

ТУБЕРКУЛЁЗ И БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

1

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

ОСНОВАН В МАЕ 1923 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В. В. ЕРОХИН**

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

Научный редактор: И. В. Богадельникова

Издательский дом «НЬЮ ТЕРРА»

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Пьянзова Т. В.
Вопросы взаимоотношений в диаде врач – пациент 3

Оригинальные статьи

- Мордык А. В., Пузырева Л. В.
Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции 9
- Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М., Залуцкая О. М.
Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь 14
- Филинюк О. В., Фелькер И. Г., Янова Г. В., Буйнова Л. Н., Колоколова О. В.
Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью 20
- Миронок О. М., Никишова Е. И., Антушева Е. В., Марьяндышев А. О.
Регистрация и результаты лечения больных с рецидивами заболевания туберкулезом в Архангельской области 27
- Адамбекова А. Д., Адамбеков Д. А., Литвинов В. И.
Тест Xpert MTB/RIF для диагностики туберкулеза и устойчивости к рифампицину – результаты внедрения в Кыргызской Республике 34
- Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г., Ларионова Е. Е.
Особенность экспрессии генов *icl* и *hspx*, индуцируемых при выживании в организме хозяина, у штаммов *Mycobacterium tuberculosis* кластера W 37
- Власова Н. А., Степаншина В. Н., Мухина Т. Н., Миронова Р. И., Марьяндышев А. О.
Исследование нозокомиального инфицирования методами RFLP-IS6110 и MIRU-VNTR в отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью 43

Клиническое наблюдение

- Пушкарева Е. Ю., Алхвовик О. И.
Диагностика микобактериоза легких, вызванного *M. abscessus* (случай из практики) 47

Юбилей

- Вера Аркадьевна Фирсова (к 90-летию со дня рождения) 51

Дискуссия

- Письмо в редакцию
О неправильных выводах в статье Л. В. Слогоцкой «Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность» 53
- Ответ на открытое письмо профессора М. А. Владимирского
Иммунологические тесты со специфичными для *Mycobacterium tuberculosis* белками ESAT-6 и CFP-10 54
- Авторский указатель по публикациям журнала в 2013 г. 57

CONTENTS

Review

- Pyanzova T. V.
Problems in the physician-patient dyad 3

Original Articles

- Mordyk A. V., Puzyreva L. V.
Major determinants of the incidence of tuberculosis in contact persons in the foci of infection 9
- Gurevich G. L., Skryagina E. M., Zalutskaya O. M.
The diagnosis and differential diagnosis of pulmonary tuberculosis at different levels of medical care in the Republic of Belarus 14
- Filinyuk O. V., Felker I. G., Yanova G. V., Buinova L. N., Kolokolova O. V.
Risk factors for ineffective chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis 20
- Mironyuk O. M., Nikishova E. I., Antusheva E. V., Maryandyshev A. O.
Recurrent tuberculosis notification and treatment results in the Arkhangelsk region 27
- Adambekova A. D., Adambekov D. A., Litvinov V. I.
Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance: results of its introduction in the Kyrgyz Republic 34
- Andreevskaya S. N., Chernousova L. N., Smirnova T. G., Lariionova E. E.
Expression of the *icl* and *hspx* genes induced during survival in the host in *Mycobacterium tuberculosis* W cluster strains 37
- Vlasova N. A., Stepanshina V. N., Mukhina T. N., Mironova R. I., Maryandyshev A. O.
Study of nosocomial infection by IS6110 RFLP and MIRU-VNTR methods in the unit for patients with multidrug-resistant tuberculosis 43

Clinical Observation

- Pushkareva E. Yu., Alkhovik O. I.
Diagnosis of pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection: a case report 47

Anniversary

- Vera Arkadyevna Firsova (on the occasion of 90th anniversary of her birth) 51

Discussion

- Letter to the editor
About incorrect conclusions in the paper «Immunological skin tests in tuberculosis: history and the present» by L.V. Slogotskaya 53
- Reply to professor M. A. Vladimirov's open letter
Immunological tests using *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins ESAT-6 and CFP-10 54
- Author index of papers published in this journal in 2013 57

ВОПРОСЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ДИАДЕ ВРАЧ – ПАЦИЕНТ*

Т. В. ПЬЯНЗОВА

PROBLEMS IN THE PHYSICIAN-PATIENT DYAD

T. V. PYANZOVA

Кемеровская государственная медицинская академия

Одним из аспектов противотуберкулезной терапии является сотрудничество врача-фтизиатра и пациента, от эффективности которого во многом зависит исход лечения. В настоящем обзоре приведена краткая общая характеристика исследований, посвященных вопросам взаимоотношений в системе врач – пациент, и подробно рассмотрены вопросы коммуникации с учетом особенностей фтизиатрической специальности.

Ключевые слова: врач-фтизиатр, коммуникация, приверженность лечению.

Phthisiatrician-patient cooperation, the efficiency of which largely depends is influenced by the outcome of treatment, is one of the aspects of antituberculosis therapy. This review gives a brief general characterization of studies dealing with physician-patient relationships and details the issues of communication having regard to the specific features of phthisiatrician specialty.

Key words: phthisiatrician, communication, treatment adherence.

Туберкулез является заболеванием, при котором пациент и врач-фтизиатр длительно взаимодействуют друг с другом, как правило, в течение нескольких лет, во время которых проводятся основной курс лечения, реабилитация и последующее диспансерное наблюдение не только больного, но и членов его семьи. Поэтому такое качество специалиста, как умение адекватно строить взаимоотношения с пациентом и его окружением, добываясь при этом решения профессиональных задач [11, 34, 44] во фтизиатрической специальности, приобретает особое значение. Академик РАМН М. И. Перельман отмечал важность роли гуманитарного компонента противотуберкулезной терапии, личности врача-фтизиатра, гармоничного взаимодействия врача с пациентом [23]. При заболевании туберкулезом пациент оказывается в состоянии стресса [21], который может быть причиной психологического кризиса [29, 31], особенности преодоления которого определяют типы реагирования пациента на заболевание, степень сотрудничества с медицинским персоналом. Результаты лечения во многом зависят от того, как построены взаимоотношения в системе врач – пациент, насколько активен пациент в своих действиях, направленных на выздоровление [6, 18, 19, 54]. По мнению М. Hadley, D. Maher, повышение доверия к врачам и положительные результаты лечения побуждают больных не прерывать его [42]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, примерно половина больных с хроническими заболеваниями не выполняют ре-

комендаций врача [36]. Е. М. Богородская и др. отмечают, что гуманитарная работа медицинского персонала с больными туберкулезом проводится в недостаточном объеме, следствием чего является недоверие к своему лечащему врачу у 16% впервые выявленных больных туберкулезом [2]. Пациенты, страдающие любым заболеванием, должны не только ознакомиться с информацией о нем, а понять, осознать, удержать в памяти и применить эти знания в жизни [20, 55]. Только в этом случае можно добиться соблюдения медицинских рекомендаций и понимания пользы терапии, превышающей неудобства, связанные с ней [4, 7, 10]. Однако, по данным М. Э. Гурылевой, О. И. Герасимовой, больные туберкулезом отмечали наличие достоверно меньших возможностей концентрации внимания, запоминания, обучения и приобретения новых навыков, чем здоровые лица [9]. Работы зарубежных исследователей, посвященные изучению приверженности больного назначенной терапии, как правило, основываются на оценке комплаентности (*compliance*, англ. – согласие, соответствие) [38, 39, 41], под которой понимают степень готовности пациента следовать врачебным рекомендациям. Это понятие описывает поведение больного в отношении любых врачебных медикаментозных и немедикаментозных рекомендаций. Однако чаще всего под комплаентностью понимают следование пациентом режиму лекарственной терапии. Н. Ю. Сенкевичем и др. введено понятие «кооперативность», учитывающее не только выполнение пациентом врачебных рекомендаций, но и его мнение о забо-

* Обзор подготовлен при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-2857.2013.7.

левании [28]. Предпочтения пациентов при определении степени своего участия в принятии решений по вопросам лечения различны. Некоторые предпочитают более активное участие в процессе, а другие хотят полностью полагаться на решения, принимаемые врачами [48, 51, 59]. Согласно результатам исследования Л. Г. Дукова и др., пациенты отвергали информационную модель взаимоотношений с врачом, предусматривающую полную автономию больного и минимальную роль врача. Из 4 предложенных моделей взаимоотношений 27,9% лиц выбрали интерпретационную модель, когда врач информирует пациента о болезни и помогает сделать правильный выбор лечения. На совещательную модель, где все вопросы решают на основе доверия, диалога и взаимного согласия, указали 28,7% больных. Патерналистскую модель, когда метод лечения выбирает врач и рекомендует его больному, избрали 24% опрошенных. По мнению 41,1% больных, между врачом и пациентом не должно быть никаких тайн, 32,6% больных полагали, что врач должен скрывать от больного неблагоприятный исход заболевания, а 25,3% пациентов затруднились дать ответ. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что доверие к врачу не утрачено [13].

Пациенты, которые чувствуют к себе благоприятное расположение со стороны врача и активно привлекаются в принятие решений, касающихся их собственного лечения, как правило, более мотивированы для его продолжения [45, 46, 53, 59, 61]. Следовательно, авторы считают оптимальным подходом применение совещательной и контрактной моделей взаимоотношений. Развитие коммуникативных навыков врача многими исследователями видится ключевым моментом в установлении партнерских отношений в системе врач – пациент [1, 15, 27, 32]. По мнению L. C. Zandbelt, врачи должны иметь гибкую позицию и адаптировать стиль своего поведения к личности пациента [62]. В результате исследования, проведенного M. Stewart среди врачей общей практики, показано, что, с одной стороны, они были более склонны апеллировать к интеллекту больного с высшим образованием, подробно рассказывая о механизме действия лекарств, а с другой – предлагали более эмоциональную поддержку пациентам с низким уровнем образования [58]. При совещательной модели врач и пациент совместно принимают решение. E. Muga et al. отметили, что на выбор модели взаимоотношений влиял социально-экономический статус пациента: чем он ниже, тем больше пациенты привержены патерналистской модели взаимоотношений [52]. Однако обнаружено, что поведение больных в процессе терапии динамично и его модели могут меняться на различных этапах лечения [10]. В. Бройтигам и др. при описании динамики взаимоотношений врача и больного туберкулезом отмечали важность регламентации пове-

дения пациента именно на первом этапе терапии, а для этого во всех случаях необходимо знание особенностей личности больного. Обо всем, что касается противотуберкулезной терапии, больной должен узнавать от врача, а не из других источников [5], поэтому многие исследователи подчеркивают важность гибкости в процессе принятия решений с учетом индивидуальных различий и образовательного уровня пациентов [14, 40, 43, 60, 61]. Еще больше стиль поведения врача влияет на отношение к лечению пациента [43]. Кроме того, Н. Д. Творогова отмечает наличие такой составляющей, как мотивационный кризис, вызванный неудовлетворенностью медицинских сотрудников своим трудом, положением в обществе и другими факторами [32]. В исследовании Н. А. Стоговой, О. Н. Калининой проведена оценка профессионального выгорания у врачей-фтизиатров, под которым понимается процесс развития хронического стресса умеренной интенсивности, вызывающего деформацию личности профессионала. Показано, что современные нагрузки приводят к формированию синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) у 16% фтизиатров, что может неблагоприятно отразиться на здоровье самих врачей, на качестве и эффективности выполняемой ими работы. Авторы отмечают, что одной из причин СЭВ является общение с пациентами, не приверженными лечению, злоупотребляющими алкоголем, наркотиками, а также работа с хроническими неизлечимыми и умирающими больными [30]. Особой категорией пациентов врача-фтизиатра являются больные туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, которые отличаются анозогнозическим и эйфорическим отношением к болезни [22]. Особое отношение необходимо и к пациентам с хроническими неизлечимыми формами (Ib группа диспансерного учета), сопровождающимися, как правило, глубокой социальной дезадаптацией, низкой мотивацией к диспансерному наблюдению и нахождению в стационаре, которое обычно заканчивается нарушением больничного режима [12, 56]. М. В. Качковским предложен такой термин, как «трудный» пациент, для тех больных, с которыми не удается установить нормальные взаимоотношения, проявляющих негативное отношение к лечению, не выполняющих врачебных рекомендаций [17].

Некоторые авторы отмечают наличие проблемы стигматизации и дискриминации больных туберкулезом со стороны окружающих, что в связи с желанием пациента скрыть свое заболевание от окружающих может приводить к позднему обращению за медицинской помощью, поздней диагностике заболевания и уклонению от лечения [37, 47, 50, 57]. В результате социальной изоляции пациента, когда он лишается поддержки семьи, друзей и знакомых, усиливается психологический дискомфорт, что требует повышения роли врача [44]. R. Liefoghe et al. доказали, что врачебное вмеша-

тельство имело положительное влияние на уменьшение восприятия больным туберкулезом стигмы и повышало число пациентов, завершивших терапию [49]. А. А. Дегтярев описал положительный опыт привлечения к работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом психолога, психотерапевта, нарколога, социального работника. Предложено использование «мультипрофессиональной команды», модель которой успешно используют для ведения ВИЧ-инфицированных пациентов [25]. В качестве преимуществ такой работы автор отмечает повышение приверженности лечению больных туберкулезом, значительное снижение нагрузки на врача-фтизиатра, а также профилактику СЭВ у медицинских работников.

Согласно Этическому кодексу российского врача (1994, ст. 9) «врач должен строить свои отношения с пациентом на основе взаимного доверия и взаимной ответственности, предпочитая всем моделям взаимоотношений модель терапевтического сотрудничества». Однако больной туберкулезом это не только пациент, требующий медицинской помощи, но и источник инфекции, представляющий опасность для окружающих. В этой связи во фтизиатрической специальности появляется особый аспект взаимоотношений в диаде врач – пациент, который может усиливать долю патернализма наряду с саморазрушающим поведением определенной части больных туберкулезом с низкой приверженностью лечению [3, 16, 26]. Д. С. Данилов отмечает, что при лечении больных туберкулезом взаимоотношения врача и больного во многом основаны на патернализме [10]. О. А. Чеботаревой на основе опроса 500 врачей и более 1 000 пациентов различных лечебно-профилактических учреждений сделан вывод, что патернализм в системе отношений врач – пациент не носит характера диктата, а ассоциирован с протекционизмом, эмпатией и заботой [35]. В настоящее время в отечественной литературе отсутствуют исследования роли патернализма во фтизиатрической практике.

Еще одна сторона врачебной деятельности – это работа с близким окружением пациента [8], влияние которого на процесс лечения мало изучено. Исследование Е. В. Приз и др., проведенное среди общесоматических больных, показало, что врачи предпочитают в отношениях с родственниками пациента патерналистскую модель поведения [24]. Во фтизиатрии работа с близким окружением имеет особое значение, поскольку несет в себе не только цель укрепления терапевтического сотрудничества в системе врач – больной, но и профилактическую деятельность по предотвращению развития заболевания туберкулеза у контактных лиц. Однако в доступной литературе практически отсутствуют упоминания вопросов взаимодействия врача-фтизиатра и родственников пациента. Неизученными остаются и вопросы выбора опти-

мальной модели профессионального поведения врача-фтизиатра, взаимосвязи с психологическими особенностями пациента.

Заключение

Эффективное взаимодействие между врачом и пациентом является существенным фактором, влияющим на успех терапии. Учитывая то, что больной туберкулезом это не только пациент, требующий медицинской помощи, но и источник инфекции, представляющий опасность для окружающих, фтизиатрическая специальность отличается от всех прочих необходимостью постоянного контроля над приверженностью лечению, активному взаимодействию не только с самим пациентом, но и членами его семьи. Данная работа осложняется тем, что среди пациентов противотуберкулезных диспансеров высока доля социально дезадаптированных лиц с саморазрушающим поведением, с низкой приверженностью терапии, что может явиться причиной профессионального выгорания медицинских работников. Еще одну сложную категорию составляют хронические больные Пб группы диспансерного учета с неизлечимыми формами туберкулеза, в том числе ВИЧ-ассоциированного, нуждающиеся в комплексной паллиативной помощи. В таких условиях от врача-фтизиатра требуются развитие коммуникативных навыков и не только знание особенностей терапевтического поведения больных туберкулезом, но умение в различных ситуациях применять ту или иную модель поведения во взаимоотношениях с пациентом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аргамонов Р. Г. Врач – больной: патернализм или партнерство // Мед. кафедра. – 2004. – № 2. – С. 173-177.
2. Богородская Е. М., Данилова И. Д., Ломакина О. Б. Формирование у больных туберкулезом стимулов к выздоровлению и соблюдению режима химиотерапии // Пробл. туб. – 2007. – № 3. – С. 46-51.
3. Богородская Е. М., Смердин С. В., Стерликов С. А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: Нью-Терра. – 2011. – 216 с.
4. Богадельникова И. В., Пунга В. В. Организация противотуберкулезной помощи на муниципальном уровне: Разд. 11: Медико-санитарное просвещение больных и их родственников: практическое пособие для врачей / под ред. М. И. Перельмана. – М.; Тверь: Триада. – 2006. – 31 с.
5. Бройтигам В., Кристиан П., Рад М. Психосоматическая медицина: Кратк. учебн. / Пер с нем. – М.: Гэотар медицина, 1999. – 376 с.
6. Валиев Р. Ш. К проблеме взаимоотношений врача и больного туберкулезом // Пробл. туб. – 2000. – № 1. – С. 4.
7. Валиев Р. Ш., Богатова Э. В., Бурнашов Р. У. Уровень информированности пациентов противотуберкулезных диспансеров и их отношения к лечебному процессу // Каз. мед. ж. – 2002. – № 3. – С. 223-225.

8. Волобуев Е. Н. Дифференциация отношения врачей к пациентам и их родственникам // Социология медицины. – 2011. – № 1. – С. 42-46.
9. Гурылева М. Э., Герасимова О. И. Характеристика качества жизни больных туберкулезом органов дыхания при амбулаторном режиме лечения // Пробл. туб. – 2002. – № 8. – С. 10-11.
10. Данилов Д. С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – № 1.
11. Денисов И. Н., Резе А. Г., Волнухин А. В. Коммуникативные навыки. Выяснение истинной причины обращения за медицинской помощью // Врач. – 2011. – № 13. – С. 79-80.
12. Долгих С. А., Ханин А. Л. Организационные, медико-социальные и эпидемиологические аспекты наблюдения за больными хроническим лекарственно-устойчивым туберкулезом // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 6. – С. 2-7.
13. Дуков Л. Г., Варнаков П. М. Биоэтика практикующего врача // Клин. медицина. – 1998. – № 8. – С. 46-48.
14. Ефименко С. А. Социальные аспекты взаимоотношений врача и пациента // Социология медицины. – 2006. – № 1. – С. 9-13.
15. Жура В. В. Виды коммуникативного взаимодействия врача и пациента // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. – 2004. – № 10. – С. 84-85.
16. Ильина Т. Я., Мунинов Т. А., Колдыбаев С. К. Туберкулез органов дыхания и эффективность его лечения в некоторых группах // Пробл. туб. – 2000. – № 4. – С. 9-11.
17. Качковский М. Сотрудничество врача и пациента – проблемы и перспективы // Врач. – 2007. – № 5. – С. 60-63.
18. Наумова Е. А., Шварц Ю. Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? // Международ. ж. мед. практики. – 2006. – № 1. – С. 48-60.
19. Носачев Г. Н., Гусарова Г. И., Павлов В. В. Психология и этика общения с пациентом. Психология и этика общения в системе «врач – пациент». – Самара, 2003. – 68 с.
20. Майоров М. В. Лечебный комплаенс гинеколога и пациентки // Провизор. – 2005. – № 11. – С. 16-22.
21. Макиева В. Г., Калинина М. В., Богдельникова И. В. и др. Психологическая оценка больных с впервые выявленным туберкулезом легких при различных организационных формах лечебного процесса // Пробл. туб. – 1999. – № 4. – С. 7-9.
22. Майорова М. О., Пьянзова Т. В., Конончук О. Н. Особенности отношения к болезни пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2012. – № 12. – С. 23-26.
23. Перельман М. И. Большой туберкулезом и врач-фтизиатр // Пробл. туб. – 2006. – № 5. – С. 3.
24. Приз Е. В., Мажаренко В. А., Волобуев Е. Н. Дифференциация отношения врачей к пациентам и их родственникам // Социология медицины. – 2011. – № 1. – С. 42-46.
25. Психосоциальная помощь больным туберкулезом в Российской Федерации. – М.: ЛексТорг, 2013. – 136 с.
26. Пьянзова Т. В. Влияние информационно-образовательной работы с впервые выявленными больными туберкулезом на эффективность лечения // Туб. – 2009. – № 10. – С. 32-36.
27. Светличная Т. Г. К методологии анализа отношений врач-пациент // Социология медицины. – 2007. – № 1. – С. 17-21
28. Сенкевич Н. Ю. Качество жизни и кооперативность больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 36 с.
29. Соловей С. Д. Социально-психологическая характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких (по материалам ГУЗ ЛО «Зеленохолмская туберкулезная больница») // Фтизиатрическая служба Ленинградской области – состояние и перспективы развития: Сборник научных трудов. – СПб., 2005. – С. 271-284.
30. Стогова Н. А., Калинина О. А. Оценка профессионального выгорания у врачей-фтизиатров // Туб. – 2012. – № 9. – С. 22-24.
31. Сухова Е. В. Необходимость психологической коррекции у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2005. – № 7. – С. 34-36.
32. Творогова Н. Д. Развитие коммуникативных навыков врача // Главврач. – 2003. – № 6. – С. 32-36.
33. Федорова Т. Г., Нехорошев А. С., Котова Г. Н. Социологическое исследование особенностей трудовой деятельности врачей северо-западного региона России // Гигиена и санитария. – 2003. – № 3. – С. 24-27.
34. Харди И. Врач, сестра, больной. Психология работы с больным. – Будапешт: Издательство Академии Наук Венгрии, 1981. – 286 с.
35. Чеботарева О. А. Современные проблемы в системе взаимоотношений врача и пациента // Материалы 64-й научной практической конференции студентов и молодых ученых ВолГМУ. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ. – 2006. – 34 с.
36. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. – 2003. – 110 p.
37. Baral S. C., Karki D. K., Newell J. N. Causes of stigma and discrimination associated with tuberculosis in Nepal: a qualitative study // BMC Public Health. – 2007. – № 7. – P. 211.
38. Barley E. A. A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma // Europ. Respir. J. – 1999. – Vol. 14. – № 3. – P. 591-596.
39. Barley E. A., Quirk F. H., Jones P. W. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument // Respir. Med. – 1998. – Vol. 92. – № 10. – P. 1207-1214.
40. Droomers M., Westert G. P. Do lower socioeconomic groups use more health services, because they suffer from more illnesses? // Eur. J. Public Health. – 2004. – Vol. 14. – P. 311-313.
41. Caldos Tanguis H., Cayla Y. A., Garcia P. et al. Factors predicting non – completion of tuberculosis treatment among HIV-infected patients in Barcelona (1987-1996) // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2001. – Vol. 4. № 1. – P. 55-60.
42. Hadley M., Maher D. Community involvement in tuberculosis control // Int. J. Tuberc. Lung Disease. – 2000. – Vol. 4, № 5. – P. 401-408.
43. Hall J. A., Roter D. L., Katz N. R. Meta-analysis of correlates provider behavior in medical encounters // Med. Care. – 1988. – Vol. 26. – P. 657-675.
44. Hurtig A. K., Porter J. D. H., Ogdan J. A. Tuberculosis control and directly observed therapy from the public health/human rights perspective // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3, № 7. – P. 553-560.
45. Jahng K. H., Martin L. R., Golin C. E. et al. Preferences for medical collaboration: patient-physician congruence and patient outcomes // Patient Educ. Couns. – 2005. – Vol. 57 – P. 308-314.
46. Kowalski C., Nitzsche A., Scheibler F. et al. The impact of patients' perception of physicians' communication behaviours and hospital organizational climate // Patient Educ. Couns. – 2009. – Vol. 77. – P. 344-348.

47. Lawn S. D. Tuberculosis in Ghana: social stigma and compliance with treatment // Intern. J. Tuberc. Lung Disease. – 2000. – Vol. 4, № 12. – P. 1190-1191.
48. Lee Y. Y., Lin J. L. Do patient autonomy preferences matter patient-centered care to patient-physician relationships and health outcomes // Social Science & Medicine. – 2010. – Vol. 71. – P. 1811-1818.
49. Liefoghe R., Suetens C., Meulemans H. et al. A randomised trial of the impact of counseling on treatment adherence of tuberculosis patients in Sialkot, Pakistan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3. – P. 1073-1080.
50. Macqa J., Solisb A., Martinezb G. et al. An exploration of the social stigma of tuberculosis in five «municipios» of Nicaragua to reflect on local interventions // Health Policy. – 2005. – Vol. 74. – P. 205-217.
51. McKinstry H. Do patients wish to be involved in decision making in the consultation? // BMJ. – 2000. – P. 321-367.
52. Myray E., Pollack L., White M. et al. Clinical decision-making: patients' preferences and experiences // Patient Educat. Counsel. – 2007. – Vol. 65. – P. 189-196.
53. O'Malley A. S., Forrest C. B., Mandelblatt J. Adherence of low-income women to cancer screening recommendations // J. Gen. Intern. Med. – 2002. – Vol. 17. – P. 1441-1454.
54. Ong L. M., de Haes J. C., Hoos A. M. et al. Doctor-patient communication: a review of the literature // Social Science & Medicine. – 2005. – Vol. 40. – P. 903-918.
55. Parker R. M., Gazmararian J. A. Health literacy: essential for health communication // J. Health Commun. – 2003. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 116-118.
56. Pyanzova T., Usenko O., Kopylova I. Symptom assessment of terminally tuberculosis patients in the Kemerovo Region // Europ. J. Palliative Care. – 13th Word Congress, Prague, 30 May – 2 June. 2013. – P. 213.
57. Rajeswari R., Muniyandi A. et al. Perceptions of tuberculosis patients about their physical, mental and social well-being: a field report from south India // Social Science & Medicine. – 2005. – Vol. 60. – P. 1845-1853.
58. Stewart M. Patient characteristics which are related to the doctor-patient interaction // Fam. Pract. – 1984. – Vol. 1. – P. 30-36.
59. Street R. L. Jr., Millay B. Analyzing patient participation in medical encounters // Health Commun. – 2001. – Vol. 13 – P. 61-73.
60. Trachtenberg F., Dugan E., Hall M. A. How patients' trust relates to their involvement in medical care // J. Family Practice. – 2005. – Vol. 54. – P. 344-352.
61. Zandbelt L. C., Smets E. M. A. et al. Medical specialists' patient-centred communication and patient-reported outcomes // Med. Care. – 2007. – Vol. 45. – P. 330-339.
62. Zandbelt L. C., Smets E. M., Oort F. J. et al. Determinants of physicians' patient-centered behaviour in the medical specialist encounter // Social Science & Medicine. – 2006. – Vol. 63, № 4. – P. 899-910.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пьянзова Татьяна Владимировна

Кемеровская государственная медицинская академия,

кандидат медицинских наук,

ассистент кафедры фтизиатрии.

г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

Тел.: (3842) 54-56-51

E-mail: Kemphiza@mail.ru

Поступила 15.05.2013

Ранняя диагностика
острых и внутрибольничных
пневмоний

UNYVERO™ SYSTEM

Картриджная система
для выявления возбудителей
пневмонии и их лекарственной
устойчивости



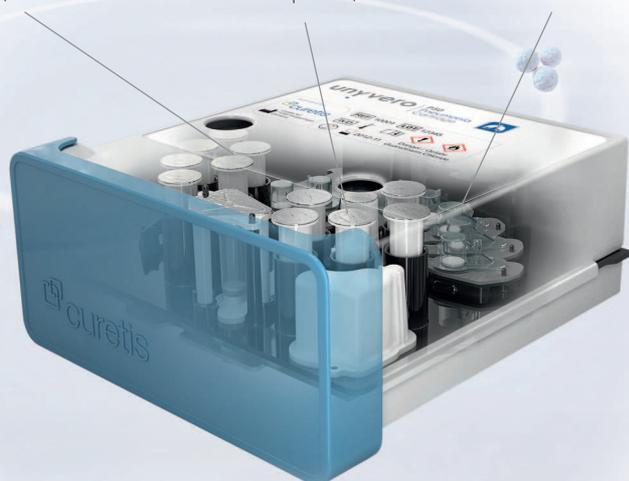
выделение



амплификация



детекция



Полная автоматизация процессов анализа:

- выделение ДНК
- амплификация – 8 мультиплексных ПЦР
- детекция методом ДНК-микрочип

 curetis

результат
в течение
4 часов

Реклама

1. Комплексный подход – широкая диагностическая панель: выявление 17 патогенов и 22 генетических маркеров устойчивости к антибиотикам
 - Одновременное выявление 90% клинически значимых возбудителей внутрибольничных пневмоний
 - Определение устойчивости возбудителей к антибиотикам для назначения обоснованной стартовой терапии
 - Чувствительность метода 80,9%, специфичность 99,0%
2. Универсальность – возможность использовать разнообразные клинические образцы без предварительной пробоподготовки
3. Автоматизация – минимальный риск контаминации, простота в использовании и минимальные требования к помещению

Эксклюзивный дистрибьютор Curetis AG (Германия) в России – компания «БиоЛайн»

ООО «БиоЛайн»

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

© А. В. МОРДЫК, Л. В. ПУЗЫРЕВА, 2013
УДК 614.446+616-002.5-036.21

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ В ОЧАГАХ ИНФЕКЦИИ

А. В. МОРДЫК, Л. В. ПУЗЫРЕВА

MAJOR DETERMINANTS OF THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN CONTACT PERSONS IN THE FOCI OF INFECTION

A. V. MORDYK, L. V. PUZYREVA

Омская государственная медицинская академия
Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск

Исследованы гигиенические, социальные и клинические факторы в очагах туберкулезной инфекции. Выявлено, что на заболеваемость контактных лиц туберкулезом влияют степень социального статуса очага инфекции, клиническая форма туберкулеза, длительность заболевания источника, массивность бактериовыделения, малый размер жилой площади на одного человека, уровень инсоляции и микроклимат.

Ключевые слова: туберкулез, очаги туберкулеза, гигиенические факторы.

The hygienic, social, and clinical factors were studied in the foci of tuberculosis infection. The social status of an infection focus, the clinical form of tuberculosis, the duration of the disease of a source, massive bacterial excretion, small living space per capita, the level of insolation and microclimate were found to affect the incidence of tuberculosis in contact patients.

Key words: tuberculosis, tuberculosis foci, hygienic factors.

Туберкулез, как инфекционное заболевание, на протяжении многих десятилетий является актуальной проблемой здравоохранения [2]. Эпидемическая ситуация по туберкулезу продолжает оставаться тревожной в связи с наличием значительного резервуара туберкулезной инфекции, с увеличением случаев заражения людей, проживающих в очагах туберкулеза [4].

Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции в г. Омске нестабильна. В 2009 г. показатель заболеваемости составлял 991,2 на 100 тыс. контактных лиц, темп прироста заболеваемости в очагах туберкулеза – 44,3% от предыдущего года. В 2010 г. показатель снизился на 53,6% и составил 460,1, а в 2011 г. – 347,4 на 100 тыс. проживающих в очагах, по-прежнему в десятки превышая показатель заболеваемости всего населения [1].

Цель: установить значимость влияния гигиенических, социальных и клинических факторов на заболеваемость контактных лиц для совершенствования основ профилактики туберкулеза в очагах туберкулезной инфекции.

Материалы и методы

С 01.05.2010 г. по 01.09.2010 г. исследовали 105 очагов туберкулезной инфекции. Очаги распределили в 3 исследовательские группы по 35 семей в соответствии с критериями включения: 1) социальный статус семьи (социально-сохранная, социально-дезадаптированная, социопатическая);

2) наличие информированного согласия для участия в исследовании. К социально-сохранным были отнесены полные семьи с постоянным доходом, с числом детей не более трех. Социально-дезадаптированными считались неполные, многодетные семьи, семьи с низким достатком. К социопатическим были отнесены семьи, в которых имелись лица, страдавшие алкоголизмом, наркоманией, освободившиеся из мест лишения свободы, а также семьи без постоянного дохода. Группу контроля составили 105 здоровых семей, которые подбирались методом копия-пара на тех же терапевтических участках, где проживали семьи больных туберкулезом.

В исследовании использовали следующие методы: клинический, эпидемиологический, углубленное санитарное исследование жилищ. Для изучения клинической картины заболевания у источников инфекции применяли формы № 003У «Медицинская карта стационарного больного», № 025У «Медицинская карта амбулаторного больного», № 035/у «Журнал для записи заключений ВКК». Для изучения гигиены жилища подготовили анкету, содержащую 50 вопросов. При санитарном исследовании жилых помещений проводили следующее. Оценка освещения была дана на основе измерения коэффициента естественной освещенности (КЕО) с помощью прибора «Люксметр-яркомер» ТКА-ПКМ 02; норматив КЕО в жилых комнатах, согласно СанПиН 2.1.2.2645-10, составляет не менее 0,5% [5]. Микроклимат оценивали на основе замеров температуры, отно-

сительной влажности и скорости движения воздуха с использованием измерителя параметров микроклимата «Метеоскоп» БВЕК. 43 1110.06. Согласно СанПиН [5] нормируемые параметры в теплое время года температуры воздуха в жилище – 20-28°C, относительной влажности – не более 65%, скорости движения воздуха – 0,3 м/с. Эквивалентные и максимальные уровни звука в жилищах измеряли с помощью прибора «Шумомер интегрирующий – виброметр» ШИ-01В МГФК. 968620.110; согласно СанПиН [5] эквивалентный уровень звука с 7:00 до 23:00 должен быть не более 40 дБА, максимальный – не более 55 дБА. Проводили оценку размера жилой площади, установленной статьей 38 Жилищного кодекса, в норме он должен составлять не менее 12 м² на одного человека. Оценку естественной вентиляции осуществляли путем расчета коэффициента аэрации (КА) по формуле: $S_a = (S_{\phi} \cdot n) / S_n$, где S_a – КА; S_{ϕ} – площадь открываемой части окон (форточки, фрамуги); n – количество форточек; S_n – площадь пола; нормативное значение этого показателя составляет 1/50 (использовали рулетку, калькулятор и нормативные таблицы по оценке указанных показателей).

В целях классификации очагов туберкулеза по ряду показателей гигиенических, клинических и социальных факторов выполнили кластерный анализ в модуле пакета программ Statistica 6.0. В качестве метода группировки выбрали К-усреднений (K-means clustering), данные предварительно стандартизовали (опция стандартизация в меню данные). Результаты кластерного анализа приведены в виде графика – линейной диаграммы, на которой представлены средние по каждой из переменных

для всех классов. Для оценки силы и достоверности влияния факторов использовали дисперсионный метод. В результате сравнения компонентов дисперсии посредством F-критерия Фишера можно определить долю общей вариативности результативного признака, обусловленную действием регулируемых факторов [3].

Обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат. Для сравнения показателей в группах применяли критерий χ^2 . Статистическую значимость результатов выражали в виде $p = 0,000$, результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические формы туберкулеза у источников инфекции в исследовательских группах были распределены неодинаково. В социально-сохранных и социально-дезадаптированных очагах туберкулеза преобладали лица с инфильтративным туберкулезом легких, который в половине случаев сопровождался распадом легочной ткани и бактериовыделением (табл. 1). В социопатических очагах туберкулеза у больных чаще встречался фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($\chi^2 = 43,9$; $p = 0,000$) с бактериовыделением ($\chi^2 = 14,4$; $p = 0,000$) и наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя ($\chi^2 = 25,2$; $p = 0,000$). Большая часть социопатических очагов туберкулеза относилась к 1-й группе эпидемической опасности, наиболее неблагоприятны очаги по вероятности заболеваемости контактных лиц.

По результатам гигиенического обследования в группах установлено, что размер жилой площади

Таблица 1

Число случаев туберкулеза с различными клиническими признаками у пациентов в подгруппах сравнения

Признак	Число случаев в очагах туберкулеза			χ^2	p
	социально-сохранные	социально-дезадаптированные	социопатические		
Клиническая форма туберкулеза					
Очаговый туберкулез легких	1	2	0	-	-
Инфильтративный туберкулез легких	24	29	8	27,1	0,00
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких	6	3	25	28,2	0,00
Туберкулема	1	1	0	-	-
Диссеминированный туберкулез легких	2	0	2	-	-
Внелегочный туберкулез	1	0	0	-	-
Наличие распада в легочной ткани у больного					
Есть	21	22	33	12,6	0,000
Нет	14	13	2		
Наличие бактериовыделения у больного					
Есть	19	19	32	14,4	0,000
Нет	16	16	3		
Наличие множественной лекарственной устойчивости возбудителя у больного					
Есть	11	5	25	25,2	0,000
Нет	24	30	10		

у социально-сохранных здоровых семей (85,7%) и больных туберкулезом (74,2%) составлял 12 м² и более на одного человека ($\chi^2 = 0,8; p = 0,3$). В социально-дезадаптированных ($\chi^2 = 2,1; p = 0,1$) и в социопатических семьях размер жилой площади был ниже санитарно-гигиенической нормы ($\chi^2 = 0,2; p = 0,5$). КА ниже 1/50 в социально-сохранных очагах был в 37,1% случаев ($\chi^2 = 1,7; p = 0,4$, различия с жильем соответствующих здоровых семей), в социально-дезадаптированных очагах в 71,4% ($\chi^2 = 11,8; p = 0,03$), в социопатических очагах в 94,2% наблюдений ($\chi^2 = 15,3; p = 0,000$). В социально-сохранных очагах в комнате больного туберкулезом КЕО ниже нормируемого был зарегистрирован в 60,0% случаев, в то время как в контрольной группе – только в 34,2% ($\chi^2 = 3,6; p = 0,05$). С той же частотой регистрировали низкий КЕО в социально-дезадаптированных очагах ($\chi^2 = 2,8; p = 0,09$). В социопатических очагах результаты замеров, не соответствующие санитарным требованиям, составили 77,1%, а в группе контроля – 42,8% ($\chi^2 = 7,2; p = 0,007$) (табл. 2).

В жилых помещениях социально-сохранных очагов температура воздуха была допустимой (от 20 до 28°C). Чаще, чем в контрольных подгруппах, регистрировали температуру воздуха выше допустимой: в каждом пятом социально-дезадаптированном ($\chi^2 = 7,8; p = 0,02$) и в каждом третьем социопатическом ($\chi^2 = 6,3; p = 0,04$) очаге туберкулеза (табл. 2).

Повышенную влажность воздуха (более 65%) в социально-сохранных очагах наблюдали в 34,2% случаев ($\chi^2 = 5,4; p = 0,02$), в социально-дезадаптированных – в 45,7% ($\chi^2 = 5,3; p = 0,02$), в социопатических – в 34,2% ($\chi^2 = 3,9; p = 0,04$).

патических очагах – в 34,2% ($\chi^2 = 3,9; p = 0,04$). Скорость движения воздуха в жилых комнатах больных туберкулезом в социально-дезадаптированных ($\chi^2 = 10,0; p = 0,03$) и в социопатических очагах ($\chi^2 = 8,2; p = 0,01$) чаще, чем в группе контроля, была ниже нормируемого значения (0,3 м/с) (табл. 2).

При комплексной оценке микроклимата установлено, что все микроклиматические параметры соответствовали гигиеническим нормам в контрольной группе вдвое чаще, чем в очагах туберкулезной инфекции (соответственно 74,2 и 32,4%, $p < 0,000$). С понижением социального статуса очага вероятность комфортного микроклимата в жилой комнате больного туберкулезом уменьшалась.

Санитарное исследование жилых помещений больных всех подгрупп подтвердило наличие непостоянного шума различной интенсивности. В жилищах социально-сохранных семей основной и контрольной групп как эквивалентные, так и максимальные уровни звука не превышали предельно допустимых значений. Более чем в половине социально-дезадаптированных очагов и в третьей части жилых помещений аналогичной подгруппы контроля эквивалентные уровни звука превышали нормативные ($\chi^2 = 4,8; p = 0,02$), превышение максимальных уровней звука наблюдалось в 40,0 и 14,3% квартир соответственно ($\chi^2 = 4,6; p = 0,03$). В жилых помещениях социопатических семей основной группы по сравнению с контрольной отмечали в большем проценте случаев превышения эквивалентных ($\chi^2 = 4,7; p = 0,03$) и максимальных уровней звука ($\chi^2 = 3,9; p = 0,04$).

Таблица 2

Воздухообмен в квартирах больных подгрупп наблюдения

Признак	Подгруппы наблюдения		$\chi^2 (p)$	Социально - дезадаптированные		$\chi^2 (p)$	Социопатические		$\chi^2 (p)$
	очаги	семьи		очаги	семьи		очаги	семьи	
КА в жилой комнате: менее 1/50	13	8	1,7 (0,4)	25	11	11,8 (0,03)	33	19	15,3 (0,000)
	6	8		3	11		2	8	
	16	19		7	13		0	8	
КЕО менее 0,5%	21	12	3,6 (0,05)	21	13	2,8 (0,09)	27	15	7,2 (0,007)
	14	23		14	22		8	20	
Температура: до 20°C	1	3	5,0 (0,07)	0	2	7,8 (0,02)	1	2	6,3 (0,04)
	30	32		27	32		21	29	
	4	0		8	1		13	4	
Влажность воздуха: до 65%	23	32	5,4 (0,02)	19	29	5,3 (0,02)	23	31	3,9 (0,04)
	12	3		16	6		12	4	
Скорость движения воздуха: до 0,2 м/с	9	11	5,0 (0,07)	24	11	10,0 (0,000)	14	9	8,2 (0,01)
	19	23		11	23		5	16	
	7	1		0	1		16	10	

В дальнейшем все очаги туберкулезной инфекции были классифицированы по ряду информативных признаков методом кластерного анализа в программе Statistica 6.0 (русифицированная версия). При этом очаги разделили на 2 класса. В первый класс включено 59, а во второй – 46 очагов туберкулезной инфекции.

Первый класс составили 3 (3,5%) социально-сохранных, 23 (39,2%) социально-дезадаптированных и 33 (57,1%) социопатических очага туберкулезной инфекции. Второй класс состоял из 32 (67,3%) социально-сохранных, 12 (26,5%) социально-дезадаптированных и 2 (6,1%) социопатических очагов. Таким образом, первый класс был представлен преимущественно социопатическими, а второй класс – социально-сохранными очагами.

Как видно из рисунка, в первый класс вошли очаги туберкулеза, в которых проживали длительно болеющие пациенты ($F = 23,7, p = 0,000$) с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ($F = 51,8, p = 0,000$) и массивным бактериовыделением ($F = 23,9, p = 0,000$). В этих очагах наблюдали высокую заболеваемость контактных лиц ($F = 32,1, p = 0,000$). Так, из 59 очагов заболеваемость контактных была в 31 очаге, что составило 52,5%.

Размер жилой площади на одного проживающего был меньше нормы ($F = 15,6, p = 0,000$), а также отмечены низкие показатели КА ($F = 27,1, p = 0,000$) и КЕО ($F = 3,54, p = 0,06$). В период проведения исследования в данной группе были зарегистрированы высокая температура ($F = 22,6, p = 0,000$), высокая влажность ($F = 14,6, p = 0,000$) и низкая скорость движения воздуха ($F = 3,9, p = 0,05$). В данных очагах микроклимат был дискомфортный, по типу перегревающего. Наблюдали высокие показатели шума в жилых комнатах.

Второй класс составили недавно болеющие пациенты с очаговым и инфильтративным туберкулезом органов дыхания без бактериовыделения. Заболеваемость контактных лиц в данном классе очагов была низкой, из 49 очагов она наблюдалась в трех (6,5%) случаях. Размер жилой площади на одного проживающего был достаточным, отмечались высокие показатели КА и КЕО. Микроклимат для больных туберкулезом в данной группе был комфортным. Уровень шумов был ниже, чем в первом классе. Следовательно, очаги, включенные во второй класс, находились в более комфортных гигиенических условиях проживания.

С помощью дисперсионного анализа выявлено, что на заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции оказывали влияние следующие факторы: в первую очередь, социальный статус очага ($F = 11,94; p = 0,000$), затем степень бактериовыделения источника инфекции ($F = 11,47; p = 0,001$), КА в жилых комнатах больных туберкулезом ($F = 6,08; p = 0,015$), размер жилой площади на одного проживающего в квартире ($F = 4,59; p = 0,034$) и продолжительность заболевания у источника ($F = 2,97; p = 0,000$). Проводили оценку степени влияния на заболеваемость контактных лиц и других гигиенических факторов: КЕО ($F = 1,36; p = 0,24$), температуры ($F = 1,84; p = 0,17$), влажности ($F = 1,25; p = 0,21$) и скорости движения воздуха ($F = 0,55; p = 0,45$), эквивалентного ($F = 0,86; p = 0,66$) и максимального уровней шума ($F = 0,74; p = 0,84$).

Заключение

На основании полученных данных можно утверждать, что заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции определяется комплексом социальных, клинических и гигие-

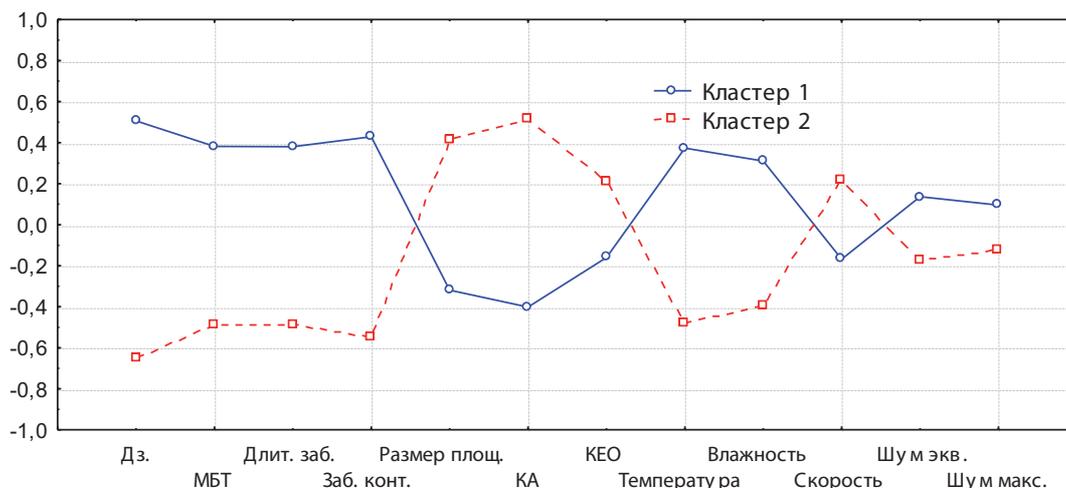


Рис. Результат оценки очагов туберкулезной инфекции с помощью кластерного анализа.

Обозначения на рис.: Дз. – диагноз; МБТ – микобактерии туберкулеза; Длит. заб. – длительность заболевания; Заб. конт. – заболеваемость контактных лиц в очагах; Размер площ. – размер жилой площади на одного проживающего; КА – коэффициент аэрации; КЕО – коэффициент естественной освещенности; Шум экв. – шум эквивалентный; Шум макс. – шум максимальный.

нических факторов. Определяющее влияние на заболеваемость контактных лиц туберкулезом оказывает степень социального статуса очага инфекции, большое влияние – клиническая форма туберкулеза и длительность заболевания у источника инфекции, массивность бактериовыделения. Для развития дополнительных случаев туберкулеза в очагах имеют значение малый размер жилой площади на одного человека, уровень инсоляции и микроклимат в квартирах больных туберкулезом, зависящий от высокой влажности и низкой скорости движения воздуха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мордык А. В. и др. Влияние социальных факторов на развитие инфицирования микобактериями туберкулеза у подростков // Социальная педагогика и социальная работа в Сибири. – 2010. – № 12. – С. 50-53.

2. Основные статистические материалы «Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2007-2008 гг.» – М., 2009. – 52 с.

3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с.

4. Рыбка Л. Н., Горбунов А. В. Очаги туберкулезной инфекции и их влияние на заболеваемость туберкулезом в г. Москве // Туб. – 2011. – № 5. – С. 141.

5. Санитарно-эпидемиологические требования к условиям проживания в жилых зданиях и помещениях: СанПиН 2.1.2.2645-10: утв. постановлением гл. гос. сан. врача РФ от 10.06.2010 № 64 [Электронный ресурс] // Российская газета, – 2010. – № 5238. – <http://www.rg.ru/2010/07/21/sanpravila-dok.html>

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна

*Омская государственная медицинская академия,
доктор медицинских наук, профессор кафедры
фтизиатрии и фтизиохирургии.*

644050, г. Омск, ул. Химиков, д. 8А.

Тел.: 8 (3812) 65-30-15.

E-mail: amordik@mail.ru

Поступила 11.06.2013

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Г. Л. ГУРЕВИЧ, Е. М. СКРЯГИНА, О. М. ЗАЛУЦКАЯ

THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AT DIFFERENT LEVELS OF MEDICAL CARE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

G. L. GUREVICH, E. M. SKRYAGINA, O. M. ZALUTSKAYA

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск, Республика Беларусь

В настоящей публикации представлены современные методические подходы и организационные аспекты диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, которые необходимо реализовывать на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи.

Использование алгоритма дифференциальной диагностики туберкулеза и комиссионное рассмотрение каждого неясного случая позволяют уменьшать число диагностических ошибок, своевременно устанавливать правильный диагноз и назначать адекватную этиотропную терапию.

Ключевые слова: туберкулез, дифференциальная диагностика, алгоритм.

This publication presents the current methodical approaches and organizational aspects of the diagnosis and differential diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis, which should be applied at all stages and levels of medical care.

The use of an algorithm for the differential diagnosis of tuberculosis and the commission consideration of each unclear case make it possible to reduce the number of diagnostic errors, to timely make a correct diagnosis, and to use adequate etiotropic therapy.

Key words: tuberculosis, differential diagnosis, algorithm.

Несмотря на расширение арсенала диагностических возможностей клинициста, проблема дифференциальной диагностики туберкулеза (ТБ) не потеряла своей значимости. По данным литературы, частота ошибочной диагностики ТБ составляет 34-40%, при этом имеет место как гипо-, так и гипердиагностика ТБ.

В Республике Беларусь за последние 10 лет число пациентов, умерших от не диагностированного при жизни ТБ, составляет более 40 случаев в год, а доля таких пациентов среди умерших от ТБ увеличилась с 2,4 до 7,1%. По данным республиканского электронного регистра «Туберкулез», в течение года более чем у 20 пациентов противотуберкулезных организаций (ПТО) диагноз ТБ снимается. Реальное число таких пациентов еще больше, так как регистрируются только те из них, которые получали лечение в течение более 3 мес.

Объективные трудности в диагностике ТБ обусловлены: вариабельностью и патоморфозом клинических проявлений и течения заболевания; отсутствием параллелизма или определенного временного интервала между моментом инфицирования и развитием заболевания; возможностью поражения ТБ любых органов и тканей; наличием параспецифических реакций, в частности неспецифического воспалительного компонента в бронхолегочной системе.

Как следует из данных ретроспективного анализа случаев за 2010-2012 гг., субъективные причины диагностических ошибок связаны прежде всего с поздним обращением пациента за врачебной помощью, неиспользованием или неполным использованием диагностического алгоритма или неправильной интерпретацией анамнестических и клиничко-лабораторных данных врачами (рис. 1).



Рис. 1. Причины ошибок при диагностике ТБ (ретроспективный анализ случаев за 2010-2012 гг.)

Сложность диагностики ТБ связана с необходимостью дифференциации специфического процесса с различными заболеваниями и патологическими состояниями, а также с необходимостью

использования разнообразных диагностических методов. В настоящей публикации представлены обзор современных методических подходов и организационные аспекты выявления и дифференциальной диагностики ТБ, которые необходимо реализовывать на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи.

В соответствии с клиническим руководством по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) от 23.05.2012 г. № 622, методы диагностики (выявления) ТБ, применяемые в Республике Беларусь, можно разделить на три группы в зависимости от их информативности: методы верификации диагноза, методы скрининга и дополнительные методы (табл. 1).

Для верификации диагноза с позиции доказательной медицины используют гистологическое исследование биопсийного и резекционного материала, бактериологическое (культуральное) исследование на твердых и жидких питательных средах, в том числе с использованием системы Вастес MGIT 960 и молекулярно-генетическую диагностику (GenoType®MTBDRplus (Хайн-тест) и Xpert MTB/RIF).

К методам скрининга следует отнести прежде всего молекулярно-генетический метод с использованием XpertMTB/RIF, рентгенофлюорографическую диагностику и бактериоскопию мокроты у взрослых, а также кожные пробы с туберкулином и диаскинтестом у детей. К методам скрининга можно отнести также квантифероновый *in vitro* тест QuantiFERON-TB Gold, который обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с внутрикожными пробами.

Все остальные методы обследования являются дополнительными, и их используют в комплексе для уточнения диагноза. Несмотря на то что в

данной классификации клинико-anamнестические данные, отнесенные в дополнительные методы, очень важны для скрининга, особенно в отношении контактов с больным ТБ или в отношении лиц, ранее переболевших ТБ, они несут дополнительную информацию только при наличии результатов рентгенологического и бактериоскопического обследований.

Как правило, диагноз ТБ устанавливается на основании положительных результатов одного или нескольких верифицирующих методов, которые должны оценивать в комплексе с данными рентгенофлюорографического метода и дополнительных методов исследования. Диагноз может быть установлен на основании результатов скрининговых и дополнительных методов исследования только при отсутствии положительных результатов методов верификации.

Новый метод Xpert MTB/RIF позволяет в течение 2 ч осуществлять детекцию микобактерий туберкулеза (МБТ) и их устойчивости к рифампицину. Преимуществами данного метода являются минимальная вероятность контаминации и возможность его использования в «полевых условиях»: использование метода не требует оборудованной ПЦР-лаборатории и специально подготовленного персонала. Чувствительность метода для КУБ+ (кислотоустойчивых микобактерий) образцов составляет 100%, для КУБ- образцов – 70%, что позволяет на 30-40% увеличить детекцию МБТ по сравнению с микроскопическим исследованием. Данным оборудованием целесообразно оснащать лаборатории II и III уровней ПТО.

Диагностический материал для исследования Xpert MTB/RIF может храниться в течение 3 сут после забора, что позволяет использовать этот метод для проведения дифференциальной диагностики и обследования угрожаемых контингентов.

Использование GenoType® MTBDRplus и GenoType® MTBDRsl позволяет в течение несколь-

Таблица 1

Методы диагностики ТБ

Оценочная характеристика	Взрослые	Дети
Методы верификации диагноза	Гистологический (исследование материалов биопсии)	
	Микробиологический (бактериологический), включая исследования с помощью системы Вастес MGIT 960	
	Молекулярно-генетический: GenoType® MTBDRplus (Хайн-тест)	
Методы скрининга	Микроскопический (бактериоскопия)	Кожные аллергические пробы (с туберкулином, диаскинтестом)*
	Рентгенологический /флюорографический	Квантифероновый тест (QuantiFERON-TB Gold)
	Молекулярно-генетический: GeneXpert (XpertMTB/RIF)	
Дополнительные методы	Иммунологические тесты (<i>in vitro</i>), бронхологические, функциональные, клинико-anamнестический и др.	

Примечание: * – в Беларуси пока нет достаточного опыта использования теста с диаскинтестом для диагностики и дифференциальной диагностики ТБ у взрослых.

ких суток выявить возбудитель ТБ и определить его устойчивость к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) 1-го и 2-го рядов, то есть диагностировать множественную и широкую лекарственную устойчивость МБТ.

Методы бактериологической и молекулярно-генетической диагностики ТБ эффективны только при исследовании качественного диагностического материала. Для обеспечения высокого качества материала для исследования необходимы соблюдение методики сбора мокроты, обучение персонала и пациентов, наличие в каждой организации здравоохранения небулайзера для получения индуцированной мокроты, контроль за сбором, хранением и транспортировкой биологического материала.

Диаскинтест – препарат для внутрикожного диагностического теста, являющийся одним из эффективных современных методов диагностики латентной туберкулезной инфекции.

С учетом диагностических возможностей каждого из методов и экономической целесообразности порядок их использования должен определяться уровнем оказания медицинской помощи (табл. 2).

Таблица 2

Использование методов диагностики ТБ на различных уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь

Уровень оказания медицинской помощи	Методы диагностики
Поликлиники, ЦРБ, консультативные медицинские центры	Рентгенофлюорография, микроскопия мокроты XpertMTB/RIF, туберкулинодиагностика, проба с диаскинтестом (у подростков)
Пульмонологические, торакальные, онкопульмонологические отделения областных и многопрофильных городских больниц	+ Посев мокроты и/или резекционного (биопсийного) материала + рентгеновская компьютерная томография + морфологическое исследование
Областные противотуберкулезные диспансеры, Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии	+ Посев на жидкие среды (Вастес MGIT 960) + GenoType® MTBDRplus (Хайн-тест) + проба с диаскинтестом

В организациях первичной медицинской помощи, поликлиниках и центральных районных больницах для выявления и дифференциальной диагностики ТБ необходимо использовать рентгенофлюорографическое исследование, микроскопию мокроты и туберкулинодиагностику, а также пробу с диаскинтестом у подростков (в соответствии с приказом МЗ РБ от 20.03.2013 г. № 350 «Об утверждении инструкции по методу диагностики ТБ среди детского населения с использованием диаскинтеста»).

Кроме того, целесообразно использовать диагностические возможности молекулярно-генетических методов (Xpert MTB/RIF).

В специализированных пульмонологических, торакальных, онкопульмонологических отделениях областных и многопрофильных городских больниц целесообразно дополнительно использовать посев (бактериологическое исследование) мокроты, резекционного и/или биопсийного материала, рентгенокомпьютерную томографию легких и других органов, а также морфологическое исследование биопсийного и резекционного материала. Особую актуальность в последнее время приобретает бактериологическое исследование биопсийного и резекционного материала, позволяющее выявлять возбудитель ТБ в очаге поражения и назначать более адекватную схему противотуберкулезной терапии в случаях, когда не получены результаты теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) из мокроты.

В областных ПТО и РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии дополнительно к вышеуказанным методам необходимо использовать ускоренный метод бактериологической диагностики на жидких средах (Вастес MGIT 960), молекулярно-генетические исследования GenoType® MTBDRplus (Хайн-тест) и пробу с диаскинтестом.

На рис. 2 представлен алгоритм выявления и дифференциальной диагностики ТБ у взрослых в организациях первичной медицинской помощи, который предполагает проведение исследования с использованием Xpert MTB/RIF в организациях первичной медицинской помощи одновременно с рентгенологическим и бактериоскопическим исследованиями. Все пациенты с положительными результатами молекулярно-генетического исследования направляются на консультацию в противотуберкулезный диспансер.

Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики ТБ начинается с рентгенофлюорографического исследования и бактериоскопии мокроты на КУБ, а также при возможности – с исследования с использованием Xpert MTB/RIF. Всех пациентов с КУБ+, положительным результатом исследования Xpert MTB/RIF, а также лиц с КУБ- при отсутствии положительной рентгенологической динамики на фоне пробного лечения антибактериальными лекарственными средствами широкого спектра действия направляют на консультацию фтизиатра.

Необходимо подчеркнуть, что процесс дифференциальной диагностики не должен прекращаться с госпитализацией пациента в специализированные фтизиатрические стационары. Например, следует помнить о так называемом феномене «выхода» МБТ, когда в зону деструкции легочной ткани при пневмонии или раке легкого может попасть старый обывественный туберкулезный очаг. В этом случае может быть получен положительный

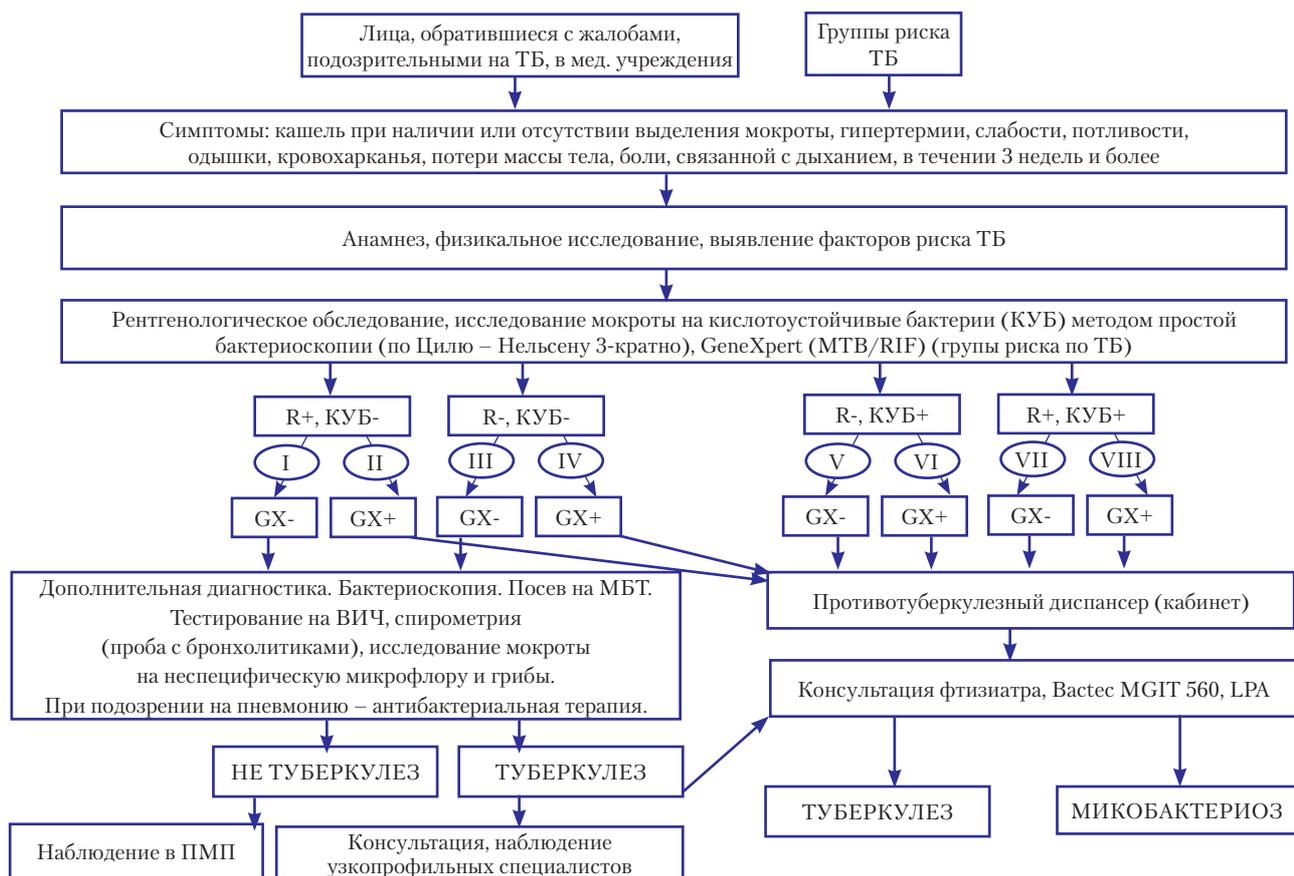


Рис. 2. Алгоритм выявления и дифференциальной диагностики ТБ у взрослых в организациях первичной медицинской помощи (GX – GeneXpert)

результат бактериоскопии мокроты на КУБ, не подтвержденный положительным результатом посева. Кроме того, в последнее время весьма актуальной стала проблема микобактериозов, поэтому в процессе лечения пациентов с предварительным диагнозом ТБ на фоне 2-месячного приема ПТЛС необходимо мониторировать клинко-рентгенологическую динамику, результаты лабораторных и других методов исследования.

Случаи несовпадения результатов лабораторных исследований и рентгенофлюорографических данных следует пересматривать комиссионно для изменения или подтверждения первоначального диагноза у пациента. Кроме того, комиссионно рассматривают все случаи ТБ, не верифицированные бактериологически или морфологически, с использованием алгоритма дифференциальной диагностики ТБ во фтизиатрических стационарах (рис. 3). С этой целью в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии на протяжении 3 лет функционирует специальный постоянно действующий консилиум с условным названием «Комиссия по малым формам туберкулеза», куда входят фтизиатры, пульмонологи, рентгенологи, бактериологи, хирурги и другие специалисты.

Трехлетний опыт работы подтвердил целесообразность создания комиссии и эффективность ее деятельности. В результате работы комиссии было установлено, что в организациях первичной

медицинской помощи и противотуберкулезных диспансерах имеет место гипер- и гиподиагностика ТБ (в 27-32% случаев). Так, из отделения впервые выявленного ТБ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за последние полтора года были выписаны 67 пациентов, в том числе 19 – с бактериовыделением, у которых в результате комплексного обследования и динамического наблюдения диагноз ТБ был исключен (рис. 4).

Опыт комиссии по диагностике малых форм ТБ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии свидетельствует о том, что подобные консилиумы целесообразно создавать на базе областных противотуберкулезных диспансеров или областных консультативных пульмонологических центров.

Рациональная стратегия выявления новых случаев заболевания, включающая точную и своевременную диагностику с использованием качественных лабораторных методов, является одним из пяти компонентов стратегии DOTS. Нами разработан алгоритм лабораторных исследований на ТБ, предусматривающий использование быстрых методов диагностики (рис. 5).

Алгоритм предусматривает выполнение любого доступного метода быстрой диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) для всех пациентов, начинающих курс лечения. Использование быстрых методов для ранней диагностики

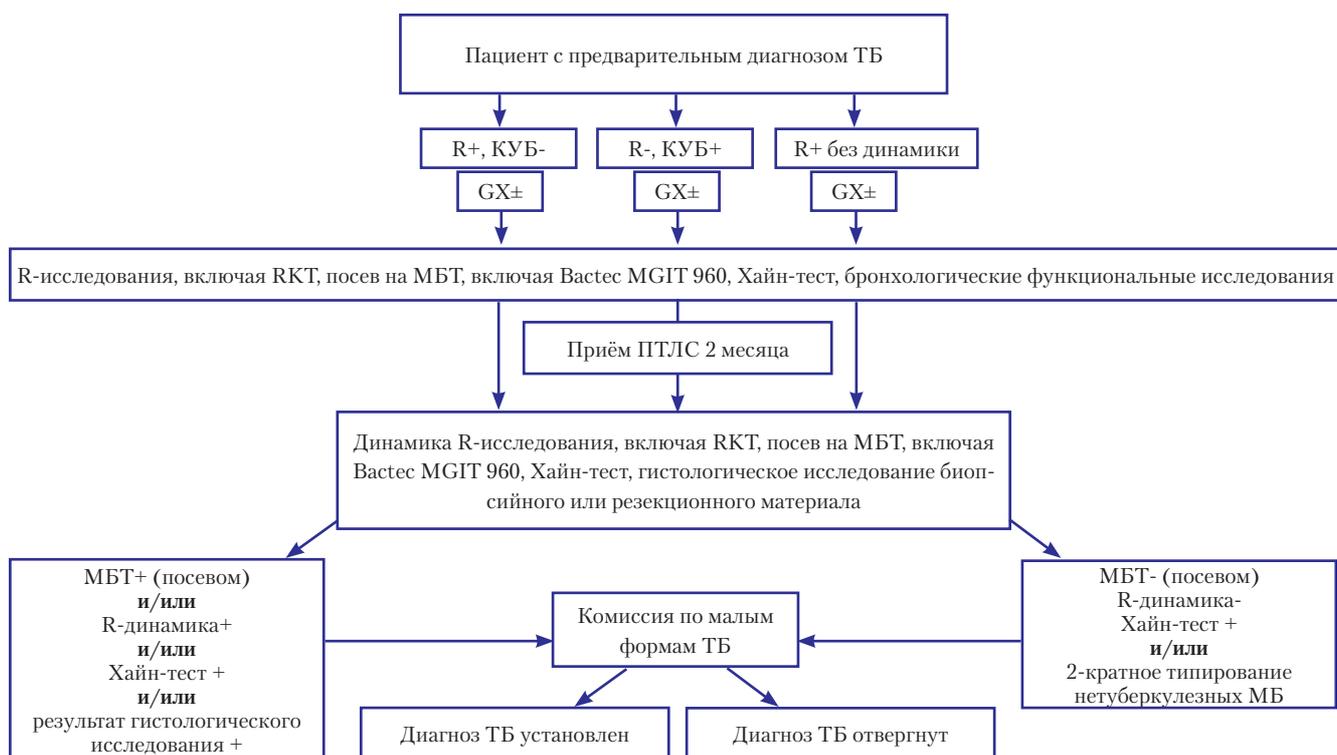


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики ТБ во фтизиатрических стационарах (GX – GeneXpert)

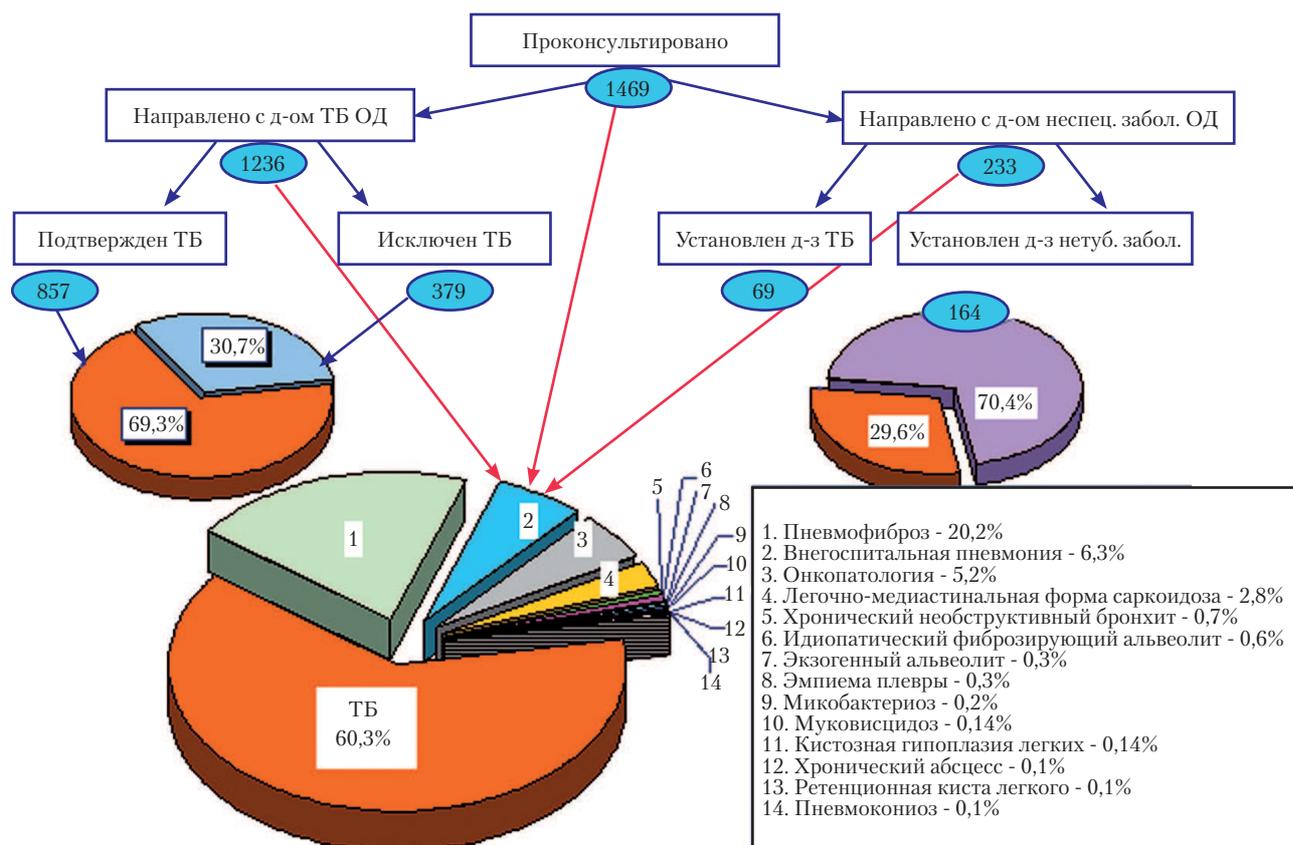


Рис. 4. Результаты деятельности комиссии по диагностике малых форм ТБ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за 2010-2012 гг.

МЛУ-ТБ крайне необходимо в первую очередь для пациентов, начинающих повторный курс лечения, поскольку, по данным исследования по надзору за лекарственной устойчивостью МБТ, проведен-

ного в Республике Беларусь в 2010-2011 гг., среди пациентов этой категории регистрируется крайне высокий уровень МЛУ-ТБ (75%). Установление устойчивости к рифампицину (рифампицину и

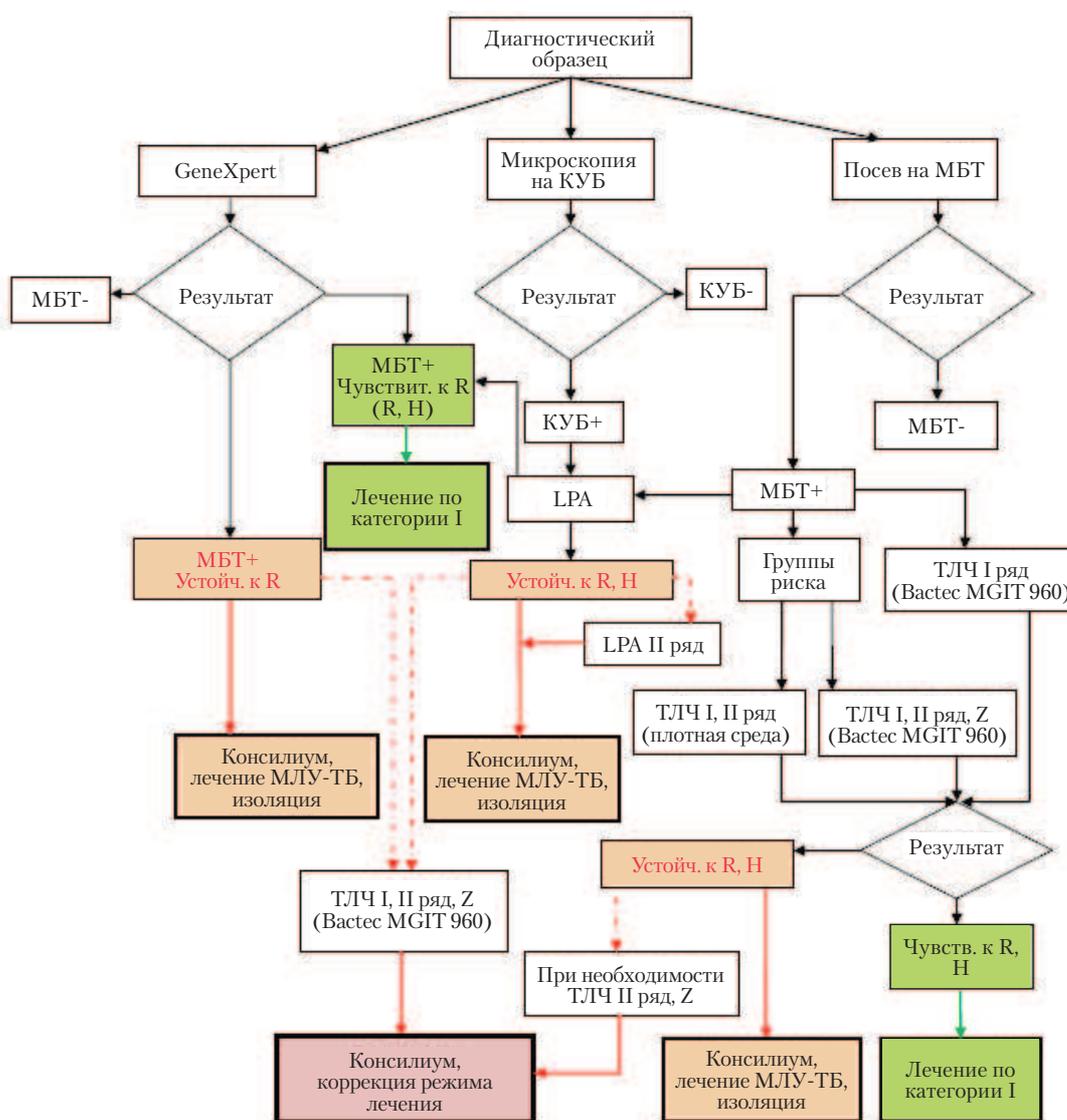


Рис. 5. Алгоритм лабораторных исследований на ТБ

изониазиду) с использованием быстрых методов диагностики является основанием для представления пациента на консилиум по МЛУ-ТБ и назначения лечения по IV категории. Для пациентов из групп риска по МЛУ-ТБ (пациенты, начинающие повторный курс лечения, контакты с МЛУ-ТБ) сразу выполняется ТЛЧ к ПТЛС 1-го и 2-го рядов. После получения результатов бактериологических методов ТЛЧ пациента снова представляют на консилиум для корректировки режима химиотерапии, если это необходимо.

Таким образом, использование алгоритма диагностики ТБ и комиссионное рассмотрение каждого неясного случая позволяет уменьшать число

диагностических ошибок, своевременно устанавливать правильный диагноз и назначать адекватную этиотропную терапию. Современные методические подходы и организационные аспекты выявления и дифференциальной диагностики ТБ необходимо реализовывать на всех этапах и уровнях оказания медицинской помощи.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Скрягина Елена Михайловна

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, заместитель директора по науке. 220053, Минск, Беларусь, Долгиковский тракт, д. 157. E-mail: alena_skragina@tut.by

Поступила 3.03.2013

ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

О. В. ФИЛИНЮК¹, И. Г. ФЕЛЬКЕР², Г. В. ЯНОВА², Л. Н. БУЙНОВА¹, О. В. КОЛОКОЛОВА¹

RISK FACTORS FOR INEFFECTIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

O. V. FILINYUK¹, I. G. FELKER², G. V. YANOVA², L. N. BUINOVA¹, O. V. KOLOKOLOVA¹

¹Сибирский государственный медицинский университет,
²Областная клиническая туберкулезная больница, г. Томск

Проведен анализ социальных, клинических, рентгенологических и бактериологических причин, ассоциированных с неудачей лечения по программе DOTS-PLUS. Согласно полученным данным, диагностирование на начальном этапе фиброзно-кавернозного туберкулеза, дыхательной недостаточности, кровохарканья, на фоне хронического бронхита, патологии желудочно-кишечного тракта или мочевыводящей системы, а также пребывание в местах лишения свободы повышало риск неблагоприятного исхода терапии. Максимально ассоциированными с неудачей лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя являются массивное бактериовыделение, высокий темп формирования вторичной устойчивости микобактерий туберкулеза и лекарственная устойчивость возбудителя к пяти препаратам и более.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость, неудача лечения, предикторы.

The social, clinical, radiological, and bacteriological causes of DOTS-PLUS failure were analyzed. According to the findings, diagnosis at the early stage of fibrocavernous tuberculosis, respiratory failure, or hemoptysis in the presence of chronic bronchitis, gastrointestinal and urinary tract diseases, as well as in prison increased the risk of poor therapy outcome. Massive bacterial excretion, high rate of secondary resistance development in Mycobacterium tuberculosis, and its drug resistance to five agents or more are maximally associated with treatment failure in patients with multidrug-resistant tuberculosis.

Key words: multidrug resistance, treatment failure, predictors.

Проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в последние годы приобрела глобальное значение [9, 12, 14]. С начала XXI в. в России наблюдается перераспределение в структуре ЛУ с увеличением частоты полирезистентных МБТ по сравнению с монорезистентными [2] и числа больных туберкулезом как с первичной, так и с вторичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. При этом максимальный уровень вторичной ЛУ МБТ регистрируется среди больных с рецидивом туберкулеза – 70,0-95,5% [3, 4, 7]. Относительно низкий уровень эффективности химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [5, 6] делает его основной составляющей заболеваемости и смертности от этого заболевания.

В ряде стран мира при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были начаты национальные программы DOTS-PLUS по лечению больных туберкулезом с МЛУ МБТ. К 2010 г. лечение в рамках этой стратегии получили около 46 000 человек более чем в 50 регионах мира. Отчеты из многих стран мира свидетельствуют о высокой эффективности реализации

программы. Так, показатели успешного лечения в Китае и Перу составили 71,4-88,5% среди впервые выявленных случаев и 73,4 % – повторно леченных больных [8, 10]. В целом же успешное лечение регистрируется у 75% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, что приближено к ориентирам, которые установила ВОЗ [11, 13]. В Томской области работа по программе DOTS-PLUS осуществляется более 12 лет. По данным ретроспективного изучения эффективности лечения у первой когорты больных туберкулезом с МЛУ МБТ, завершивших терапию с 10.09.2000 г. по 10.09.2002 г., излечены 77% больных, а неудача лечения зарегистрирована у 7% пациентов [1]. Закономерно возникает вопрос о причинах, по которым число пациентов с неудачей лечения остается столь высоким. Цель: анализ причинно-следственных связей, неудач терапии у больных, пролеченных по программе DOTS-PLUS.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное, когортное исследование с использованием метода «случай – контроль». Пациентов отбирали таким образом, чтобы

год рождения у «случая» и «контроля» отличался не более чем на 5 лет с совпадением половой принадлежности. При этом число пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом заболевания в группах существенно не различалось.

В исследование были включены две группы больных туберкулезом, выделяющих МБТ с МЛУ, лечившихся по программе DOTS-PLUS. В 1-ю группу включены пациенты, у которых была зафиксирована неудача лечения (100 человек), 2-ю – составили больные, эффективно завершившие курс лечения (100 человек).

Лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ проходило как на стационарном (Томская областная клиническая туберкулезная больница), так и на амбулаторном этапе (Томский областной противотуберкулезный диспансер, а также по месту жительства пациентов в сельской местности). В исследование были включены пациенты, прошедшие курс химиотерапии по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ с 10.09.2000 г. по 01.09.2008 г.

Противотуберкулезную терапию больных туберкулезом с МЛУ МБТ осуществляли по данным установленного спектра ЛУ МБТ методом абсолютных концентраций. Лечение ПТП проводили с соблюдением основных принципов лечения туберкулеза с применением комбинированной химиотерапии, патогенетического, симптоматического лечения, коллапсотерапии (пневмоперитонеум) и хирургического лечения.

Методы оценки течения заболевания у пациентов с туберкулезом с МЛУ МБТ включали анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Учитывали сроки начала лечения по программе DOTS-PLUS и его продолжительность. Оценивали приверженность пациентов лечению, а также побочные реакции на прием ПТП.

Полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программного продукта Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc.). Определяли относительный риск неэффективно-

сти лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Изучали ассоциации между временем лечения пациента до программы, суммарных перерывов в лечении и вероятности неэффективного лечения с использованием построения нелинейной модели логит-регрессии.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в основной группе составлял $36,7 \pm 4,7$ года, во второй – $36,3 \pm 4,5$ года и значимо не различался. В обеих группах мужчин было втрое больше, чем женщин (74 и 26% соответственно). Пациенты с неудачей лечения на начальном этапе и в течение курса химиотерапии отличались от пациентов, эффективно завершивших курс лечения, по ряду показателей. Так, 43% пациентов 1-й группы когда-либо ранее пребывали в местах заключения ($p = 0,038$), при среднем сроке заключения $68,4 \pm 10,1$ мес. У пациентов 2-й группы $62,5 \pm 10,1$ мес. ($p = 0,028$).

Среди больных 1-й группы уже на начальном этапе достоверно чаще диагностировали фиброзно-кавернозный туберкулез легких ($p < 0,001$), в то время как во 2-й группе чаще выставляли диагноз очагового туберкулеза ($p = 0,003$), что, несомненно, предопределяет и исход лечения.

У пациентов 1-й группы чаще регистрировали такие осложнения, как дыхательная недостаточность (преимущественно средней степени тяжести) ($p = 0,006$) и кровохарканье ($p = 0,032$). Помимо этого, у них значимо чаще диагностировали сопутствующие заболевания, такие как синдром алкогольной зависимости ($p < 0,001$), хронический необструктивный бронхит ($p = 0,017$), патология мочеполовой системы ($p = 0,002$) и желудочно-кишечного тракта ($p = 0,042$). Путем расчета ОШ и его 95%-ного ДИ удалось подтвердить предикторное значение большинства вышеперечисленных критериев (рис. 1).

При анализе клинических характеристик определили, что у больных 1-й группы уже на началь-

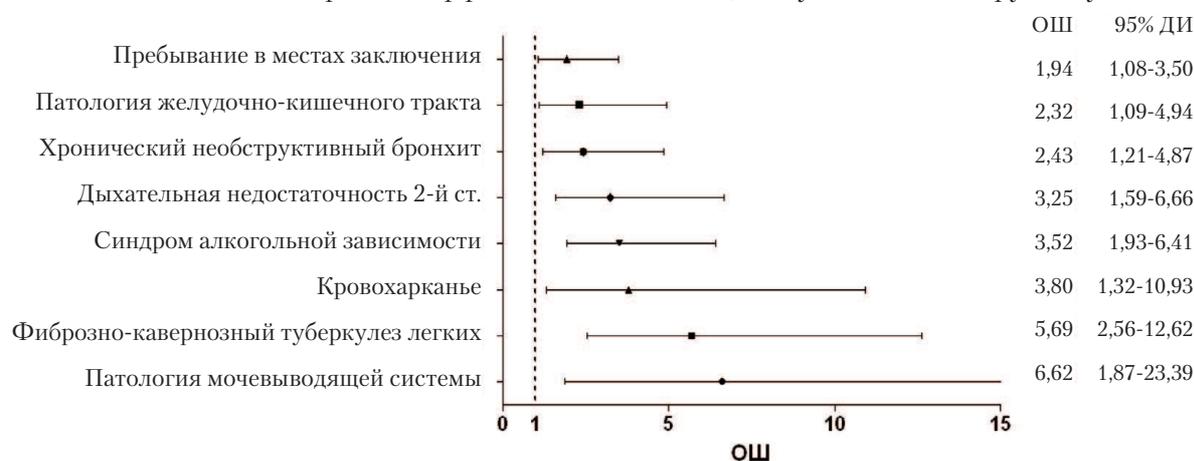


Рис. 1. Анализ медико-социальных факторов риска неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ при включении в DOTS-PLUS

ном этапе регистрировалось чаще острое течение инфекционного процесса с выраженной температурной реакцией, в то время как для больных 2-й группы было характерно подострое развитие с длительной субфебрильной лихорадкой. При первичном клиническом осмотре больных предикторную роль в развитии неблагоприятного исхода терапии определяли: повышенная температура тела 38,1-40,0°C (ОШ 5,34; 95%-ный ДИ 2,08-13,70) с длительностью лихорадочного периода не более 2 нед. (ОШ 5,98; 95%-ный ДИ 2,35-15,21), кровохарканье (ОШ 3,80; 95%-ный ДИ 1,32-10,93), кашель с отхождением гнойной мокроты (ОШ 2,74; 95%-ный ДИ 1,02-7,36), наличие при аускультации сухих (ОШ 3,27; 95%-ный ДИ 1,73-6,17) и влажных хрипов (ОШ 3,42; 95%-ный ДИ 1,46-7,98), а также выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела менее 15,99; ОШ 7,15; 95%-ный ДИ 2,11-24,25) и одышка (частота дыхательных движений в покое более 19 в 1 мин), $p < 0,001$.

По данным рентгенологического обследования легких, у пациентов 1-й группы чаще имела место двусторонняя локализация процесса с площадью поражения более одной доли (ОШ 12,76; 95%-ный ДИ 5,39-30,24) с наличием сформированных каверн (ОШ 4,55; 95%-ный ДИ 1,59-13,06), иногда множественных (ОШ 3,38; 95%-ный ДИ 1,59-7,17) и многочисленных полиморфных очагов отсева в другие отделы легочной ткани (ОШ 4,13; 95%-ный ДИ 1,99-8,55) (рис. 2).

Бактериовыделение у больных 1-й группы отличалось большей массивностью на всех этапах лечения ($p < 0,001$), при этом в процессе терапии отмечали некоторую тенденцию к уменьшению количества МБТ в мокроте, но достигнуть негитивации мокроты у больных так и не удавалось. С ростом массивности бактериовыделения по бактериоскопии мокроты возрастала и вероятность негативного исхода терапии (ОШ 17,33; 95%-ный ДИ 3,87-77,72).

Пациенты 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы уже на начальном этапе лече-

ния характеризовались высокой степенью ЛУ МБТ к ПТП. Так, у неэффективно пролеченных больных чаще встречалась первичная ЛУ устойчивость МБТ к канамицину (К) (65 и 43% соответственно, $p = 0,003$) и этионамиду (Е) (54 и 31% соответственно, $p = 0,002$). За время применения стандартных режимов химиотерапии происходило нарастание устойчивости МБТ к ПТП (табл.): к капреомицину (Сар) в 2,1 раза ($p = 0,005$), к этионамиду (Eth) – в 3,6 раза ($p < 0,001$), к офлоксацину (Ofl) – в 3,33 раза ($p = 0,003$), к пипразинамиду (Z) – в 4,7 раза ($p = 0,005$) и к ПАСК (Pas) – в 2,6 раза ($p = 0,037$). Во 2-й группе подобную динамику прослеживали только в отношении Ofl. При этом сравнительно чаще регистрировали устойчивость МБТ к большинству ПТП: к Z (14 и 2% соответственно, $p = 0,003$), Ofl (20 и 6% соответственно, $p = 0,005$), Eth (40 и 7% соответственно, $p < 0,001$), E (56 и 35% соответственно, $p = 0,004$) и К (70 и 43% соответственно, $p < 0,001$).

При завершении программы и регистрации исходов терапии у больных 1-й группы отрицательная динамика в виде регистрации вторичной устойчивости МБТ нарастала: к Ofl, E и Pas в 2,6 ($p < 0,001$), в 1,4 ($p = 0,001$) и в 2,0 раза ($p = 0,004$) соответственно. При этом устойчивость МБТ к циклосерину (Сус) и амикацину (Am) наблюдали только у пациентов основной группы (66 и 0%, $p < 0,001$; 7 и 0%, $p = 0,014$, соответственно). Аналогично в первой группе увеличивалось и количество ПТП в спектре ЛУ МБТ. За время применения стандартных режимов химиотерапии лекарственная устойчивость возбудителя к 5 препаратам и более была зафиксирована у подавляющей части больных 1-й группы ($p < 0,001$). В процессе DOTS-PLUS уже у 60 % больных регистрировали устойчивость МБТ к 7 ПТП и более ($p < 0,001$) (табл.).

При анализе различных сочетаний ЛУ МБТ и их влияния на эффективность лечения все пациенты были сгруппированы в шесть подгрупп по наличию устойчивости возбудителя к тем или иным ПТП. Прогностическое значение для негативного

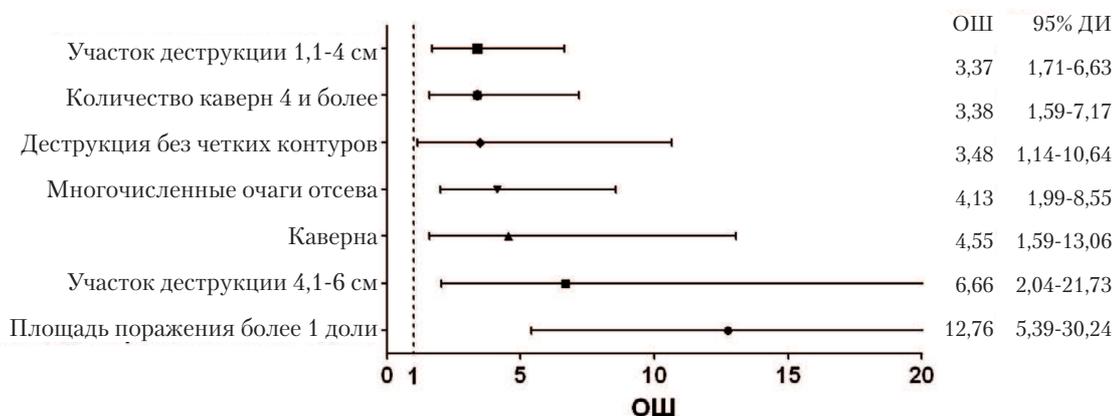


Рис. 2. Анализ риска неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МТБ (по данным рентгенологического исследования легких)

Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

Противотуберкулезные препараты	Группы	Точка «0», абс. (%)	Точка «1», абс. (%)	Точка «2», абс. (%)	p^*		
					«0-1»	«1-2»	«0-2»
Стрептомицин	I	100 (100)	100 (100)	100 (100)	-	-	-
	II	95 (95)	95 (95)	95 (95)	-	-	-
	p	0,06	0,06	0,06			
Канамицин	I	65 (65)	70 (70)	76 (76)	0,54	0,43	0,12
	II	43 (43)	43 (43)	43 (43)	-	-	-
	p	0,003	< 0,001	< 0,001			
Этамбутол	I	54 (54)	56 (56)	77 (77)	0,44	0,001	0,001
	II	31 (31)	35 (35)	35 (35)	0,33	1,0	0,33
	p	0,002	0,004	< 0,001			
Капреомицин	I	16 (16)	34 (34)	44 (44)	0,005	0,19	< 0,001
	II	10 (10)	19 (19)	24 (24)	0,11	0,49	0,014
	p	0,29	0,024	0,07			
Этионамид	I	11 (11)	40 (40)	52 (52)	< 0,001	0,06	< 0,001
	II	4 (4)	7 (7)	12 (12)	0,27	0,17	0,033
	p	0,10	< 0,001	< 0,001			
Офлоксацин	I	6 (6)	20 (20)	52 (52)	0,003	< 0,001	< 0,001
	II	2 (2)	6 (6)	14 (14)	0,14	0,049	0,002
	p	0,28	0,005	< 0,001			
ПАСК	I	7 (7)	18 (18)	37 (37)	0,037	0,004	< 0,001
	II	7 (7)	12 (12)	15 (15)	0,34	0,68	0,11
	p	-	0,32	< 0,001			
Пиразинамид	I	3 (3)	14 (14)	22 (22)	0,005	0,10	< 0,001
	II	1 (1)	2 (2)	3 (3)	1,0	1,0	0,62
	p	0,62	0,003	< 0,001			
Амикацин	I	1 (1)	5 (5)	7 (7)	0,21	0,77	0,06
	II	0	0	0	-	-	-
	p	1,0	0,06	0,014			
Циклосерин	I	0	3 (3)	66 (66)	0,25	< 0,001	< 0,001
	II	0	0	0	-	-	-
	p	-	0,27	< 0,001			
Левифлоксацин	I	0	3	10 (10)	0,25	0,08	0,002
	II	0	0	1 (1)	-	1,0	1,0
	p	-	0,27	0,010			
Ципрофлоксацин	I	0	4 (4)	6 (6)	0,12	0,75	0,029
	II	0	0	1 (1)	-	1,0	1,0
	p	-	0,12	0,12			

Примечание: I – основная группа, II – контрольная группа, p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении частот ЛУ к отдельным препаратам в двух группах; p^* – достигнутый уровень значимости различий при сравнении частот ЛУ к отдельным препаратам в динамике наблюдения в каждой из групп. Точки наблюдения «0» – выявление туберкулеза или регистрация рецидива, «2» – включение в DOTS-PLUS, «3» – завершение лечения по программе DOTS-PLUS с регистрацией исходов лечения.

исхода терапии по программе DOTS-PLUS имела устойчивость МБТ к комбинациям ПТП первого ряда в сочетании с канамицином и этионамидом (ОШ 4,2; 95%-ный ДИ 1,71-10,27), при ШЛУ МБТ (ОШ 3,92; 95%-ный ДИ 1,50-10,23) и при регистрации устойчивости к препаратам первого и второго рядов, с обязательной устойчивостью к капреомицину, исключая антибиотики фторхинолонового ряда (ОШ 3,92; 95%-ный ДИ 1,50-10,23) (рис. 3).

С целью выявления ассоциаций между неудачей лечения и приверженностью больных тубер-

кулезом с МЛУ МБТ, а также срока применения стандартных режимов до включения пациента в программу DOTS-PLUS использовали логит-регрессионные модели (рис. 4, 5), которые подтвердили данную сопряженность в обоих случаях. Было установлено, что пациенты 1-й группы до включения в программу в среднем были пролечены $6,9 \pm 1,0$ мес., а 2-й группы – $3,6 \pm 0,7$ ($p = 0,004$). Вероятность неэффективного лечения возрастала при увеличении времени применения стандартной химиотерапии до включения в программу

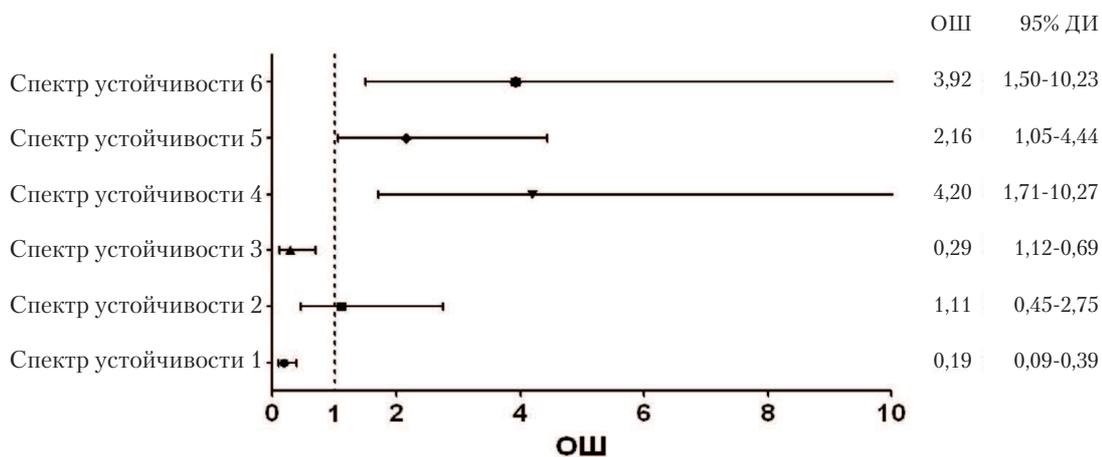


Рис. 3. Риск развития неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МТБ в зависимости от спектра ЛУМБТ: 1 – ЛУ МБТ к HR, HRS; 2 – ЛУ МБТ к HRSE, HRSEZ; 3 – ЛУ МБТ к HRSK, HRSEK, HRSK_{Pas}, HRSEZK; 4 – ЛУ МБТ HRSE_{eth}, HRSEK_{eth}, HRSEZK_{eth}, HRSEZE_{eth}; 5 – ЛУ МБТ к HRSK_{CapPas}, HRSEK_{Cap}, HRSK_{Cap}; 6 – ЛУ МБТ к HRSEK_{CapOflPas}, HRSK_{EthCapOfl}, HRSK_{OflPas}, HRSEK_{EthCaOfl}

Рис. 4. Зависимость развития исхода неудачи лечения и продолжительности стандартной химиотерапии до включения больного в программу DOTS-PLUS

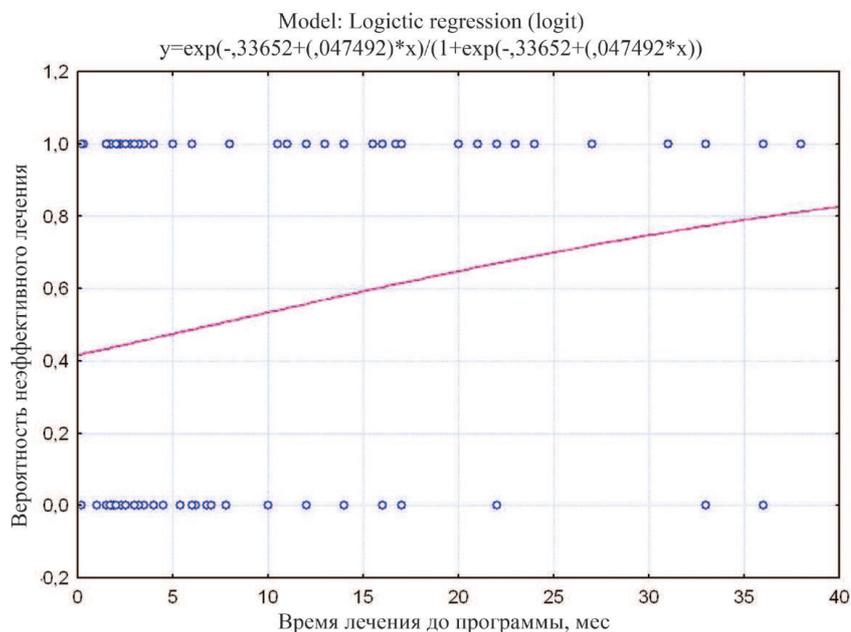
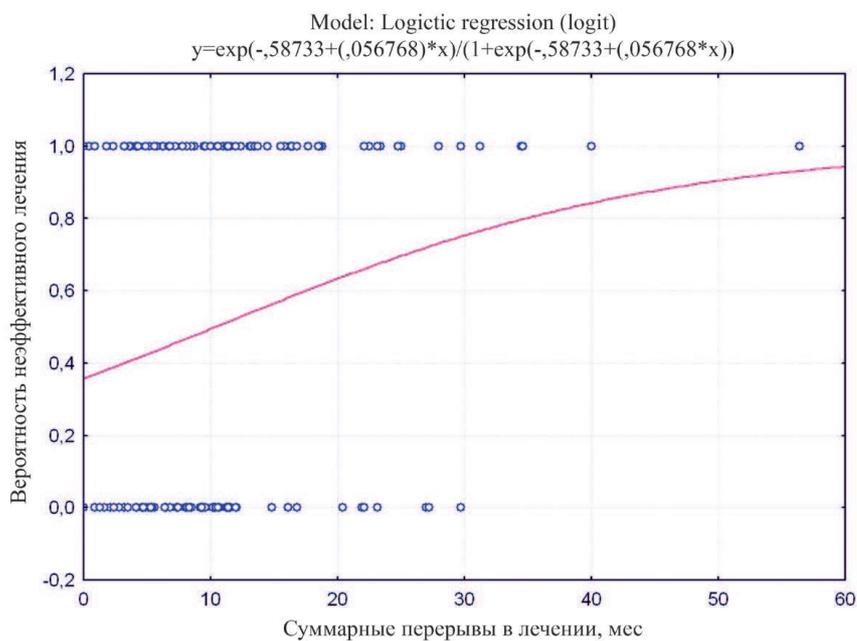


Рис. 5. Зависимость развития исхода неудачи лечения и продолжительности суммарных перерывов в лечении



($p = 0,006$ при $\chi^2 = 7,6$). Полученная модель имеет низкую чувствительность $Se = 40\%$ при средней специфичности $Sp = 82\%$, однако рассчитанный показатель ОШ $3,04\%$ и его 95%-ный ДИ $1,59-5,81$ не позволяют пренебречь установленной ассоциацией (рис. 4).

Для объективизации приверженности пациентов лечению произвели подсчет пропусков приема ПТП в процентном отношении от общего количества доз препаратов. Оказалось, что больные 1-й группы в среднем пропустили $12,3 \pm 1,0\%$ доз, в то время как во 2-й группе этот показатель составил только $8,8 \pm 0,7\%$ доз ($p = 0,002$).

Модель логит-регрессии (рис. 5) иллюстрирует зависимость между приверженностью лечению и результатом химиотерапии больных двух групп наблюдения. Ассоциация имела достаточно высокий уровень значимости, однако чувствительность и специфичность полученной модели не позволяют считать ее облигатным предиктором неэффективного лечения. Вместе с тем расчет ОШ и 95%-ного ДИ показал, что рост суммарных перерывов влияет на то, что лечение окажется неэффективным (ОШ = $2,87$; 95%-ный ДИ $1,60-5,15$).

Подавляющее большинство зарегистрированных побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ МТБ в программе DOTS-PLUS носили устранимый характер и не требовали полной отмены ПТП: в $85,9\%$ случаев в основной группе и в $92,1\%$ – в группе контроля. Назначение симптоматического лечения и временная отмена ПТП позволяли в дальнейшем вернуться к первоначальной схеме терапии. Чтобы определить прогностическое значение в развитии неудачи лечения при наличии у пациентов тех или иных побочных реакций на прием ПТП, оценивали коэффициенты тетракорической корреляции и рассчитывали ОШ, отражающие наличие ассоциаций между отдельной группой побочных реакций и неэффективным лечением. Обнаружили, что риск неблагоприятного исхода терапии по программе DOTS-PLUS возрастал более чем в 2,5 раза, если у пациента регистрировались нейротоксические побочные реакции (ОШ $2,53$; 95%-ный ДИ $1,09-5,87$) и отмечались аллергические проявления (ОШ $3,86$; 95%-ный ДИ $1,77-8,42$).

Заключение

Факторами риска, имеющими предикторное значение в неэффективности противотуберкулезной терапии по программе DOTS-PLUS, являются наличие у больного, выделяющего МТБ с МЛУ, фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ОШ $5,69$), дыхательной недостаточности средней степени тяжести (ОШ $3,25$), кровохарканья (ОШ $3,80$), хронического необструктивного бронхита (ОШ $2,43$), заболеваний мочевыводящей системы (ОШ $6,62$), желудочно-кишечного тракта (ОШ

$2,32$) и алкоголизма (ОШ $3,52$). Среди социальных факторов риска, сопряженных с неудачей лечения, имеет значение пребывание пациентов в местах лишения свободы (ОШ $1,94$).

Рентгенологические прогностические признаки неэффективности лечения по программе DOTS-PLUS у больных туберкулезом с МЛУ МТБ включают: площадь туберкулезного поражения легочной ткани более доли (ОШ $12,76$), наличие множественных (ОШ $3,38$) сформированных каверн (ОШ $4,55$) размером более $4,1$ см в диаметре (ОШ $6,66$) с многочисленными очагами засева (ОШ $4,13$).

Массивное бактериовыделение, фебрильная температура тела ($38,1-40,0^\circ\text{C}$) продолжительностью менее 2 нед., значительный дефицит массы тела, кашель с гнойной мокротой и наличие сухих или влажных хрипов характеризовали клиническую картину на начальном этапе у пациентов с неудачей лечения по программе DOTS-PLUS.

Максимально ассоциированными с отрицательным исходом терапии больных туберкулезом с МЛУ МТБ являются массивное бактериовыделение (ОШ $17,33$), высокий темп формирования вторичной устойчивости МБТ во время применения стандартных режимов химиотерапии и ЛУ МБТ к 5 ПТП и более. Риск отсутствия эффекта на противотуберкулезную терапию по программе DOTS-PLUS увеличивается, если у больного в начале лечения регистрируются устойчивость МБТ в комбинациях с препаратами первого ряда в сочетании с капреомицином (ОШ $2,16$), этионамидом (ОШ $4,2$) и широкий спектр ЛУ возбудителя заболевания (ОШ $3,92$).

При диагностике нейротоксических и аллергических побочных реакций неблагоприятный исход лечения больных по программе DOTS-PLUS возрастает более чем в 2,5 (ОШ $2,53$) и 3,5 (ОШ $3,86$) раза соответственно.

На отрицательный исход противотуберкулезной терапии больных МЛУ ТБ влияют срок включения пациента в программу после выявления заболевания (более $6,9 \pm 1,0$ мес.; ОШ $3,04$) и приверженность пациентов лечению (суммарный пропуск более $12,3 \pm 1,0\%$ доз; ОШ $2,87$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания: практическое руководство / под ред. А. К. Стрелиса, А. А. Стрелиса. – Томск: Красное знамя, 2007. – 256 с.
2. Зиновьев И. П., Эсаулова Н. А., Новков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.
3. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Клинико-лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к

противотуберкулезным препаратам // Сб. трудов XVII национ. конгр. по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 77-78.

4. Литвинов В. И., Медников Б. Л., Ловачева О. В. и др. Резистентность микобактерии туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. – М., 2000. – С. 49-50.

5. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и причины его распространения в Карелии // Туб. – 2011. – № 8. – С. 11-17.

6. Мишин В. Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины // Consilium medicum. – 2008. – № 3. – С. 20-26.

7. Чуканов В. И., Готовцева А. И. Течение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // 13-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. резюме. Прил. к журн. «Пульмонология». – 2003. – С. 295.

8. Bonilla C. A., Crossa A., Jave H. O. et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: Cure is possible // PLoS ONE 3(8): e2957. doi:10.1371/journal.pone.0002957. – 2008.

9. Caminero J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding // Intern. J. Tuberc. Lung Disease. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382-390.

10. Fan H., Yan X. L., Li F.B. et al. Follow-Up of Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis Four Years after Standardized First-Line Drug Treatment // Plos ONE 2010. – 6(4): e19399.

11. Laserson K.F., Thorpe L.E., Leimane V. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 640-645.

12. Migliori G. B., Loddenkemper R., Blasi F. et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is «science» enough to tackle the epidemic? // Europ. Respir. J. – 2007. – Vol. 29, № 3. – P. 423-427.

13. Mitnick C. D., Shin S. S., Seung K. J. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 563-574.

14. Wright A., Zignol M., Van Deun A. et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1861-1873.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Филинок Ольга Владимировна

*Сибирский государственный медицинский университет,
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
фтизиатрии и пульмонологии.*

634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Тел./факс: 8 (3822) 911-480, 8 (3822) 911-260.

E-mail: danil@mail.tomsknet.ru

Поступила 11.03.2013

РЕГИСТРАЦИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

О. М. МИРОНЮК², Е. И. НИКИШОВА², Е. В. АНТУШЕВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ¹

RECURRENT TUBERCULOSIS NOTIFICATION AND TREATMENT RESULTS IN THE ARKHANGELSK REGION

O. M. MIRONYUK², E. I. NIKISHOVA², E. V. ANTUSHEVA¹, A. O. MARYANDYSHEV¹

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск,
²Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер

Цель исследования – изучение динамики распространения рецидивов туберкулеза легких и эффективности лечения больных данной группы в гражданском секторе Архангельской области с 2003 по 2009 г. В последние годы подтверждается улучшение эпидемической ситуации вследствие уменьшения возникновения рецидивов с 12,4 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 7,8 на 100 тыс. в 2009 г. Отмечается достоверное увеличение частоты туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди больных с рецидивами заболеваниями (в 2003 г. – 29,2%, а в 2009 г. – 32,5%, $p = 0,009542$). Наблюдается повышение показателя бактериологического подтверждения диагноза с 16,3% в 2003 г. до 78,0% в 2009 г. среди рецидивов заболевания. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза среди рецидивов заболевания остается на высоком уровне. Доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди бациллярных больных с рецидивом составила в 2003 г. 55%, а в 2009 г. – 55,7%. Заболевание туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя зарегистрировано по одному случаю в 2005, 2007 и 2009 г. Эффективность лечения рецидивов заболевания за период наблюдения снижалась, и это было обусловлено большим количеством случаев прерванного лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза, эффективность лечения.

The purpose of the investigation was to study trends in the prevalence of recurrent pulmonary tuberculosis and the efficiency of treatment in patients of this group from the civil sector of the Arkhangelsk Region in 2003 to 2009. There is evidence supporting that the epidemic situation has been recently improved, with the incidence of recurrent tuberculosis decreasing from 12.4 in 2003 to 7.8 per 100,000 population in 2009. There was a significant rise in the rates of multidrug-resistant tuberculosis among patients with its recurrences (29.2 and 32.5% in 2003 and 2009, respectively; $p = 0.009542$). Among the recurrent cases of the disease, the rate of bacteriological diagnosis verification increased from 16.3% in 2003 to 78.0% in 2009. Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* among the recurrences remains high. Among the bacillary patients with recurrences, the proportion of those with multidrug-resistant tuberculosis was 55% in 2003 and 55.7% in 2009. There was one case of broad-spectrum drug resistance in the pathogen in 2005, 2007, and 2009. During the follow-up, the therapeutic efficiency decreased; this was due to the large number of cases who discontinued treatment for multidrug-resistant tuberculosis.

Key words: recurrent tuberculosis, therapeutic efficiency.

По данным статистической отчетной формы № 8 Министерства здравоохранения в Российской Федерации, рецидивы заболевания туберкулезом были зарегистрированы в 2011 г. у 16 327 больных, что составило 11,4 на 100 тыс. населения [8]. В научных публикациях частота возникновения рецидивов туберкулеза после эффективного курса химиотерапии впервые выявленных больных значительно варьирует – от 3,5 до 24,4% [1-3], при этом проводится изучение ранних и поздних рецидивов заболевания в зависимости от группы диспансерного наблюдения пациента противотуберкулезного учреждения [3]. Однако, учитывая, что рецидив заболевания может быть обусловлен как реактивацией микобактерий туберкулеза (МБТ), так и новым заражением, такое разделение в настоящее время не обосновано.

В противотуберкулезных учреждениях возникают сложности регистрации больных с реци-

дивом заболевания, так как в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 дано определение понятия рецидива заболевания как «появление признаков активного туберкулеза у лиц, ранее перенесших туберкулез и излеченных от него, наблюдающихся в III диспансерной группе или снятых с учета в связи с выздоровлением» [5]. В соответствии с данным приказом до перевода в III группу диспансерного учета возникновение признаков активного туберкулезного воспаления после проведения эффективного курса лечения является не рецидивом заболевания, а обострением. В то же время в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.02.2004 г. № 50 нет такой регистрационной группы, как «обострение» [6]. В связи с тем, что, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), любой случай повторного заболевания после констатации

врачом факта излечения или завершенного курса химиотерапии является рецидивом туберкулеза, достаточно часто возникают разногласия у отечественных фтизиатров по частоте возникновения рецидивов.

Больные с рецидивами заболевания туберкулезом являются сложной категорией для проведения эффективного курса химиотерапии. Высокие показатели лекарственной устойчивости МБТ, позднее обращение за медицинской помощью, более тяжелое течение заболевания и частое негативное отношение к повторному курсу лечения значительно ухудшают его результаты [10].

Научные публикации должны помочь создать единый подход к регистрации рецидивов заболевания в противотуберкулезной службе страны. Важное значение имеют быстрая диагностика лекарственной чувствительности у больных с рецидивом заболевания и назначение соответствующего стандарта лечения.

Цель исследования – изучение динамики распространения рецидивов туберкулеза легких и эффективности лечения больных данной группы в гражданском секторе Архангельской области.

Материалы и методы

Регистрацию случаев рецидивов заболевания с 2003 по 2009 г. осуществляли на основании учетных форм № 089/у-туб и квартальных отчетов о регистрации случаев заболевания туберкулезом и результатов лечения [6]. Методология регистрации рецидивов заболевания соответствовала рекомендациям ВОЗ. Каждый случай появления активных признаков туберкулезного воспаления, подтвержденного бактериологическими или клинико-рентгенологическими методами, после констатации врачом эффективного курса химиотерапии считался рецидивом заболевания.

Проанализировали гендерные, демографические (пол, возраст) и медицинские (клинические формы туберкулезного поражения, бактериологический статус, данные тестов лекарственной чувствительности возбудителя заболевания) характеристики пациентов.

Лабораторную диагностику МБТ проводили с помощью метода микроскопии мокроты по Цилю – Нельсену и посева мокроты на среду Левенштейна – Йенсена. С 2005 г. начали использовать ускоренные методы диагностики туберкулеза и определения лекарственной чувствительности МБТ. На жидких питательных средах автоматизированной системы VasT-ALERT выполняли тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам первого ряда (стрептомицин, изониазид, рифампицин, этамбутол). Устойчивость к препаратам второго ряда исследовали методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена. С сентября 2009 г.

ТЛЧ определяется методом Genotype MTBDRplus (изониазид и рифампицин) и MTBsl (этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, офлоксацин).

Анализ лекарственной чувствительности МБТ в группе больных с рецидивами туберкулеза легких проводили согласно рекомендациям ВОЗ на основании персонафицированного учета пациентов.

Все больные с рецидивами заболевания получали лечение стандартными курсами химиотерапии под непосредственным контролем медицинского персонала. До апреля 2003 г. больные с рецидивами заболевания на интенсивной фазе лечения получали лечение препаратами первого ряда: изониазидом, рифампицином, этамбутолом, пиразинамидом и стрептомицином. С 2003 г. стрептомицин был заменен канамицином в связи с высокой устойчивостью к стрептомицину среди рецидивов заболевания на территории области. В 2002 г. устойчивость к этому препарату встречалась из 189 в 162 (92,4%) случаях, в 2003 г. – у 91,1%.

С 2005 г. после внедрения метода VasT-ALERT врачи получали результаты лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам к 3-й нед. лечения и по данным ТЛЧ проводили коррекцию схемы химиотерапии. Фаза продолжения лечения с использованием изониазида, рифампицина, этамбутола составляла 5 мес.

С сентября 2009 г. после внедрения метода Genotype MTB в течение одной недели определялся ТЛЧ к основным противотуберкулезным препаратам и больные с рецидивами заболевания туберкулезом с лекарственной чувствительностью МБТ и без бактериовыделения получали лечение по схеме: 2 мес. – изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид и 4 мес. – изониазид и рифампицин.

При получении результатов устойчивости МБТ к изониазиду (H) проводили коррекцию схемы химиотерапии, назначали инъекционный препарат (канамицин или капреомицин) и препарат группы фторхинолонов (офлоксацин или левофлоксацин).

При получении результатов устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину больные перерегистрировались в группу множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) туберкулеза у больного с рецидивом, после чего им назначали стандартную схему лечения с использованием препаратов резервного ряда. У больных с рецидивом МЛУ ТБ при получении устойчивости еще к инъекционному препарату и офлоксацину, проводилась перерегистрация в группу широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ у больного с рецидивом, после чего им продолжалась стандартная схема лечения МЛУ туберкулеза с добавлением двух препаратов третьего ряда (амоксиклав, кларитромицин).

Эффективность химиотерапии оценивали на основании анализа квартальных отчетов результатов лечения [6].

Результаты

В гражданском секторе Архангельской области в 2003 г. был зарегистрирован 181 случай рецидива туберкулеза легких, в 2004 г. – 128, в 2005 г. – 127, в 2006 г. – 93, в 2007 г. – 98, в 2008 г. – 89 и в 2009 г. – 86.

Среди 802 зарегистрированных рецидивов с 2003 по 2009 г. большую часть составили рецидивы у мужчин – 82,7%, у женщин рецидив заболевания туберкулезом был зарегистрирован в 17,3% случаев. У больных с рецидивами заболевания преобладал трудоспособный возраст, который составил в среднем 31,6 года (от 22 до 45 лет).

Инфильтративный туберкулез был основной клинической формой у пациентов с рецидивами заболевания и составлял до 81,3%.

Все рецидивы туберкулеза были распределены на первый и повторные. Первый рецидив заболевания регистрировали после эффективного курса химиотерапии впервые выявленного больного туберкулезом, повторный – после излечения первого и последующих рецидивов заболевания.

Среди всех зарегистрированных случаев первый рецидив туберкулеза в 2003 г. имел место в

42,5% (77 пациентов) случаев, в 2004 г. – у 40,6% (52), в 2005 г. – 51,2% (65), в 2006 г. – 44% (41), в 2007 г. – 43,8% (43), в 2008 г. – 40,4% (36), в 2009 г. – 32,5% (28).

После проведения эффективного курса лечения, подтвержденного бактериологическим или клинко-рентгенологическим методами, у больных с впервые выявленным туберкулезом рецидивы заболевания возникли в разные сроки (табл. 1).

Среди всех зарегистрированных рецидивов заболевания культуральное подтверждение диагноза имело место в 2003 г. у 66,3% пациентов, в 2004 г. – у 78,0%, в 2005 г. – у 66,1%, в 2006 г. – у 60,2%, в 2007 г. – у 72,4%, в 2008 г. – у 77,5%, а в 2009 г. – у 65,1%.

В 2003 г. у 31 (34%) и в 2004 г. у 11 (14%) больных с рецидивами заболевания ТЛЧ не проводили. С 2005 г. у всех больных с рецидивами заболевания с бактериовыделением ТЛЧ выполнены. Данные по ТЛЧ МБТ у больных с рецидивами заболевания представлены в табл. 2.

Чувствительность МБТ среди рецидивов к противотуберкулезным препаратам сохранилась у 13,5% больных в 2003 г. и у 24,6% – в 2009 г.

В соответствии с результатами ТЛЧ больные получали режимы химиотерапии и ежеквартально осуществляли мониторинг результатов лечения.

Когортный анализ результатов лечения рецидивов заболевания представлен в табл. 3.

Таблица 1

Сроки возникновения рецидивов туберкулеза легких в Архангельской области

Сроки обследования	От 6 мес. до 1 года абс./ %	1-2 года абс./ %	2-5 лет абс./ %	5-10 лет абс./ %	После 10 лет абс. / %
2003	106 (58,8)	-	42 (23,3)	27 (15,0)	5 (2,7)
2004	84 (65,6)	1 (0,7)	21 (16,4)	18 (14,0)	4 (3,1)
2005	59 (46,4)	-	38 (29,9)	29 (22,8)	1 (0,7)
2006	21 (23,3)	14 (15,5)	38 (42,2)	17 (18,8)	-
2007	21 (2,0)	7 (6,6)	43 (40,9)	34 (32,3)	-
2008	23 (23,9)	3 (3,1)	39 (40,6)	31 (32,2)	-
2009	19 (25,6)	13 (17,5)	39 (52,7)	3 (4,0)	-

Таблица 2

Лекарственная чувствительность МБТ у больных с рецидивом заболевания

Результаты тестов	Года						
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Общее количество тестов	89	78	84	60	70	69	65
Сохранена чувствительность	12 13,5%	10 12,8%	19 22,6%	6 10,9%	12 19,0%	17 25,0%	15 24,6%
Какая-либо устойчивость к противотуберкулезным препаратам	77 86,5%	68 87,2%	65 77,4%	49 89,1%	51 81,0%	51 75,0%	46 74,4%
Н + другие препараты	15 16,9%	10 12,8%	8 9,5%	9 16,4%	2 3,2%	4 5,9%	3 4,9%
Туберкулез с МЛУ МБТ	49 55%	49 62,8%	55 65,5%	33 60,0%	43 68,3%	38 55,9%	34 55,7%
Туберкулез с ШЛУ МБТ			1 1,2%		1 1,6%		1 1,6%

Результаты лечения больных с рецидивом туберкулеза

Рецидивы / из них МЛУ/ ШЛУ	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.
Исходы лечения	228/47	175/47	182/54/1	127/34	153/54/1	133/44	138/50/1
Эффективный курс ХТ	123/31	72/35	71/38	50/11	53/25	43/22	56/21
Прерванное лечение	12/5	30/6	26/7	9/4	18/12	15/11	20/16
Умер	38/10	23/4	26/5/1	28/14	21/13/1	24/8	9/6/1
Безуспешное лечение	1/1	1/1	3/3	3/3	4/4	3/3	3/3
Выбыл	1/0	1/1	1/1	4/2	2/0	1/0	5/4

Эффективность лечения рецидивов заболевания составила в 2003 г. 66,0%, а в 2009 г. – 41,1%. Низкая эффективность обусловлена большим числом случаев прерванного лечения, которое увеличилось с 5,2% в 2003 г. до 14,4% в 2009 г. Увеличение процента прерванного лечения связано со значительным числом пациентов с туберкулезом с МЛУ МТБ, которые прерывали 24-месячный курс лечения. Трое больных туберкулезом с ШЛУ МБТ умерли от прогрессирования болезни.

Обсуждение

В последние годы эпидемическая ситуация в Архангельской области имеет тенденцию к уменьшению случаев заболеваемости, смертности от туберкулеза и стабилизации числа больных туберкулезом с МЛУ МТБ.

Результаты данного исследования подтверждают улучшение эпидемической ситуации вследствие уменьшения возникновения рецидивов с 12,4 на 100 тыс. населения в 2003 г. до 7,8 на 100 тыс. в 2009 г.

Отмечается достоверное увеличение частоты туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных с рецидивами заболеваниями (в 2003 г. – 29,2%, а в 2009 г. – 32,5%, $p = 0,009542$). По данным других исследователей, лекарственная устойчивость МБТ среди пациентов с рецидивом туберкулезного процесса встречается в пределах от 15,3 до 35,9% [4, 7].

Снижение количества рецидивов статистически достоверно и связано с обеспечением лечения всех случаев туберкулеза с МЛУ МТБ с 2007 г. в Архангельской области.

Однако достоверность определения количества рецидивов болезни вызывает сомнение в ряде регионов Российской Федерации, так как случаи могут регистрироваться как обострения туберкулеза. Без изменений остается количество первых рецидивов по отношению к повторным. Статистической достоверности изменения частоты возникновения первого рецидива заболевания с 2003 по 2009 г. не наблюдалось ($p = 0,186864$).

Наблюдается повышение процента бактериологического подтверждения диагноза с 16,3% в 2003 г. до 78,0% в 2009 г. среди рецидивов заболе-

вания, но в то же время статистической достоверности увеличения абсолютного числа бактериовыделителей среди рецидивов заболевания за период наблюдения не получено ($p = 0,64749865$), так как общее число их снижается. В других регионах нашей страны также отмечается высокий процент бактериологического подтверждения рецидивов болезни [3, 7].

Лекарственная устойчивость МБТ среди рецидивов заболевания остается на высоком уровне. Устойчивость к изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами составила в 2003 г. 16,9%, а в 2009 г. – 4,9%. МЛУ ТБ среди больных бактериовыделителей с рецидивом составил в 2003 г. 55%, а в 2009 г. – 55,7%. ШЛУ ТБ зарегистрирован по одному случаю в 2005, 2007 и 2009 г. В литературных источниках мы не нашли данных о распространенности ШЛУ ТБ среди рецидивов заболевания в других регионах страны.

Высокая распространенность МЛУ ТБ среди больных с рецидивом заболевания может быть объяснена случаями повторного нозокомиального инфицирования в период лечения в противотуберкулезном стационарном отделении, а также вторичным заражением туберкулезом с МЛУ МТБ в местах проживания.

Лечение больных с рецидивом туберкулеза требует значительных финансовых затрат в связи с высокой частотой МЛУ ТБ и применения хирургических методов лечения.

Эффективность лечения рецидивов заболевания за период наблюдения снижалась, это было обусловлено большим числом случаев прерванного лечения пациентов с туберкулезом с МЛУ МТБ. Тем не менее многие пациенты прерывали курс лечения после абациллирования и длительной многомесячной химиотерапии, что в целом положительно влияло на эпидемическую ситуацию на территории области, но являлось фактором риска распространения МБТ с ШЛУ. Все больные туберкулезом с ШЛУ МТБ умерли от прогрессирования туберкулеза, так как до настоящего времени не разработано стандартного лечения пациентов данной категории.

Число умерших от туберкулеза пациентов с рецидивами заболевания в течение последних лет

снижается с 28 пациентов в 2003 г. до 2 пациентов в 2009 г., что обусловлено улучшением качества лечения и более ранней диагностикой рецидивов туберкулеза.

Частота рецидивов заболевания туберкулезом взаимосвязана с эффективностью лечения впервые выявленных больных, распространением МБТ с МЛУ и, по-видимому, с внедрением мероприятий по предупреждению распространения нозокомиальной инфекции.

Выводы

1. Необходима унифицированная регистрация рецидивов заболевания для всех регионов Российской Федерации, соответствующая рекомендациям ВОЗ.

2. В Архангельской области уменьшается число случаев рецидивов заболевания туберкулезом с 2003 по 2009 г.

3. Наиболее часто рецидивы заболевания возникают в течение первых двух лет после окончания эффективного курса химиотерапии, что может быть связано с повторным инфицированием в противотуберкулезных стационарах.

4. Отмечается высокая эффективность лечения рецидивов заболевания, вызванных МБТ, чувствительными к основным противотуберкулезным препаратам, и низкая у пациентов с туберкулезом с МЛУ МТБ вследствие большого числа случаев прерванного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантелеев А. М. Рецидивы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туб. – 2011. – № 5. – С. 97-98.
2. Парпиева Н. Н., Костромцов С. В., Мухамедов К. С. Часто-

та и характер рецидивов излеченного туберкулеза легких // Туб. – 2011. – № 5. – С. 102.

3. Плиева С. Л., Сельцовский П. П. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туб. – 2011. – № 6. – С. 23-27.

4. Полякова Н. А., Патлах И. В., Фольц И. В. и др. Особенности течения рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туб. – 2011. – № 5. – С. 117.

5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М., 2003.

6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 февраля 2004 г. № 50.

7. Пунга В. В., Русакова Л. И., Якимова М. А. и др. Распространенность и спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза на территории зоны курации ЦНИИТ РАМН // Туб. – 2011. – № 5. – С. 128-129.

8. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений РФ в 2010-2011 гг. (статистические материалы). – М., 2012. – С. 140.

9. Рукосуева О. В., Васильева И. А., Пузанов В. А. и др. Клинические и микробиологические особенности рецидивов туберкулеза органов дыхания // Пробл. туб. – 2008. – № 10. – С. 28-31.

10. Шишкина К. А., Богородская Е. М., Алексеева Е. М. и др. Факторы риска развития рецидивов туберкулеза легких // Туб. – 2011. – № 5. – С. 238-239.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Миронюк Оксана Михайловна

Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер, заведующая диспансерным отделением.

163001, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Тел./факс: 8 (8182) 68-31-49.

E-mail: doctom@list.ru

Поступила 19.06.2013

II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков»



**совместно с заседанием профильной комиссии
Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности
«Фтизиатрия» при главном внештатном детском специалисте фтизиатре**

г. Москва, 26-28 марта 2014 г.
гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Гамма-Дельта»

Для участия в конференции приглашаются главные врачи и заведующие отделениями противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации, заведующие кафедрами фтизиатрии (фтизиопульмонологии), представители федеральных противотуберкулезных детских санаториев и медицинских организаций общей лечебной сети: главные педиатры, инфекционисты, эпидемиологи и ответственные за работу по вопросам вакцинопрофилактики и выявления туберкулеза у детей и подростков, заведующие кафедрами педиатрии, детских инфекций и специалисты, занимающиеся болезнями легких у детей.

На заседании профильной комиссии обязательно присутствие главных внештатных детских специалистов фтизиатров субъектов Российской Федерации.

В рамках конференции состоятся:

- Совещание главных врачей противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации и туберкулезных санаториев федерального подчинения, курируемых НИИФП ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
- Совещание руководителей кафедр фтизиатрии (фтизиопульмонологии)
- Совещание ведущих региональных специалистов по лабораторной диагностике туберкулеза
- Совещание ведущих региональных специалистов по лучевой диагностике
- Круглый стол: Проблемы туберкулеза у детей и подростков в странах СНГ. Перспективы сотрудничества.



ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

1. Вакцинопрофилактика туберкулеза: отбор на вакцинацию, техника проведения, оценка эффективности и безопасности.
2. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей: особенности выявления, диагностики и лечения.
3. Лабораторная диагностика (иммунодиагностика и микробиологические методы) во фтизиопедиатрии.
4. Очаг туберкулеза: тактика ведения пациентов и особенности работы в очагах инфекции, в том числе с МЛУ МБТ.
5. Особенности выявления и диагностики внелегочного туберкулеза у детей.
6. Туберкулез и неспецифические заболевания легких у детей: междисциплинарные аспекты в оказании противотуберкулезной помощи.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

1. Современные методы выявления, диагностики и терапии различных проявлений туберкулезной инфекции у детей: проблемы, достижения и перспективы.
2. Современная стратегия профилактики туберкулеза у детей: вакцинопрофилактика, превентивная химиотерапия детей из групп риска, методы неспецифической профилактики.
3. Туберкулез и неспецифические заболевания легких у детей: междисциплинарные аспекты в оказании противотуберкулезной помощи.
4. Лучевые методы выявления и диагностики бронхолегочной патологии у детей.
5. Роль микробиологических и лабораторных методов исследования во фтизиопедиатрии.
6. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста: особенности диагностики и лечения
7. Туберкулез у лиц подросткового возраста: особенности выявления и лечения
8. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей.
9. Очаг туберкулеза: тактика ведения пациентов и особенности работы в очагах инфекции, в том числе с МЛУ МБТ.
10. Особенности выявления и диагностики внелегочного туберкулеза.
11. Хирургическое лечение туберкулеза у детей.
12. Реабилитационные методы лечения туберкулеза у детей.
13. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией: особенности диагностики и лечения.
14. Эпидемиология туберкулеза и организация противотуберкулезной помощи детям в Российской Федерации.
15. Проблемы туберкулеза у детей и подростков в странах СНГ. Перспективы сотрудничества.

По вопросам участия в совещании и конференции обращаться:

+7 (495) 681-49-11,

+7 (495) 681-26-34

e-mail: ripporg@mail.ru,

Клевно Надежда Ивановна, Радина Татьяна Сергеевна

ТЕСТ ХPERT МТВ/РИФ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И УСТОЙЧИВОСТИ К РИФАМПИЦИНУ – РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

А. Д. АДАМБЕКОВА¹, Д. А. АДАМБЕКОВ¹, В. И. ЛИТВИНОВ²

XPert MTB/RIF TEST FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND RIFAMPICIN RESISTANCE: RESULTS OF ITS INTRODUCTION IN THE KYRGYZ REPUBLIC

A. D. ADAMBEKOVA¹, D. A. ADAMBEKOV¹, V. I. LITVINOV²

¹Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек,

²Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, г. Москва

При помощи анализа Xpert MTB/RIF протестировано 3 829 образцов патологического материала. Выявление туберкулеза с устойчивостью к рифампицину в среднем составило 13%. Обращает на себя внимания то, что среди новых случаев с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты выявление больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя составило 5%, а среди ранее леченных, также с отрицательным результатом микроскопии мазка, – почти 20%.

Ключевые слова: анализ Xpert MTB/RIF, *M. tuberculosis*, лекарственная устойчивость, рифампицин.

The Xpert MTB/RIF analysis was used to test 3,829 autopsy specimens. The detection rate of rifampicin-resistant tuberculosis averaged 13%. The fact that the detection rate of patients with multidrug-resistant tuberculosis was 5% among the new cases with negative sputum smears and almost 20% among the pretreated patients who had also negative smear microscopy engages our attention.

Key words: Xpert MTB/RIF analysis, *M. tuberculosis*, drug resistance, rifampicin.

Туберкулез (ТБ), являясь заболеванием, которое можно как предотвратить, так и излечить, по-прежнему является одной из основных причин смертности во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 8 млн человек в мире ежегодно инфицируются ТБ и почти 1,5 млн умирают от этого заболевания [15].

В Кыргызстане эпидемическая ситуация по ТБ имеет тенденцию к снижению показателей заболеваемости и смертности от данного заболевания. Распространенность ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя с каждым годом растет, как и во многих странах бывшего Советского Союза [1, 2, 8, 18]. Распространенность ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) на сегодняшний день составляет 26% среди новых и 52% среди ранее леченных случаев [14].

В странах с высокой распространенностью ТБ наиболее эффективный способ обследования при подозрении на ТБ – бактериоскопическое исследование мокроты. Однако в связи с широким распространением МЛУ ТБ и продолжающимся ухудшением ситуации с лекарственной устойчивостью возбудителя увеличивается необходимость как можно раньше выявлять и начинать лечение больных МЛУ ТБ [16].

ВОЗ в декабре 2010 г. была одобрена Xpert MTB/RIF – автоматизированная, работающая на картриджах система, использующая метод полимеразной цепной реакции, позволяющая вы-

явить возбудителей ТБ в мокроте и определить устойчивость к рифампицину в течение 2 ч [15]. Однократный тест мокроты на Xpert MTB/RIF обладает чувствительностью 99% при выявлении ТБ у БК(+) пациентов и 80% при БК(-), общая чувствительность составляет 92,2% (с применением культуры в качестве золотого стандарта). Для сравнения: однократная микроскопия мазка мокроты обладает чувствительностью только 59,5%. Высокая чувствительность Xpert MTB/RIF предоставляет дополнительную, а иногда и единственную возможность для исключения заболевания у пациентов с подозрением на ТБ с отрицательным результатом микроскопии мазка мокроты и в случае ТБ с внелегочной локализацией процесса [10]. Специфичность исследования Xpert MTB/RIF при выявлении ТБ высока и составляет 99%, что делает вероятность ложно-положительного результата очень низкой [6, 9].

Чувствительность анализа Xpert MTB/RIF при выявлении устойчивости к рифампицину составляет 99,1%, специфичность – 100% [6, 11]. В странах с высоким бременем МЛУ ТБ, устойчивости к рифампицину является надежным маркером МЛУ ТБ. Это означает, что подавляющее большинство устойчивых к рифампицину случаев будут также устойчивы к изониазиду, что позволяет классифицировать их как МЛУ ТБ.

Цель исследования – изучение результатов внедрения теста Xpert MTB/RIF, применяемых на

базе системы GeneXpert Dx System для диагностики ТБ и устойчивости к рифампицину в условиях Кыргызской Республики.

Материалы и методы

С октября 2011 г. по сентябрь 2013 г. в лечебно-профилактических организациях на различных уровнях оказания медицинской помощи было проведено 3 829 исследований на тест-системе Xpert MTB/RIF на базе платформы GeneXpert Dx System. В условиях Кыргызской Республики функционируют платформы с прибором GX-IV R2, который состоит из 4 модулей.

Пробу обрабатывали в соответствии с инструкцией Xpert MTB/RIF (версия картриджа № 4) компании Cepheid, Sunnyvale, США. Лизирующий буфер (Sample reagent) из набора добавляли в пробу в соотношении 1 : 2 и перемешивали. После инкубации при комнатной температуре в течение 10 мин пробу перемешивали заново и затем подвергали дальнейшей инкубации на протяжении 5 мин. Затем 2 мл лизированной пробы добавляли в промаркированный картридж и помещали в прибор GX-IV R2. Результаты тестирования каждого картриджа получали за 1 ч 50 мин [7].

Для больных с подозрением на ТБ также проводили прямую микроскопию мазка мокроты по методу Циля – Нельсена с выявлением кислотоустойчивых бактерий (КУБ). Градация бактериовыделения и разделение больных ТБ на категории вновь выявленный случай ТБ и ранее леченный случай ТБ проведены в соответствии с классификацией ВОЗ и Национальным руководством по борьбе с ТБ [3].

Результаты и обсуждение

В различных лечебно-профилактических организациях Кыргызской Республики при помощи анализа Xpert MTB/RIF протестировано 3 829 образцов патологического материала (табл.).

Микроскопия мазка мокроты одновременно была проведена для 3 777 образцов. Так, среди вновь выявленных ТБ случаев с отрицательным мазком мокроты (КУБ отр.) выявлено 122 больных, в мокроте которых обнаружена ДНК *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину (MTB+/RIF-устойчивый), что составило 5%. В этой же категории больных ДНК *M. tuberculosis* с сохраненной чувствительностью к рифампицину (MTB+/RIF-чувствительный) определена у 319 (13,2%) больных. Согласно данным производителя, основанных на результатах многочисленных исследований, анализ Xpert MTB/RIF обладает более высокой чувствительностью по сравнению с микроскопическим исследованием мокроты [4, 5].

Следует обратить внимание на то, что выявление ТБ с устойчивостью к рифампицину среди вновь выявленных ТБ больных составило 2 993 (9,2%) больных, а среди 613 ранее леченных случаев ТБ данный показатель достиг 196 (31,9%).

Среди обследованных лиц ДНК комплекса *M. tuberculosis* с устойчивостью к рифампицину (MTB+/RIF-устойчивый) выявлена у 513 больных, что составило 13% (рис.). Доля больных ТБ с сохраненной чувствительностью к рифампицину составила 23% – 865 лиц. В то же время количество отрицательных результатов тестирования (MTB-) составило 2 230 случаев – 58,25%, что является свидетельством того, что оценка рисков среди лиц

Таблица

Результаты тестирования патологического материала при помощи анализа Xpert MTB/RIF

Категории	Число	MTB+/RIF- устойчивые	%	MTB+/RIF- чувствительные	%	MTB-	%	Неинтерпретиру- емые	%	RIF неопределен- ные	%
Число лиц из категории новый случай, КУБ отр.	2 424	122	5,0	319	13,2	1837	75,8	111	4,6	35	1,4
Число лиц из категории новый случай, КУБ пол.	545	154	28,3	330	60,6	38	7,0	18	3,3	5	0,9
Число лиц из категории новый случай, КУБ неиз.	24	2	8,3	5	20,8	13	54,2	4	16,7	0	0,0
Число лиц из категории ранее леченные, КУБ отр.	368	72	19,6	57	15,5	218	59,2	16	4,3	5	1,4
Число лиц из категории ранее леченные, КУБ пол.	230	122	53,0	85	37,0	13	5,7	9	3,9	1	0,4
Число лиц из категории ранее леченные, КУБ неиз.	15	2	13,3	4	26,7	9	60,0	0	0,0	0	0,0
Число лиц из категории неизвестные, КУБ отр.	147	10	6,8	24	16,3	99	67,3	12	8,2	2	1,4
Число лиц из категории неизвестные, КУБ пол.	63	25	39,7	35	55,6	1	1,6	1	1,6	1	1,6
Число лиц из категории неизвестные, КУБ неиз.	13	4	30,8	6	46,2	2	15,4	1	7,7	0	0,0
Всего	3 829	513	13	865	23	2 230	58,2	172	4,5	49	1,25

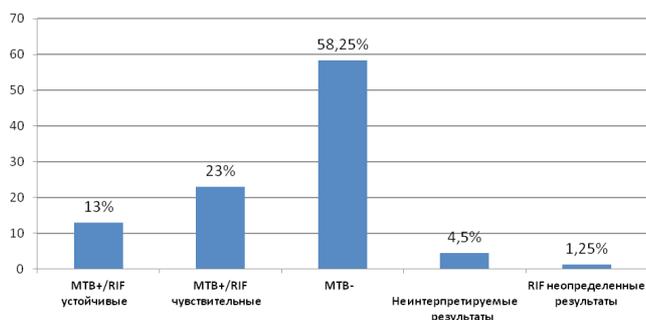


Рис. Выявление случаев ТБ с устойчивостью к рифампицину с помощью теста Xpert MTB/RIF

с подозрением на ТБ должна быть пересмотрена с целью более оптимального использования результатов данного исследования [12, 13]. Получены 172 теста с неинтерпретируемыми результатами, что в процентном соотношении составляет 4,5%. По данным ряда авторов, при использовании данного метода исследования количество ошибок (ошибки, нет результата, не определена) не должно превышать 3% [17]. Случаев, когда ДНК комплекса *M. tuberculosis* обнаружена, но не определена устойчивость к рифампицину, выявлено чуть более 1%.

Заключение

Применение теста Xpert MTB/RIF подтверждает его более высокую чувствительность по сравнению с прямой микроскопией мокроты, данный вид выявления ТБ и лекарственной устойчивости возбудителя должен устанавливаться в наиболее доступных для пациента лечебно-профилактических учреждениях. В ходе дальнейшего расширения использования вышеуказанного метода, учитывая его стоимость, необходимо придерживаться строгого отбора пациентов с подозрением на ТБ, с особым вниманием на оценку рисков по МЛУ ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

- Исакова Ж. Т. Молекулярно-эпидемиологический анализ рифампицин- и изониазид-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Кыргызской Республике // Респиратор. медицина. – 2008. – № 1. – С. 63-66.
- Мырзалиев Б. Б., Алишеров А. Ш., Курманов Р. А. Проблемы лекарственной резистентности // Журн. теорет. и клин. мед. – 2005. – № 2. – С. 85-89.
- Руководство по борьбе с туберкулезом в Кыргызской Республике / Под ред. А. Ш. Алишера. – 2008.
- Blakemore R., Story E., Helb D. et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 7. – P. 2495-2501.
- Boehme C. C., Nabeta P., Hillemann D. et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 11. – P. 1005-1015.

- Boehme C. C., Nicol M. P., Nabeta P. Feasibility and impact of decentralized use of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistance – results from a multi-center implementation study // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 1495-1505.

- Cepheid. Brochure: Xpert®MTB/RIF. Two-hour detection of MTB and resistance to rifampicin. http://www.cepheid.com/media/files/eu/brochures/Xpert_MTB_Broch_R9_EU.pdf. Sunnyvale, Accessed 17, June 2012.

- Chaisson R. E., Nuermberger E. L. Confronting multidrug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2223-2224.

- Helb D., Jones M., Story E. et al. Rapid detection of *M. tuberculosis* and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 229-237.

- Hillemann D., Rusch-Gerdes S., Boehme C. et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 49. – P. 1202-1205.

- Marlowe E. M., Novak-Weekley S. M., Cumpio J. Evaluation of the Cepheid Xpert MTB/RIF assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in respiratory specimens // J. Clin. Microbiol. – Vol. 49. – P. 1621-1623.

- Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test: technical and operational «How-to»; practical considerations. WHO. 2011.

- Rapid implementation of the Xpert MTB/RIF diagnostic test. Technical and operational «How-to». Practical considerations. WHO/HTM/TB/2011.2. Geneva: World Health Organization, 2011.

- Review of the laboratory network of the Kyrgyz Republic. 9-29 April 2012. Dr. Harald Hoffmann & Dr. Uladzimir Antonenka, TB Laboratory Experts, IML red GmbH, Germany.

- World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.

- WHO (World Health Organisation). Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva, WHO, 2009 (WHO/HTM/TB/2009.411). World Health Organization.

- Xpert® MTB/RIF implementation in MSF field projects. Martina Casenghi, Elisa Ardizzoni. 5th GLI meeting. 16 April, 2013.

- Zignol M., van Gemert W., Falzon D. et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. Bulletin of the World Health Organization 2012; 90 (2).

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Адамбекова Асель Доктурбековна

Кыргызско-Российский славянский университет

им. Б. Н. Ельцина,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и эпидемиологии.

720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек,

ул. Киевская, д. 44.

Тел./факс: 0996 (312)31-60-85.

E-mail: asel.adambekova@gmail.com

Поступила 5.05.2013

ОСОБЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ *ICL* И *HSPX*, ИНДУЦИРУЕМЫХ ПРИ ВЫЖИВАНИИ В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА, У ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* КЛАСТЕРА W*

С. Н. АНДРЕЕВСКАЯ, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА, Т. Г. СМЕРНОВА, Е. Е. ЛАРИОНОВА

EXPRESSION OF THE *ICL* AND *HSPX* GENES INDUCED DURING SURVIVAL IN THE HOST IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* W CLUSTER STRAINS

S. N. ANDREEVSKAYA, L. N. CHERNOUSOVA, T. G. SMIRNOVA, E. E. LARIONOVA

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

На модели культивирования *M. tuberculosis* разных генотипических кластеров (8 штаммов W кластера, 3 – AI кластера, 1 – BJ и лабораторный вирулентный штамм H37Rv) *in vitro* и *ex vivo* в перитонеальных макрофагах мыши были получены результаты экспрессии двух основных генов *icl* и *hspX*, индуцирующихся при попадании *M. tuberculosis* в макрофаги. В качестве референс-гена применялся ген домашнего хозяйства *rrs16S*. Выявлен полиморфизм штаммов разных кластеров и штаммов одного кластера по уровню экспрессии генов *icl* и *hspX* при культивировании в среде и в МФ. Показано повышение экспрессии генов *icl* (в 3 – 122 раз) и *hspX* (в 2 – 514 раз) при культивировании в макрофаг по сравнению с ростом *in vitro*. Уровень экспрессии гена *icl* отличался между штаммами не более чем в 30 раз. Разница в экспрессии гена *hspX*, являющегося маркером перехода в дормантное состояние, была большей в 140 раз. Выявлен штамм с экстремально высоким уровнем экспрессии гена *hspX in vitro* и *ex vivo*. Этот штамм относился к субкластеру W148, который составляет 30% от W-штаммов, циркулирующих на территории РФ. Показанная для МБТ W-кластера конститутивная повышенная экспрессия гена *hspX*, входящего в «регулон дормантности», возможно, дает этим штаммам ряд преимуществ для выживания в организме хозяина.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, W-кластер, экспрессия генов, макрофаги.

In vitro and *ex vivo* models for culturing different *M. tuberculosis* genotypic clusters (8 W cluster strains, 3 AI cluster ones, and 1 BJ and laboratory virulent strain H37Rv) in murine peritoneal macrophages yielded results of expression of the two basic genes *icl* and *hspX* induced by *M. tuberculosis* entering the macrophages. The housekeeping *rrs16S* gene was used as reference. The polymorphism of strains of different clusters and those of one cluster was revealed from the expression of the *icl* and *hspX* genes when cultured in the medium and macrophages. It was shown that there were 3-122- and 2-514-fold increases in the expression of the *icl* and *hspX* genes when cultured in the macrophage as compared to their *in vitro* growth. The expression of the *icl* gene showed a not more than 30-fold difference between the strains. The difference in the expression of the *hspX* gene that is a marker of transition to dormancy was 140 times greater. A strain with *hspX* gene overexpression was identified *in vitro* and *ex vivo*. This strain was referred to as a W148 subcluster that was 30% of the W strains circulating in the Russian Federation. The increased MBT W cluster constitutive expression of the *hspX* gene included in the dormancy regulon may provide these strains some advantages for survival in the host.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, W cluster, gene expression, macrophages.

В последнее десятилетие филогенетически родственная группа штаммов *M. tuberculosis* W-Beijing привлекает внимание исследователей, так как, обладая высокой трансмиссивностью, является наиболее распространенной в мире [1, 5, 9]. Считается, что *M. tuberculosis* кластера W-Beijing эндемичны для Юго-Восточной Азии, и более чем у 50% больных туберкулезом из этого региона идентифицируют штаммы *M. tuberculosis* этой группы [13, 18]. В России встречаемость *M. tuberculosis* этого кластера также высока и составляет 40-60% в зависимости от региона [1, 11].

Феномен высокой трансмиссивности, отмеченный у этой группы штаммов, позволил предположить, что *M. tuberculosis* кластера W-Beijing могут обладать специфическими свойствами, помогающими им распространяться в человеческой популяции. В частности, для *M. tuberculosis* этого кластера было показано, что они обладают высо-

кой приспособляемостью к выживанию в макрофагах (МФ) [2, 22].

Попадая в макрофагальную фагосому, *M. tuberculosis* оказываются в условиях, обедненных по питательным веществам, и в качестве источника углерода используют липиды клетки хозяина, что в сочетании с пониженным уровнем кислорода приводит к перестраиванию метаболизма *M. tuberculosis* по пути глиоксилатного цикла [6], одним из ключевых ферментов которого является изоцитратлиаза [12], кодируемая геном *icl*.

Кроме того, у *M. tuberculosis* в условиях пониженного содержания кислорода активируется так называемый «регулон дормантности» DosR. Регулон DosR *M. tuberculosis* включает набор из 48 генов, которые координационно регулируются в ответ на гипоксию или на присутствие оксида азота [16, 19]. Оба этих условия приводят к ингибированию дыхания, что, как предполагают, приводит к развитию

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 07-04-00536-а.

нерепликативной персистенции у *M. tuberculosis* в условиях гранулемы в легких человека [14]. Одним из наиболее изученных генов, входящих в состав DosR, является *hspX*, который кодирует белок 16 кДа, подобный α -кристаллину. Известно, что этот белок необходим для роста *M. tuberculosis* в культуре МФ [20], а также при росте *M. tuberculosis in vitro* описана индукция транскрипции гена *hspX* в ответ на добавление в среду культивирования оксида азота и в условиях стационарной фазы [7, 8, 10, 21].

В исследовании предпринята попытка дать объяснение на молекулярном уровне способности *M. tuberculosis* кластера W выживать в МФ, изучив особенности транскрипции генов *icl* и *hspX*, активирующихся при внутриклеточных условиях существования.

Материалы и методы

Использовали чувствительные к противотуберкулезным препаратам штаммы *M. tuberculosis* наиболее распространенных в России кластеров W (8 штаммов) и AI (3 штамма), один штамм малого кластера VJ, а также лабораторный вирулентный штамм *M. tuberculosis* H37Rv. Кластерную принадлежность штаммов устанавливали генотипированием по ПДРФ IS6110 по стандартной методике [17]. Микобактерии были переведены в суспензию одиночных клеток в одинаковой фазе роста и стандартизованы по КОЕ [2].

МФ выделяли из клеток перитонеального экссудата мышей линии C57Bl/6 по стандартной методике [2]. Заражение МФ штаммами *M. tuberculosis* осуществляли в трипликатах в соотношении МБТ : МФ 10 : 1 и культивировали в полной среде RPMI 1640 в течение 7 дней.

Параллельно проводили культивирование *M. tuberculosis* каждого штамма в трипликатах *in vitro* в полной среде RPMI 1640 без МФ (исходное число КОЕ такое же, как и при заражении МФ).

РНК из образцов выделяли набором RNeagents® Total RNA Isolation System (Promega, США) согласно инструкции изготовителя. Оставшуюся в растворе ДНК разрушали с использованием набора для ДНК-азирования (Fermentas, Литва).

Синтез кДНК проводили с помощью набора RevertAid™ H Minus (Fermentas, Литва) с 6-тинуклеотидными «random primers» (Fermentas, Литва) в термоциклере ICycler, Bio-Rad при 42°C в течение 1 ч. Полученную кДНК использовали в реакции ПЦР в режиме реального времени для определения экспрессии генов *M. tuberculosis*.

При изучении генов, индукция которых зависит от условий внешней среды, чтобы иметь возможность сравнивать уровень экспрессии одного и того же гена, полученного из разных образцов, необходимо проведение нормализации по уровню экспрессии одного из генов домашнего хозяйства. Для этого использовали ген *rrs16S*, кодирующий 16S субъединицу рРНК.

Подбор праймеров осуществляли с применением специализированного программного обеспечения и верифицировали с помощью биоинформационных инструментов-web-сервисов (NCBI BLAST, In silico PCR). Последовательности праймеров и TaqMan зондов приведены в таблице.

Праймеры и зонды синтезировали в ООО «Синтол». Для зондов к мРНК всех исследованных генов использовали пары флюорофор – гаситель FAM и BHQ1 соответственно. Состав реакционных смесей: праймеры 0,5 мкМ каждый, 200 мкМ dNTP, 2,5 мМ MgCl₂, зонд 0,5 мкМ, Taq-полимераза 0,5 ед/мкл. ПЦР проводили в одинаковых условиях, подходящих для всех праймеров: 95° 1,5 мин – (95° 15 с – 60° 40 с)×40 циклов.

Уровень экспрессии гена выражали в относительных единицах (ОЕ) по отношению к экспрессии гена домашнего хозяйства *rrs16S* и определяли по формуле:

$$\frac{N}{N(rrs16S)} = 2^{(x(rrs16S)-x)}$$

где: N – число копий мРНК, синтезированной с исследуемого гена у тестируемого штамма;

N(*rrs16S*) – число копий мРНК, синтезированной с гена домашнего хозяйства *rrs16S*;

x – значение порогового цикла при амплификации исследуемого гена;

x(*rrs16S*) – значение порогового цикла гена домашнего хозяйства *rrs16S*.

Результаты и обсуждение

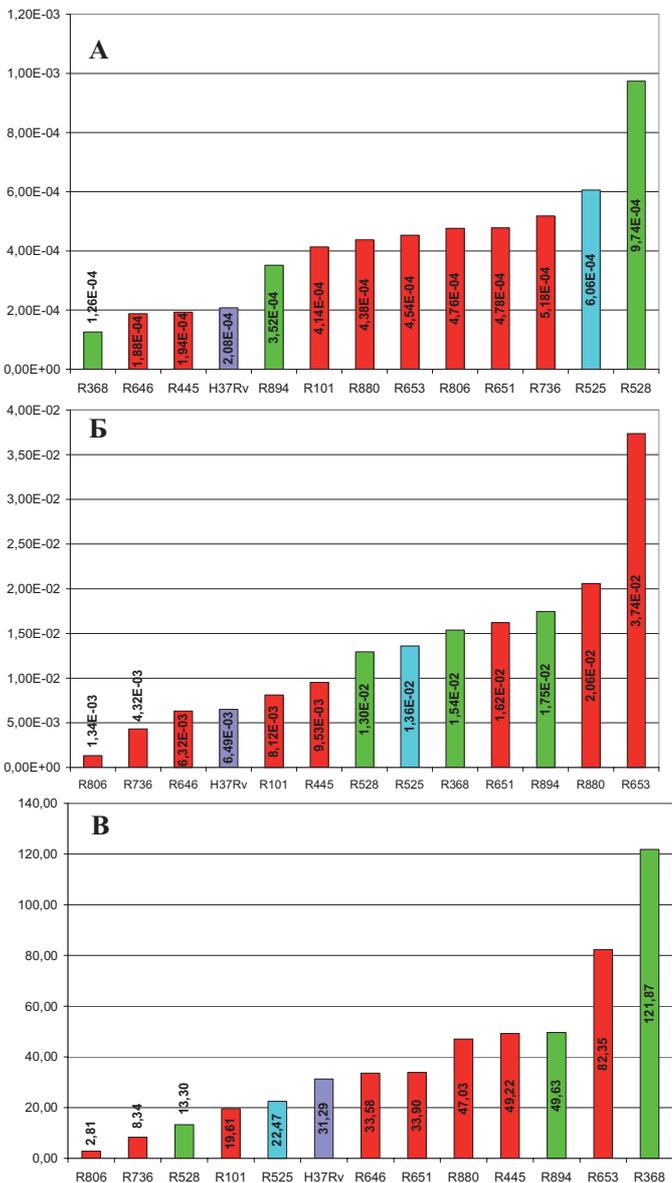
При культивировании штаммов *M. tuberculosis* на среде RPMI1640 без МФ экспрессия гена *icl* была сходной у всех штаммов. Минимальный ($1,26 \times 10^{-4}$ ОЕ) и максимальный ($9,74 \times 10^{-4}$ ОЕ) уровни экспрессии были зафиксированы у AI-штаммов (R368 и R528 соответственно) и отличались приблизительно в 8 раз (рис. 1А).

Большинство штаммов W-кластера (6 из 8) имели уровень экспрессии в диапазоне $4,14 \times 10^{-4}$ – $5,18 \times 10^{-4}$ ОЕ. Сравнимый с ними уровень экспрес-

Таблица

Последовательности праймеров и зондов для проведения ПЦР в реальном времени для анализа экспрессии генов *icl*, *hspX* и *rrs16S*

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	TaqMan зонд
<i>icl</i>	catccgcactttgacgtctg	atcaccaccgtgggaacatc	tcggctcggccgatgt
<i>hspX</i>	ATCCCGGCCACSTTCGACA	AGCACCTACCGGCAGCGACA	GCAAGTCSTTCTGCTCGGTGCGCTC
<i>rrs16S</i>	GAGTGGCGAAGCGGTGAGTAACA	CACCCACCAACAAGCTGATAGG	TCCACCACAAGACATGCATCCCGTG



■ - штаммы кластера W; ■ - штаммы кластера AI;

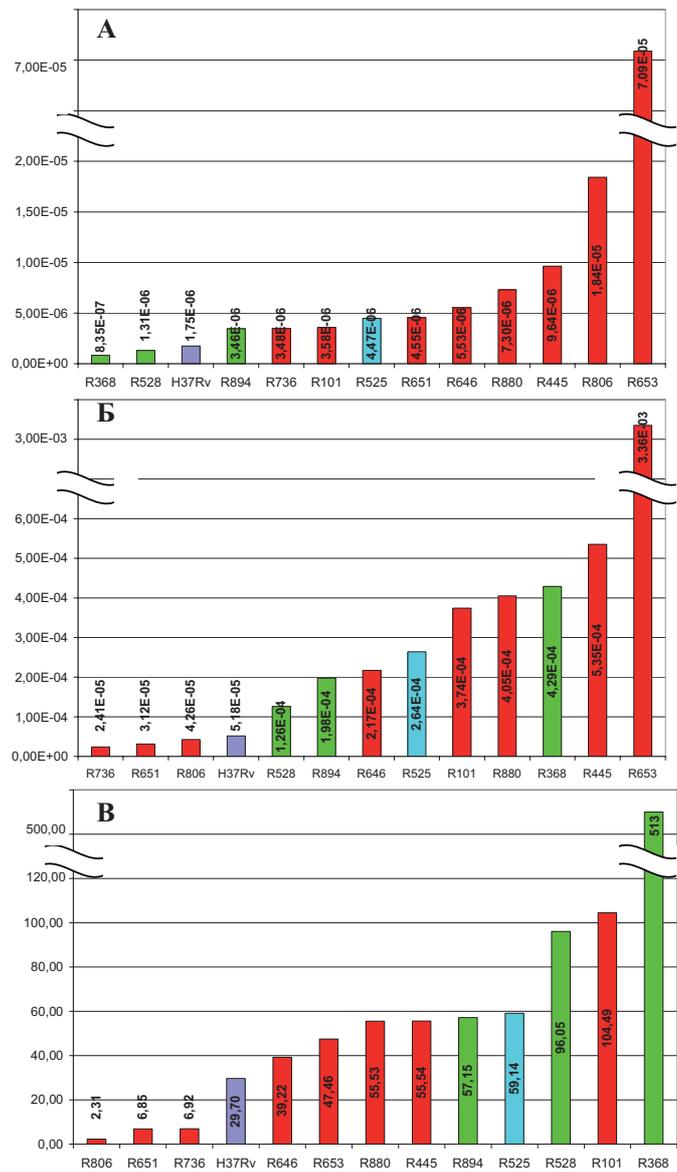
Рис. 1. Уровень экспрессии (ОЕ) гена *icl* у штаммов *M. tuberculosis*, А: культивируемых *in vitro*; Б: фагоцитированных макрофагами; В: отношение уровней экспрессии гена в условиях *in vitro* и *ex vivo*

сии был у штамма AI-кластера R894 ($3,52 \times 10^{-4}$ ОЕ) и ВJ-кластера ($6,06 \times 10^{-4}$ ОЕ). У двух других штаммов кластера W был более низкий уровень экспрессии $1,88 \times 10^{-4} - 1,94 \times 10^{-4}$, сходный с *M. tuberculosis* H37Rv ($2,08 \times 10^{-4}$ ОЕ).

Экспрессия гена *hspX* *in vitro* существенно различалась между штаммами (минимальный от максимального отличался приблизительно в 85 раз). Минимальный уровень экспрессии гена был у штамма AI-кластера R368 ($8,35 \times 10^{-7}$ ОЕ), а максимальный – у штамма W-кластера R653 ($7,09 \times 10^{-5}$ ОЕ).

При этом уровень экспрессии *hspX* штаммов W-кластера превышал экспрессию всех 3 штаммов кластера AI и H37Rv. Штамм кластера ВJ имел базовый уровень экспрессии гена *hspX* на том же уровне, что и некоторые штаммы кластера W.

Таким образом, штаммы W-кластера имели до-



■ - штамм кластера ВJ; ■ - лабораторный штамм H37Rv

Рис. 2. Уровень экспрессии (ОЕ) гена *hspX* у штаммов *M. tuberculosis*, А: культивируемых *in vitro*; Б: фагоцитированных макрофагами; В: отношение уровней экспрессии гена в условиях *in vitro* и *ex vivo*

статочно высокий уровень экспрессии гена *hspX* при культивировании *in vitro*. При этом для двух штаммов W-кластера выявлены максимальные значения экспрессии этого гена.

При проведении экспериментов *ex vivo* с помощью метода обратной транскрипции со специфическими праймерами было показано, что на 7-й день культивирования РНК микобактерии туберкулеза визуализировалась во всех образцах фагоцитированных микобактерий. Поскольку РНК присутствует только в живых клетках, тот факт, что РНК была получена из всех исследованных штаммов, свидетельствовал о том, что все *M. tuberculosis* были достаточно хорошо приспособленными к выживанию внутри МФ.

Уровень экспрессии гена *icl* *ex vivo* различался между штаммами не более чем в 30 раз, и

минимальный ($1,34 \times 10^{-3}$ ОЕ) и максимальный ($3,74 \times 10^{-2}$ ОЕ) уровни экспрессии были у штаммов W-кластера (рис. 1Б).

У штамма H37Rv был зафиксирован относительно низкий уровень экспрессии этого гена, в то время как у штаммов кластеров AI и BJ – более высокий. Штаммы W-кластера равномерно распределялись и имели как низкий, так средний и высокий уровень экспрессии гена *icl* при культивировании в МФ.

Экспрессия гена *hspX* *ex vivo* достаточно сильно различалась между штаммами (приблизительно в 140 раз), и минимальный уровень экспрессии гена был у штамма W-кластера R736 ($2,41 \times 10^{-5}$ ОЕ), а максимальный – у штамма W-кластера R653 ($3,36 \times 10^{-3}$ ОЕ) (рис. 2Б).

По результатам определения экспрессии *hspX* при культивировании в МФ видно, что штаммы W-кластера разделились на группы. В группу с более низким уровнем экспрессии ($2,41 \times 10^{-5}$ – $4,26 \times 10^{-5}$ ОЕ) вошло 3 штамма (R736, R651, R806). Сходные значения экспрессии были у H37Rv ($5,18 \times 10^{-5}$ ОЕ). Еще у 4 штаммов кластера W (R646, R101, R880, R445) регистрировался достаточно высокий уровень экспрессии ($2,17 \times 10^{-4}$ – $5,35 \times 10^{-4}$ ОЕ). У одного штамма кластера W R653 фиксировался экстремально высокий ($3,36 \times 10^{-3}$ ОЕ) уровень экспрессии этого гена.

Сравнение экспрессии генов *M. tuberculosis* в условиях *in vitro* и *ex vivo* показало, что уровень экспрессии гена *icl* при культивировании в МФ повышался по сравнению с базовым уровнем в 3-122 раза в зависимости от штамма (рис. 1В). Наименьшее изменение уровня экспрессии *icl* в МФ было у 2 штаммов W-кластера R806 (увеличение в 3 раза) и R736 (увеличение в 8 раз), имевших средний базовый уровень экспрессии *icl*, и наиболее низкие значения при культивировании в МФ. Максимальное увеличение (в 122 раза) было у штамма R368 AI-кластера, имевшего низкий базовый уровень экспрессии *icl*, который увеличился до высоких значений при культивировании штамма в МФ. Также достаточно большая разница в уровне экспрессии *icl* в МФ и без (в 82 раза) показана для штамма W-кластера R653, имевшего средний базовый уровень экспрессии *icl*, который в МФ становился самым высоким среди всех исследованных штаммов.

Повышение экспрессии гена *hspX* при культивировании *M. tuberculosis* в МФ по сравнению с ростом *in vitro* происходило в 2-514 раза в зависимости от штамма (рис. 2В).

Наименьшие изменения уровня экспрессии *hspX* в МФ (в 2-7 раз) было у 3 штаммов W-кластера (R651, R736, R806). Причем все эти штаммы имели средний (R651, R736) или высокий (R806) базовый уровень экспрессии *hspX*, а в МФ – относительно низкий уровень экспрессии. Максимальное увеличение экспрессии *hspX* в МФ по сравнению с базовым уровнем (в 514 раз) было показано для штамма

R368 AI-кластера, который характеризовался низким уровнем экспрессии *hspX* *in vitro*, но при попадании в МФ экспрессия достигала относительно высоких значений.

Таким образом, среди исследованных штаммов *M. tuberculosis* был выявлен полиморфизм по уровню экспрессии генов *icl* и *hspX* как при культивировании в среде, так и в МФ. При этом различия в уровне экспрессии генов были показаны как между штаммами разных кластеров, так и среди штаммов, относящихся к одному кластеру. У всех штаммов происходила индукция экспрессии обоих генов после фагоцитоза.

Показано, что по уровню экспрессии гена *icl* штаммы были достаточно однородны. Данный факт свидетельствует, что все исследованные штаммы при попадании в МФ были одинаково хорошо приспособлены для использования продуктов распада липидов фагосом в качестве субстрата для своей жизнедеятельности. У штаммов кластера W не выявлено каких-либо особенностей экспрессии гена *icl* в МФ и без МФ.

Разница в экспрессии гена *hspX*, являющегося маркером перехода в дормантное состояние, была более существенной – в 140 раз. Такая разница в уровне экспрессии может свидетельствовать о разной степени «склонности» штамма к переходу в нерепликативное состояние.

Для штаммов кластера W был показан более высокий базовый уровень экспрессии гена *hspX* по сравнению с изученными штаммами кластера AI и лабораторным штаммом H37Rv. Подобные результаты были получены М. В. Reed et al. В работе сравнивалась базовая экспрессия 5 генов DosR регулона, в том числе и *hspX*, у штаммов W-кластера и «не W»-штаммов, культивируемых на среде Middlebrook 7H9. Было продемонстрировано, что ряд штаммов *M. tuberculosis* W-Beijing имел базовый уровень транскрипции *hspX*, 50-кратно превышающий уровень транскрипции этого гена у «не-W»-штаммов. Авторы сделали предположение о том, что W-штаммы, обладающие конститутивной повышенной экспрессией генов, включенных в адаптивный ответ *M. tuberculosis* на гипоксию и промежуточные продукты реактивного азота, могут быть «преадаптированы» к внутриклеточному выживанию [15].

Полученные нами при культивировании *M. tuberculosis* в МФ результаты показали, что у ряда штаммов W-кластера уровень экспрессии *hspX* действительно повышался незначительно (в 2-7 раз по сравнению с базовым уровнем) и оказывался достаточным для выживания в МФ. Однако была выявлена еще одна группа штаммов W-кластера, которые после попадания в МФ существенно (в 39-100 раз) повышали и без того высокий базовый уровень экспрессии гена *hspX*, что могло свидетельствовать о тенденции к переходу в дормантность.

Следовательно, можно предположить, что

штаммы *M. tuberculosis* кластера W лучше приспособлены к условиям существования в клетках макроорганизма за счет конститутивного высокого уровня экспрессии *hspX* и имеют тенденцию к переходу в дормантность.

Обращает на себя внимание один из штаммов W-кластера – R653, имевший экстремально высокий базовый уровень *hspX* ($7,09 \times 10^{-5}$ ОЕ), который еще больше повышался в МФ, где также достигал наибольших величин ($3,36 \times 10^{-3}$ ОЕ). Этот штамм относился к субкластеру W148, который составляет приблизительно 30% от W-штаммов, циркулирующих на территории РФ (по сравнению с другими субкластерами W, частота встречаемости которых не превышает 6% от всех W) [1, 11]. На основании данных, полученных нами ранее в модели *in vivo*, для штамма этого субкластера были показаны низкая высеваемость из органов и малые патоморфологические изменения на ранних сроках инфицирования [3, 4]. Возможно, именно для этой группы штаммов кластера W характерен преимущественный переход в нерепликативное состояние при попадании в организм хозяина, что позволяет *M. tuberculosis* этой группы успешно распространяться среди человеческой популяции, избегая распознавания клетками иммунной системы.

Представлено первое описание феноменов, присущих штаммам *M. tuberculosis* кластера W. Выявленная конститутивная повышенная экспрессия гена *hspX*, входящего в «регулон дормантности», возможно, дает этим штаммам ряд преимуществ, особенно на ранних стадиях инфекции, что может помочь в объяснении эпидемиологических особенностей, характерных для штаммов кластера W-Beijing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г. и др. Трансмиссия штаммов микобактерий туберкулеза, обусловленная миграционными процессами в Российской Федерации (на примере миграции населения из кавказского региона в Москву и Московскую область) // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 29-35.
2. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г. и др. Изучение *ex vivo* роста в макрофагах штаммов *Mycobacterium tuberculosis* разных генотипических кластеров // Пробл. туб. – 2006. – № 12. – С. 43-48.
3. Андреевская С. Н., Черноусова Л. Н., Смирнова Т. Г. и др. Влияние генотипа *M. tuberculosis* на выживаемость мышей при экспериментальном туберкулезе // Пробл. туб. – 2007. – № 7. – С. 45-50.
4. Черноусова Л. Н., Андреевская С. Н., Смирнова Т. Г. и др. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* W-кластера // Пробл. туб. – 2008. – № 10. – С. 45-50.
5. Bifani P. J., Mathema B., Kurepina N. E. и др. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains // Trends Microbiol. – 2002. – Vol. 10. – P. 45-52.
6. Cole S. T., Brosch R., Parkhill J. et al. // Nature (London). – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
7. Cunningham A. F., Spreadbury C. L. Mycobacterial stationary phase induced by low oxygen tension: cell wall thickening and localization of the 16-kilodalton α -crystallin homolog // J. Bacteriol. – 1998. – Vol. 180. – P. 801-808.
8. Garbe T. R., Hibler N. S., Deretic V. Response to reactive nitrogen intermediates in *Mycobacterium tuberculosis*: induction of the 16-kilodalton α -crystallin homolog by exposure to nitric oxide donors // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67. – P. 460-465.
9. Glynn J. R., Whiteley J., Bifani P. J. et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 12. – P. 843-849.
10. Hu Y., Coates A. R. M. Transcription of the stationary-phase-associated *hspX* gene of *Mycobacterium tuberculosis* is inversely related to synthesis of the 16-kilodalton protein // J. Bacteriol. – 1999. – Vol. 181. – P. 1380-1387.
11. Khomenko A. G., Chernousova L. N., Kurepina N. E. et al. Molecular fingerprint *M. tuberculosis* from Russia TB patients // Int. J. Tub. Lung. Dis. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 280.
12. Kornberg H. L. Anapleurotic sequences and their role in metabolism // Essays Biochem. – 1966. – Vol. 2. – P. 1-31.
13. Mokrousov I., Ly H. M., Otten T. et al. Origin and primary dispersal of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: clues from human phylogeography // Genome Res. – 2005. – Vol. 15. – P. 1357-1364.
14. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase in the tuberculous human lung // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 130-131.
15. Reed M. B., Gagneux S., DeRiemer K. et al. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerides and Has the DosR dormancy regulon constitutively unregulated // J. Bact. – 2007. – Vol. 189, № 7. – P. 2583-2589.
16. Sherman D. R., Voskuil M., Schnappinger D. et al. Regulation of the *Mycobacterium tuberculosis* hypoxic response gene encoding α -crystallin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98. – P. 7534-7539.
17. van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T. et al. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 406-409.
18. van Soolingen D., Qian L., de Haas P. E. et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of East Asia // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33. – P. 3234-3238.
19. Voskuil M. I., Schnappinger D., Visconti K. C. et al. Inhibition of respiration by nitric oxide induces a *Mycobacterium tuberculosis* dormancy program // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 198. – P. 705-713.
20. Yuan Y., Crane D. D., Barry C. E., III. Stationary phase-associated protein expression in *Mycobacterium tuberculosis*: function of the mycobacterial α -crystallin homolog // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 4484-4492.
21. Yuan Y., Crane D. D., Simpson R. M. et al. The 16-kDa α -crystallin (Acr) protein of *Mycobacterium tuberculosis* is required for the growth in macrophages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 9578-9583.
22. Zhang M., Gong J., Yang Z., Samten B. et al. Enhanced Capacity of a Widespread Strain of *Mycobacterium tuberculosis* to Grow in Human Macrophages // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179. – P. 1213-1217.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Андреевская Софья Николаевна

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник.

107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2.

Тел. 8 (499) 785-90-91.

E-mail andsofia@mail.ru

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



ИССЛЕДОВАНИЕ НОЗОКОМИАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ МЕТОДАМИ RFLP-IS6110 И MIRU-VNTR В ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ*

Н. А. ВЛАСОВА¹, В. Н. СТЕПАНШИНА², Т. Н. МУХИНА³, Р. И. МИРОНОВА³, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ²

STUDY OF NOSOCOMIAL INFECTION BY IS6110 RFLP AND MIRU-VNTR METHODS IN THE UNIT FOR PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

N. A. VLASOVA¹, V. N. STEPANSHINA², T. N. MUKHINA³, R. I. MIRONOVA³, A. O. MARYANDYSHEV²

¹Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер,

²Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск,

³ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, г. Оболensk

У 41 больного, находящегося на лечении в отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, ежемесячно проводили тест на лекарственную чувствительность. У 10 больных с изменившимся результатом теста на лекарственную чувствительность исследовали все культуры с использованием молекулярно-генетических методов RFLP-IS6110 и MIRU-VNTR. Исследование нозокомиального инфицирования молекулярно-генетическими методами показало, что вероятность внутрибольничного инфицирования в специализированном стационарном отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составляет 19,5%.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерия туберкулеза, нозокомиальное инфицирование, молекулярно-генетическое исследование культур микобактерий туберкулеза.

Drug susceptibility tests were monthly carried out in 41 patients treated in the multidrug-resistant tuberculosis unit. All cultures were examined using the molecular genetic methods IS6110 RFLP and MIRU-VNTR in 10 patients with a changed result of the drug susceptibility test. Molecular genetic examination of nosocomial infection showed that the likelihood of in-hospital infection in the specialized hospital unit for patients with multidrug-resistant tuberculosis was 19.5%.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, nosocomial infection, molecular genetic examination of *Mycobacterium tuberculosis* cultures.

Проблема внутрибольничного инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) приобрела большую актуальность в связи с появлением штаммов возбудителя, устойчивых к противотуберкулезным препаратам. Нозокомиальное инфицирование приводит к неэффективному курсу химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом и возникновению рецидивов заболевания [3]. Отсутствие мер инфекционного контроля, а также длительные стационарные курсы способствуют возникновению внутрибольничного реинфицирования МБТ.

Случаи нозокомиального инфицирования описаны в научных исследованиях, но в отечественной литературе данные о внутрибольничных случаях заражения публикуются редко [2]. Использование методов молекулярно-генетического исследования микобактерий позволяет исследовать вспышки внутрибольничного заражения, распространения лекарственно-устойчивых штаммов туберкулеза.

Цель исследования – определение вероятности и предполагаемых сроков диагностики нозокомиального инфицирования в отделении для больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера с использованием молекулярно-генетических методов RFLP-IS6110 и MIRU-VNTR.

Материалы и методы

Вероятность возникновения нозокомиальной инфекции исследовали у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, находящихся на лечении в стационарном отделении противотуберкулезного диспансера г. Архангельска (АКПТД) для больных туберкулезом с МЛУ МБТ и бактериовыделением, диагностируемым методом микроскопии мокроты. Молекулярно-генетические исследования МБТ больных туберкулезом с МЛУ возбудителя про-

* Финансирование, координация и техническая поддержка этого исследования предоставлены Американскими Центрами контроля заболеваний и профилактики, Атланта, США. Выражаем личную благодарность Питеру Цигельскому, Юлии Ершовой и Екатерине Курбатовой за помощь в проведении исследования.

водили двумя методами. RFLP-анализ (Restriction Fragment Length Polymorphism) применяли как «золотой стандарт» исследования молекулярной эпидемиологии, основанный на генотипировании по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов с использованием вставочной последовательности IS6110 [7]. Метод MIRU-VNTR применяли как дополнительный метод, подтверждающий изменения генотипов МБТ, позволяющий генотипировать комплекс МБТ на основе амплификации с использованием праймеров, специфичных для крайних участков tandemных повторов, и последующего определения размера ампликонов после их электрофоретической миграции [5].

Исследования с помощью теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ на среде Миддлбрука 7Н10 и методов RFLP-IS6110 и MIRU-VNTR проводили в лаборатории ФГУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» (лаборатория молекулярной биологии, г. Оболенск).

Проанализирована группа из 100 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, находящихся на лечении с апреля 2005 г. по июнь 2006 г. Из 100 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получающих лечение по 4-й категории в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 109 от 23 марта 2003 г. [4], которые весь период лечения обследовались ежемесячно культуральным методом, включены в молекулярно-генетическое исследование культуры МБТ от 41 больного. Критериями включения в когорту было наличие нулевой культуры МБТ до начала лечения. Всего было отобрано 79 изолятов культур МБТ у 41 больного. В трех случаях исследовали только нулевую культуру, так как не было роста последующих культур. У 38 пациентов была получена культура до начала лечения и в процессе лечения. Культуры МБТ получены на 2-м мес. лечения у 16 больных, после 2 мес. химиотерапии – у 10, после 3 мес. – у 2, после 4 мес. – у 4 и после 5 мес. – у одного больного.

Все культуры МБТ были исследованы на лекарственную чувствительность методом пропорций на агаре. Изолятам культур МБТ у 10 больных (включая первый и последний), у которых в предварительных исследованиях различались характеристики лекарственной чувствительности, были проведены молекулярно-генетические исследования методами MIRU-VNTR и RFLP-IS6110 всех культур МБТ.

Результаты

Все культуры МБТ были устойчивы к изониазиду (H) и рифампицину (R) в комбинации с устойчивостью к различным препаратам первого и второго рядов.

Изменения ТЛЧ наблюдали в 10 случаях, в том числе с нарастанием лекарственной устойчивости у 8 больных. По одному случаю наблюдалось на-

растание ТЛЧ к изониазиду (H) (концентрация 5 мгм/л) на 16-м мес. лечения, к этамбутолу (E), к канамицину (Km), офлоксацину (Ofx) после 1 мес. лечения. По одному случаю в комбинациях протинамид (Pto), ПАСК (PAS) на 3-м мес. лечения, стрептомицину (S)E и ЕКмPAS после 1 мес. лечения.

Учитывая изменения ТЛЧ, 10 больным проведено генотипирование методами MIRU-VNTR и RFLP-IS6110 с целью выявления момента возникновения различий между изолятами. Данные молекулярно-генетических исследований представлены в таблице. Изменение генотипа МБТ произошло у 8 пациентов, из них у 6 пациентов через 1 мес. после лечения, у одного через 2, еще у одного через 3 мес. лечения. У одного пациента произошло изменение ТЛЧ того же генотипа, и еще у одного пациента было трудно определить, произошла ли смена генотипа, так как из 8 изолятов 7 идентичны, а один отличается от остальных. В данном случае возможно несколько интерпретаций результатов исследования: могла произойти смена генотипа или у больного определяется смешанная культура, состоящая из двух генотипов МБТ.

Обсуждение

По данным литературы, вспышки нозокомиальной инфекции наблюдались в различных госпиталях. В США в клинике для больных с синдромом вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) произошла вспышка туберкулезной инфекции, в результате которой 31% больных с ВИЧ-инфекцией заболели туберкулезом легких. Впоследствии все заразившиеся скончались от прогрессирования туберкулезного процесса. МБТ от этих пациентов были идентифицированы методом сполитипирования, а в 11% случаев реинфекция была подтверждена с помощью RFLP-анализа [6]. В статье авторов из Южной Африки приведена эпидемиологическая модель распространения нозокомиальной инфекции у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в районном госпитале, и показано, что если не будут внедрены меры инфекционного контроля, то распространение штаммов с ШЛУ будет обусловлено нозокомиальным инфицированием более чем в 50% случаев в госпиталях, где находятся больные туберкулезом легких [12]. В исследовании во Вьетнаме в 2009 г. при использовании туберкулиновой пробы и IGRA-теста (интерфероновый тест) показано, что инфицирование медицинских работников происходит в 2 раза чаще в туберкулезных госпиталях, чем в госпиталях общего типа, и демонстрирует необходимость внедрения противоэпидемических мероприятий [8]. В настоящее время вспышки нозокомиального туберкулеза продолжают регистрироваться по всему миру. В одном из госпиталей США вспышка туберкулеза привела к 13 случаям смертей и 99 слу-

Сравнительная характеристика изолятов согласно данным RFLPIS6110- и MIRU-VNTR типирования

Боль- ные	Коли- чество изолятов	RFLPIS6110	MIRU-VNTR
1	3	Последний изолят отличается от первых двух наличием одной дополнительной полосы	Все три изолята идентичны
2	2	Последний изолят отличается от первого полностью	Последний изолят отличается от первого по трем локусам – MIRU 26, QUB 26 и ETRA
3	3	Последний изолят от первых двух отличается	Последний от первых двух изолятов отличается по трем локусам – MIRU 26, QUB 26 и ETRA
4	8	Семь изолятов идентичны, а для одного изолята не удалось получить читаемый RFLP-профиль	Семь изолятов идентичны, а один изолят имеет MIRU-профиль, характерный для смешанных культур
5	2	Последний изолят отличается от первого. Первый изолят, возможно, является смесью культур	Последний изолят отличается от первого по большинству проверенных локусов. Первый изолят, возможно, является смесью культур
6	4	Последний изолят отличается от первых трех изолятов, которые являются смешанными культурами	Последний изолят отличается от первых трех изолятов, являющихся, очевидно, смешанными культурами
7	5	Все 5 изолятов различаются, один из которых, возможно, является смесью культур	Все 5 изолятов различаются, возможно, являются смесью культур
8	3	Последний изолят отличается от первых двух отсутствием одной полосы	Последний изолят отличается от первых двух по одному локусу – QUB 11b
9	3	Последний изолят отличается от первых двух наличием одной дополнительной полосы	Последний изолят отличается от первых двух по одному локусу – QUB 11b
10	4	Последний изолят отличается от первых трех наличием нескольких дополнительных полос	Последний изолят отличается от первых трех по двум локусам – QUB 26 и VNTR 0424

чаям заболевания за последние 20 лет, после чего было принято решение о закрытии данного госпиталя [11]. Вспышки туберкулеза встречаются как среди гражданского населения, так и в тюрьмах. Особое значение следует уделять местам, где находятся заключенные с сочетанной патологией – туберкулез и ВИЧ-инфекция. В 1995 г. в США зарегистрирована вспышка туберкулеза в тюремной больнице у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Было идентифицировано 15 случаев туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией [9].

По данным отечественной литературы, внутрибольничные инфекции, в том числе и туберкулез, составляют 5-6% [3]. По нашим данным, среди 41 больного за период стационарного лечения туберкулеза с МЛУ МТБ в ГБУЗ «АО АКПТД» смена генотипа МБТ произошла у 8 пациентов, что составляет 19,5%. По данным российских ученых, сравнение результатов молекулярно-генетического исследования возбудителя, выявленного у одного и того же больного в разные сроки при первичной регистрации и рецидиве заболевания, выявило изменения генотипа у 16,6% больных, что может явиться косвенным свидетельством нозокомиальной суперинфекции [3]. По данным исследования [2] показано, что риск внутрибольничного заражения в отделении для больных туберкулезом с МЛУ МБТ возможен в 5,5% случаях при определении методом ID-типирования.

В этом исследовании данные анализа изолятов культуры МБТ, полученных у 8 больных туберку-

лезом с МЛУ МТБ из нулевой и последующей культуры, различаются по большинству проверенных локусов, согласно результатам MIRU-VNTR типирования, и наличием нескольких дополнительных полос по методике RFLP-IS6110. У одного пациента изоляты являются идентичными и, вероятно, обусловлены изменением ТЛЧ и развитием вторичной лекарственной устойчивости в процессе лечения. В этом случае, вероятно, произошла амплификация в период лечения, что может быть связано с неконтролируемым лечением, когда пациент самовольно покинул стационар. В отделении для больных туберкулезом с МЛУ МБТ АКПТД лечение проводится под контролем медицинского персонала, и амплификация лекарственной устойчивости может быть связана еще и с наличием смешанных микобактерий, в которых есть чувствительные и устойчивые штаммы МБТ. У одного пациента из 8 изолятов 7 идентичны, а один отличается от остальных. Данный результат исследования показывает наличие смешанной культуры, что может быть обусловлено двойным заражением до начала лечения или нозокомиальной инфекцией.

В нашем исследовании показано, что риск внутрибольничного заражения возможен в 19,5% случаях при определении методами MIRU-VNTR и RFLP-IS6110. Сроки нозокомиальной инфекции регистрировались от 1 до 16 мес. стационарного лечения.

Выводы

1. Изменение ТЛЧ может быть обусловлено сочетанием культур МБТ в период лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя или появлением амплификации лекарственной устойчивости при проведении химиотерапии.

2. Изменение ТЛЧ может явиться также причиной внутрибольничного инфицирования другими МБТ, а молекулярно-генетические методы позволяют доказать данный факт.

3. Вероятность нозокомиального инфицирования среди больных туберкулезом в 2005-2006 гг. в стационарном отделении для больных туберкулезом с МЛУ МБТ АКПТД составила 19,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Марьяндышев А. О. Применение методов молекулярной биологии для исследования микобактерий туберкулеза // Пробл. туб. – 2008. – № 4. – С. 3-8.

2. Горина Г. П., Ажикина Т. Л., Тарасова И. В. и др. Нозокомиальная инфекция среди больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской области // Туб. – 2012. – № 6. – С. 26.

3. Мясникова Е. Б. Клинико-эпидемиологические критерии диагностики нозокомиальной туберкулезной инфекции у пациентов противотуберкулезных учреждений. Материалы 1-го конгресса национальной ассоциации фтизиатров. – 2012. – С. 389-391.

4. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 109 от 23 марта 2003 г.

5. Профилактика туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях при дефиците необходимых ресурсов. Методические рекомендации. – ВОЗ, 1999.

6. Antonio Rivero, Manuel Marques, Jesus Santos et al. High rate of tuberculosis reinfection during a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* strain B // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32. – P.159-161.

7. van Embden J. D., Cave M. D., Crawford J. T. et al. Strain

identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – P. 406-409.

8. Janet C. Mohle-Boetani, Vanessa Miguelino, Daniel H. et al. Tuberculosis outbreak in a housing unite for human immunodeficiency virus-infected patients in a correctional facility: transmission risk factors and effective outbreak control // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 668-676. doc: 10.1086/338815.

9. Luu Thi Lien, Nguyen Thi Le Hang, Nabuyki Kobayashi et al. Prevalence and risk factor for tuberculosis infection among hospital workers in Hanoi, Vietnam. Plosone4(8);e6798doi,10,1371/journal.pone.0006798.

10. Nguyen D., Brassard P., Menzies D. et al. Genomic characterization of an endemic *Mycobacterium tuberculosis* strain: evolutionary and epidemiologic implications // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 2573-2580.

11. Rick Scott Closes A.G. Holley State Hospit. Despite largest tuberculosis outbreak in country huffpost Miami www.huffingtonpost.cjm/2012/07/09/florida-tuberculosis-outbreak-keptsecret_n_1658916.html

12. Sanjay Basu M. S., Jason R. Andrews MD., Eric M. Poolman MD. et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals; an epidemiological modeling study // Lancet. – 2007. – Vol. 370, issue 9597. – P. 1500-1507.

13. Supply Ph. et al. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 4498-4510.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Власова Наталья Алексеевна

Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер,

врач-фтизиатр.

163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Тел.: 8 (952) 250-46-91.

E-mail: mashavlasova@mail.ru

Поступила 15.06.2013

ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗА ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО *M. ABSCESSUS* (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е. Ю. ПУШКАРЕВА, О. И. АЛЬХОВИК

DIAGNOSIS OF PULMONARY MYCOBACTERIUM ABSCESSUS INFECTION: A CASE REPORT

E. YU. PUSHKAREVA, O. I. ALKHOVIK

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

Представлено клиническое наблюдение в практике врача-фтизиатра – развитие микобактериоза, вызванного *M. abscessus*. Большое значение в постановке правильного диагноза имеет проведение бактериологического исследования материала с выделением культуры микобактерий и ее идентификации.

Ключевые слова: микобактериоз, туберкулез, бактериологическая диагностика.

The paper describes a clinical case of *Mycobacterium abscessus* infection in the practice of a phthisiatrician. Bacteriological examination of specimens with isolation of a *Mycobacterium* culture and its identification is of great importance in making a correct diagnosis.

Key words: *Mycobacterium* infection, tuberculosis, bacteriological diagnosis.

Первые упоминания о заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НМ), приходится на первую половину XX в. С тех пор ситуация изменилась в сторону роста числа представителей рода *Mycobacterium*, а следовательно, и роста числа больных с микобактериозами. НМ широко распространены в окружающей среде как сапрофиты, однако в некоторых случаях они могут быть этиологическими факторами тяжелой (вплоть до смертельной) патологии [1-3, 7]. На современном этапе фтизиатрическая служба стала все чаще сталкиваться с патологией, вызванной НМ, так как в России по сравнению с другими странами чаще встречаются микобактериозы легких. При этом клинические и рентгенологические изменения в легких сходны с таковыми при туберкулезе.

Одной из частых причин развития микобактериозов является наличие у пациентов в анамнезе неспецифических заболеваний легких, в том числе процессов деструктивного характера, хронических бронхитов, бронхоэктазов различной протяженности. Увеличивают риск развития заболевания присутствие предрасполагающих факторов, наличие признаков снижения иммунной защиты организма [2, 3].

К сожалению, нет какого-либо одного клинического признака, характерного только для этого заболевания. Симптомы обычно не отличаются от таковых при туберкулезе. Они разнообразны и неспецифичны: хронический продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты преимущественно слизистого характера, кровохарканье,

незначительная одышка, недомогание, слабость, лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, ночные поты [3, 4].

Рентгенологическая картина также не позволяет четко дифференцировать поражения легких, вызванные НМ. У большинства больных выявляются инфильтраты, диссеминированные процессы на фоне множественных бронхоэктазов или других хронических, неспецифических заболеваний легких [6].

Гистологическая картина поражения легочной ткани показывает разную степень гранулематозных изменений, которые укладываются в соответствующие варианты при поражении *M. tuberculosis*. Только в редких случаях при развитии микобактериозов, вызванных быстрорастущими микобактериями, не обнаруживаются очаги казеозного некроза [1, 5].

Выделение НМ в клиническом материале от пациентов заставляет врача провести более детальный клинический разбор больного с целью видовой принадлежности полученной микобактериальной культуры. НМ вызывают заболевания, по клиническим, рентгенологическим и патологическим признакам сходные с туберкулезом, поэтому главным критерием при постановке диагноза микобактериоза является бактериологическое исследование материала, полученного от больного с выделением культуры микобактерий и идентификацией [2]. Первую оценку этиологической значимости выделенной культуры НМ лечащий врач делает при получении результатов идентификации микобактериоза, учитывая исследуемый

патологический материал и вид выделенных НМ. Установлено, что для каждого варианта патологического материала характерен свой видовой состав микобактериоза, что дает возможность сделать предварительную оценку выделенных микроорганизмов и определить тактику ведения больного [3].

Приводим клиническое наблюдение. Пациентка Б., 58 лет, жительница г. Новосибирска. Поступила в Новосибирский НИИ туберкулеза (ННИИТ) 04.02.13 г. с целью лечения. Диагноз направившего учреждения: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ+; 1А группа диспансерного учета. Из анамнеза жизни: контакт с больными туберкулезом отрицает, ранее туберкулезом не болела. Кровные родственники туберкулезом не болели. В детстве перенесла внебольничную левостороннюю нижнедолевую пневмонию, после чего частые пневмонии одной и той же локализации. С 1985 г. наблюдалась с диагнозом хронической пневмонии нижней доли левого легкого. В 1990 г. диагностировали бронхоэктатическую болезнь легких, мешотчатые бронхоэктазы средней и нижней долей правого легкого и нижней доли левого легкого. Хронический гнойный, деформирующий бронхит. Хронический холицистопанкреатит. Со слов пациентки, простудные заболевания у нее бывают 4-6 раз в год. Флюорографическое обследование (ФЛГ) проводилась с 1970 г. регулярно, ежегодно. Последнее ФЛГ – без патологии, было выполнено в 1979 г., при последующих обследованиях выявляли фиброзные изменения в нижней доле левого легкого. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Наркологический анамнез не отягощен. Травм, операций не было. После окончания медицинского училища в 1973 г. работала фельдшером на скорой медицинской помощи до 1985 г., затем – диспетчером.

Анамнез заболевания: состоит на учете у пульмонолога по поводу бронхоэктатической болезни. Последнее обострение в январе и марте 2011 г. проявлялось кашлем с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты, слабостью. Лечилась амбулаторно антибактериальными препаратами широкого спектра действия, муколитическими и бронхолитическими средствами с положительным эффектом. Неоднократно консультирована торакальным хирургом. Сделано заключение о том, что оперативное лечение противопоказано из-за распространенности изменений, рекомендовано проведение диагностических фибробронхоскопий 2 раза в год. Первую фибробронхоскопию провели в ноябре 2012 г., были взяты промывные воды бронхов для анализа на неспецифическую микрофлору, грибы и кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ). В январе рентгенологически в легких выявлены изменения в виде очагов диссеминации (рис. 1). При трехкратном исследовании мокроты люминесцентным методом КУМ не выявлены.

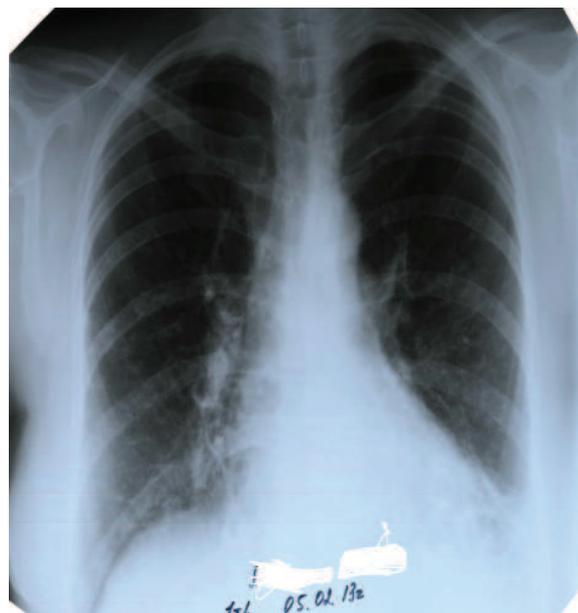


Рис. 1. Диссеминация в нижних отделах легких

При исследовании промывных вод бронхов методом посева получен рост микобактерий туберкулеза до 15 колоний. Больная консультирована фтизиатром по месту жительства, выставлен диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада; МБТ+; 1А группа диспансерного учета. Лечение противотуберкулезными препаратами не начато. В I туберкулезно-легочное отделение ННИИТ пациентка госпитализирована 04.02.13 г. с целью оказания специализированной медицинской помощи.

При поступлении в ННИИТ предъявляла жалобы на редкий сухой кашель. При осмотре общее состояние удовлетворительное. Форма грудной клетки правильная, деформации нет. Эскурсия грудной клетки обеих половин симметрична. Пальпация ребер и межреберий безболезненна. Голосовое дрожание не изменено. Перкуторно над легкими звук легочный. При аускультации дыхание везикулярное, в нижних отделах легких – ослабленное, сухие хрипы в подлопаточной области справа и слева. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. При осмотре других органов и систем патологических изменений не обнаружено.

В общем анализе крови выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов до 33 мм/ч при нормальном уровне лейкоцитов без сдвигов в значениях формулы крови. В общем анализе мочи патологических изменений не отмечено. В биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение уровня холестерина до 6,91 ммоль/л. Бактериовыделение люминесцентным методом зарегистрировано однократно, единичные – 6 КУМ в препарате. При посеве мокроты на неспецифическую микрофлору – рост *K. Denitrificans* $1,0 \times 10^5$ КОЕ/мл и *S. Groupviridans* $1,0 \times 10^5$ КОЕ/мл.

Спирографически жизненная емкость легких – в пределах вариантов нормы. Отмечены началь-

ные признаки нарушения проходимости мелких бронхов. Бронхиальная обструкция обратимая. При бронхологическом обследовании выявлен двухсторонний диффузный атрофический эндобронхит 0-1-й степени воспаления. Ограниченный гнойный эндобронхит левого Б4 и левого Б5, левого нижнедолевого бронха (ЛНДБ) 1-й степени воспаления. Бронхоэктатические изменения левых Б4-5, всех видимых бронхов справа. При патоморфологическом исследовании в биоптате обнаружены небольшие фрагменты слизистой бронха со скудной стромой, в которой определяются мелкие эпителиоидно-клеточные гранулемы с наличием многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса. В других фрагментах участки слизистой с лимфоидной инфильтрацией. При окраске по Цилю – Нельсену КУМ не обнаружены. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки: левое легкое уменьшено в объеме. Нижнебазальные отделы левого легкого: С8, С9, С10 представлены множественными кистовидными полостями – сотового легкого. Справа по всем легочным полям, преимущественно в С3, средней и нижней доле, слева в С3, С4, С6 определяются множественные, в основном мелкие очаги без четких контуров. В средней доле и С6 справа определяются кистозно-расширенные просветы бронхов, стенки их утолщены и деформированы. Бронхи 1-3-го порядка проходимы. Средостение структурно, не смещено. Визуализируются множественные кальцинированные лимфатические узлы бифуркационной группы в правом корне. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено (рис. 2).

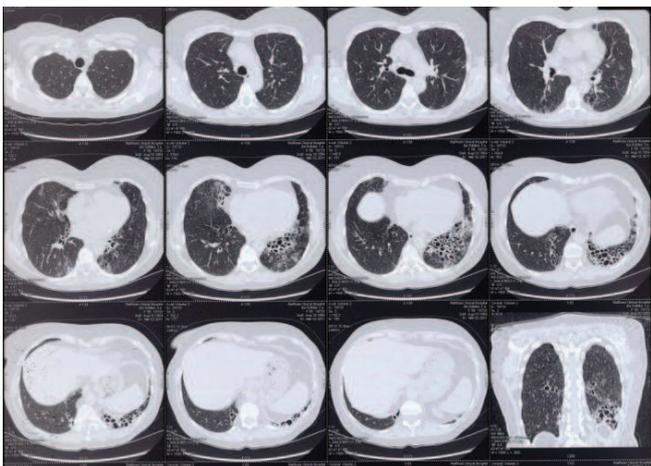


Рис. 2. КТ ОГК. Диссеминация в легких и кистозные изменения в нижних и средних отделах легочной ткани

Коллегиально был сформулирован следующий диагноз: диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ+; 1А группа диспансерного учета.

Сопутствующий диагноз: бронхоэктатическая болезнь легких, мешотчатые бронхоэктазы средней

и нижней долей правого легкого и нижней доли левого легкого с формированием сотового легкого; хронический деформирующий гнойный бронхит средней степени тяжести, вялотекущее обострение; вторичный бронхообструктивный синдром; дыхательная недостаточность I степени; хронический холецистопанкреатит в стадии ремиссии.

С 05.02.13 г. начата терапия по I режиму химиотерапии на фоне симптоматической и патогенетической терапии. Рентгенологически через месяц лечения отмечена отрицательная динамика в правом легком в виде нарастания числа очагов с признаками перифокальной инфильтрации в среднем и нижнем легочных полях, в левом среднем легочном поле также нарастание числа очагов (рис. 3). Бактериологическим методом семикратно была получена культура беспи́гментных быстрорастущих КУМ (IV группы Runyon). На плотных питательных средах определялись шероховатые (R-форма) колонии кремового цвета с морщинистой поверхностью (рис. 4). На жидких питательных средах наблюдался диффузный рост колоний.



Рис. 3. Прогрессирование на фоне проведения противотуберкулезной терапии



Рис. 4. Рост колоний *M. abscessus* на среде Левентейна – Йенсена

Микроскопически при окраске по Цилю – Нельсену обнаружили мелкие, короткие КУМ, расположенные «частоколом» (рис. 5).

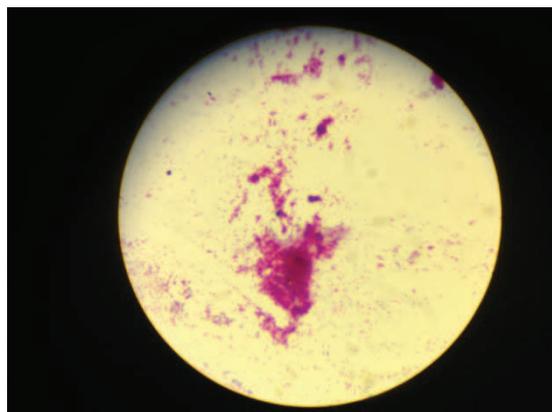


Рис. 5. Расположение *M. abscessus* в мазке, окраска по Цилю – Нельсену

Рост колоний отмечали на среде с салициловым натрием, а также на агаровых средах и при комнатной температуре. По результатам теста лекарственной чувствительности установлена устойчивость возбудителя к офлоксацину, цефалоспорином, карбапенемам, котримоксазолу, гентамицину и основным противотуберкулезным препаратам первого ряда, чувствительность – к амикацину, кларитромицину, азитромицину.

В молекулярно-генетической лаборатории проводили генотипирование методом ПЦР-гибридизации, кроме того, секвенирование по 16S рибосомальному гену. Результат – *Mycobacterium abscessus*, strain NF 109676.

Учитывая анамнез заболевания (частые пневмонии и простудные заболевания в анамнезе, приведшие к формированию бронхоэктатической болезни), рентгенологические изменения в легких (наличие отрицательной динамики в виде нарастания числа очагов с перифокальной инфильтрацией в нижних и средних отделах обоих легких на фоне лечения противотуберкулезными препаратами), бронхологического исследования (распространенные бронхоэктатические изменения), выявление в промывных водах бронха и мокроте КУМ и идентификации культуры выделенных микобактерий методом генотипирования *Hain Lifescience Mycobacterium CM/AS* установлен диагноз: микобактериоз, вызванный *M. abscessus*.

Представленный клинический случай свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики диссеминированных изменений в легких.

В данном случае клинические проявления заболевания были стерты. Рентгенологическая картина не позволяла заподозрить нетуберкулезную этиологию поражения. Важным в диагностическом плане обстоятельством являлось длительное течение процесса с развитием хронически текущего поражения бронхиального дерева и, как следствие, существенное нарушение местного тканевого иммунитета. Это могло способствовать развитию микобактериоза легких. Установить природу легочной диссеминации помогла правильная трактовка выделенного комплекса возбудителей, основанная на исследовании их бактериологических свойств и использовании метода генотипирования. Своевременное и качественное клинико-лабораторное обследование является основой диагностики хронических заболеваний, вызванных НМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – С. 256.
2. Макарова М. В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 49.
3. Оттен Т. Ф., Васильев А. В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – С. 224.
4. Brown-Elliott B. A., Wallace R. J. Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. eds. Principles and practice of infection diseases. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004. – P. 2909-2916.
5. Daley C. L., Griffith D. E. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria // Clin. Chest Med. – 2002. – Vol. 23. – P. 623-632, vii [Medline].
6. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
7. Marras T. K., Wallace R. J. Jr., Koth L. L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water // Chest. – 2005. – P. 664-671.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Пушкарева Елена Юрьевна

Новосибирский НИИ туберкулеза,
младший научный сотрудник.

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

Тел./факс: 8 (383) 203-86-75, 8 (383) 203-86-75.

E-mail: elena.pushkareva.79@mail.ru

Поступила 16.03.2013

ВЕРА АРКАДЬЕВНА ФИРСОВА
(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**VERA ARKADYEVNA FIRSOVA**
(ON THE OCCASION OF 90TH ANNIVERSARY OF HER BIRTH)

В сентябре 2013 г. исполнилось 90 лет заслуженному деятелю науки, доктору медицинских наук, профессору Вере Аркадьевне Фирсовой.

В. А. Фирсова после окончания Ивановского государственного медицинского института 4 года работала фтизиатром-педиатром в ПТД г. Кемерово. В 1950 г. поступила в клиническую ординатуру Центрального НИИ туберкулеза АМН. Обучение в ординатуре проходила в детской клинике, которой руководила заслуженный деятель науки, профессор М. П. Похитонова. Вся последующая трудовая жизнь В. А. Фирсовой, 62 года, связана с Центральным НИИ туберкулеза. Она прошла путь от клинического ординатора до руководителя подросткового отделения, посвятив свою жизнь борьбе с туберкулезом у детей и подростков. В 1959 г. В. А. Фирсова защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, которая посвящена лечению туберкулезного менингита без субарахноидального введения стрептомицина. В 1973 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в которой представлены особенности течения туберкулеза у детей и подростков и патогенез первичного туберкулеза. В 1978 г. по инициативе В. А. Фирсовой открыто подростковое отделение, которым она руководила в течение 10 лет. С этого

времени вся научная и практическая деятельность В. А. Фирсовой направлена на привлечение внимания врачей к проблеме туберкулеза у подростков. В. А. Фирсова – крупный ученый, создатель научной школы специалистов по проблеме «туберкулез у подростков». Результаты научных исследований ее школы широко используются в научных и практических противотуберкулезных учреждениях. Ею выполнен ряд оригинальных исследований по особенностям профилактики, клинического течения и лечения туберкулеза у подростков с учетом возрастных, социально-психологических и физических особенностей. Эти исследования имеют приоритетное значение во фтизиатрии. Результаты исследований В. А. Фирсовой отражены в многочисленных публикациях (более 300). В их числе 2 монографии, 6 глав в крупных изданиях (руководства и книги по туберкулезу). Под редакцией В. А. Фирсовой вышли 2 сборника трудов по туберкулезу у подростков, многочисленные методические документы. Под ее руководством защищено 20 диссертаций. В. А. Фирсова постоянно занималась лечебной работой по диагностике и организации лечения больных подросткового отделения института.

В 1962-1964 гг. В. А. Фирсова работала в системе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являясь советником ВОЗ по туберкулезу в Афганистане. С 1974 г. она член правления Московского городского общества фтизиатров, в течение 20 лет возглавляла детскую секцию. С 1982 по 2012 г. Вера Аркадьевна являлась ученым секретарем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при ФГБУ «ЦНИИ туберкулеза» РАМН.

В 1984 г. В. А. Фирсовой присвоено ученое звание профессора, в 1993 г. она удостоена почетного звания заслуженный деятель науки. До 2012 г., 25 лет, В. А. Фирсова – главный научный сотрудник детско-подросткового отдела ГУ «ЦНИИТ» РАМН. Вела большую научно-исследовательскую работу по вопросам клиники и лечения туберкулеза у подростков в современных эпидемических условиях. Основное внимание уделяла вопросам лечения у подростков тяжелых, осложненных процессов, в том числе при наличии устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В. А. Фирсова активно работала с молодежью, занималась педагогической деятельностью в учебном центре института.

Вера Аркадьевна награждена орденом «Знак почета», медалями, является ветераном труда, ветераном Великой Отечественной войны. Сведения о жизни и деятельности В. А. Фирсовой представлены в биографической энциклопедии «Врачи Москвы» (2007 г.).

В декабре 2012 г., имея общий непрерывный стаж работы 67 лет, из них 62 года в институте, В. А. Фирсова ушла на заслуженный отдых. Однако, оставаясь членом диссертационного совета, Вера Аркадьевна принимает активное участие в его работе.

6 ноября 2013 г. в торжественной обстановке Веру Аркадьевну Фирсову поздравили с ее юбилеем и 35-летием созданного ею подросткового отделения: действующие и бывшие сотрудники детско-подросткового отдела института, коллеги

из института, представители кафедр ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, сотрудники МНПЦ борьбы с туберкулезом, врачи педиатры-фтизиатры Москвы, Московской и Ивановской областей.

От всей души желаем Вере Аркадьевне Фирсовой здоровья и долгих лет жизни.

*Коллектив Центрального НИИ туберкулеза РАМН
и редколлегия журнала*

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

**О НЕПРАВИЛЬНЫХ ВЫВОДАХ В СТАТЬЕ Л. В. СЛОГОЦКОЙ
«КОЖНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ
ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ – ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ»
(ТУБЕРКУЛЕЗ И БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. 2013 г., № 5, С. 39-46).**

LETTER TO THE EDITOR

**ABOUT INCORRECT CONCLUSIONS IN THE PAPER «IMMUNOLOGICAL SKIN
TESTS IN TUBERCULOSIS: HISTORY AND THE PRESENT»**

**BY L. V. SLOGOTSKAYA
(TUBERKULEZ I BOLEZNI LEGKIKH, 2013, No. 5, P. 39-46).**

В статье Л. В. Слогодкой вполне компетентно излагаются история создания, применения и иммунологического обоснования пробы Манту, ее современное значение и развитие новых методов оценки клеточного иммунного ответа на антигены микобактерий туберкулеза, в частности на основе индукции интерферона-гамма (ИФН- γ) в образцах крови *in vitro*.

Однако при оценке значения нового кожного теста – Диаскинтеста (ДСТ), которому посвящена ее докторская диссертация (ссылка 22), совершается несколько грубых ошибок. Можно было бы проигнорировать (простить) эти ошибки, поскольку автор не является специалистом-иммунологом, но значение ошибочных выводов может быть слишком велико для практики российской фтизиатрии. Главный тезис ошибочных выводов состоит в том, что автор беспартийно утверждает, что проба ДСТ является «маркером активности туберкулезной инфекции». Из этого, естественно, вытекает проведение специфической химиотерапии. При оценке чувствительности на пробу Манту автор отмечает наличие отрицательных реакций при выраженных формах туберкулезного процесса, также как и возможность отрицательных реакций при использовании исследований образцов крови на основе антиген-индуцированной продукции индукции ИФН- γ (QuantiFERON TBGold), однако отрицательные реакции на ДСТ при выраженных формах туберкулеза автор не упоминает, хотя такие случаи, как известно, имеют место. Автор также не упоминает или не имеет данных об отрицательных реакциях на ДСТ при положительных иммунологических тестах в исследованиях образцов крови по индукции ИФН- γ . Число таких результатов у «выраженных» по пробе Манту детей, по нашим данным, около 30%.

При оценке специфичности пробы ДСТ автор отмечает отсутствие положительных проб «при завершившемся туберкулезном процессе» (ссылка 22), из чего и делается вывод о ДСТ как о маркере активности туберкулезной инфекции. Возможно, автор ста-

ть могла наблюдать снижение уровня пробы ДСТ или отрицательную реакцию на исходе проведенного курса химиотерапии, но ровно такие же явления наблюдаются и при кожной туберкулиновой пробе. В то же время уже имеется достаточно клинических наблюдений о положительной реакции на ДСТ при наличии ранее наблюдавшихся мелких кальцинатах в лимфоузлах средостения, т. е. и при латентной туберкулезной инфекции, что вполне естественно, поскольку длительность циркуляции Т-клеток иммунологической памяти сомнению не подвергается.

Вообще, проблема дифференцирования латентной и активной туберкулезной инфекции является очень актуальной, но трудной и пока отнюдь не вполне разрешенной задачей международной науки (J. Maertzdorf, J. Weiner III, S. H. E. Kaufmann. Enabling biomarkers for tuberculosis control // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16, № 9. – P. 1140–1148).

Таким образом, считаю, что некоторая имевшая место эйфория, связанная с использованием нового кожного теста, должна уступить взвешенной оценке его значения. Принцип «не навреди», как и «не вводи в заблуждение» – для ученых, имея в виду необоснованное назначение специфической химиотерапии, не следует забывать. Я полагаю, что расширенное применение пробы ДСТ в клинической практике позволит сформировать более полную и достоверную картину его чувствительности и специфичности, с тем чтобы выводы о назначении специфической химиотерапии детям и подросткам были вполне обоснованными.

Прошу опубликовать это письмо в одном из ближайших номеров журнала.

*М. А. Владимирский, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий лабораторией иммунологических методов исследования
и молекулярной диагностики туберкулеза НИИ
фтизиопульмонологии Первого МГМУ
им. И. М. Сеченова*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ СО СПЕЦИФИЧНЫМИ ДЛЯ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* БЕЛКАМИ ESAT-6 И CFP-10

REPLY TO PROFESSOR M. A. VLADIMIRSKY'S OPEN LETTER

IMMUNOLOGICAL TESTS USING *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*- SPECIFIC PROTEINS ESAT-6 AND CFP-10

Благодарю профессора М. А. Владимирского за интерес к моей статье. Статья написана по заказу академика РАМН Михаила Израйлевича Перельмана, который предвидел, что именно исторический аспект может вызвать живой интерес. М. А. Владимирский из всех опубликованных нами за последние 5 лет в журнале статей, посвященных исследованиям пробы с диаскин-тестом (ДСТ) (более 10 работ), выбрал для полемики именно эту, хотя в ней лишь незначительная часть посвящена данному вопросу. Если бы М. А. Владимирский обратился к первоисточникам, а не к ссылкам на них, возможно, часть его вопросов была бы снята, поскольку в этих статьях с моим участием подробно изложена методика, охарактеризованы контингенты. В ответе на его письмо мне приходится повторять ранее опубликованные данные. Так, чувствительность пробы у взрослых не превышает 85%, так что понятно, что отрицательные реакции встречаются в 15% случаев туберкулеза органов дыхания. Что касается детей, то чувствительность пробы у них выше – более 95%. Данные, полученные нами в клинических исследованиях, подтвердились при сплошных исследованиях в г. Москве, и аналогичные данные получены многими педиатрами [2-4, 7]. Тест широко применяется в России, поскольку регламентирован приказом Минздрава РФ № 855 от 29.10.2009 г.

Что касается теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT), то результаты этого теста сопоставимы с кожными пробами с ДСТ (по нашим данным, совпадение в 94,3% случаев, коэффициент каппа $0,709 \pm 0,104$, $p = 0,000$) [5].

Дискордантные результаты между пробой Манту и QuantiFERON-TB вполне закономерны, как и между пробой Манту и пробой с ДСТ. Когда имеется вираж по пробе Манту, а реакция на ДСТ отрицательная, мы рекомендуем повторить пробу с ДСТ через 3 мес., поскольку после виража может быть 2 сценария развития инфекции: организм самостоятельно справится с ней или произойдет дальнейшее развитие вплоть до локальных форм туберкулеза. Появление же положительной реакции на ДСТ свидетельствует о втором варианте. Если при дополнительном обследовании выявляется локальный процесс, ребенок подлежит соответствующей химиотерапии, если локальных проявлений не обнаружено – превентивной [6].

Ни ДСТ, ни QuantiFERON-TB не могут отличить активный туберкулез от туберкулезной инфекции – только дополнительное обследование, включающее рентгенологическое, может решить этот вопрос.

Судя по письму М. А. Владимирского, только иммунологи могут дать оценку иммунологическим тестам. Не надо быть иммунологом, чтобы оценить работы выдающихся ученых в этой области, свидетельствующие о том, что белки ESAT-6 и CFP-10 закодированы в зоне RD1 генома *M. tuberculosis*, и, что важно, они экспрессируются при размножении микобактерий и связаны с вирулентностью *Mycobacterium tuberculosis* [14, 20, 21, 26, 33, 35, 41]. Иммунный ответ на эти антигены коррелирует с прогрессированием инфекции [10, 12, 15, 24, 28, 29, 33]. Хочу сообщить Вам, что авторство положения о том, что тесты, основанные на этих белках (как IGRA, так и кожные тесты у животных), являются «маркерами активности туберкулезной инфекции», принадлежит кому-то из выдающихся ученых-иммунологов с высоким индексом цитирования (Н. Vordermeier, P. Andersen, K. Weldingh, T. Doherty, M. Pai et al.) [8, 9, 15, 16, 31, 41, 42]. Трудно сказать, кто первый из них использовал его в этом контексте. Кстати, руководителем клинических исследований препарата ДСТ был академик РАМН по специальности «Аллергология и иммунология» В. И. Литвинов, он же являлся научным консультантом моей диссертации, и большое число работ опубликовано нами в соавторстве.

Чтобы оценить чувствительность и специфичность тестов и в качестве маркеров активности, необходимо прежде всего иметь убедительные данные о наличии или отсутствии активности процесса, при котором эти тесты изучаются. Нами оценивалась как динамика тестов в процессе химиотерапии, так и после нескольких лет по завершении лечения – только в этом случае мы с наибольшей достоверностью можем говорить об отсутствии активности. Педиатры вряд ли согласятся с М. А. Владимирским, что кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах – это всегда латентная туберкулезная инфекция с отсутствием активности, а положительные реакции на ДСТ при этом – это просто иммунологическая память. Кальцинаты могут наблюдаться при незавершившемся

туберкулезном процессе, поэтому дети с впервые выявленными кальцинатами могут наблюдаться либо в I, либо в IIIA группе диспансерного учета – здесь включается клиническое мышление. Ежегодно в России наблюдается высокая заболеваемость из контингентов IIIA группы (от 1 500 на 100 000 численности IIIA ГДУ в 2008 г. до 205 в 2012 г.), видимо, потому, что активность процесса не была правильно оценена. В Москве же случаев заболевания детей из IIIA группы диспансерного учета в 2008-2012 гг. не зарегистрировано.

В тестах IGRA и пробах с ДСТ используются одни и те же белки – ESAT-6 и CFP-10. Недостатками лабораторных тестов IGRA является то, что они дорогостоящие и трудновыполнимые, для их проведения требуются лабораторное оснащение и квалифицированный персонал. Кроме того, необходимы внутривенные манипуляции и условия для сохранения жизнеспособности Т-лимфоцитов крови, взятой у пациента.

Тесты IGRA определяют *in vitro* только образование ИФН- γ циркулирующими Т-клетками, а в кожных пробах задействованы CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, а также цитокины: ИФН- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ФНО- β и др. [22, 23, 29, 32, 34].

Опасения М. А. Владимирского о необоснованном росте назначения специфической терапии на основе положительной реакции на пробу с ДСТ вообще не имеют под собой никаких оснований – напротив, после внедрения этой пробы число лиц, получающих превентивную терапию, снизилось в несколько раз в группах повышенного риска заболевания как у взрослых, так и у детей [1, 3].

К аналогичным результатам пришел консенсус экспертов TBNET (Tuberculosis Network European Trials Group) [25] в том, что положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность (вероятность развития туберкулеза в ближайшие 2 года), в то время как положительный тест IGRA, напротив, высокую [8, 12, 13, 17, 18]. Поэтому при назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из результатов последнего. В странах, где проводят тесты IGRA, (в том числе США, Канада, Великобритания, Италия, Германия, Швейцария, Нидерланды, Корея и Норвегия) показано, что этот метод диагностики является наиболее рекомендуемым [11, 10, 30, 40]. Считают, что его применение позволит снизить число лиц, которые ошибочно расцениваются как инфицированные, и кому назначена превентивная терапия [13,27].

Таким образом, данные по кожной пробе с ДСТ, кратко представленные в моей статье «Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность» (Туберкулез и болезни легких. № 5. 2013), получены российскими исследователями, в число которых вхожу и я, проверены на практике усилиями многих врачей и не расхо-

дятся с результатами зарубежных исследователей по тестам IGRA и кожным тестам со специфическими белками. В настоящее время этому вопросу в РФ и за рубежом уделяется много внимания, о чем свидетельствуют многочисленные симпозиумы на национальных и международных конгрессах, в том числе международных конгрессах иммунологов и аллергологов, в которых представлены и наши доклады [36-39].

Л. В. Слогоцкая, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии РМАПО, заведующая научно-клиническим отделом МНПЦ БТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
2. Долженко Е. Н. Использование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей // Туб. – 2013. – № 6. – С. 28-29.
3. Корнева Н. В., Старшинова А. А., Овчинникова Ю. Э. и др. Сравнение результатов пробы Манту с 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции // Туб. – 2013. – № 6. – С. 49-50.
4. Овсянкина Е. С., Губкина М. Ф., Ершова Н. Г. и др. Опыт применения нового кожного теста (Диаскинтеста®) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туб. – № 1. – 2010. – С. 16-19.
5. Слогоцкая Л. В., Иванова Д. А., Кочетков Я. А. и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON - GIT // Туб. – 2012. – № 10 – С. 27-33
6. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. – 2011. – № 2 – С. 59-63.
7. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Богородская Е. М. Чувствительность теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, содержащим белок ESAT6-CFP10 у впервые выявленных больных туберкулезом детей и подростков в г. Москве // Туб. и соц. знач. заболевания. – 2013. – № 1. – С. 37-44.
8. Andersen P., Doherty T., Pai M. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends. Mol. Med. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 175-182.
9. Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection // Trends Microbiol. – 2006. – Vol. 10. – P. 1016.
10. Bakir M., Millington K. A., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon- γ biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – P. 777-787.
11. Brändli O., Desgrandchamps D., Gabathuler U. et al. Manual of Tuberculosis. Bern, Swiss Lung League, 2007. www.lung.ch
12. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole-blood IFN- γ -assay for the development of active TB disease // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 1164-1170.
13. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness of isoniazid chemoprevention in close contacts // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 465-473.

14. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
15. Doherty T., Demissie A., Olobo J. et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 704-706.
16. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers of disease activity, cure, and relapse in tuberculosis // *Clin. Chest. Med.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 783-796.
17. Dosanjh D., Hinks T., Innes J. et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148. – P. 325-336.
18. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study // *PLoS One.* – 2008. – Vol. 3: e3417.
19. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC // *MMWR Recomm. Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1-47.
20. Guinn K., Hickey M., Mathur S. et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* // *Mol. Microbiol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 359-370.
21. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
22. Lalvani A., Millington K. A. T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 264-271.
23. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy // *Chest.* – 2007. – Vol. 131. – P. 1898-1906.
24. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the prognostic value of IFN- γ release assay and tuberculin skin test in household contacts of infectious tuberculosis cases in senegal // *PLoS ONE.* – 2010. – 5(5): e10508. doi:10.1371/journal.pone.0010508.
25. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
26. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 1274-1282.
27. Mazurek G., Jereb J., Lobue P. et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States // *MMWR Recomm. Rep.* – 2005. – Vol. 54. – P. 49-55.
28. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and two whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P. 837-845.
29. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-c-based assay using new antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. www.nice.org.uk .
31. Pai M., Menzies D. Interferon- γ release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 74-77.
32. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
33. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177-184.
34. Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al. Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 709-713.
35. Shi L., North R., Gennaro M. Effect of growth state on transcription levels of genes encoding major secreted antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in the mouse lung // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, № 4. – P. 2420-2424.
36. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Litvinov V. et al. Prevalence of Tuberculosis Infection Estimated By Skin Testing With Recombinant Protein CFP10-ESAT6 Among Hospital Workers In // EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress 2013.-22-26 June 2013 Milan, Italy // www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/EAACI2013/aula/-P_1158_EAACI2013.pdf
37. Slogotskaya L., Litvinov V., Seltsovsky P. et al. New skin test DIASKINTEST® (recombinant protein CFP10-ESAT6) in children for TB infection diagnosis // *Allergy. Eur. J. Allerg. Clin. Immunol.* – Vol. 65, suppl. S. 92 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02396x.
38. Slogotskaya L., Litvinov V., Seltsovsky P. et al. Sensitivity and specificity of new skin test - Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculous pulmonary diseases. // European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 30th Annual Congress, Istanbul, Turkey, June 11-15, 2011 // DOI: 10.3252/ps0.eu.30eaaci.2011
39. Slogotskaya L., Ovsyankina E., Litvinov V. et al. Effectiveness of tuberculosis detection among adolescent student contacts with a new, specific skin test diaskintest which represents recombinant protein CFP10-ESAT6 // European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 30th Annual Congress, Istanbul June 11-15, 2011 // DOI: 10.3252/ps0.eu.30eaaci.2011
40. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London, Royal College of Physicians, 2006.
41. Vordermeier H., Chambers M., Cockle P. et al. Correlation of ESAT-6-specific gamma interferon production with pathology in cattle following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination against experimental bovine tuberculosis // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 3026-3032.
42. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP10 Skin test predicts disease in *M. tuberculosis*-infected guinea pigs // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 1978.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ПО ПУБЛИКАЦИЯМ ЖУРНАЛА В 2013 Г.

А

- Абдуллаев Р. Ю.*, № 2, стр. 42; № 3, стр. 10; № 8, стр. 21
Авдиенко В. Г., № 7, стр. 31
Авербах М. М., № 6, стр. 63; № 10, стр. 51
Азаматова М. М., № 6, стр. 13, стр. 89
Аксёнова В. А., № 6, стр. 7, стр. 38, стр. 75, стр. 78, стр. 80, стр. 91, стр. 96; № 9, стр. 10
Аксёнова К. И., № 2, стр. 3
Александров Е. И., № 7, стр. 16
Александрова Е. Н., № 1, стр. 16; № 5, стр. 48; № 6, стр. 8
Александрова Н. В., № 6, стр. 80; № 9, стр. 10
Александрова Т. Е., № 7, стр. 16
Александрю С. М., № 6, стр. 18, стр. 102
Алексеев А. П., № 6, стр. 9
Алексеева Е. А., № 6, стр. 56
Алиев К. А., № 9, стр. 29
Алиева Г. Р., № 9, стр. 29
Альварес Фигероа М. В., № 6, стр. 10
Амангалиева О. Ю., № 6, стр. 47
Амансахедов Р. Б., № 10, стр. 29
Амельченко А. А., № 3, стр. 43; № 6, стр. 16
Аминев Х. К., № 3, стр. 26; № 6, стр. 11
Аминев Э. Х., № 3, стр. 26; № 6, стр. 11
Амосова Е. А., № 6, стр. 50
Ан А. Р., № 8, стр. 34
Андреева С. К., № 6, стр. 27
Андреевская С. Н., № 6, стр. 51
Апт А. С., № 4, стр. 54; № 10, стр. 51
Арканов Л. В., № 2, стр. 29; № 4, стр. 33
Архипкина О. В., № 6, стр. 53
Арчакова Л. И., № 1, стр. 28
Асеев А. В., № 6, стр. 12
Аскалонова О. Ю., № 12, стр. 65
Астровко А. П., № 12, стр. 71
Аталипова И. Н., № 3, стр. 26
Ахмерова Т. Е., № 6, стр. 19, стр. 76
Ахтямова А. А., № 4, стр. 25

Б

- Бабаян С. С.*, № 7, стр. 31
Бабкина В. И., № 10, стр. 42
Багдасарян Т. Р., № 4, стр. 12; № 5, стр. 31
Байбородова Т. И., № 8, стр. 62, № 10, стр. 47
Бакиров А. А., № 6, стр. 13, стр. 89
Баланцев Г. А., № 1, стр. 46
Балашов Д. В., № 12, стр. 50
Балашова Л. Э., № 6, стр. 35
Баранова Г. В., № 4, стр. 25
Баринбойм О. Н., № 5, стр. 48
Баронова О. Д., № 6, стр. 55
Барышникова Л. А., № 6, стр. 7, стр. 14, стр. 15, стр. 35, стр. 36, стр. 37
Батыров Ф. А., № 2, стр. 23; № 3, стр. 15
Бачинский О. Н., № 10, стр. 42
Башкирев А. А., № 6, стр. 16
Белоцерковец В. Г., № 11, стр. 36
Белушков В. В., № 6, стр. 52
Березовский Ю. С., № 2, стр. 36
Бижанов А. Б., № 2, стр. 48
Билозир Л. И., № 4, стр. 19
Богадельникова И. В., № 1, стр. 3; № 12, стр. 4
Богородская Е. М., № 1, стр. 21; № 6, стр. 17, стр. 74
Болотникова В. А., № 6, стр. 18, стр. 102
Борзенко А. С., № 7, стр. 9
Борисов А. Г., № 11, стр. 3
Борисов С. Е., № 11, стр. 25
Боровицкий В. С., № 9, стр. 34
Бородин Э. П., № 2, стр. 29; № 4, стр. 33
Бородин Г. Л., № 8, стр. 15
Бородулин Б. Е., № 6, стр. 19, стр. 50; № 8, стр. 57
Бородулина Е. А., № 6, стр. 76; № 8, стр. 57
Бочарова И. В., № 3, стр. 32; № 7, стр. 31; № 8, стр. 28
Бочкарев А. Н., № 10, стр. 57
Брагина Е. Ю., № 8, стр. 34
Буйневич И. В., № 6, стр. 20
Бурицева С. А., № 2, стр. 36

В

- Валиев Р. Ш.*, № 10, стр. 14
Ваниев Э. В., № 10, стр. 29
Варанкина А. А., № 6, стр. 98
Васильева А. М., № 6, стр. 75
Васильева Е. Б., № 6, стр. 52, стр. 103
Васильева Е. В., № 2, стр. 13
Васильева И. А., № 3, стр. 10, стр. 15; № 4, стр. 12; № 5, стр. 31; № 10, стр. 3
Васильева С. Н., № 4, стр. 50
Васнёва Ж. П., № 6, стр. 19
Вахрушева Д. В., № 9, стр. 54
Вербов В. Н., № 2, стр. 13
Вийкандер М., № 11, стр. 47
Виноградова Т. И., № 4, стр. 50; № 8, стр. 50
Витовская М. Л., № 4, стр. 50
Вишнякова Х. С., № 3, стр. 32; № 8, стр. 28
Владимирский М. А., № 3, стр. 47; № 6, стр. 22
Власова Е. Е., № 6, стр. 42, стр. 81
Волков А. А., № 4, стр. 33
Володько Н. А., № 6, стр. 97
Волчегорский И. А., № 5, стр. 56
Волчков В. А., № 2, стр. 18
Вольф С. Б., № 8, стр. 45

Г

Гаврилов П. В., № 1, стр. 28
 Гаджиева Н. А., № 9, стр. 29
 Гайда А. И., № 12, стр. 55
 Галыгина Н. Е., № 6, стр. 75
 Гедымин Л. Е., № 10, стр. 29
 Гельманова И. Е., № 1, стр. 21
 Герасименко Е. Н., № 6, стр. 47
 Герасимова С. В., № 10, стр. 14
 Гергерт В. Я., № 7, стр. 31, стр. 43; № 8, стр. 28
 Герменчук И. А., № 10, стр. 35
 Гиллер Д. Б., № 2, стр. 48; № 6, стр. 23
 Гинда С. С., № 6, стр. 24
 Голубцов А. А., № 6, стр. 25
 Гольдштейн Я. А., № 6, стр. 25
 Гольянова К. И., № 3, стр. 26
 Гончаренко И. В., № 6, стр. 25
 Гончаров А. С., № 3, стр. 41
 Горбачева В. А., № 6, стр. 20
 Гордина А. В., № 6, стр. 78, стр. 81
 Горелова Л. А., № 6, стр. 63
 Грабарник А. Е., № 6, стр. 34
 Григорьева О. П., № 6, стр. 27
 Грицай И. Ю., № 2, стр. 13
 Губин Е. А., № 7, стр. 49
 Губкина М. Ф., № 6, стр. 63; № 11, стр. 58
 Гуденков М. А., № 11, стр. 17
 Гуревич Г. Л., № 11, стр. 47
 Гурьева О. И., № 6, стр. 27, стр. 56
 Гусева А. Н., № 7, стр. 31
 Гуфранова Г. А., № 6, стр. 13

Д

Давис Н. А., № 11, стр. 36
 Даминов Э. А., № 6, стр. 89
 Данилов А. Н., № 1, стр. 18
 Деларю В. В., № 7, стр. 9
 Демидик С. Н., № 8, стр. 45
 Демьяненко Н. Г., № 1, стр. 53; № 2, стр. 36
 Дмитриева А. И., № 4, стр. 46
 Довгалюк И. Ф., № 6, стр. 30, стр. 64, стр. 86; № 10, стр. 19
 Докторова Н. П., № 1, стр. 16; № 5, стр. 48; № 6, стр. 67
 Долгих В. В., № 8, стр. 10
 Долгова Е. А., № 6, стр. 10
 Долженко Е. Н., № 6, стр. 7, стр. 28, стр. 47, стр. 85
 Дородная И. А., № 11, стр. 41
 Дорошенкова А. Е., № 12, стр. 59
 Драчева М. С., № 11, стр. 41
 Дрозденко Т. С., № 6, стр. 30
 Дударева Н. И., № 10, стр. 35
 Дударова Т. П., № 5, стр. 56
 Дудченко Д. В., № 6, стр. 31; № 12, стр. 59
 Дюсьмикеева М. И., № 10, стр. 23; № 12, стр. 71

Е

Евстифеев В. М., № 2, стр. 61
 Егоров Е. Е., № 3, стр. 32; № 8, стр. 28
 Егошина И. Ю., № 6, стр. 70; № 9, стр. 16
 Еленкина Ж. В., № 6, стр. 75
 Елисеев П. И., № 1, стр. 32
 Емельянова Н. А., № 10, стр. 23
 Еремеев В. В., № 7, стр. 43
 Еремина С. С., № 6, стр. 32
 Ерохин В. В., № 5, стр. 16; № 9, стр. 54
 Ерохина М. В., № 2, стр. 36
 Ершов А. Е., № 6, стр. 91
 Есикова В. М., № 6, стр. 34
 Есимова И. Е., № 11, стр. 52
 Ефимова И. В., № 6, стр. 32

Ж

Жемков В. Ф., № 2, стр. 18
 Жемкова М. В., № 2, стр. 18
 Жидак Т. Н., № 6, стр. 22
 Жукова И. И., № 1, стр. 41
 Журавлёв В. Ю., № 10, стр. 19
 Жученко О. Г., № 6, стр. 34; № 8, стр. 40

З

Заболотных Н. В., № 4, стр. 50
 Залуцкая О. М., № 10, стр. 23; № 11, стр. 47
 Зангиева З. А., № 8, стр. 40
 Землянских Л. Г., № 1, стр. 37
 Зимина В. Н., № 3, стр. 15; № 5, стр. 31; № 9, стр. 25; № 10, стр. 3; № 11, стр. 3
 Зимонин П. Е., № 12, стр. 65
 Золотарева Н. А., № 6, стр. 27
 Золотова Н. В., № 4, стр. 25
 Золотухина Г. С., № 6, стр. 82
 Зубань О. Н., № 2, стр. 29; № 4, стр. 33; № 12, стр. 34
 Зубова Е. Д., № 6, стр. 56
 Зулъкарнаев Т. Р., № 3, стр. 26

И

Иванова Д. А., № 11, стр. 25
 Ивановский В. Б., № 2, стр. 18
 Иванушкина Т. Н., № 11, стр. 25
 Илясова Э. В., № 6, стр. 35, стр. 36, стр. 37
 Исаев В. В., № 11, стр. 3
 Исламова Ж. И., № 11, стр. 36

К

Кавтарашвили С. М., № 6, стр. 38
 Кадушкин А. Г., № 10, стр. 35
 Казенный А. Б., № 10, стр. 9
 Калечиц О. М., № 12, стр. 71

Камаева Н. Г., № 6, стр. 39, стр. 41
Каминская Г. О., № 2, стр. 42; № 8, стр. 21
Камтос Е. Д., № 6, стр. 97
Капина М. А., № 4, стр. 54
Капков Л. П., № 5, стр. 3
Карбаускене С. И., № 6, стр. 93
Карпина Н. Л., № 2, стр. 36
Кафтырев А. С., № 4, стр. 50
Кибрик Б. С., № 2, стр. 61; № 12, стр. 76
Кириллова Е. С., № 1, стр. 57
Кирюхина Л. Д., № 1, стр. 28
Киселевич О. К., № 6, стр. 42
Клевно Н. И., № 6, стр. 7, стр. 38, стр. 44
Климов Г. В., № 6, стр. 17, стр. 45, стр. 74
Климук Д. А., № 12, стр. 71
Клочкова Л. В., № 6, стр. 52, стр. 103
Кобелева Г. В., № 3, стр. 37; № 9, стр. 47; № 10,
стр. 47
Кобулашвили М. Г., № 6, стр. 63
Коваленко Г. Е., № 6, стр. 56; № 9, стр. 37
Ковешникова Е. Ю., № 1, стр. 41
Кожекина Н. В., № 6, стр. 99
Козлова Н. В., № 4, стр. 46
Колесников С. И., № 8, стр. 10
Коломиец В. М., № 3, стр. 43; № 8, стр. 45
Колосова Е. А., № 6, стр. 72
Колпакова Т. А., № 11, стр. 32
Кольцова Т. В., № 3, стр. 3
Комиссарова А. Г., № 5, стр. 31
Комиссарова О. Г., № 2, стр. 42; № 3, стр. 10;
№ 8, стр. 21
Кондратьева Т. К., № 4, стр. 54
Коновалова Т. И., № 6, стр. 47
Константинова А. В., № 6, стр. 97
Копылова И. Ф., № 6, стр. 32, стр. 47; № 8,
стр. 62; № 9, стр. 25; № 10, стр. 47
Корецкая Н. М., № 9, стр. 21
Корнева Н. В., № 6, стр. 49, стр. 64; № 10, стр. 19
Корнилова З. Х., № 2, стр. 23
Коротецкая М. В., № 10, стр. 51
Корф Г. В., № 6, стр. 103
Коссий Ю. Е., № 3, стр. 10
Кравченко А. В., № 10, стр. 3
Кравченко А. Ф., № 10, стр. 61
Кравченко М. А., № 9, стр. 54
Красавцев Е. Л., № 6, стр. 20
Краснов В. А., № 11, стр. 32; № 12, стр. 34
Крейцберг Г. Н., № 12, стр. 76
Кривоногова А. В., № 6, стр. 50
Кривошеева Ж. И., № 10, стр. 23
Крылов В. В., № 7, стр. 28
Кузнецова И. А., № 4, стр. 46
Кулеш Д. В., № 8, стр. 10
Кульчавеня Е. В., № 1, стр. 41; № 7, стр. 3; № 9,
стр. 43; № 12, стр. 34
Кульчицкая С. С., № 6, стр. 24
Кучерявая Д. А., № 12, стр. 40

Л

Лазарева Я. В., № 12, стр. 26
Ларионова Е. Е., № 6, стр. 51; № 9, стр. 54
Левашиёв Ю. Н., № 2, стр. 29
Леви Д. Т., № 6, стр. 10, стр. 80; № 9, стр. 10
Левин А. В., № 12, стр. 65
Левин Л. А., № 12, стр. 65
Ледовская Т. И., № 9, стр. 50
Лепеха Л. Н., № 1, стр. 53; № 2, стр. 36, стр. 56;
№ 8, стр. 28
Ловачева О. В., № 5, стр. 10, стр. 31; № 4, стр. 12
Логунова Н. Н., № 10, стр. 51
Ложкин Е. А., № 10, стр. 57
Лозовская М. Э., № 6, стр. 27, стр. 52
Лузина Н. В., № 8, стр. 62; № 9, стр. 25
Лукашова Е. Н., № 6, стр. 47
Лупатов А. Ю., № 3, стр. 32
Львова И. И., № 6, стр. 98
Лямина Е. Л., № 6, стр. 53

М

Мадасова В. Г., № 6, стр. 38
Майоров К. Б., № 4, стр. 54
Макаров В. К., № 7, стр. 28
Макарова И. И., № 6, стр. 12
Макаръянц Н. Н., № 4, стр. 40
Маламашин Д. Б., № 6, стр. 59
Малушко А. В., № 3, стр. 3
Малыхина Т. И., № 3, стр. 43; № 6, стр. 16
Малярова Е. Ю., № 6, стр. 59
Маркелов Ю. М., № 7, стр. 22; № 11, стр. 41
Мартель И. И., № 6, стр. 23
Мартьянова Л. П., № 9, стр. 54
Марьяндышев А. О., № 1, стр. 32, стр. 46; № 7,
стр. 22; № 12, стр. 55
Масленников А. А., № 8, стр. 45
Меньшикова М. Г., № 6, стр. 91
Метальникова С. Г., № 6, стр. 36
Мещерякова Н. В., № 6, стр. 88
Михайлов С. Г., № 6, стр. 100, стр. 101; № 11,
стр. 58
Михайловский А. М., № 2, стр. 56
Мишурин И. П., № 6, стр. 102
Мишин В. Ю., № 2, стр. 48
Мишустин С. П., № 1, стр. 21
Можокина Г. Н., № 6, стр. 75
Моисеева Н. Н., № 6, стр. 55
Моисеева С. В., № 3, стр. 10
Молодожан А. Г., № 6, стр. 102
Молчанова Н. В., № 6, стр. 31; № 12, стр. 59
Мордовская Л. И., № 6, стр. 56
Морозкина Н. С., № 10, стр. 23
Морозова Т. И., № 1, стр. 16; № 5, стр. 48; № 6,
стр. 8, стр. 67; № 12, стр. 50
Мотанова Л. Н., № 6, стр. 56; № 9, стр. 37
Мохначевская А. И., № 6, стр. 27, стр. 58

Муканбаев К., № 9, стр. 43; № 12, стр. 34
Муратова Р. Р., № 6, стр. 11
Мушкин А. Ю., № 1, стр. 57; № 6, стр. 59
Мякишева Т. В., № 11, стр. 17

Н

Наркевич А. Н., № 9, стр. 21
Некрасов Е. В., № 7, стр. 49
Немцова Е. С., № 9, стр. 54
Нефёдов В. Б., № 4, стр. 40
Нечаева О. Б., № 6, стр. 62; № 8, стр. 3; № 11, стр. 10; № 12, стр. 40
Ниаури Д. А., № 3, стр. 3
Никифорова А. Н., № 6, стр. 91
Никишова Е. И., № 1, стр. 32, стр. 46; № 12, стр. 55
Николаев Д. В., № 6, стр. 75
Николаева О. Б., № 12, стр. 65
Николаян Л. Т., № 6, стр. 77
Новик Г. А., № 6, стр. 52
Новикова С. Н., № 9, стр. 50
Новицкий В. В., № 4, стр. 46; № 11, стр. 52
Новосёлов П. Н., № 5, стр. 56
Новосёлова О. А., № 10, стр. 9

О

Овсянкина Е. С., № 6, стр. 63, стр. 100; № 9, стр. 3; № 11, стр. 58
Овчинникова Ю. Э., № 6, стр. 49, стр. 64; № 10, стр. 19
Огай И. В., № 6, стр. 23, стр. 81
Одицов В. Е., № 6, стр. 66
Олейник В. К., № 6, стр. 18
Осадчая О. А., № 2, стр. 48
Осадчук А. М., № 8, стр. 57
Осина С. Л., № 6, стр. 82
Осипова С. О., № 11, стр. 36
Оттен Т. Ф., № 6, стр. 59

П

Павлова Е. С., № 10, стр. 61
Павлова М. В., № 6, стр. 86; № 8, стр. 50
Панова Л. В., № 1, стр. 10; № 6, стр. 63; № 9, стр. 3
Паролина Л. Е., № 5, стр. 48; № 6, стр. 67
Партиева Н. Н., № 11, стр. 36
Паукер М. Н., № 2, стр. 13
Перельман М. И., № 1, стр. 3
Перфильев А. В., № 6, стр. 100, стр. 101
Перхин Д. В., № 1, стр. 46
Першин А. А., № 1, стр. 57
Песня Д. С., № 12, стр. 76
Петракова И. Ю., № 11, стр. 58
Петренко Т. И., № 7, стр. 11
Писаренко М. С., № 11, стр. 52

Подгаева В. А., № 6, стр. 39
Поддубная Л. В., № 6, стр. 70, стр. 71; № 9, стр. 16

Подлипаева И. В., № 9, стр. 10
Поздеева Н. В., № 6, стр. 72
Полесский В. А., № 10, стр. 9
Пономарёва Е. Г., № 6, стр. 75
Попов С. А., № 9, стр. 54
Попова А. А., № 10, стр. 3
Попова Л. А., № 4, стр. 40
Попова О. А., № 7, стр. 31
Попова Ю. В., № 6, стр. 56; № 9, стр. 37
Поспелов А. Л., № 3, стр. 32; № 8, стр. 28
Поспелов Л. Е., № 3, стр. 32
Прибыток Е. В., № 2, стр. 13
Примкулова М. В., № 3, стр. 37
Прокопенко А. В., № 6, стр. 10
Прохорова И. М., № 12, стр. 76
Пузанов В. А., № 9, стр. 54
Пузырёв В. П., № 8, стр. 34
Пучков К. Г., № 6, стр. 17, стр. 74
Пьянзова Т. В., № 9, стр. 25; № 10, стр. 47

Р

Ракитин С. С., № 4, стр. 46
Ратобылский Г. В., № 12, стр. 26
Рахматуллин Р. Р., № 2, стр. 23
Рачина Н. В., № 8, стр. 45
Репин Ю. М., № 4, стр. 50
Рогожина Н. А., № 6, стр. 53
Розенберг О. А., № 2, стр. 18
Романцева Н. Э., № 6, стр. 97
Роскошных В. К., № 7, стр. 49
Рубакова Э. И., № 4, стр. 54
Рудко А. А., № 8, стр. 34
Руднев С. Г., № 6, стр. 75
Рухамина М. Л., № 9, стр. 10
Рыжов А. М., № 11, стр. 25
Рясенский Д. С., № 6, стр. 12

С

Савенкова Н. Д., № 6, стр. 27
Савин И. Б., № 1, стр. 28
Сагакянц О. Г., № 6, стр. 97
Сагальчик Е. Р., № 11, стр. 47
Сазыкин А. Ю., № 6, стр. 22
Сазыкин В. Л., № 2, стр. 56
Сайфулин М. Х., № 6, стр. 94
Салина Т. Ю., № 5, стр. 48; № 12, стр. 50
Самойлова А. Г., № 3, стр. 15; № 5, стр. 31; № 10, стр. 3
Самсонова Е. П., № 6, стр. 76
Саранчина С. В., № 9, стр. 25
Сатаева Л. Г., № 3, стр. 22
Сафарян М. Д., № 6, стр. 77
Свиштунова А. С., № 5, стр. 24

Севастьянова Э. В., № 9, стр. 54
Севостьянова Т. А., № 6, стр. 10, стр. 45,
стр. 74, стр. 78, стр. 80, стр. 81; № 9, стр. 10
Сейлиев А. А., № 2, стр. 18
Сельцовский П. П., № 5, стр. 24
Селотин Ю. А., № 6, стр. 82
Сенчихин П. В., № 6, стр. 91
Сенчихина О. Ю., № 6, стр. 45
Серёгина И. В., № 6, стр. 85
Серов О. А., № 11, стр. 32
Сигаев А. Т., № 2, стр. 23; № 10, стр. 29
Силайкина С. Т., № 6, стр. 71
Скачков В. В., № 8, стр. 3
Скачкова Е. И., № 12, стр. 40
Скворцова Е. С., № 8, стр. 57
Склюев С. В., № 7, стр. 11
Скорняков С. Н., № 2, стр. 29; № 4, стр. 33; № 12,
стр. 34
Скрябин С. А., № 5, стр. 24
Скрягина Е. М., № 10, стр. 23; № 11, стр. 47;
№ 12, стр. 71
Слогоцкая Л. В., № 5, стр. 39
Смирнова Т. Г., № 6, стр. 51, № 9, стр. 54
Соболева Н. П., № 6, стр. 75
Сокольская Е. А., № 6, стр. 7
Соловьёва А. В., № 1, стр. 21
Соловьёва Н. С., № 6, стр. 59
Ставицкая Н. В., № 6, стр. 31; № 12, стр. 59
Стародубцева О. И., № 10, стр. 57
Старунова О. А., № 6, стр. 75
Старшинова А. А., № 6, стр. 49, стр. 64, стр. 86;
№ 10, стр. 19
Стаханов В. А., № 6, стр. 32
Степанова Н. А., № 6, стр. 87
Степанян И. Э., № 4, стр. 6
Стерликов С. А., № 6, стр. 17, стр. 66, стр. 74,
стр. 75, стр. 78
Стрельцов В. В., № 4, стр. 25
Стрельцова Е. Н., № 6, стр. 87, стр. 88, стр. 94
Суркова Л. К., № 12, стр. 71
Сусликова Е. И., № 9, стр. 50
Суханов Д. С., № 8, стр. 50

Т

Таганович А. Д., № 10, стр. 35
Тамм О. А., № 1, стр. 28
Таран Д. В., № 1, стр. 21
Тарасов Д. О., № 6, стр. 92
Тарасова И. В., № 1, стр. 32
Тарасова Л. Г., № 6, стр. 88
Тахтамышев С. А., № 6, стр. 97
Теплова С. Н., № 6, стр. 37
Терёхина Т. В., № 6, стр. 55
Титлова И. В., № 6, стр. 13, стр. 89
Толстолицкий А. Ю., № 10, стр. 57
Толстых А. С., № 8, стр. 10
Тотоян А. А., № 2, стр. 13
Траянова Т. Г., № 3, стр. 41

Трофимов Д. М., № 6, стр. 91
Туровцева Ю. В., № 4, стр. 12
Тюлькова Т. Е., № 6, стр. 92
Тюрин И. Е., № 6, стр. 96

У

Улумян А. К., № 6, стр. 77
Уразова О. И., № 11, стр. 52

Ф

Фатыхова Р. Х., № 6, стр. 9
Федоровых В. С., № 6, стр. 93
Фельдблюм И. В., № 6, стр. 91
Фелькер И. Г., № 7, стр. 49
Филинок О. В., № 7, стр. 49
Филиппова И. С., № 6, стр. 85
Фоменко Н. В., № 6, стр. 99
Фрейдин М. Б., № 8, стр. 34
Фрейман Г. Е., № 9, стр. 54
Фролков Э. В., № 8, стр. 62
Фролова О. П., № 10, стр. 9

Х

Хаертънов К. С., № 10, стр. 14
Хаертънова И. М., № 10, стр. 14
Хазиахметова Я. Т., № 6, стр. 82
Хантаева Н. С., № 8, стр. 10
Хён К., № 6, стр. 94
Холтобин Д. П., № 7, стр. 3; № 12, стр. 34
Хоффнер С., № 11, стр. 47
Хохлова Ю. Ю., № 11, стр. 58

Ц

Цветков А. И., № 6, стр. 99
Цеймах Е. А., № 12, стр. 65
Цибулькин А. П., № 10, стр. 14
Цыганков И. Л., № 8, стр. 57

Ч

Чабанова О. Н., № 6, стр. 94
Чарыкова Г. П., № 6, стр. 41
Черний А. Н., № 12, стр. 26
Черников А. Ю., № 1, стр. 37
Черноусова Л. Н., № 6, стр. 51; № 9, стр. 54
Чотчаев Р. М., № 4, стр. 33
Чугаев Ю. П., № 6, стр. 39, стр. 41
Чуканов В. И., № 2, стр. 48
Чурина Е. Г., № 11, стр. 52

Ш

Шабалина Ю. А., № 6, стр. 98
Шавелькина И. И., № 6, стр. 47
Шакуро Ж. В., № 6, стр. 70; № 9, стр. 16

Шарипова Р. К., № 6, стр. 13
Шахова Ю. И., № 9, стр. 50
Шепелева Л. П., № 6, стр. 96
Шепелькова Г. С., № 4, стр. 54
Шергина Е. А., № 4, стр. 40
Шилова Е. П., № 6, стр. 70, стр. 71; № 9, стр. 16
Шитина Л. К., № 6, стр. 22
Шкляев А. Е., № 10, стр. 57
Шман Т. В., № 10, стр. 35
Шовкун Л. А., № 6, стр. 97
Шукаева О. М., № 6, стр. 11
Шульгина М. В., № 9, стр. 54
Шумкина О. Д., № 6, стр. 53
Шумская И. Ю., № 4, стр. 12
Шурыгин А. А., № 6, стр. 98
Щукина И. В., № 10, стр. 9

Э

Эйсмонт Н. В., № 6, стр. 99
Эргешов А. Э., № 10, стр. 29; № 4, стр. 12

Ю

Юдин С. А., № 7, стр. 9
Юсубова А. Н., № 6, стр. 42
Юхименко Н. В., № 6, стр. 100, стр. 101; № 11,
стр. 58

Я

Яблонский П. К., № 1, стр. 28
Яворская Э. Ф., № 6, стр. 18
Яворский К. М., № 6, стр. 18, стр. 24, стр. 102
Янборисова Г. Р., № 3, стр. 26
Янкович К. И., № 4, стр. 46
Яровая Ю. А., № 6, стр. 103

Научно-практический журнал
«Туберкулёз и болезни лёгких» 2014. № 1

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,
компьютерная вёрстка
М. А. Чигрина

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