация и осуществлялась предварительная регистрация делегатов.

Не в первый раз г. Новосибирск собрал столь представительный урологический форум, но с каждым разом число и география участников, широта обсуждаемых проблем становятся все внушительней.

Открыл конференцию новый министр здравоохранения Новосибирской области д.м.н., проф. Л. В. Шаплыгин (рис. 1), который подчеркнул неослабевающую актуальность поднятой проблемы.

Директор ННИИТ, заведующий кафедрой туберкулеза ФПК и ППВ Новосибирского медицинского университета д.м.н., проф. В. А. Краснов (рис. 2) в приветственном слове заметил, что позднее выявление мочеполового туберкулеза обусловлено как субъективными, так и объективными причинами. Необходимо заподозрить туберкулез у пациента, который не полностью отвечает на стандартную терапию по поводу урогенитальной инфекции. В 2007 г. 11-й съезд Российского общества урологов даже принял специальную резолюцию, согласно которой рекомендовалось урогенитальному туберкулезу уделять особое внимание в связи с изменением свойств возбудителя, что затрудняет своевременную диагностику и адекватную терапию. Съезд рекомендовал рассматривать любой случай активного воспаления органов мочеполовой системы как воспаление потенциально туберкулезной этиологии и проводить соответствующую диагностику (исследование осадка мочи, секрета простаты и эякулята на микобактерию туберкулеза). Съезд также рекомендовал воздержаться от назначения антибактериальных пре-



Рис. 1. Министр здравоохранения Новосибирской области д.м.н., профессор Л. В. Шаплыгин

паратов, влияющих на рост микобактерии туберкулеза (в первую очередь – рифампицин, амикацин, фторхинолоны), до выполнения соответствующих исследований.

Работе конференции было уделено три дня, в ходе которых проведены многочисленные заседания. Обсуждали такие вопросы, как латентные урогенитальные инфекции: бактериологическая диагностика, осложнения, лечение; осложненные урогенитальные инфекции, их профилактика и лечение; заболевания, передаваемые половым путем; инфекционно-воспалительные заболевания половой системы как причина бесплодия и сексуальной дисфункции; вопросы своевременной диагностики и лечения латентных урогенитальных инфекций; взаимосвязь инфекции и опухоли мочевого пузыря; ошибки диагностики, особенности терапии при сочетанном заболевании; стандарты обследования и лечения больных с урогенитальными инфекциями; эпидемиология, организация раннего выявления и диспансерного наблюдения больных мочевого пузыря туберкулезом; классификация мочевого пузыря туберкулеза; диагностика, терапия и хирургическое лечение урогенитального туберкулеза; полиорганный туберкулез; множественная лекарственная устойчивость при внепочечном туберкулезе и многие другие.

В первый день конференции слушатели смогли посетить секции, посвященные лейкоплакии мочевого пузыря, мочекаменной болезни, проблеме неспецифического цистита, хронического простатита, инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем. На заседаниях были представлены доклады урологов Сибири – из городов Новосибирска, Омска, Томска, Красноярска, Барнаула, Кемерово, Новокузнецка и Иркутска и цен-



Рис. 2. Директор ННИИТ д.м.н., профессор В. А. Краснов

тральных регионов России – из городов Москвы, Санкт-Петербурга и Ростова-на-Дону. На заседании, посвященном лейкоплакии мочевого пузыря, рассматривали вопросы этиологии и патогенеза данного заболевания, роль инфекций, передаваемых половым путем; были продемонстрированы возможности малоинвазивных вмешательств, а также перспективы восстановления анатомии и физиологии уротелия. С большим интересом аудитория восприняла доклады М. И. Когана, Л. А. Синяковой, А. В. Зайцева – признанных авторитетов в этой области не только в России, но и за рубежом.

Проблематика мочекаменной болезни не является новой для мировой урологии, но продолжает сохранять свою актуальность. На прошедшей конференции были представлены новейшие методики и «золотые стандарты» литотрипсии и литолитической терапии, обсуждались вопросы профилактики инфекционных осложнений и предоперационной подготовки. Авторы докладов подчеркивали сложность дифференциальной диагностики уrolитиаза и обызвествленных казеозных очагов в почке, неправильная тактика ведения таких пациентов может привести к фатальным последствиям.

Несмотря на то что тема неспецифического цистита в урологической практике уже неоднократно поднималась на различных конгрессах и конференциях, работа данной секции проходила очень оживленно, особый интерес вызвал доклад, посвященный патоморфологической верификации заболеваний мочевого пузыря, диагностической информативности и клинической целесообразности биопсии.

На секциях второго дня работы конгресса были освещены актуальные вопросы нозокомиальных инфекций в урологии, различные аспекты биоп-

сии простаты, эпидемиологии и диагностики урогенитального туберкулеза, гендерно-возрастных особенностей инфекций мочевыводящих путей, мужского бесплодия. Были продемонстрированы возможности малоинвазивных и эндоскопических манипуляций в урологии, а также современные способы дренирования мочевыводящих путей и ран.

Свои доклады на секциях представили не только российские урологи, но и зарубежные коллеги.

Доктор М. Сек из Тракийского университета (Турция) доложил результаты 10-летнего исследования по оценке распространенности, структуры и характеристик нозокомиальных инфекций в мире. В докладе были представлены не только определения и современные классификации, но и подробный анализ причин развития нозокомиальных инфекций за последние 10 лет в урологических клиниках, а также результаты изучения мировых практик антибактериальной терапии при внутрибольничных инфекциях в урологии. Профессор F. Wagenlehner (Германия) представил сразу два доклада: «Осложнения биопсии простаты – распространенность и факторы риска, стратегия их предотвращения» и «Нужны ли нам новые антибиотики в урологии?». Новые данные вызвали живой интерес у слушателей и бурное обсуждение. Согласно мировой статистике, ежегодно только в Европе выполняется свыше 1 млн биопсий простаты, и риск развития инфекционных осложнений после данной манипуляции достаточно высок. В связи с этим автор предложил стратегию минимизации риска инфекционных осложнений и обосновал необходимость целевой антибиотикопрофилактики. Отчасти полемизировал с этим сообщением доклад Е. В. Брижатюк, посвященный диагностической значимости биопсии простаты в ранней диагностике туберкулеза предстательной железы.

Во втором выступлении F. Wagenlehner, посвященном анализу распространенности бактериальной устойчивости при урологических инфекциях в мире, были представлены самые последние данные о сравнительной эффективности различных классов уже существующих антибиотиков и препаратов, находящихся на стадии клинических исследований.

Доктор P.-R. Hsueh рассказал о микробиологических аспектах мочевого туберкулеза в Тайване, методах диагностики и эпидемиологической ситуации с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Одной из наиболее интересных стала презентация доктора G. Bonkat (Швейцария) «Изотермическая микрокалориметрия – новый метод идентификации микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности». Согласно данным автора, изотермическая микрокалориметрия может вытеснить все другие культуральные методы, поскольку минимальное время

обнаружения возбудителя составляет лишь 25 ч, и тест позволяет легко определить лекарственную чувствительность *M. tuberculosis*. В рамках диагностики урогенитального туберкулеза можно определить скорость роста и время удвоения четырех различных типов микобактерий в моче.

Обилие интересных докладов создавало определенные проблемы для слушателей: необходимость выбора между интересным докладом в одной секции и еще более интересным – в другой.

Тематикой третьего дня конференции стала профилактика урогенитальных инфекций, химиотерапия мочевого туберкулеза, а также хирургия урогенитального туберкулеза.

Профессор M. Grabe (Швеция) вынес на обсуждение проблему профилактики инфекционных осложнений в оперативной урологии, а также призвал всех участников конференции обратить внимание на последние рекомендации EAU по предотвращению инфекционно-воспалительных осложнений как в «большой» хирургии, так и при выполнении малоинвазивных вмешательств.

Профессор B. Wulft (Швеция) в своей презентации «Оптимальное лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей – рекомендации EAU» подробнейшим образом рассмотрел вышеупомянутые рекомендации EAU (2013) и предложил тактику клинического ведения пациентов с различной урогенитальной патологией инфекционного генеза.

S.-J. Lee (Корея) рассказал о методиках реконструктивной хирургии при урогенитальном туберкулезе, применяемых в Корее. Оживленная дискуссия, последовавшая за выступлением, свидетельствовала об актуальности представленного материала и интересе со стороны российских урологов к хирургическим методикам, используемым зарубежными коллегами.

Хозяева и организаторы конференции, сотрудники ННИИТ представили вниманию слушателей более 15 докладов как фтизиоурологических, так и фтизиатрических тематик, представив работу института по основным актуальным направлениям: эпидемиология, диагностика, консервативное и хирургическое лечение, вопросы реабилитации туберкулеза. С презентациями от ННИИТ выступили: д.м.н., профессор Е. В. Кульчавеня, д.м.н. Т. И. Петренко, к.м.н. Е. В. Брижатюк, к.м.н. С. Л. Нарышкина, к.м.н. С. А. Медведев, к.м.н. Д. П. Холтобин, О. И. Альховик, А. В. Осадчий. С большим сочувствием аудитория восприняла эмоциональный доклад проф. А. В. Мордык, в котором объяснялись сложности верификации диагноза при внелегочных локализациях туберкулеза. Зарубежные коллеги имеют небольшой опыт лечения больных туберкулезом мочевого пузыря, поэтому задавали много вопросов Д. П. Холтобину, представившего результаты своего диссертационного исследования по этой теме.

Во время конференции также работала группа по составлению Европейского руководства по ведению инфекций мочевыводящих путей, в которой Россию представляла проф. Е. В. Кульчавеня. Это стало одним из самых значимых итогов конференции, которая прошла в г. Новосибирске на традиционно высоком уровне.

Не менее насыщенно прошла и неофициальная часть конференции. На банкете после первого дня были награждены дипломами и памятным подарками наиболее активные участники и помощники оргкомитета: д.м.н., проф. А. И. Неймарк, д.м.н., проф. Ф. П. Капсаргин, д.м.н., проф. А. В. Мордык и др.; вручены памятные подарки гостям конференции (рис. 3).

В заключение хочется отметить, что конференция собрала урологов и фтизиатров не только Сибирского региона, но и всей России и зарубежных стран. Обсуждаемые темы привлекли внимание разных специалистов: урологов, гинекологов, фтизиатров, терапевтов, дерматовенерологов, патоморфологов, бактериологов. И тем интереснее были обсуждения и дискуссии на стыке специальностей. Высокий уровень докладов и оживленные дискуссии во время работы конгресса свидетельствовали о высокой степени актуальности мероприятия. Принято решение одобрить классификацию туберкулеза мочеполовой системы, предложенную Е. В. Кульчавеня, включить ее в следующую редакцию EAU Guidelines. В очередной раз аргументированно показана необходимость обследовать больного с любым инфекционно-воспалительным заболеванием уrogenитального тракта на туберкулез, делая упор не на классические мазки, окрашенные по Цилю – Нельсону, и не на культуральные исследования, а применяя современные технологии ПЦР-диагностики, автоматические системы Bactec и GenXpert. Надеемся, что наши коллеги смогли не толь-



Рис. 3. Д.м.н., профессор Е. В. Кульчавеня и профессор Флориан Вагенлехнер из Германии

ко почерпнуть полезную для себя информацию, но и найти новых партнеров для совместных исследований.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Фелькер Ирина Геннадиевна

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, врач-бронхолог.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-79-89.

Поступила 10.02.2014

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 5

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»

**Индекс для индивидуальных
подписчиков: 71460**

**Индекс для предприятий
и организаций: 71461**

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



ООО «НЬЮ ТЕРРА»

Тел.: (495) 223 71 01

Факс: (495) 617 36 76

E-mail: Julia@fiot.ru

www.fiot.ru

НЬЮ ТЕРРА

Ответственный за выпуск
Ю. Б. Бердникова

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

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

Формат 60 x 84/8. Бумага офсетная.
Офсетная печать.
8,21 уч.-изд. л. Тираж 3000 экз.
Отпечатано в ООО «Типография
ПАРАДИЗ»
Адрес редакции: 107564, Москва,
Яузская аллея, 2, ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

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

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

Зав. редакцией
Г. П. ПОСТНИКОВА
телефон: (499) 785 90 79

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

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

ISSN 2075-1230