ISSN 2413-0346

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1_2017

Научно-практический журнал

№ 1_2017

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

Адрес редакции:
МОО «Московское общество фтизиатров»
107014, г. Москва,
ул. Стромынка, д. 10

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогоцкая Л.В.

Зав. редакцией
Дудина А.Г.
Тел. +7 (916) 972-37-76
E-mail: mostubjournal@mail.ru

Ответственный за выпуск
Борисов С.Е.

Оригинал-макет и компьютерная верстка –
ООО «Ин Тренд».

Служба рекламы и подписки
Тел. +7 (925) 183-46-48
E-mail: tubmagazine@gmail.com

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности.

Языки: русский, английский

Издатель – ООО «Ин Тренд»
Адрес: 105082, г. Москва,
ул. Большая Почтовая, д. 26В, стр. 1

Отпечатано в типографии
ООО «Лига-Принт»
Тираж 3000 экз.

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

Все права защищены.
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – **Богородская Е.М.**, *д.м.н., директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр ДЗ г. Москвы*

Аксенова В.А. – *д.м.н., профессор, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России*

Борисов С.Е. *(зам. главного редактора) – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Белевский А.С. – *д.м.н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный пульмонолог ДЗ г. Москвы*

Брюн Е.А. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист нарколог ДЗ г. Москвы, главный нарколог Минздрава России*

Зубань О.Н. – *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Литвинов В.И. – *академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Мазус А.И. – *д.м.н., руководитель «Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом», главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции ДЗ г. Москвы*

Малышев Н.А. – *д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России*

Плавунов Н.Ф. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова» ДЗ города Москвы, главный внештатный специалист ДЗ г. Москвы по скорой, неотложной медицинской помощи и медицине катастроф*

Потекаев Н.Н. – *д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист ДЗ г. Москвы по дерматовенерологии и косметологии*

Севостьянова Т.А. – *к.м.н., зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра по педиатрии ДЗ г. Москвы*

Сельцовский П.П. – *д.м.н., профессор, зам. директора по научной и организационно-методической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», зав. кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»*

Яблонский П.К. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России*

Слогоцкая Л.В. *(ответственный секретарь) – д.м.н., заведующая научно-клиническим отделом, ученый секретарь ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Научный редактор:
Борисов С.Е.

СОДЕРЖАНИЕ

3 Колонка главного редактора

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4 Мониторинг туберкулеза в г. Москве и перспективы его развития
Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Л.Н. Рыбка

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

14 Витамин B_6 и его применение во фтизиатрии
Л.В. Мохирева, Н.А. Каторгин, Т.И. Шаркова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

19 Лекарственная чувствительность клинических изолятов *M. avium complex*
В.И. Литвинов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, М.А. Краснова, Л.Д. Гунтупова

В ПОМОЩЬ ФТИЗИАТРУ

28 Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых

РАЗГОВОР С МЭТРОМ

60 Саратовская земля богата талантами – Татьяна Ивановна Морозова

ХРОНИКА • КОНФЕРЕНЦИИ

65 V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров

69 Протокол заседания МОФ 17 января 2017 г.

73 В московской фтизиатрии – ставка на молодежь
Т.В. Мохрякова

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ WWW.IN-TUB.RU

Редакционный совет:

Елькин А.В. – *д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»*

Кравченко А.Ф. – *д.м.н., профессор, директор ГБУ Научно-практический центр «Фтизиатрия» Минздрава Республики Саха (Якутия)*

Малиев Б.М. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, главный фтизиатр Минздрава Республики Северная Осетия-Алания*

Малыхина Т.И. – *к.м.н., зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород*

Морозова Т.И. – *д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Саратовский областной противотуберкулезный диспансер», зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»*

Скорняков С.Н. – *д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России»*

Шилова М.В. – *д.м.н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»*

Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.
Подписной индекс по каталогу на первое полугодие 2017 года – **70979.**
Минимальный срок – **1 месяц.** Максимальный срок – **6 месяцев.**
Минимальная стоимость – **600 руб.** Максимальная стоимость – **1800 руб.**
График выхода издания в I полугодии 2017 года: **февраль, апрель, июнь.**

Дорогие коллеги!

Сердечно поздравляю вас с наступившим новым 2017 годом и Рождеством Христовым!

Желаю всем сотрудникам противотуберкулезных медицинских организаций крепкого здоровья и дальнейших успехов в деле ликвидации туберкулеза как медицинской проблемы.

В городе Москве благодаря системному подходу к выявлению, диагностике и лечению пациентов заболеваемость туберкулезом постоянного населения неуклонно падает (например, в 2016 году снизилась на 10%). При этом число выявленных больных-приезжих остается на высоком уровне, а в 2016 году стало составлять уже 56% от всех впервые выявленных пациентов на территории столицы. В связи с этим несколько лет назад ученые-фтизиатры московского региона задумались над проблемой: как избежать заражения и заболевания туберкулезом москвичей в условиях завоза инфекции извне? Были проанализированы многочисленные работы на данную тему и подготовлены Клинические рекомендации Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» по указанной проблеме – диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции. В первом номере журнала 2017 года мы начинаем серию научных статей, посвященных этим исследованиям. А стартуем с публикации подготовленных коллективом авторов Клинических рекомендаций по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых.

Требует пояснения возможный вопрос: почему же только у взрослых? Дело в том, что диагностика латентной инфекции у детей фактически уже давно внедрена – с тех пор как появилась проба Манту. Пока она была единственной пробой на туберкулез, то давала возможность отследить нарастание туберкулиновых проб у ребенка или выявить «вираж» туберкулиновых реакций. Потом, когда появились другие, более точные исследования, стали ориентироваться на них. Об этом уже много написано, выпущено несколько приказов Минздрава России, методы внедрены. Вместе с тем взрослые как-то остались в стороне, так как для всех фтизиатров привычней было выявлять «по старинке» уже заболевших локальной формой туберкулеза взрослых с помощью флюорографии. Теперь же фтизиатрия вышла на новый, самый современный уровень – появилась возможность выявлять туберкулез у взрослых на стадии латентной инфекции, то есть так, как это делают наши с вами коллеги-фтизиопедиатры. Но только с некоторыми особенностями и другими закономерностями.

Об этом читайте в нынешнем и следующих номерах журнала.

Будьте здоровы!

Главный редактор Е.М. Богородская

УДК 616-002.5:614.2

МОНИТОРИНГ ТУБЕРКУЛЕЗА В ГОРОДЕ МОСКВЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ

Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, Л.Н. Рыбка
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

MONITORING OF TUBERCULOSIS IN MOSCOW CITY – THE CURRENT STATE AND FUTURE

E.M. Belilovsky, S.E. Borisov, L.N. Rybka

В статье рассматриваются принципы реализации мониторинга туберкулеза в мегаполисе в условиях высокой концентрации населения, давления миграционных потоков и большого числа жителей, принадлежащих к группам риска по данному заболеванию.

Подчеркивается необходимость во фтизиатрии формирования многозадачной иерархической системы мониторинга, которая может включать несколько взаимосвязанных регистров по основным направлениям фтизиатрической работы.

Рассмотрены основные принципы и особенности построения систем мониторинга туберкулеза, включающие: разделение задач индивидуального мониторинга ведения пациента и мониторинга туберкулеза на уровне учреждения/территории, использование полицевых баз данных, разделения информации, необходимой для стандартных отчетов и актуального оперативного анализа в соответствии с возникающими вызовами, ввод информации на основе учетных и отчетных форм, обеспечив их качественное заполнение, использование гибкого многозадачного иерархического программно-информационного обеспечения типа систем управления базами медицинских данных, настраиваемого при минимальном участии программистов и др.

В статье подчеркивается, что эффективная система мониторинга и оценки должна быть направлена прежде всего не на демонстрацию успешных показателей, а на вскрытие существующих проблем, описание предпринятых мероприятий для их решения и оценку их эффективности.

This article discusses the principles of implementation of monitoring of tuberculosis in the big city with a high concentration of population, migration flows and the pressure of a large number of inhabitants belonging to risk groups for this disease.

It emphasized the need of the formation of the multi-tasking hierarchical TB monitoring system, which may include several related registers according to directions of TB activities.

The basic principles and design features of tuberculosis monitoring systems, were discussed including: the division of the tasks of the individual monitoring of the TB patient management and monitoring of tuberculosis at the level of institutions / territories, use case based registers, sharing information needed for standard TB reports and current operational analysis in accordance with the emerging challenges, entering information carried out on the basis of recording and reporting forms, providing them with high-quality filling, use a flexible hierarchical multi-tasking software – systems of medical database management, with minimal custom programming and etc.

The article emphasizes that an effective monitoring and evaluation system should be aimed, above all, not to demonstrate successful performance, but on the opening of the existing problems, the description of the activities undertaken to address them, and assess their effectiveness.

Роль мониторинга в реализации противотуберкулезных мероприятий в субъекте Российской Федерации

Согласно действующей в Российской Федерации концепции [10, 11, 15], борьба с туберкулезом требует проведения широкой разноплановой работы по профилактике заболевания, диагностике, выявлению, лечению и реабилитации больных. Результат противотуберкулезных мероприятий напрямую зависит от того, насколько эффективно указанная деятельность будет контролироваться по всем основным направлениям, т.е. насколько действенной будет система мониторинга реализации поставленных задач (рис. 1).

Рис. 1 . Основные направления противотуберкулезной работы в субъекте Российской Федерации и задачи мониторинга туберкулеза

Вследствие этого в ряду организационных и медицинских задач, решаемых противотуберкулезными учреждениями, мониторинг занимает одно из важнейших мест. Данные мониторинга используются при подготовке и реализации любой программы или мероприятия, в частности, для расчета потребности в ресурсах, контроля выполнения и окончательной оценки результатов. Должным образом функционирующая система мониторинга призвана выявлять возникающие проблемы, предоставлять сведения для определения путей их решения и в итоге – для обобщения полученного опыта.

Мониторинг туберкулеза, как и большинство таких систем в здравоохранении, осуществляется с использованием учетных и отчетных документов государственного и отраслевого статистического наблюдения, а также дополнительной статистики, разрабатываемой и реализуемой для оперативного решения возникающих проблем. Он строится прежде всего на основе полицевых баз данных на пациентов, хотя, как будет показано ниже, сводные регистры также являются важной составляющей систем эпидемиологического надзора.

Система мониторинга туберкулеза, реализованная в г. Москве

Москва является одним из самых благополучных субъектов Российской Федерации по туберкулезу. Основные эпидемиологические показатели, связанные с распространением туберкулеза в городе, такие как заболеваемость, смертность и распространенность, сохраняются в последние годы одними из самых низких в России [13, 14]. В то же время особенности столичного мегаполиса – высокая плотность населения, значительный уровень внешней и внутренней миграции – определяют риск быстрого распространения туберкулезной инфекции в случае недостаточного внимания к вопросам профилактики, своевременного выявления, диагностики и лечения заболевания [3].

Эти обстоятельства определяют особые требования к организации мониторинга туберкулеза в столице.

1. Прежде всего, система мониторинга туберкулеза в мегаполисе должна собирать, пополнять и обрабатывать значительный объем информации, который равен суммарному потоку информации нескольких субъектов Российской Федерации.

2. На эпидемиологическую ситуацию в городе оказывают давление интенсивная внутригородская и внешняя миграции, а также наличие в мегаполисе, при невысоких относительных показателях, достаточно большого абсолютного числа лиц БОМЖ и больных ВИЧ-инфекцией, являющихся основной группой риска по туберкулезу [4, 7], сбор полной информации о которых наталкивается на значительные организационные проблемы.

3. В столице на ограниченной территории расположено большое число медицинских учреждений, вовлеченных в противотуберкулезные мероприятия. Это филиалы и клиники МНПЦ борьбы с туберкулезом, где формируются территориальные базы данных, туберкулезные больницы Департамента здравоохранения города Москвы, а также многочисленные учреждения первичной медико-санитарной помощи, многопрофильные и специализированные больницы, диагностические центры и иные медицинские организации различных форм собственности и подчинения, которые в той или иной мере задействованы в сборе, обработке и анализе информации по туберкулезу (рис. 2).

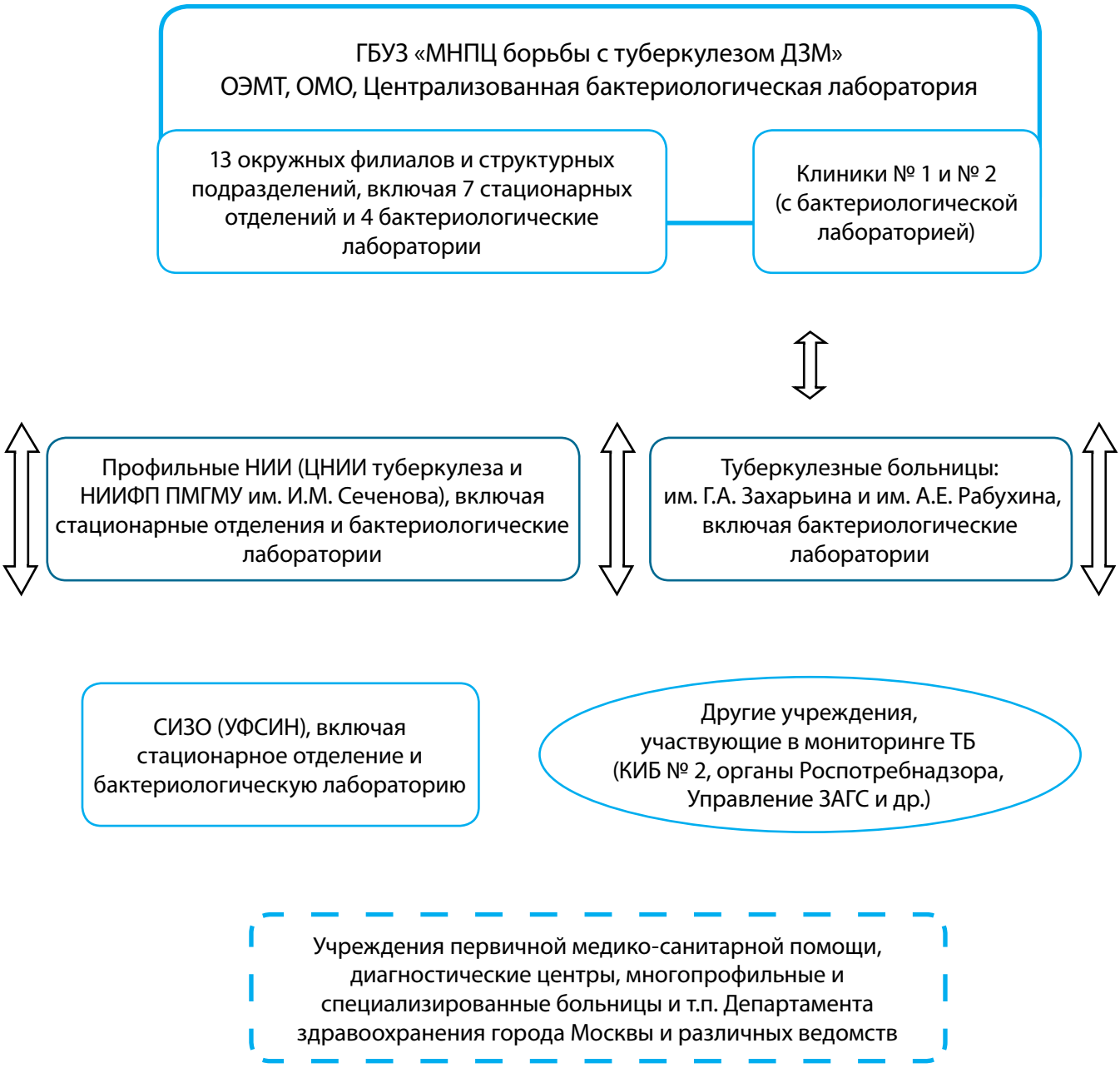


Рис. 2. Медицинские и иные учреждения г. Москвы, участвующие в движении статистической информации по туберкулезу

В настоящее время в г. Москве действует одна из наиболее развитых организационно-методических структур, осуществляющих мониторинг туберкулеза. В ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – Центр) функционируют отдел эпидемиологического мониторинга туберкулеза и отделение медицинской статистики в составе организационно-методического отдела [13]. Во всех 15 филиалах и структурных подразделениях Центра действуют электронные регистры, включающие информацию за последние 10–15 лет более чем о 78 000 пациентов, состоящих и состоявших на учете в I–III группах диспансерного наблюдения. Эта информация ежемесячно собирается в отделе эпидемиологического мониторинга туберкулеза в общегородской регистр. В регистр также вносится информация о заболеваниях коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ). Отдельно в Центре поддерживают полицевые регистры заболевших непостоянных жителей столицы (более 12 000 пациентов с 2009 г.) и регистр случаев смерти от туберкулеза и сочетанной ВИЧ-инфекции (B20.0) – около 9000 случаев смерти с начала 2000-х годов.

С учетом основных направлений работы, которые являются актуальными для противотуберкулезных учреждений каждого субъекта Российской Федерации (рис. 1), система мониторинга туберкулеза поддерживает решение следующих задач:

• Регистрация впервые выявленных больных и анализ заболеваемости туберкулезом.

• Диспансерное наблюдение больных туберкулезом, включая оценку эффективности лечения пациентов на основе данных диспансерного слежения.

• Регистрация и анализ смертности больных туберкулезом (мониторинг «очагов смерти»), включая мониторинг смертности от ВИЧ-инфекции и других заболеваний.

• Контроль лечения больных туберкулезом на основе когортных принципов.

• Контроль эффективности стационарного лечения и показаний к госпитализации в противотуберкулезные стационары города.

• Выявление, регистрация и лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий (МБТ).

• Выявление, регистрация и лечение больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

• Мониторинг распространения туберкулезной инфекции, включая латентную туберкулезную инфекцию, и контроль проведения химиотерапии среди больных ВИЧ-инфекцией, (регистр посещений больными ВИЧ-инфекцией туберкулезного кабинета инфекционной больницы).

• Мониторинг заболеваемости сотрудников медицинских организаций и мероприятий по дезинфекции, проведенных в очагах выявления больных туберкулезом.

Принципы построения системы мониторинга туберкулеза в г. Москве

При разработке и реализации системы мониторинга туберкулеза в г. Москве были учтены особые требования к мониторингу противотуберкулезной работы, а также проблемы и возможные ошибки, игнорирование которых может повлиять на эффективность работы этих систем. Заметим, что многое из нижеприведенного является актуальным и для мониторинга в других областях здравоохранения.

1. Особенностями противотуберкулезной работы являются существенная организационная составляющая и ее многозадачность. **Это диктует необходимость создания многозадачной и иерархичной системы мониторинга**, которая в общем случае не может быть основана на единой базе данных на пациентов, пусть даже и с высокой степенью детализации. Попытки создания такого единого детального регистра, заполняемого большим числом участников противотуберкулезной работы, неизбежно приводят к снижению качества данных и оперативности анализа информации.

Каждое из направлений противотуберкулезной работы основано на собственных учетных и отчетных формах, имеет свои сроки подведения итогов и контролируется определенными сотрудниками. Следовательно, эффективная и быстро реализуемая система мониторинга должна представлять собой несколько регистров, создаваемых и ведомых раздельно для каждой из задач. Эти регистры могут быть информационно объединены идентификационными данными пациентов. На текущем этапе развития мониторинга в г. Москве такое объединение на уровне программного обеспечения пока не реализовано, т.к. требует создания системы типа «единая регистратура», что при значительной миграции населения в мегаполисе может заметно затормозить как развитие регистров, так и время ввода информации в каждый из них.

В настоящее время соединение регистров через идентификационные данные пациентов можно использовать для получения справочной или проверочной информации при вводе данных в конкретный регистр. Например, при вводе результатов лабораторных исследований, соответствующих концу интенсивной фазы лечения или очередного этапа наблюдения, оператор или врач может проконтролировать полученные из учетной формы сведения, воспользовавшись регистром бактериологической лаборатории. Данные последнего регистра могут быть использованы и при заполнении учетных форм, но только специалист должен решить, какие из имеющихся сведений в лабораторном регистре соответствуют анализируемому этапу.

2. При реализации системы необходимо рассматривать, с одной стороны, мониторинг ведения **отдельного пациента**, в чем в первую очередь заинтересован врач-клиницист, а с другой стороны – мониторинг эффективности работы **отдельного учреждения** или **территории (округа/города) в целом**, что крайне необходимо врачам-организаторам. Следовательно, решаемые системой мониторинга задачи должны быть разделены на:

а) клинические;

б) эпидемиологические и организационные.

На клиническом уровне система мониторинга осуществляет контроль ведения конкретного пациента с оценкой эффективности этих мероприятий, что может включать:

– контроль назначения и реализации адекватных режимов лечения, включая выполнение пациентом предписаний врача;

– мониторинг результатов лабораторных и рентгенологических обследований с учетом места (организации, где проходит лечение, лаборатории, где сделаны обследования) и организационной формы лечения (стационарное, амбулаторное);

– оценку исходов отдельных курсов химиотерапии, методов хирургического лечения, курсов санаторного лечения и т.п.

На этом уровне проводится также мониторинг диспансерного наблюдения: контроль регистрации конкретного пациента как больного туберкулезом и его движения по группам учета, оценка полноты и своевременности лечебно-профилактических мероприятий и анализ выявленных недостатков, фиксация и анализ исходов диспансерного слежения.

На уровне **учреждения (отделения) или территории (округа/города) в целом** мониторинг призван осуществлять как минимум контроль выявления, диагностики, лечения и диспансерного наблюдения за больными туберкулезом и оценку эффективности работы по этим направлениям в совокупности для всех больных или отдельных их групп. Такой мониторинг включает:

– оценку охвата исследованиями, направленными на выявление больных и подтверждение диагноза туберкулеза, всего населения в целом и отдельных групп риска;

– оценку охвата выявленных больных лечением вообще и адекватным лечением в частности, что особенно важно для больных туберкулезом с МЛУ МБТ и больных коинфекцией ВИЧ/ТБ;

– оценку эффективности как курсов химиотерапии, проведенных в соответствии с конкретными режимами, так и комплексного лечения в целом;

– контроль распространения лекарственной устойчивости МБТ к различным противотуберкулезным препаратам;

– оценку приверженности пациентов к лечению;

– контроль качества лабораторной диагностики в учреждении, округе, городе;

– анализ возможных причин, препятствующих достижению установленных значений показателей эффективности противотуберкулезных мероприятий в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Этот уровень функционирования систем мониторинга часто недооценивают – существует стойкое предпочтение использовать системы надзора для решения клинических задач **в ущерб задачам эпидемиологическим и организационным**.

В то же время в организационных и эпидемиологических результатах оценки информации регистров должны быть заинтересованы не только аналитики, организаторы и руководители учреждений, но и прежде всего фтизиатры-клиницисты. На уровне врача данная информация может быть использована, например:

– для повышения настороженности к конкретным группам риска заболевания туберкулезом, определенным на основе данных мониторинга;

– для выбора эмпирического режима химиотерапии при отсутствии надежной информации о лекарственной устойчивости МБТ у пациента;

– для определения степени достоверности получаемой из лаборатории информации;

– и в конце концов для оценки эффективности своего труда в целом.

3. Ошибочным является мнение, что система мониторинга может функционировать на основе систем типа «**электронная история болезни**». Последняя решает совсем иные задачи, и работа с ней проводится одновременно многими специалистами, которые фактически вводят справочный материал на больного по мере поступления данных. Такая информация в большинстве случаев достаточно субъективна, не вписывается в установленные для систем мониторинга жесткие временные рамки этапов и отчетов, а равно и в строгие определения и процедуры ответов на регистрируемую этапную информацию о пациенте.

Построение электронной истории болезни осуществляется на основе организации автоматизированных рабочих мест для каждого врача учреждения, что позволяет вводить произвольные либо оговоренные протоколом сведения о пациенте в процессе его приема. Как минимум она позволяет осуществлять запросы информации, собранной о пациенте ранее в других подразделениях/учреждениях, формировать отчетность для отдельного врача, подсчитывать число посещений, пролеченных пациентов, проведенных процедур и т.п.

В то же время система мониторинга должна обеспечивать:

– ввод и сохранение информации в определенные, заранее заданные моменты, оговоренные в учетных и отчетных формах;

– периодический контроль ситуации, как на уровне конкретного пациента, так и учреждения, на основе разработанных индикаторов и данных учетных и отчетных форм;

– оценку эффективности работы на уровне отделения/учреждения/территории;

– оценку эпидемиологической ситуации на уровне отделения/учреждения/территории,

– расчет системы показателей, которые необходимы для принятия управляющих решений.

Большинство этих задач «электронная история болезни» решить не может или решает достаточно ограниченно в виду определенной субъективности вводимой в нее информации, недостаточной четкости определений и сложности выделения отчетных моментов для проведения анализа, расчета индикаторов и составления отчетов.

4. Мониторинг строится на основе полицевых баз данных (БД), информация в которых постоянно обновляется. Поэтому существует проблема «**отчетного момента**», т.е. даты, по состоянию данных на которую создается отчет. При повторном заказе отчета через некоторое время в общем случае будет получен несколько иной результат, т.к. информация в динамической полицевой БД постоянно меняется во времени. Поэтому при построении системы мониторинга необходимо предусмотреть сохранение отчетной информации в отдельной базе сводных («агрегированных») данных, которая строится, как правило, на основе отчетных форм. В перспективном программном обеспечении мониторинга, который разрабатывается для г. Москвы, будет предусмотрено сохранение «слепка» (копии) полицевой БД в состоянии на момент формирования отчета, для проведения дополнительного анализа отчетных данных.

С другой стороны, получение для полицевой БД мониторинга дополнительной и уточняющей информации после отчетной даты позволяет извлечь ценные сведения, недоступные из отчетных форм.

Так, например, в отчетной форме государственного статистического наблюдения № 33 сведения о числе бактериовыделителей и больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди больных, впервые выявленных в отчетном году, неполные – в силу того, что на пациентов, зарегистрированных по меньшей мере в ноябре-декабре, сведения из лаборатории поступить еще не могли. Поэтому мы не можем подсчитать правильно долю таких больных среди впервые выявленных пациентов на момент составления годового отчета. Однако через 1–2 месяца после завершения отчетного периода (к концу первого квартала следующего года, например) такая информация в полицевой БД будет доступна и может быть использована для соответствующей оценки ситуации.

Также на момент составления годовых отчетов могут быть еще не получены результаты расследования случаев смерти от туберкулеза с точки зрения получения такой важной информации, как статус прижизненной регистрации человека в качестве больного туберкулезом (разделение на не состоявших ранее на учете, умерших ранее одного года или месяца после регистрации и умерших через один год и более после регистрации, как больного туберкулезом) [5] и статус пребывания больного на территории г. Москвы (постоянные жители, прибывшие из других субъектов РФ или из других стран, лица БОМЖ). Случаи смерти, произошедшие в четвертом квартале, могут быть отнесены к «неизвестным», т.к. времени для подтверждения адреса, указанного в извещении о смерти, и получения сведений о пребывании данного лица на учете при жизни может оказаться недостаточно. В то же время система мониторинга позволяет уточнять сведения о «неизвестных» случаях уже ко второму месяцу года, следующего за отчетным.

5. При построении системы мониторинга необходимо использовать возможность получать ту информацию, которая в настоящий момент стала или является **актуальной для повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий**, но в отчетных формах, консервативных по своей природе, отсутствует. Это требует, в частности, определенной гибкости программного обеспечения, которое можно оперативно перестраивать в зависимости от появления новых проблем и задач.

Например, важной информацией, по которой необходимо формировать отчетность, но для которой отсутствуют соответствующие позиции в учетных формах, является доля больных коинфекцией ВИЧ/ТБ, у которых была выявлена МЛУ МБТ, доля больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью МБТ и т.п.

Другим примером необходимой отчетности, для которой отсутствуют соответствующие учетные и отчетные формы, являются сведения об умерших больных туберкулезом. При организации мониторинга смертности больных туберкулезом необходимо учитывать, что цели государственной статистики и системы мониторинга смертности от туберкулеза несколько отличаются [5]. Так, на основе данных свидетельств о смерти (форма № 106/у-08), которые поступают из органов ЗАГС, государственная статистика (Мосгорстат) формирует федеральные и городские показатели смертности. В свою очередь, противотуберкулезная служба заинтересована в выявлении очагов туберкулезной инфекции для проведения в них комплекса противоэпидемических мероприятий, а также в проведении анализа дефектов выявления и профилактики туберкулеза. В связи с этим в системе мониторинга регистрируются все случаи смерти, произошедшие на территории города, вне зависимости от того, в каком субъекте Российской Федерации данный случай будет в дальнейшем зарегистрирован. Необходимость в оперативной регистрации нового очага инфекции (т.н. «очага смерти») приводит к определенному различию в определении границ отчетного периода, что также является источником различий между данными государственных статистических органов и системы мониторинга. Кроме того, важным элементом мониторируемой информации, как было сказано выше, являются данные о статусе пребывания умершего лица на территории г. Москвы и прижизненном статусе его учета в противотуберкулезном учреждении, что в установленном медицинском свидетельстве о смерти (форма № 106/у-08) отсутствует.

6. При разработке информационной структуры регистров мониторинга необходимо иметь четкие **определения и алгоритмы получения той или иной информации и/или расчета показателей**. Это особенно важно при сопоставлении данных нескольких регистров, решающих разные задачи.

Например, отсутствует однозначное определение понятия «впервые выявленный больной туберкулезом» и «рецидив туберкулеза». В приказе Минздрава России № 109 [11] вообще отсутствует определение «впервые выявленный больной туберкулезом» и это понятие смешивается с понятием о IA группе диспансерного учета (ГДУ) (также как и определение «рецидив туберкулеза» с учетом по IБ ГДУ), т.е. практически считается, что больной является «впервые выявленным», пока он состоит в этой ГДУ. В то же время согласно приказу Минздрава России № 50 [9] понятие «впервые выявленный больной» совпадает с международно принятой дефиницией [1] и относится к определению отдельного случая (курса) лечения, а при начале следующего курса лечения пациент уже попадает в группу больных, которых взяли на «повторный курс лечения». Это надо

[1] А именно – «больные, никогда не лечившиеся противотуберкулезными препаратами или лечившиеся менее одного месяца».

учитывать при совместном анализе регистров, отвечающих за диспансерное лечение и эффективность отдельных курсов химиотерапии.

Другой пример относится к расчету таких показателей, как доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Часто встречаются такие версии данного индикатора, как «доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ по отношению к бактериовыделителям» или «по отношению к числу сделанных исследований лекарственной чувствительности». В то же время наиболее корректно рассчитывать данный показатель как число больных туберкулезом с МЛУ МБТ по отношению к тем, у которых «*был получен результат исследования лекарственной чувствительности выделенных МБТ*». Это потребует соответствующей организации структуры информации в системе мониторинга, а именно учета всех возможных результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ, включая такие как «контаминация», «в работе», «исследование не сделано».

Здесь мы наталкиваемся еще на одну проблему системы мониторинга, которая рассматривается в следующем пункте.

7. При реализации систем мониторинга необходимо обеспечить **полноту регистрации всех возможных вариантов ответов** для имеющихся в БД информационных полей.

Например, достаточно часто в полях БД для регистрации результатов бактериологических исследований (включая исследования лекарственной чувствительности МБТ к различным противотуберкулезным препаратам) или обследования на ВИЧ-статус вносят только положительные результаты (например, наличие устойчивости к конкретным препаратам). Ценность этих результатов в подобном случае резко падает как для анализа ситуации в целом (мы не можем подсчитать долю тех или иных пациентов ввиду отсутствия знаменателя – числа тех, кто прошел обследование и на кого был получен результат), так и для ведения отдельного пациента. Последнее связано с тем, что в случае отсутствия сведений об отрицательном результате мы не знаем, было ли данное обследование вообще проведено [2].

8. Еще одна проблема систем мониторинга – это заполнение регистра ретроспективными данными при его первоначальном внедрении. Очень важно при внедрении нового направления мониторинга разделить **задачи организации мониторинга текущей ситуации**, что необходимо для оперативного получения отдачи от предпринятых усилий по внедрению системы, и **задачи ввода ретроспективных данных**, что потребуется для сравнительного анализа текущей ситуации с данными прежних лет.

Последнее может занять довольно длительное время, однако на регистре текущей ситуации уже будут отработаны информационный обмен, отчетность и алгоритм работы с системой, получены ценные и оперативные сведения по данной проблеме. Так, в г. Москве при реализации мониторинга туберкулеза с МЛУ МБТ были первоначально созданы (в 2014 г.) два отдельных регистра.

Первый – «**текущий**», или оперативный, регистр, включил когорту из:

1) всех зарегистрированных в 2014 г. больных туберкулезом с МЛУ МБТ, вне зависимости от того, начали ли они лечение или нет;

2) всех зарегистрированных на лечение по IV режиму в 2014 г., вне зависимости от того, подтверждена ли у них МЛУ МБТ или нет.

Основная задача при работе с данным регистром, в дальнейшем пополняемым в текущем режиме, – оценка эффективности лечения данной когорты больных, проводимая в установленные сроки.

Второй – «**ретроспективный**» – регистр включил условную «ретроспективную» когорту всех больных, которые состояли на учете к концу 2013 г. как больные туберкулезом с МЛУ МБТ, независимо от того, когда у них была зарегистрирована МЛУ МБТ. Основная задача при работе с пациентами из этого регистра – контроль уменьшения данной когорты по мере излечения, выбытия, смерти и других возможных исходов.

9. При организации регистров мониторинга, задачи которых связаны с контролем лечения или диспансерного наблюдения, необходимо использовать методы **когортного анализа**. Когортный анализ – это технический метод, который дает возможность не только вычислять показатели, связанные с эффективностью ведения конкретных больных, но и выявлять причины дефектов выявления, регистрации и лечения, стратифицируя полученные клинические, организационные и эпидемиологические результаты по различным группам пациентов, анализируемых в виде временных (например, годовых) когорт [6, 8].

Когортный анализ позволяет рассматривать раздельно эффективность лечения или диспансерного наблюдения как **клинического мероприятия**, т.е. действенность методов лечения у пациентов, которые выполняют назначения врача, так и как **организационного мероприятия по лечению больных**. В последнем случае учитывается вклад в общий результат работы с больными таких факторов, как привлечение больных к лечению, досрочное прерывание терапии, смерть в ходе курса лечения и выбытие пациентов.

10. Информацию, содержащуюся в регистрах мониторинга, и результаты ее анализа должны активно использовать непосредственно сами учреждения, которые ее собирают. Если данные регистра анализируют и используют для различных целей не только на уровне головных организаций, но и на уровне учреждений, где осуществляется ввод информации в регистры, это становится дополнительной гарантией **качественного ввода данных и формирования достоверной отчетности** на каждом уровне.

В г. Москве одно из направлений развития мониторинга – обеспечение практического использования результатов для принятия управляющих решений как на уровне города, так и уровне окружных филиалов и структурных подразделений МНПЦ борьбы с туберкулезом и других противотуберкулезных учреждений, где производится ввод информации в регистры. Также в городе ежегодно выпускается и широко распространяется аналитический обзор по туберкулезу, в котором на основе данных регистров мониторинга и отчетных форм дается подробная информация о различных аспектах распространения туберкулеза в городе, эффективности противотуберкулезных мероприятий и используемых ресурсах [13].

11. Важнейшим направлением развития мониторинга является совершенствование **учетных и отчетных форм и инструкций** к ним. Это связано с тем, что существующие учетные и отчетные формы не дают необходимого объема информации для решения ряда новых задач.

Разработка и внедрение дополнений к утвержденным Минздравом учетным формам проводятся в г. Москве совместно с Федеральным центром мониторинга противодействия распространению туберкулеза (ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России) с учетом опыта, накопленного как в столице, так и в других субъектах Российской Федерации, а также с учетом рекомендаций ВОЗ.

Для организации эффективного мониторинга очагов туберкулезной инфекции, особенно создаваемых больными из непостоянного населения города, были разработаны:

– дополнение к извещению № 089/у-туб, включающее, в частности, информацию об адресах постоянной и временной регистрации, фактического проживания и места работы, о документе – источнике этих данных, дату госпитализации и т.п.;

– извещение о больном туберкулезом, прибывшем на территорию субъекта Российской Федерации, включающее информацию о новом больном туберкулезом, появившемся на территории города, который был выявлен ранее в другой территории или стране и на которого в связи с этим не оформляется извещение № 089/у-туб.

Разработан также комплект временных учетных и отчетных форм для мониторинга больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

12. Помимо совершенствования учетных и отчетных форм, необходим контроль качества заполнения этих форм на городском, окружном и учрежденческом уровнях, а именно – контроль **достоверности, полноты и своевременности информации**, содержащейся в них. Это требует организации системы постоянного **обучения** персонала вопросам использования учетных и отчетных форм, а также вопросам обработки и анализа данных, использования программного обеспечения и организации прикладных научных исследований на основе данных регистров.

13. Технологической основой любой системы мониторинга является программное обеспечение, используемое для формирования регистров, обработки и первичного анализа содержащейся в них информации. Для долговременной и эффективной работы системы мониторинга в условиях изменений ситуации по туберкулезу и необходимости реагирования на возникновения новых проблем («вызовов») необходимо наличие **гибкого многозадачного иерархического программно-информационного обеспечения**.

При создании и развитии программного обеспечения (ПО) мониторинга туберкулеза целесообразно придерживаться следующих требований [1]:

• Программное обеспечение должно разрабатываться и развиваться в виде гибкой программной оболочки или системы управления базами медицинских данных (СУБМД), которая позволяет формировать новые программные продукты без привлечения программистов – только через разработку собственно информационной структуры, не касаясь программной части; т.е. развитие информационной структуры должно происходить максимально независимо от программистов-разработчиков. ПО должно иметь встроенный редактор конфигурации задач, генератор запросов, таблиц и отчетов, что определяет возможность формирования и модификации информационной структуры систем мониторинга специалистами-аналитиками без участия программиста.

• ПО должно позволять строить сложные иерархические системы, например, структуру, включающую регистрацию больных, их лечение, работу в созданных ими очагах, с их контактами и т.п.

• ПО должно обеспечивать сохранение «слепка» полицевой базы по состоянию на момент формирования отчета.

• ПО должно иметь как возможность построения систем типа клиент-сервер, так и использования локальных версий регистров в условиях курационных визитов или наличия временных проблем при организации связи между регистрами через интернет или выделенные линии.

• Важно обеспечить преемственность создаваемых систем по отношению к действующим регистрам, иметь функцию экспорта сведений из ранее используемых регистров в новые БД с минимальным участием разработчиков-программистов.

• И наконец, при создании ПО желательно использовать бесплатное программное обеспечение.

Последние 10–15 лет в г. Москве действуют регистры, построенные преимущественно на основе СУБМД «Барклай», разработанной в конце 90-х годов прошлого века [1]. В настоящее время в рамках научной тематики Центра ведется работа по созданию новой современной версии гибкой программной оболочки СУБМД «Barclay SW», отвечающей указанным выше требованиям, с широкими возможностями адаптации без участия программистов-разработчиков к изменениям

требований по структуре информации, системе учета и отчетности. Работа ведется совместно с ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, компанией «Элекард-Мед» (г. Томск), а также со специалистами организации «Партнеры во имя здоровья» (Гарвардская школа общественного здравоохранения) и ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России. Планируется, что разрабатываемая оболочка будет использована в г. Москве для организации мониторинга туберкулеза по всем основным направлениям противотуберкулезной работы в городе и заменит существующее программное обеспечение.

Широкие встроенные аналитические возможности новой системы в сочетании с планируемой функцией интеграции с реализуемым в стране Федеральным регистром больных туберкулезом, который начинает функционировать в Российской Федерации с 2017 г. согласно принятым изменениям в статью 43 Федерального закона № 323-ФЗ [12], позволяет видеть СУБМД «Barclay SW» необходимым связующим звеном между этим регистром и действующими в городе многолетними базами данных.

Целью Федерального регистра является реализация эффективной системы контроля отчетности и действенности противотуберкулезных мероприятий на федеральном уровне, включая контроль использования противотуберкулезных препаратов [12]. Функции, позволяющие проводить текущий анализ и оценку ситуации по туберкулезу на уровне субъекта и составляющих его территорий (в г. Москве – округов) на уровне Федерального регистра, не предусмотрены. Поэтому реализация в субъекте интегрированной в данный регистр СУБМД «Barclay SW» позволит обеспечить полноценный мониторинг туберкулеза на всех уровнях реализации противотуберкулезных мероприятий.

Заключение

Одним из основных препятствий для успешного функционирования систем мониторинга, обеспечения достоверной и полной информацией является стремление использовать данные регистров и рассчитываемые с их помощью показатели для выявления «хорошо» и «плохо» работающих учреждений, врачей и т.п. Это приводит к тому, что получаемые показатели перестают отражать истинную ситуацию. Боязнь соответствующих оргвыводов при получении «плохих» результатов может оказывать явное или неявное влияние на заносимые в регистры данные, на формирование отчетов и расчет контрольных индикаторов.

Для того чтобы быть уверенным в качестве данных, следует постоянно говорить о том, что мониторинг – не средство контроля и проверок «сверху», а инструмент для эффективного выполнения противотуберкулезных мероприятий. В качестве положительных примеров должны рассматриваться не только те учреждения, которые дают «хорошие» показатели, но и прежде всего те, которые контролируют ситуацию через своевременное выявление проблем и определение путей их решения и проводят эту работу с использованием данных регистров системы мониторинга.

Такая методика, например, существует в системе GMP (*Good Manufacturing Practice* – надлежащая производственная практика), согласно которой недостаточно, чтобы проверяемое учреждение демонстрировало высокие производственные показатели. Обязательным условием соответствия предприятия критериям GMP является то, что сотрудники должны уметь осуществлять эффективное и своевременное выявление *проблем*, проводить расследование *причин* и определение *путей решения* этих проблем (методика «Out-of-Specification investigation», или OOS) [16].

Таким образом, эффективная система мониторинга и оценки должна быть направлена прежде всего не на демонстрацию успешных показателей, а на вскрытие существующих проблем, описание предпринятых мероприятий для их решения и оценку их эффективности.

Литература

1. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Гордина А.В. и др. Государственная система мониторинга туберкулеза в России // Новые информационные технологии и мониторинг туберкулеза: сб. трудов научно-практич. конф. – М., 2000. – С. 10-30.

2. Белиловский Е.М., Малахов В.Н., Панова А.Е., Шульгина М.В. Роль внешнего контроля качества лабораторных исследований в организации эпидемиологического надзора над туберкулезом и его результаты, полученные в ФСВОК в 2010–2012 годах // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2013. – № 4. – С. 45-54.

3. Богородская Е.М. Противотуберкулезная работа в г. Москве. Особенности мегаполиса // Туберкулез и социально значимые заболевания.– 2013. – № 1. – С. 6-13.

4. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Заболеваемость туберкулезом мигрирующего населения и лиц БОМЖ в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 4. – С. 3-17.

5. Богородская Е.М., Белиловский Е.М., Борисов С.Е. и др. Мониторинг смертности больных от туберкулеза в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 3-19.

6. Богородская Е.М., Пучков К.Г., Борисов С.Е., Перельман М.И. Первые результаты внедрения приказа Минздрава Российской Федерации № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 5. – С. 3–7.

7. Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 3. – С. 3-18.

8. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Авдентова В.Б. Когортный анализ как метод оценки эффективности помощи больным туберкулезом / Туберкулез в России. Год 2007: материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М.: ООО «Идея», 2007. – С. 47-48.

9. О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза: приказ Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50. [Электронный ресурс ГАРАНТ.РУ] URL: http://base.garant.ru/12123352. (Дата обращения 20.08.2016).

10. О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации: Федеральный закон от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ. [Электронный ресурс ГАРАНТ.РУ] URL: http://base.garant.ru/12123352. (Дата обращения 20.08.2016).

11. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. (ред. от 29.10.2009) [Электронный ресурс Консультант Плюс]
URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (Дата обращения 20.08.2016).

12. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. Статья 43: актуальная редакция от 03.07.2016 с изменениями, вступившими в силу с 01.01.2017. [ГАРАНТ.РУ. Электронный ресурс] URL: http://ivo.garant.ru/#/document/12191967/paragraph/1073743029:0 (Дата обращения 10.01.2017).

13. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 261 с.

14. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и мире. – М., 2015. – 312 с.

15. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 512 с.

16. Manual 058. Out of Specification Results Investigation. [GMSOP. Электронный ресурс] URL: http://www.gmpsop.com/pdfmanualsamples/Manual 058 Out of Specification Results Investigation.pdf. (Дата обращения 14.10.2016 г.)

Сведения об авторах

Белиловский Евгений Михайлович *– заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3
Тел. + 7 (915) 190-90-10
e-mail: belilo5@mail.ru

Борисов Сергей Евгеньевич *– заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (499) 785-20-82
e-mail: sebarsik@gmail.com

Рыбка Людмила Николаевна *– врач-методист отделения организации противотуберкулезной помощи в ЛПУ организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий, ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-10, + 7 (499) 268-19-70
e-mail: mnpc_bt@yandex.ru

УДК 616.24-002.5:616-03.-08-06

ВИТАМИН B_6 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ВО ФТИЗИАТРИИ

Л.В. Мохирева[1, 2], Н.А. Каторгин[1], Т.И. Шаркова[1]

Согласно данным Института питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным группам витаминов (А, группы В, С, Е) на 20–30%, недостаток витаминов группы В выявляется у 30–40% обследуемых. Недостаток витамина B_6 развивается также на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, при гипертиреозе, алкоголизме, инфекционных и вирусных заболеваниях, стрессе, при применении лекарственных препаратов, в том числе при использовании изониазида. По данным ряда авторов, частота нейротоксических реакций наблюдается при монотерапии изониазидом в 14,9–19,6% случаев, при комбинированной терапии в сочетании с другими ПТП первого ряда – в 29,3% случаев. В эксперименте на животных показано, что длительное (6 месяцев) применение гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида в дозах 50, 100, 200 мг/кг (в перерасчете на изониазид) достоверно снижает нейротоксическое действие в сравнении с введением изониазида в виде таблеток в тех же дозах. Сравнительный анализ абсолютных величин фармакокинетических параметров кривых показал, что исследуемые лекарственные формы (изониазид и изониазид с пиридоксина гидрохлоридом) биоэквивалентны. По данным ряда авторов, с целью профилактики развития нейротоксических реакций рекомендуется пиридоксина гидрохлорид назначать в суточной дозе 25–50, 50–75, 60–100 мг на весь период приема изониазида, при развитии нейротоксических реакций – до 100–200 мг в сутки. Современные комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами, в том числе имеющие в состав изониазид и пиридоксина гидрохлорид, эффективны, безопасны и широко применяются в клинической практике во фтизиатрии. С учетом количественного содержания пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке в КПФД и при приеме внутрь, в зависимости от массы больного, 3–5 таблеток в день, суточная доза пиридоксина гидрохлорида составит от 45 мг до 100 мг, что соответствует российским и международным рекомендациям.

Ключевые слова: *изониазид, нейротоксические реакции, пиридоксина гидрохлорид, биоэквивалентность, комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами*

Интерес к влиянию витаминов на состояние и функционирование органов и систем человеческого организма существует постоянно, так как, согласно данным Института питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным группам витаминов (А, группы В, С, Е) на 20–30%. Недостаток витаминов группы В выявляют у 30–40%, бета-каротина – более чем у 40%, а витамина С – у 70–90% обследуемых [20].

Витамины – незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биологической активностью и регулирующие биохимические процессы в организме, известны давно, и изучение их роли в функционировании различных систем и органов постоянно расширяется. К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ. Собственно незаменимых витаминов всего 13, остальные являются витаминоподобными соединениями. К незаменимым витаминам относится и витамин B_6 [14].

Витамин B_6 как самостоятельный, незаменимый пищевой фактор впервые был обнаружен А. Дьердьи в 1934 году (Albert Szent-Györgyi), в 1939 году была установлена и подтверждена синтезом его химическая структура – 2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридин. Витамин B_6 представляет собой вещество, имеющее три различные пространственные формы организации молекулы, получившие название витамеры витамина B_6 – пиридоксол (пиридоксин), пиридоксаль, пиридоксамин. Термином «витамин B_6», по рекомендациям Международной комиссии по номенклатуре биологической химии, обозначают все три витамера, обладающие одинаковой витаминной активностью. В организме человека витамеры витамина B_6 трансформируются в печени в две активные формы (коферменты): пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат, которые оказывают физиологические и биологические эффекты в организме человека – регуляцию белкового обмена, регуляцию возбудимости нервной системы, обмена железа и его доставку в костный мозг и другие органы и ткани. На уровне белкового обмена пиридоксин необходим для взаимного превращения и метаболизма аминокислот путем участия его в реакциях трансаминирования, переаминирования, дезаминирования

[1] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.
[2] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

и декарбоксилирования. Кроме того, витамин B_6 улучшает всасывание аминокислот из кишечника в кровоток и их последующую транспортировку в другие органы и ткани. Пиридоксин поддерживает, активизирует и ускоряет превращения дофамина в норадреналин, глютаминовой и аспарагиновой кислоты – в янтарную кислоту, которая существенно повышает энергетические обменные процессы в клетках. В ходе реакции дезаминирования происходит образование ацетилкоэнзима А, который является ключевым веществом цикла Кребса. Пиридоксальфосфат обеспечивает протекание реакций цикла Кребса и синтеза универсальной энергетической молекулы АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). В ходе реакций декарбоксилирования происходит образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глютаминовой кислоты и серотонина – из триптофана, которые являются основными тормозными медиаторами в центральной нервной системе, под действием которых происходит процесс торможения и подавления возбуждения. Реакция декарбоксилирования, в ходе которой образуются ГАМК и серотонин, регулируется и запускается витамином B_6. Поэтому при дефиците пиридоксина появляются признаки чрезмерного возбуждения центральной нервной системы. Витамин B_6 участвует также в синтезе иммуноглобулинов, инсулина. Кроме того, коферменты витамина B_6 принимают участие в синтезе белка сидерофилина, который осуществляет перенос железа из кишечника в ткани, в том числе в костный мозг. Поэтому при дефиците витамина B_6 развивается анемия [4, 14, 15].

Чаще всего недостаток витамина B_6 развивается на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых нарушается его всасывание в кровь, заболеваний печени (нарушение трансформации витамина B_6 в активные формы (коферменты) – пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат), а также при патологиях, сопряженных с ускоренным распадом белка, таких как гипертиреоз, алкоголизм, лихорадка любого генеза, инфекционные и вирусные заболевания, стресс. В качестве причины развития дефицита витамина B_6 может выступать применение лекарственных препаратов, препятствующих всасыванию пиридоксина из кишечника. К данным препаратам относят эстрогены, иммуносупрессоры, леводопа, антибиотики (пеницилламин, хлорамфеникол), противотуберкулезные препараты – изониазид и его производные, циклосерин, этионамид [19].

Изониазид – гидразид изоникотиновой кислоты или гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты – до сих пор остается одним из наиболее активных противотуберкулезных препаратов первого ряда в отношении микобактерий туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью и входит в современные режимы химиотерапии [23]. Бактерицидное действие изониазида связано с подавлением синтеза миколовых кислот и фосфолипидов в клеточной стенке микобактерий туберкулеза, а также с образованием соединения с вне- и внутриклеточными двухвалентными катионами железа (которые являются жизненно важными для микобактерий туберкулеза), что блокирует окислительные процессы микроорганизма. Препарат действует на медленно и особенно активно – на быстро размножающиеся микобактерии туберкулеза, в том числе расположенные внутриклеточно. Внутриклеточная концентрация изониазида в 40–50 раз превышает внеклеточную [25]. Изониазид способен взаимодействовать с пиридоксальфосфатом, в результате чего образуется соединение, неактивное в качестве кофермента [13]. Изониазид также подавляет активность трансфераз, декарбоксилазы, пираминоксидазы и гистаминазы, не исключается и прямое действие на ДНК [8]. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Принятый *per os* изониазид быстро проникает в кровь и через 30 минут достигает бактериостатической концентрации, через 1,5 часа наблюдается его максимальная концентрация в крови [2].

В исследованиях было показано, что концентрация изониазида в крови и тканях зависит от характера метаболизма, который определяется главным образом индивидуальными свойствами организма, связанными с особенностями процесса ацетилирования. Всех больных различают по степени ацетилирования, в зависимости от генетически кодируемого признака активности фермента N-ацетилтрансферазы, и делят на три группы – сильные, средние и слабые ацетиляторы. Сильными инактиваторами следует считать тех, у кого через три часа после приема 0,25 г изониазида его концентрация в крови составляет 0,05–0,2 мкг/мл, средними – 0,4 мкг/мл и слабыми – 0,8 мкг/мл. При этом установлено, что при расщеплении других одновременно принимаемых медикаментов, подвергающихся ацетилированию, инактивация изониазида замедляется [2].

В литературе имеется достаточное количество публикаций по токсическому действию изониазида и других препаратов ГИНК на организм человека при монотерапии. Наиболее изучен нейротоксический эффект изониазида. По данным ряда авторов, нейротоксические реакции наблюдают при монотерапии изониазидом в 14,9–19,6% случаев, при комбинированной терапии в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами первого ряда – в 29,3% случаев [1, 3, 6, 26]. Проявления нейротоксических эффектов изониазида являются дозозависимыми и реализуются при развитии дефицита пиридоксина (витамин B_6) и гамма-аминомасляной кислоты в нервной ткани [34]. Установлено, что при лечении изониазидом наиболее существенные сдвиги наступают в балансе витамина B_6, который содержится в организме в виде пиридоксола, пиридоксаля и пиридоксамина, с которыми у изониазида образуются отчетливые антагонистические отношения, в результате чего наблюдается прямая инактивация производных

пиридоксина метаболитами изониазида с образованием пиридоксальизоникотинилгидразона, а также ингибирование пиридоксинфосфокиназы, фермента, ответственного за превращение пиридоксина в пиридоксаль-5-фосфат. Последний является кофактором множества биохимических реакций, в том числе и обеспечивающих процессы передачи нервного импульса и жизнедеятельности нервных клеток [14, 15, 30]. Именно поэтому у больных при терапии изониазидом в течение первых 2–4 недель отмечаются признаки дефицита витамина B_6 в виде экскреции ксантуреновой кислоты. Описаны также случаи токсического действия изониазида на эндокринную систему с развитием «кушингоида», гипергликемии, на печень (вплоть до развития изониазид-ассоциированного гепатита), замедления ритма сердечных сокращений, уменьшения количества тромбоцитов в периферической крови, но при этом не происходит существенного влияния на уровень протромбина в крови и на скорость свертывания крови [12, 16, 27, 28, 29, 31].

Для коррекции нейротоксических реакций в период лечения изониазидом назначают пиридоксина гидрохлорид [3, 9, 10, 17, 12, 32].

В литературе представлены данные по сравнительной фармакокинетической и общетоксической, токсикологической оценке применения изониазида и изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом, а также данные по исследованию биохимических процессов нарушения метаболизма триптофана при воздействии изониазидом и изониазидом в комбинации с витамином B_6 в условиях эксперимента [7, 21, 22].

В исследовании, целью которого явилось изучение общетоксического действия и некоторых фармакокинетических показателей нового лекарственного препарата – гранулы изониазида с пиридоксина гидрохлоридом – в сравнении с таблетками изониазида, выпускаемыми отечественной фармацевтической промышленностью [7], в эксперименте определяли острую токсичность лекарственных средств на беспородных белых мышах с массой тела 19–20 г, хроническую токсичность – на беспородных белых крысах с массой тела 250–300 г. Препараты вводили в течение 6 месяцев. Фармакокинетику изониазида и препарата, в состав которого входит изониазид и пиридоксина гидрохлорид, после перорального введения препаратов изучали на беспородных крысах с массой тела 250–300 г. В данном исследовании основные фармакокинетические параметры лекарственного вещества (ЛВ) рассчитывали модельно-независимым методом: AUC ∞ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация ЛВ – время»; Cmax – максимальная концентрация ЛВ в сыворотке крови; MRT – среднее время пребывания ЛВ в организме; $T_{1/2}$ – период, за который выводится половина введенной дозы ЛВ; Kel – константа скорости элиминации, характеризует скорость выведения препарата; Cl – общий клиренс, определяет объем тест-ткани, освободившейся от ЛВ в единицу времени; F – относительная биодоступность [24].

Для определения острой токсичности изониазида и гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида формировали шесть групп животных по 10 мышей в каждой. Препарат вводили однократно с помощью зонда в желудок в дозах 200, 225, 250, 275, 300 мг/кг в 0,5 мл воды. Шестая группа была контрольной. Наблюдение за состоянием, поведением, выживаемостью животных осуществляли в течение 14 дней. По полученным данным рассчитывали LD50. Данные, полученные в эксперименте, свидетельствовали о более низкой токсичности изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом (значение дозы 250 мг/кг было ниже LD50 изониазида – 270 мг/кг).

Хроническую токсичность препарата определяли на восьми группах животных, по 10 в каждой. В процессе эксперимента наблюдали за поведением животных, определяли некоторые биохимические и клинические показатели крови, проводили также гистологические исследования внутренних органов. Полученные данные свидетельствовали о том, что при введении животным гранул изониазида с пиридоксина гидрохлоридом в трех дозах наблюдалось понижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамитрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в сравнении с аналогичными показателями крови животных, получавших только изониазид. Гематологические исследования свидетельствовали об отсутствии грубых отклонений данных показателей при применении токсических доз изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом. При макро- и микроскопическом исследовании внутренних органов животных, получавших изониазид, отмечены грубые деструктивные изменения печени. Во внутренних органах животных, получавших гранулы изониазида с пиридоксина гидрохлоридом, деструктивные изменения в печени отсутствовали. Сравнительное изучение влияния исследуемого препарата и таблеток изониазида на центральную нервную систему крыс методом «открытого поля» свидетельствовало о снижении нейротоксичности изониазида в присутствии пиридоксина гидрохлорида. Таким образом, длительное (6 месяцев) применение гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида в дозах 50, 100, 200 мг/кг (в перерасчете на изониазид) снижает нейротоксическое, гепатотоксическое и холестатическое действие в сравнении с введением изониазида в виде таблеток в тех же дозах.

Для определения фармакокинетических показателей животным перорально вводили изучаемый препарат и таблетки изониазида в дозе 100 мг/кг в перерасчете на изониазид. В пробах сыворотки крови, отобранных через 15, 30, 60 мин и 2, 4, 6, 12 ч после введения препаратов, определяли содержание изониазида и по полученным данным строили концентрационные кривые, рассчитывали фармакокинетические параметры. Сравнительный анализ абсолютных величин

фармакокинетических параметров кривых показал, что они достоверно не отличаются. Авторами были сделаны выводы, что исследуемые лекарственные формы биоэквивалентны.

В эксперименте на линейных белых крысах, в условиях субхронического исследования [22] проведена оценка изменения некоторых биохимических показателей в сыворотке крови при введении препаратов изониазида и изониазида с витамином B_6 (комбинированный препарат Изовит) в дозе 100 мг/кг в расчете на содержание основных компонентов. При введении изониазида в данной дозировке со второго месяца отмечалось повышение уровня общего белка в сыворотке крови, АЛТ. Пиковые изменения были отмечены через три месяца в виде еще большего повышения общего белка, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины. При введении изониазида с витамином B_6 большинство биохимических показателей имело ту же направленность изменений, однако степень их количественных проявлений была несколько ниже. К третьему месяцу введения изовита показатель АЛТ понизился на 12% по сравнению с изониазидом, а активность АСТ, содержание общего белка, билирубина, мочевины практически не изменилось. В данном эксперименте авторами также установлено менее выраженное влияние комбинированного препарата, содержащего изониазид и витамин B_6, на метаболизм триптофана.

Таким образом, учитывая ведущую роль дефицита витамина B_6 в развитии нейротоксических реакций на фоне противотуберкулезной терапии, включающей изониазид, в первую очередь целесообразно его восполнение [6]. Назначение пиридоксина гидрохлорида с целью профилактики и лечения нейротоксических нежелательных реакций является первым в списке лечебных мероприятий. С целью профилактики ряд авторов и руководств рекомендуют пиридоксина гидрохлорид назначать в суточной дозе 60–100 мг на весь период приема противотуберкулезного препарата, при развитии нейротоксических реакций – 100–200 мг в сутки [6, 12]. По данным американских авторов и по рекомендациям Американского торакального общества [32, 33, 35], всем пациентам, получающим изониазид и имеющим риск развития нейротоксических нежелательных реакций, с профилактической целью рекомендовано назначение пиридоксина гидрохлорида в суточной дозе 25–50 мг, при развитии нейротоксических реакций – до 100 мг в день. По рекомендациям ВОЗ [9], больные туберкулезом должны наряду с противотуберкулезными препаратами получать с профилактической целью пиридоксин в суточной дозе 10–25 мг, с лечебной целью при развитии симптомов нейротоксического действия изониазида – 50–75 мг ежедневно.

Российское общество фтизиатров и ВОЗ по-прежнему рекомендуют применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами в профилактике и лечении туберкулеза [9, 23]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 20 комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД), в том числе и с включением пиридоксина гидрохлорида (витамин B_6). Проведенные клинические и фармакоэпидемиологические исследования КПФД, имеющих в своем составе пиридоксина гидрохлорид – Изокомб (рифампицин – 120 мг, изониазид – 60 мг, пиразинамид – 300 мг, этамбутол – 225 мг, пиридоксина гидрохлорид – 20 мг), Фтизопирам B_6 (изониазид – 150 мг, пиразинамид – 500 мг, пиридоксина гидрохлорид – 15 мг), Фтизоэтам B_6 (изониазид – 150 мг, этамбутол – 400 мг, пиридоксина гидрохлорид – 15 мг) подтвердили их эффективность, безопасность в лечении больных туберкулезом, широкое их применение в клинической практике врача-фтизиатра [5, 11, 18]. С учетом количественного содержания пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке в данных КПФД и при приеме внутрь в зависимости от массы больного 3–5 таблеток в день, суточная доза пиридоксина гидрохлорида составит от 45 мг до 100 мг, что соответствует российским и международным рекомендациям.

Литература

1. Бальцева Л.Б. Частота нейротоксических реакций при комплексной химиотерапии больных туберкулезом легких и способ их устранения // Материалы 11-го съезда фтизиатров. – СПб, 1992. – С. 26.

2. Биохимия гидразинов: монография / под ред. Н.И. Портяной, Г.Г. Юшкова. – Ангарск, Ангарская государственная техническая академия, 2005. – С. 73-81.

3. Визель А.А., Гурылева М.Э. Туберкулез. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 208 с.

4. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам // Практика педиатра. – М. – 2004. – С. 3-54.

5. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И. и др. Фтизоэтам B_6 и Фтизопирам B_6 при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 5. – С. 44-52.

6. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х. Иванова Т.И. Периферическая полиневропатия на фоне противотуберкулезной химиотерапии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 3. – С. 58-64.

7. Компанцева Е.В., Овчаренко Л.П., Халата А.В. и др. Фармакинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // Экология человека. – 2007. – № 2. – С.7-10.

8. Коферменты / под ред. В.А. Яковлева. – М.: Медицина, 1979. – С. 219-223.

9. Лечение туберкулеза: рекомендации, четвертое издание, ВОЗ. – М., 2010. – 183 с.

10. Машковский М.Д. Лекарственные средства / 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – С. 423.

11. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Каркач О.О. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизводимых комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 141-148.

12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
13. Ремберг Л.А., Элерте // Серия: экспериментальная медицина. – 1983. – № 15. – С.79-83.
14. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 364 с.
15. Строев Е.А. Биологическая химия. – М.: Высшая школа, 2008. – 265 с.
16. Сергеев И.С., Игнатова А.В. Клиника, диагностика и классификация побочных явлений при антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких / Побочные реакции от антибактериальных препаратов в клинике легочного туберкулеза. – М., 1970. – С. 61-70.
17. Соколова Г.Б. Эффективные и щадящие режимы химиотерапии больных туберкулезом. – М.: Медицина, 1998. – 315 с.
18. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов // Главврач. – 2005. – № 9. – С. 26-33.
19. Тутельян В.А., Кукес В.К. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. – М.: Палея, 2001. – 465 с.
20. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. – 423 с.
21. Усов К.И., Юшков Г.Г., Гущина А.А., Гущин А.С. Токсикологическая оценка изониазида и изовита в условиях эксперимента // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 205-208.
22. Усов К.И., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А., Седых Е.О. Сравнительное исследование биохимических процессов нарушения метаболизма триптофана при воздействии изониазидом и изониазидом в комбинации с витамином B_6 в условиях эксперимента // Вестник АГТА. – 2009. –Т. 3. – № 1. – С. 140-143.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – ООО НЬЮ ТЕРРА, 2016. – 52 с.
24. Фирсов А.А., Жердев Е.Ю., Гхарманова Е.Ю. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.,2000. – С.106-112.
25. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
26. Alao Adecola O., Yolles J.C. Isoniazid–induced psychosis // Ann. Phasmacother. –1998. – Vol. 32. – N. 9. – P. 889-891.
27. Brande P. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995.– Vol. 152. – N. 5. – P. 1705-1708.
28. Dutt A.K., Moers D., Stead W.W. Undesirable side effects of isoniazid and rifampicin in largely twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 128. – N. 3. – P. 419-424.
29. Gottieb J.E. Perspective: preventive isoniazid therapy and the liver // Chest. – 1992. – Vol. 101. – N. 3. – P. 1298-1301.
30. Grant A.D., Mngodi K.T., Van Halsema C.L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy from a large trial // ADS. – 2010. – Vol. 24. – Supl. S. – P. 29-36.
31. Madan A. Attempted suicide following treatment with isoniazid // Tubercle. – 1989. – Vol. 70. – N. 2. – P.147-149.
32. Official American Thoracic / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis / Clinical Infectious Diseases. Advance Access published August 10, 2016, http://cid.oxfordyournais.org/by Paul Edelstein on August 11, 2016.
33. Snider D.E. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy // Tubercule. – 1980. – Vol. 61. – P. 191-196.
34. The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis assessment of two vitamin B preparations and glutamic acid // Bull. World Health Organ. – 1963. – Vol. 28. – N. 4. – P. 455-475.
35. Visser M.E., Texeira-Swiegelaar C., Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tubec. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 260-262.

Сведения об авторах

Мохирева Людмила Викентьевна *– заведующая филиалом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по ЮЗАО, доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук*

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. +7 (499) 120-41-09, факс +7 (499) 128-33-45
e-mail: uzao1@mnpcbt.ru

Каторгин Николай Арсеньевич *– доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. + 7 (926) 821-81-05, факс + 7 (499) 128-33-45
e-mail: Katorgin4419@mail.ru

Шаркова Татьяна Ивановна *– доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. + 7 (903) 765-45-13, факс + 7 (499) 128-33-45
e-mail: tisharkova@mail.ru

УДК 615.015.8:579.873.21

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *M. AVIUM COMPLEX*

В.И. Литвинов, М.В. Макарова, Е.Н. Хачатурьянц, М.А. Краснова, Л.Д. Гунтупова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

DRUG SUSCEPTIBITITY OF *M. AVIUM COMPLEX* CLINICAL STRAINS

V.I. Litvinov, M.V. Makarova, E.N. Khachaturiants, M.A. Krasnova, L.D. Guntupova

В обзоре литературы охарактеризованы результаты применения основных методов, применяемых для изучения лекарственной чувствительности микобактерий комплекса M. avium-intracellulare (MAC). При этом основное внимание обращено на препараты, используемые при исследованиях с помощью количественного микрометода серийных разведений (Sensititre SLOMYCO).

***Ключевые слова**: лекарственная чувствительность, MAC, Sensititre*

In this review characterized the results of using of the main DST methods designed for investigation of drug susceptibility of mycobacteria of M. avium-intracellulare complex (MAC). The focus was on the drugs used in studies by serial microdilution method (Sensititre SLOMYCO).

***Keywords**: drug susceptibility, MAC, Sensititre*

В настоящее время известно более 150 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), из которых около 50 вызывают патологию у человека, – микобактериозы. Химиотерапия микобактериозов отличается от таковой при туберкулезе, в первую очередь из-за естественной устойчивости НТМБ к противотуберкулезным препаратам [3, 4, 5, 12, 13, 25, 27, 35, 43, 54, 65, 68, 73].

Поэтому вполне понятно, что раннее обнаружение, идентификация и изучение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителей микобактериозов является важнейшей задачей.

Среди заболеваний, вызванных НТМБ, превалируют те, этиологическим агентом которых являются *M. avium complex* (*MAC*). При этом важно отметить, что *MAC* – главные оппортунистические патогены генерализованных и легочных заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов. Поражения легких у человека, вызванные *MAC*, часто не отличаются от туберкулезных [3, 4, 5, 20, 26, 35, 43, 45, 54, 57, 65, 79].

По обобщенным данным, которые, в частности, приводят B. Brown-Elliott и соавт. [14], для лечения вызываемой *MAC* патологии применяют главным образом кларитромицин (азитромицин), рифампицин/рифабутин, этамбутол, моксифлоксацин (< 50%), ципрофлоксацин (< 25%), а парентерально – амикацин, стрептомицин, линезолид (< 50%) (в скобках – процент чувствительных культур *MAC* к данному препарату, к остальным – 100%).

Методологические основы определения лекарственной чувствительности микобактерий изменялись на протяжении многих лет. Ранее для этих целей использовали плотные питательные среды – яичные и агаровые. Затем широкое применение нашли жидкие среды (главным образом *Middlbrook*) и методы с использованием радиоактивного (BACTEC 460) или флуоресцентного (BACTEC 960) учета результатов [1, 2, 3, 4, 14, 29, 30, 31, 33, 34, 39, 58, 77, 78].

Имеется значительное количество исследований, свидетельствующих о большей информативности (воспроизводимости, корреляции с данными *in vivo* и др.) методов определения ЛЧ, в которых использовали жидкие питательные среды. По крайней мере, в жидкой среде лекарства подвергаются меньшей инактивации, деградации и адсорбции. Длительность инкубации в жидких средах меньше, чем при использовании плотных питательных сред [14, 29, 30, 34, 39].

Следует особо подчеркнуть, что все эти методы качественные – основаны на использовании для характеристики ЛЧ критической концентрации (КК), которую определяют как минимальную, подавляющую рост 95% «диких» штаммов *M. tuberculosis* (предположительно не имевших контакта с данным химиопрепаратом). В этой ситуации оценка чувствительности/устойчивости осуществляется по принципу да/нет. Эти данные экстраполированы и на методы определения ЛЧ НТМБ (в частности, *MAC*) с использованием КК, разработанных для

M. tuberculosis. Однако при применении таких критериев большинство штаммов оказываются устойчивыми, что часто вводит в заблуждение клиницистов.

В этой ситуации лучшим решением при оценке степени ЛЧ штаммов НТМБ является использование количественного метода серийных разведений в жидкой питательной среде для определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) химиопрепаратов. В частности, для медленнорастущих НТМБ используют тест-систему *Sensititre SLOMYCO* (TREK DIAGNOSTIC Systems Ltd., Великобритания). Тестирование ЛЧ изолятов НТМБ осуществляется одновременно к нескольким концентрациям (5–11) 13 антибактериальных препаратов.

Этот метод и ранее широко использовали для определения ЛЧ микобактерий (некоммерческие варианты, отдельные препараты) [8, 9, 14, 15, 16, 46, 56, 75], а систему *Sensititre* главным образом для исследования ЛЧ *M. tuberculosis* [6, 28, 51].

В принципе, данные о ЛЧ, полученные *in vitro* в отношении НТМБ, в частности *MAC*, чаще всего (но не всегда) коррелируют с результатами лечения [20, 21, 22, 29, 30, 34, 39, 44, 56, 69, 70, 71].

Количественный метод определения ЛЧ (в сравнении с качественным) позволяет сопоставить полученные значения МИК с данными фармакокинетики, что особенно важно при выборе схем терапии [21, 22, 27, 33, 34, 71].

При этом следует иметь в виду, что даже если *in vitro* бактерицидная доза выше той, которую удается достигнуть *in vivo*, некоторые препараты, например, рифампицин и этамбутол, клофазимин и амикацин, кларитромицин и рифабутин, могут быть эффективными из-за синергического действия [14, 29, 30, 31, 34, 37, 38, 42, 43, 72].

При оценке степени чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам изолятов *MAC* в большинстве работ последних лет использовали критерии, предложенные CLSI [1] [17], а если они отсутствовали – L. Heifets [29, 30, 33, 34, 35]. Чаще всего проводили анализ, основанный на двух подходах: 1) фармакодинамика/фармакокинетика (сравнение величины МИК препарата с его максимальной концентрацией, достигаемой в сыворотке крови)

2) определение $МИК_{50\%}$ и $МИК_{90\%}$.

Далее в обзоре представлены данные о ЛЧ *MAC* к находящимся на панели *SLOMYCO* препаратам, полученные при использовании разных методов и критериев оценки.

Амикацин

По данным L. Heifets и соавт. [34, 38], 1/3 штаммов *MAC* были чувствительны к амикацину, 2/3 обладали промежуточной чувствительностью и лишь 3% были устойчивы.

D. Venugopal и соавт. [74] установили, что 46,9% штаммов *MAC* были чувствительными, 24,5% – умеренно чувствительными, 12,2% умеренно устойчивыми и 16,3% устойчивыми к амикацину (метод микроразведений в среде *Middlbrook 7H9*, но не *MycoTB*!).

По B. Brown-Elliott и соавт. [15], при использовании микроразведений в бульоне *Mueller-Hinton*, для 50% культур *MAC* МИК амикацина составила 8 мкг/мл и для 86% – 16 мкг/мл и более.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], рост большинства штаммов *MAC* (79,4%) ингибировали концентрации амикацина 8,0–32,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ для амикацина составила 16,0 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 32,0 мкг/мл.

Доксициклин

R. Wallace и соавт. [75] методом серийных микроразведений в жидкой питательной среде установили, что штаммы *MAC* обладали высокой степенью устойчивости к трем тетрациклинам (в т.ч. к доксициклину), лишь 9% штаммов были чувствительны к доксициклину ($МИК_{50}$ составила 32,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – более 128,0 мкг/мл).

По данным G. Li и соавторов [52], МИК доксициклина для *M. avium* – 32,0 мкг/мл; значительная часть штаммов данного вида НТМБ проявляла чувствительность или промежуточную чувствительность к этому препарату (микрометод Alamar-Blue).

Среди исследованных в МНПЦ борьбы с туберкулезом штаммов *MAC* рост 90,8% ингибировала концентрация доксициклина 16 мкг/мл. $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ доксициклина составили 16,0 мкг/мл [3, 4].

Изониазид

По данным L. Heifets и соавт. [35, 40], 2/3 штаммов *MAC* были устойчивыми к изониазиду (по-прежнему одному из основных противотуберкулезных препаратов), а 1/3 обладали промежуточной чувствительностью. При этом, чтобы получить сопоставимые с *M. tuberculosis* результаты, для оценки чувствительности/устойчивости клинических изолятов *MAC*, МИК должны быть существенно выше.

D. Venugopal и соавт. [74] констатировали, что по 22,8% штаммов *MAC* были чувствительными или умеренно чувствительными к изониазиду, 34,7% умеренно устойчивыми и 20,4% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], большинство штаммов *MAC* (77,5%) ингибировала концентрация изониазида 8,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ изониазида составили 8,0 мкг/мл.

Кларитромицин

Кларитромицин является наиболее широко и успешно применяемым препаратом для лечения инфекций, вызываемых *MAC*. Соответственно, и чувствительность к этому препарату изучена достаточно хорошо [18, 19, 32, 33, 35].

[1] CLSI (*англ. Clinical and Laboratory Standards Institute*) – Институт клинических и лабораторных стандартов, всемирная некоммерческая организация по разработке стандартов и рекомендаций в сфере медицины.

По суммированным L. Heifets и соавт. [29, 30, 33, 35], N. Mor и соавт. [55] результатам ряда работ, для 99% изолятов *MAC* МИК кларитромицина были низкими (0,06–8,0 мкг/мл).

По данным S. Shafran и соавт. [62], МИК кларитромицина в отношении клинических штаммов *MAC* равна 2,0 мкг/мл и менее.

G. Woods и соавт. [77, 79] установили, что при pH 6,8 в среде *Middlbrook 7H9* МИК кларитромицина обычно выше, чем при pH 7,3–7,4 (обогащенная катионами среда *Mueller-Hinton*). Как «устойчивые» к макролидам оценивают штаммы, имеющие МИК 64 мкг/мл и более при pH 6,8, и 32,0 мкг/мл и более при pH 7,3–7,4. Штаммы *MAC*, имеющие МИК 16,0–32,0 мкг/мл, в зависимости от pH оценивают как промежуточно-чувствительные. Возможно, это указывает на наличие смешанной популяции *MAC*. CLSI рекомендует в таких случаях проведение повторного исследования.

N. Babady и соавт. [10] показали, что МИК кларитромицина клинических изолятов *MAC* в системе *SLOMYCO* для чувствительных штаммов ≤ 4,0 мкг/мл, промежуточных – 8,0–16,0 мкг/мл, а резистентных – 32,0 мкг/мл. При этом получено практически полное совпадение результатов с таковыми в системе BACTEC 460. Следует подчеркнуть, что абсолютное большинство штаммов *MAC* были чувствительными.

H. Duan и соавт. [23] установили, что при $МИК_{90}$ = 2,0 мкг/мл 93,4% штаммов *M. intracellulare* были чувствительными к этому препарату.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства исследованных культур *MAC* (63,3%) МИК кларитромицина находятся в диапазоне 2,0–8,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ кларитромицина составила 4,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 16,0 мкг/мл.

В ряде исследований при использовании разных методов установлено, что даже у больных СПИДом с бактериемией большинство штаммов *MAC* проявляют чувствительность к кларитромицину [24, 32, 33, 34, 41, 62, 63, 76].

Линезолид

Линезолид для лечения микобактериозов, в том числе вызванных *MAC*, используют недавно и пока не очень широко. Следует отметить, что, по данным литературы, МИК линезолида для штаммов медленнорастущих НТМБ, как правило, ниже, чем для быстрорастущих [13, 14, 16, 53].

По данным B. Brown-Elliott и соавт. [13, 14], МИК линезолида для *MAC* находятся в диапазоне от ≤ 2,0 до > 32,0 мкг/мл, при этом $МИК_{50}$ составляет 32,0 мкг/мл и $МИК_{90}$ – 64,0 мкг/мл. Количество чувствительных и с промежуточной чувствительностью штаммов – 39% (исследование проводили методом серийных микроразведений в бульоне *Mueller-Hinton*).

H. Duan и соавт. [23] установили, что МИК линезолида для *M. intracellulare* равна 64,0 мкг/мл, доли чувствительных, промежуточно-чувствительных и резистентных штаммов составили 32,9%, 22,4% и 44,7%, соответственно (метод серийных микроразведений).

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства штаммов *MAC* (85,6%) МИК линезолида определены в диапазоне 16,0–64,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ линезолида составила 32,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 64,0 мкг/мл.

Моксифлоксацин

Моксифлоксацин – один из основных препаратов, который используют для лечения инфекций, вызванных *MAC*.

По данным D. Deshpande и соавт. [21, 22], КК моксифлоксацина при исследовании ЛЧ *MAC* на жидких питательных средах – 0,25 мкг/мл.

По I. Ahmed и соавт. [7], большинство штаммов *MAC* были устойчивы к моксифлоксацину.

H. Duan и соавт. [23] установили, что $МИК_{90}$ моксифлоксацина для изолятов *M. intracellulare* составила 8,0 мкг/мл.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства штаммов *MAC* (89,1%) МИК моксифлоксацина определены в диапазоне 0,5–4,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ этого препарата составила 2,0 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 4,0 мкг/мл.

Рифампицин, рифабутин

Рифампицин, а впоследствии рифабутин – основные, еще относительно эффективные противотуберкулезные препараты; широко применялись и применяются для лечения микобактериозов, вызванных *MAC*.

По данным L. Heifets [29, 30, 33, 34], лишь для 12% штаммов *MAC* определены высокие МИК рифампицина и для 14% – низкие. Для большинства штаммов (74%) определены промежуточные МИК.

S. Klemens и соавт. [47] отметили, что МИК рифабутина и рифампицина в отношении *MAC* в бульонной среде практически не отличались, а в агаре МИК рифабутина были несколько ниже.

S. Shafran и соавт. [62, 63] установили, что МИК рифабутина для *MAC* в основном находились в диапазоне от 0,25 до 0,5 мкг/мл и все изоляты были чувствительны к концентрации ≤ 2,0 мкг/мл этого препарата.

D. Venugopal и соавт. [74] констатировали, что к рифампицину были чувствительными или умеренно чувствительными по 28,6% штаммов *MAC*, 14,3% – умеренно устойчивыми и 28,6% – устойчивыми.

По данным G. Li и соавт. [52], средняя МИК рифампицина для *MAC* – 8,0 мкг/мл, а для резистентных штаммов ≥ 1,0 мкг/мл (метод пропорций в агаре).

По результатам определения ЛЧ, полученным в МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур *MAC* (87,9%) МИК рифабутина были в интервале 0,25–2,0 мкг/мл, а рифампицина (89,2%) – в интервале 1,0–8,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ рифампицина составила 2,0 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 8,0. $МИК_{50}$ рифабутина – 0,5 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 4,0 мкг/мл.

Стрептомицин

По данным D. Venugopal и соавт. [74], чувствительными к стрептомицину были 36,7% штаммов, умеренно чувствительными – 22,8%, умеренно устойчивыми – 32,6% и устойчивыми – 16,3%.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур *MAC* (92,8%) МИК стрептомицина была равна от 16,0 до 64,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ стрептомицина составила 32,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 64,0 мкг/мл.

Триметоприм/сульфаметоксазол (ТС)

По данным W. Raszka и соавт. [59], *M. avium* и *M. intracellulare* ингибируются концентрациями триметоприма, достигаемыми в сыворотке инфицированных и неинфицированных ВИЧ пациентов.

В МНПЦ борьбы с туберкулезом установлено [3, 4], что для большинства культур *MAC* (93,9%) диапазон МИК ТС определен в интервале 1,0/19,0 – 8,0/152,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ составила 4,0/76,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$– 8,0/152,0 мкг/мл.

Ципрофлоксацин

По данным L. Heifets [30, 31, 35], в более чем 1/3 случаев значения МИК ципрофлоксацина для штаммов *MAC* были высокими и менее чем в 1/3 – низкими.

G. Klopman и соавт. [48, 49, 50] изучили чувствительность клинических изолятов *MAC* к 86 фторхинолонам и установили, что для ципрофлоксацина, гатифлоксацина и еще 25 фторхинолонов $МИК_{90}$ составили 2,0–32,0 мкг/мл.

D. Venugopal и соавт. [74] отметили, что 49,0% штаммов *MAC* были чувствительными к ципрофлоксацину, 6,1% – умеренно чувствительными, 34,7% – умеренно устойчивыми и 10,2% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большинства культур *MAC* (85,3%) МИК ципрофлоксацина определена в интервале 4,0–16,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ ципрофлоксацина составила 8,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 16,0 мкг/мл.

Этамбутол

По суммарным данным L. Heifets и соавт. [29, 33, 36, 43], среднее значение МИК этамбутола составило 4,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 8,0 мкг/мл.

N. Rastogi и соавт. [58] установили, что $МИК_{90}$ этамбутола для *MAC* – 2,0 мкг/мл.

По данным S. Shafran [62, 63], для большинства исследованных изолятов *MAC* среднее значение МИК этамбутола было 4,0 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 8,0 мкг/мл.

D. Venugopal и соавт. [74] установили, что 22,8% штаммов *MAC* проявляли чувствительность к этамбутолу, 18,4% были умеренно чувствительными, 36,7% – умеренно устойчивыми и 22,8% – устойчивыми.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], для большей части клинических изолятов *MAC* (89,4%) МИК этамбутола определены в интервале 4,0–16,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ этамбутола составила 8,0 мкг/мл, $МИК_{90}$ – 16,0 мкг/мл.

Этионамид

По данным N. Rastogi и соавт. [58], $МИК_{90}$ этионамида – 8,0 мкг/мл, а $МИК_{50}$ – 4,0 мкг/мл.

L. Heifets и соавт. [29, 30, 32, 37] при исследовании ЛЧ клинических изолятов *MAC* высокие МИК этионамида определяли в половине случаев, а низкие – в 1/3.

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом [3, 4], большинство культур *MAC* (93,5%) ингибировали концентрации этионамида от 5,0 до 20,0 мкг/мл. $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ этионамида составили 20,0 мкг/мл.

В литературе имеется некоторое количество работ, в которых определяли лекарственную чувствительность *MAC* к нескольким противотуберкулезным препаратам одновременно.

Так, L. Heifets [29, 30, 31, 33, 34] суммировал результаты ряда работ, проведенных им совместно с другими авторами: к изониазиду чувствительные штаммы M. avium обнаружены не были, 32,3% штаммов обладали пограничной чувствительностью, 38,7% – низкой степенью устойчивости, 29,0% были устойчивы. Соответствующие показатели для рифампицина составили 19,4%, 70,9%, 6,5% и 3,2%, этионамида – 32,2%, 16,1%, 19,4% и 32,3%, стрептомицина – 35,5%, 51,6%, 12,9% и 0, амикацина – 3,2%, 64,6%, 19,4% и 12,8%, канамицина – 25,8%, 41,9%, 25,8% и 6,5%, капреомицина – 3,2%, 25,8%, 48,4% и 22,6%, рифабутина – 20,4%, 57,3%, 17,5% и 4,8%, этамбутола – 67,0%, 24,3%, 5,8% и 2,9%, офлоксацина – 0, 10,9%, 8,7% и 80,4%, ципрофлоксацина – 28,3%, 32,6%, 21,7% и 17,4%.

По данным S. Siddiqi и соавт. [64], к амикацину были чувствительны 19,6% штаммов, устойчивы – 52,9%, промежуточной чувствительностью обладали 27,5%, к ципрофлоксацину – 17,6%, 62,7% и 19,6%, соответственно, клофазимину – 98,0%, 0, 1,9%, циклосерину – 1,9%, 84,3%, 13,7%, этамбутолу – 11,8%, 25,5%, 62,7%, этионамиду – 7,8%, 92,2%, 0, рифампицину – 33,3%, 27,5%, 39,2%, стрептомицину – 33,3%, 51,4% и 31,4%, соответственно (исследование проведено в жидкой среде в системе BACTEC 460).

В исследовании D. Venugopal и соавт. [74] 49,0% штаммов *MAC* были чувствительными к ципрофлоксацину, 46,9% – к амикацину и только 28,6% – к рифампицину, 22,8% – к изониазиду и этамбутолу, 36,7% – к стрептомицину, 22,85% – к кларитромицину и 34,7% – к канамицину (оценка методом микроразведений).

По результатам ранее выполненных в МНПЦ борьбы с туберкулезом работ [3, 4], *MAC* в большинстве случаев были устойчивы к стрептомицину, изониазиду, доксициклину, этионамиду, капреомицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, почти в половине случаев – к офлоксацину, в 1/3 – к канамицину и циклосерину и в большинстве случаев – чувствительны к моксифлоксацину, кларитромицину, амикацину.

Следует отметить, что в работах, посвященных оценке чувствительности/устойчивости *MAC* к целому ряду химиопрепаратов, результаты которых суммированы L. Heifets [29, 30, 33, 34, 35], J. van Igen и соавт. [71, 72], были применены два метода – пропорций в агаре и микроразведений в жидкой среде (бульоне *Middlbrook 7H9* или *7H12*). Авторы получили в обоих случаях сходные данные.

По данным D. Venugopal и соавт. [74] имеется высокая степень совпадения результатов определения лекарственной чувствительности *МАС* методами микроразведений в бульоне (*Middlbrook 7H9*) и пропорций в агаре: 71,4% – для стрептомицина, 77,5% – для изониазида и этамбутола, 83,6% – для рифампицина, амикацина, клофазимина, ципрофлоксацина, рокситромицина, 100,0% – для канамицина.

В комплекс *МАС* входит ряд близких по генетической структуре микроорганизмов: *M. avium* (вызывают патологию главным образом у птиц и людей), *M. intracellulare* (главным образом у людей), *M. paratuberculosis* (главным образом у крупного рогатого скота) [2, 4, 5, 13, 20, 35].

Поскольку микобактерии этого комплекса (*M. avium и M. intracellulare*) являются основными возбудителями микобактериозов у человека, в ряде работ сравнивали лекарственную чувствительность этих двух видов НТМБ.

Так, по данным H. Tomioka и соавт. [67], штаммы *M. avium* были более устойчивы, чем *M. intracellulare*, к рифампицину, рифабутину, канамицину, стрептомицину, амикацину, этамбутолу, клофазимину, более чувствительны к офлоксацину, ципрофлоксацину, циклосерину и не отличались по чувствительности/устойчивости к изониазиду.

C. Cavusoglu и соавт. [16] при использовании метода серийных микроразведений (в среде Mueller-Hinton, некоммерческий тест) установили, что при концентрации линезолида 16,0 мкг/мл 60,0% штаммов *M. avium* и только 33,0% *M. intracellulare* были чувствительными или обладали умеренной чувствительностью к данному препарату.

A. Renvoise и соавт. [60] показали, что *M. avium* и *M. intracellulare* практически не отличались по чувствительности *in vitro* к амикацину, но к кларитромицину *M. avium* были значительно более устойчивыми.

По данным Z. Zhang и соавт. [80], *M. avium* более устойчивы к линезолиду и моксифлоксацину, а *M. intracellulare* – к рифампицину.

Понятно, что определение МИК имеет своей конечной целью, во-первых, установление в каждом конкретном случае степени чувствительности/устойчивости выделяемого от больного штамма (для клинических целей), а во-вторых, анализ лекарственной чувствительности к каждому конкретному препарату на определенной территории или в определенной группе населения (домашние «контакты», медицинские работники, ВИЧ-инфицированные и др.).

Конечно, результаты исследований лекарственной чувствительности НТМБ (в т.ч. *МАС*) сегодня не столь «продвинуты», как это имеет место в отношении *M. tuberculosis* (хотя эти исследования все-таки имеют более «серьезные» результаты, чем в отношении других НТМБ). Однако полученные данные уже в настоящее время достаточно важны для лечения каждого конкретного больного. Тем более что, во-первых, часто встречается «природная» устойчивость *МАС* к ряду химиопрепаратов, а во-вторых, история формирования приобретенной устойчивости *M. avium* у человека (особенно у ВИЧ- инфицированных) уже довольно солидная. Что касается эпидемиологии чувствительности НТМБ (в т.ч. *МАС*) к химиопрепаратам, то вопрос этот пока изучать сложно, так как нет данных официальной статистики. В некоторых регионах часть сведений можно получить через систему диспансеров (в Москве все они относятся к одному объединению – МНПЦ борьбы с туберкулезом), где диагноз микобактериоза в большинстве случаев в итоге устанавливается правильно (часто вначале – «туберкулез»), однако часть больных теряется в терапевтических (в первую очередь пульмонологических) и других клиниках.

Литература

1. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Смирнова Т.Г. и др. Лекарственная чувствительность медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 4. – С. 43-50.

2. Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 343 с.

3. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 255 с.

4. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / под ред. В.И. Литвинова, Е.М. Богородской, С.Е. Борисова. – М.: МНПЦБТ, 2014. – 254 с.

5. Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Мед. пресса, 2005. – 224 с.

6. Abuali M.M., Katariwala R., LaBombardi V.J. A comparison of the Sensititre®MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.

7. Ahmed I., Jabeen K., Hasan R. Identification of non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens at a tertiary care hospital: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 493.

8. Alcaide F., Calatayud L., Santín M., Martín R. Comparative in vitro activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimycobacterial drugs against Mycobacterium kansasii // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2004. – Vol. 48. – N. 12. – P. 4562-4565.

9. Alcaide F., Esteban J., González-Martin J., Palacios J. Methods for determining the antimicrobial susceptibility of mycobacteria // Enferm. Infec. Microbiol. Clin. – 2016. – S0213-005X(16). – P. 30103-3.

10. Babady N., Hall L., Abbenyi A. et al. Evaluation of Mycobacterium aviumcomplex clarithromycin susceptibility testing using SLOMYCO Sensititre panels and Just-One strips // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – N. 5. – P. 1749-1752.

11. Benson C., Williams P., Cohn D. et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol.181. – N. 4. – P. 1289-1297.

12. Brown-Elliott B., Griffith D., Wallace R. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // J. Clin. Lab. Med. – 2002. – Vol. 22. – P. 911-925.

13. Brown-Elliott B., Wallace R. Infections caused by nontuberculous mycobacteria // In: Principles and Practice of Infectious Disease / ed. by G. Mandell. – 2005. – Vol. 2. – P. 2909-2916.

14. Brown-Elliott B., Nash K., Wallace R. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 25. – N. 3. – P. 545-582.

15. Brown-Elliott B., Iakhiaeva E., Griffith D. et al. In vitro activity of amikacin against isolates of Mycobacterium avium complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – N. 10. – P. 3389-3394.

16. Cavusoglu C., Soyler I., Akinci P. Activities of Linezolid against nontuberculous mycobacteria // New. Microbiol. – 2007. – Vol. 30. – N. 4. – P. 411-414.

17. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition // CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2011. [Электронный документ] URL: http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M24A2_sample.pdf (Дата обращения 12.10.2016).

18. Chaisson R., Benson C., Dube M. et al. Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group Protocol 157 Study Team // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 121. – N. 12. – P. 905-911.

19. Craft J., Notario G., Grosset J., Heifets L. Clarithromycin resistance and susceptibility patterns of Mycobacterium aviumstrains isolated during prophylaxis for disseminated infection in patients with AIDS // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27. – N. 4. – P. 807-812.

20. Daley C. Mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 1-22.

21. Deshpande D., Srivastava S., Meek C. et al. Moxifloxacin pharmacokinetics/pharmacodynamics and optimal dose and susceptibility breakpoint identification for treatment of disseminated Mycobacteriumavium infection // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2010. – Vol. 54. – N. 6. – P. 2534-2539.

22. Deshpande D., Gumbo T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-based treatment of disseminated Mycobacterium avium // Future Microbiol. – 2011. – Vol. 6. – N. 4. – P. 433-439.

23. Duan H., Liang Q., Chu N., Huang H. Macrolide and linezolid susceptibility testing for Mycobacterium intracellulare isolates // Zhonghua J. He He Hu Xi ZaZhi. – 2014. – Vol. 37. – N. 4. – P. 266-269.

24. Dubé M., Sattler F., Torriani F. et al. The randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy California Collaborative Treatment Group // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 176. – N. 5. – P. 1225-1232.

25. Falkinham J. Current epidemiologic trends of the nontuberculous mycobacteria (NTM) // Curr. Environ. Health. Rep. – 2016. – Vol. 3. – N. 2. – P. 161-167.

26. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria // Chest. – 2008. – Vol. 133. – N. 1. – P. 243-251.

27. Griffith D., Aksamit T., Brown-Elliott B. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – N. 4. – P. 367-416.

28. Hall L., Jude K. P., Clark S.L. et al. Evaluation of the SensititreMycoTB plate for susceptibility testing of the Mycobacterium tuberculosis complex against first- and second-line agents //J. Clin. Microbiol. – 2012. –Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.

29. Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of Mycobacterium avium strains to seven antituberculosis drugs // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1988(a). – Vol. 32. – N. 8. – P. 1131-1136.

30. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988(b). – Vol. 137. – N. 5. – P. 1217-1222.

31. Heifets L. Antimycobacterial drugs // Semin. Respir. Infect. – 1994. – Vol. 9. – N. 2. –P. 84-103.

32. Heifets L. Clarithromycin against Mycobacterium avium complex infections // Tuber. Lung. Dis. – 1996(a). – Vol. 77. – N. 1. – P. 19-26.

33. Heifets L. Clinical mycobacteriology. Drug susceptibility testing // Clin. Lab. Med. – 1996(b). – Vol. 16. – N. 3. – P. 641-656.

34. Heifets L. Susceptibility testing of Mycobacterium avium complex isolates // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1996(c). –Vol. 40. – N. 8. – P. 1759-1767.

35. Heifets L. Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria // Semin. In Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol.25. – N. 3. – P. 283-295.

36. Heifets L., Iseman M., Lindholm-Levy P. Ethambutol MICs and MBCs for Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1986. – Vol. 30. – N. 6. –P. 927-932.

37. Heifets L., Iseman M., Lindholm-Levy P. Combinations of rifampin or rifabutine plus ethambutol against Mycobacterium avium complex. Bactericidal synergistic, and bacteriostatic additive or synergistic effects // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988. – Vol. 137. – N. 3. – P. 711-715.

38. Heifets L., Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against Mycobacterium avium and M. tuberculosis // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1989. – Vol. 33. – N. 8. – P. 1298-1301.

39. Heifets L., Iseman M. Choice of antimicrobial agents for M. avium disease based on quantitative tests of drug susceptibility // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – N. 6. – P. 419-420.

40. Heifets L., Lindholm-Levy P., Flory M. Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of isoniazid and ethionamide against Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 143. – N. 2. – P. 268-270.

41. Heifets L., Lindholm-Levy P., Comstock R. Clarithromycin minimal inhibitory and bactericidal concentrations against Mycobacterium avium // Am. Rev. Respir. Dis. – 1992(a). – Vol. 145. – N. 4. – Pt. 1. – P. 856-858.

42. Heifets L., Lindholm-Levy P., Comstock R. Bacteriostatic and bactericidal activities of gentamycin alone and in combination with clarithromycin against Mycobacterium avium // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1992(b). – Vol. 36. – N. 8. – P. 1695-1698.

43. Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories // In: Mycobacteria. Basic aspects / ed. by P. Gangadharam, P. Jenkins. – NY.: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing), 1998. – Vol. 1. – P. 308-350.

44. Horsburgh C., Mason U., Heifets L. et al. Response to therapy of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare infection correlates with results of in vitro susceptibility testing // Am. Rev. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 135. – N. 2. – P. 418-421.

45. Iseman M. Medical management of pulmonary disease caused by M. Avium complex // Clin. Chest. Med. – 2003. – Vol. 23. – P. 633-641.

46. Kawahara S., Tada A., Nagare H. Comparison of in vitro antimicrobial activities of ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, and sparfloxacin against various mycobacteria // Kekkaku. – 2001. – Vol. 76. – N. 4. – P. 357-362.

47. Klemens S., Grossi M., Cynamon M. Comparative in vivo activities of rifabutin and rifapentine against Mycobacterium avium complex // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1994. – Vol. 38. – N. 2. – P. 234-237.

48. Klopman G., Wang S., Jacobs M. et al. Anti-Mycobacterium avium activity of quinolones: in vitro activities // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1993(a). – Vol. 37. – N. 9. – P. 1799-1806.

49. Klopman G., Wang S., Jacobs M., Ellner J. Anti-Mycobacterium avium activity of quinolones: structure-activity relationship studies // Antimicrob.Agents. Chemother. – 1993(b). – Vol. 37. – N. 9. – P. 1807-1815.

50. Klopman G., Li J., Wang S. et al. In vitroanti-Mycobacterium avium activities of quinolones: predicted active structures and mechanistic considerations // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1994. – Vol. 38. – N. 8. – P. 1794-1802.

51. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing Mycobacterium tuberculosis susceptibility to first- and second – line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.

52. Li G., Lian L., Wan L. et al. Antimicrobial susceptibility of standard strains of nontuberculous mycobacteria by microplate Alamar Blue assay // PLoS. One. – 2013. – Vol. 8. – N. 12. – e84065.

53. Molicotti P., Ortu S., Bua A. et al. In vitro efficacy of Linezolid on clinical strains of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria // New Microbiol. – 2006. – Vol. 29. – N. 4. – P. 275-280.

54. Moon S., Park H., Kim S. et al., Clinical characteristics, treatment outcomes, and resistance mutations associated with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex lung disease // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2016. – pii: AAC. 01240-16.

55. Mor N., Vanderkolk J., Mezo N., Heifets L. Effects of clarithromycin and rifabutin alone and in combination on intracellular and extracellular replication of Mycobacterium avium // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1994. – Vol. 38. – N. 12. – P. 2738-2742.

56. Nie W., Duan H., Huang H. et al. Species identification and clarithromycin susceptibility testing of 278 clinical nontuberculosis mycobacteria isolates // Biomed. Res. Int. – 2015. – P. 506-598.

57. Park J. Recent advances in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria lung disease // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2013. – Vol. 74. – N. 6. – P. 251-255.

58. Rastogi N., Bauriaud R., Bourgoin A. et al. French multicenter study involving eight test sites for radiometric determination of activities of 10 antimicrobial agents against Mycobacterium avium complex // Antimicrob. Agents. Chemother. – 1995. – Vol. 39. – N. 3. – P. 638-644.

59. Raszka W., Skillman L., McEvoy P. In vitro susceptibility of clinical isolates of Mycobacterium avium and M. intracellulare to folate antagonists // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 18. – N. 3. – P. 201-204.

60. Renvoisé A., Bernard C., Veziris N. et al. Significant difference in drug susceptibility distribution between Mycobacterium avium and Mycobacteriumintracellulare // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – N. 12. –P. 4439-4440.

61. Ryu Y., Koh W., Daley C. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2016. – Vol. 79. – N. 2. – P. 74-84.

62. Shafran S. Clarithromycin prophylaxis for disseminated Mycobacterium avium complex infection – efficacy and acquired resistance // Clin. Infect. Dis. – 1998(a). – Vol. 27. – N. 4. – P. 813-815.

63. Shafran S. Prevention and treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in human immunodeficiency virus-infected individuals // Int. J. Infect. Dis. – 1998(b). – Vol. 3. – N. 1. – P. 39-47.

64. Siddiqi S., Heifets L., Cynamon M. et al. Rapid broth macrodilution method for determination of MICs for Mycobacterium avium isolates // J. Clin. Microbiol. – 1993. – Vol. 31. – N. 9. – P. 2332-2338.

65. Slany M., Ulmann V., Slana I. Avian mycobacteriosis: still existing threat to humans // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – N. 3. – P. 347-358.

66. Stout J., Koh W., Yew W. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria // Int. J. Infect. Dis. – 2016. –Vol. 45. – P. 123-134.

67. Tomioka H., Sato K., Saito H. In vitro susceptibilities of Mycobacteriumavium and Mycobacterium intracellulare to various drugs // Kekkaku. – 1991. – Vol. 66. – N. 7. – P. 489-492.

68. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.

69. Tsukamura M., Ichiyama S. Correlation of minimal inhibitory concentration values of antituberculosis agents against Mycobacterium avium complex strains with incubation period // Kekkaku. – 1988(a). – Vol. 63. – N. 2. – P. 107-110.

70. Tsukamura M. Evidence that antituberculosis drugs are really effective in the treatment of pulmonary infection caused by Mycobacterium aviumcomplex // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988(b). – Vol. 137. – N. 1. – P. 144-148.

71. van Ingen J., Egelund E., Levin A. et al.The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary Mycobacterium avium complex disease treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012(a). – Vol. 186. – N. 6. – P. 559-565.

72. van Ingen J., Totten S., Helstrom N. et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2012(b). – Vol. 56. – N. 12. – P. 6324-6327.

73. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 103-109.

74. Venugopal D., Kumar S., Isa M., Bose M. Drug resistance profile of human Mycobacterium avium complex strains from India // Indian. J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 25. – N. 2. – P. 115-120.

75. Wallace R., Brown-Elliott B., Crist C. et al. Comparison of the in vitro activity of the glycylcyclinetigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2002. – Vol. 46. – N. 10. – P. 3164-3167.

76. Ward T., Rimland D., Kauffman C. et al. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium // Clin. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 27. – N. 5. – P. 1278-1285.

77. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.

78. Woods G., Williams-Bouyer N., Wallace R. et al. Multisite reproducibility of results obtained by two broth dilution methods for susceptibility testing of Mycobacterium avium complex // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41. – N. 2. – P. 627-631.

79. Xu H., Jiang R., Li L. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – N. 3. – P. 347-358.

80. Zhang Z, Pang Y, Wang Y et al. Differences in risk factors and drug susceptibility between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare lung diseases in China // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2015. – Vol. 45. – N. 5. – P. 491-495.

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич *– научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 268-04-15

e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

Макарова Марина Витальевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (916) 688-98-25, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: makarova75@yandex.ru

Хачатурьянц Елена Николаевна *– врач-бактериолог ЦБЛ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (915) 302-15-43, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: hen65b@mail.ru

Краснова Мария Александровна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (495) 603-30-33, факс + 7 (499) 785-20-82

e-mail: rna68@rambler.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна *– заведующая отделением легочного туберкулеза клинико-диагностического центра ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 267-57-92

e-mail: guntupov@mail.ru

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз
и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

БЕСПЛАТНЫЙ ДОСТУП
К PDF-ВЕРСИИ ЖУРНАЛА
ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НА САЙТЕ
WWW.IN-TUB.RU

Межрегиональная общественная организация «МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ»

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ, ХИМИОПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ГРУППАХ РИСКА У ВЗРОСЛЫХ

Под редакцией Е.М. Богородской, Л.В. Слогоцкой

Утверждены 03 ноября 2015 г. на заседании Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» (МОО «МОФ»)

СОСТАВИТЕЛИ:
Афанасьева Р.Р. *– заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Белиловский Е.М. *– заведующий отделом эпидемиологического мониторинга ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук;*
Богородская Е.М. *– директор ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук;*
Борисов С.Е. *– заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;*
Борисова М.И. *– доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук;*
Веретенцева Н.А. *– заведующая отделением организации профилактического обследования взрослого населения на туберкулез ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Грабарник А.Е. *– заведующий родильным домом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Ильченко А.Д. *– заведующий отделением организации противотуберкулезной помощи мигрантам и социально дезадаптированным лицам ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Колпакова Л.В. *– заведующая филиалом по САО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Кривцова О.В. *– заместитель директора по экономике ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Левченко М.В. *– заведующая филиалом по ВАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Литвинов В.И. *– научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН;*
Лукина Г.В. *– руководитель научно-исследовательского отдела ревматологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор;*
Мохирева Л.В. *– заведующая филиалом по ЮЗАО ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», доктор медицинских наук;*
Никитина Г.В. *– научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»;*
Сельцовский П.П. *– заместитель директора по научно-организационной работе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор;*
Сенчихина О.Ю. *– заместитель по медицинской части заведующего филиалом «Детское отделение» ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;*
Синицын М.В. *– заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами с сочетанной туберкулез/ВИЧ-инфекцией) ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук;*
Слогоцкая Л.В. *– заведующая научно-клиническим отделом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук;*
Туктарова Л.М. *– главный врач ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».*
Рецензент:
Свистунова А.С. *– доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.*

МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Поиск в электронных базах данных, печатных изданиях.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, Embase, Biosis, Web of Science, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane central register of controlled trial (CENTRAL), Websites of World Health Organization и TB Alert, e-library, а также печатные издания, не вошедшие в эти базы данных. Глубина поиска составляла 100 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

• Консенсус экспертов.

• Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай-контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств

• Метаанализ опубликованных статей и защищенных диссертационных исследований;

• Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, используемых для доказательств, изучается методология для того, чтобы убедиться в возможности влияния на уровень доказательств, который присваивается публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, то есть по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. По всем вопросам был достигнут консенсус.

Таблица доказательств

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4, либо экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Метод валидизации рекомендаций

• Внешняя экспертная оценка.

• Внутренняя экспертная оценка.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A-D), приводится при изложении текста рекомендаций.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза, при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Тестами, определяющими это состояние, являются:

1. **Проба Манту** (иммунный ответ с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD – ответная реакция как на содержащиеся в нем антигены *Mycobacterium tuberculosis*, так и на антигены вакцинного штамма *Mycobacterium bovis BCG* и подавляющего числа нетуберкулезных микобактерий).

2. **Лабораторные тесты IGRA** (*interferon-gamma release assay*), исследующие высвобождение интерферона-γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6): тесты QuantiFERON®-TB Gold (Австралия) и T-SPOT®. *TB* (Великобритания).

3. **Кожные тесты** – основаны на формировании специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожное введение специфических антигенов: рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) (аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест®, Россия) и смеси этих же белков (C-Tb, Дания).

Существует два вида тестов, позволяющих отличить иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза от вакцинного штамма BCG (*Mycobacterium bovis BCG*):

1. Лабораторные тесты IGRA, исследующие высвобождение интерферона-γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis белками* (CFP-10, ESAT-6): тесты QuantiFERON®-TB Gold (Австралия) и T-SPOT®. *TB* (Великобритания).

2. Кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, основанным на реакции клеточного иммунитета на внутрикожное введение рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа (препарат Диаскинтест®, Россия).

Положительные тесты IGRA и кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным имеют большее положительное прогностическое значение, то есть вероятность развития заболевания, по сравнению с туберкулиновой пробой. А отрицательные результаты тестов обладают отрицательной прогностической ценностью, то есть указывают на низкую вероятность развития туберкулеза при этих результатах (*уровень доказательности B*).

Положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической ценностью для оценки риска развития туберкулеза, но отрицательная реакция – высокой отрицательной прогностической ценностью (*уровень доказательности B*).

Основываясь на данных крупных международных исследований, нашедших отражение в инструкциях к туберкулинам, производимых за рубежом, для повышения специфичности туберкулиновой пробы Манту у взрослых необходимо рассматривать как положительные пробы, начиная с папулы размером 10 мм (*уровень доказательности B*).

Доказана высокая экономическая эффективность применения тестов IGRA и кожных проб с АТР, по сравнению с пробой Манту, для выявления ЛТИ, при этом кожные пробы оказываются значительно более дешевыми (*уровень доказательности C*).

При назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из положительного теста с АТР или IGRA. Опираясь на данные высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение (*уровень доказательности B*).

Поскольку проба Манту для выявления ЛТИ у взрослых неэффективна из-за высокого процента положительных реакций на эту пробу, сохранившуюся в течение жизни из-за ранее проведенной вакцинации или инфицирования, согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, для раннего выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проводить пробу с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Нормативно-правовое обеспечение применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведения превентивной химиотерапии:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 (дополнение приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» приложением № 2 – «Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу».

3. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. № 23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. №308».

Высокий риск развития заболевания туберкулезом имеют взрослые лица, которым обследование на латентную инфекцию с помощью **аллергена туберкулезного рекомбинантного** рекомендовано проводить с указанной кратностью:

По медицинским показаниям:

1. Больным ВИЧ-инфекцией – 2 раза в год по назначению врача-фтизиатра.

2. Лицам, принимающим иммуносупрессорные препараты – 2 раза в год.

3. Лицам перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами – не реже 1 раза в 6 месяцев или по показаниям – 1 раз в 3 месяца на базе медицинских организаций, осуществляющих лечение, с последующей консультацией фтизиатра.

4. Лицам, находящимся в учреждениях психиатрического профиля – 1 раз в год.

5. Лицам, состоящим на учете в наркологических медицинских организациях – 1 раз в год.

По эпидемиологическим показаниям:

6. Лицам, находящимся в контакте с больными туберкулезом по месту жительства, работы и учебы (IV группа диспансерного учета) – 2 раза в год.

7. Иностранным гражданам и лицам без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации, в связи с тем, что эти граждане прибывают из территорий с высоким распространением туберкулеза – однократно.

8. Студентам колледжей и вузов, прибывшим из субъектов Российской Федерации и стран с показателем заболеваемости туберкулезом 60 и выше на 100 тыс. населения – 2 раза в год в течение первых трех лет после зачисления в учебные заведения.

9. Лицам, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России – 2 раза в год в течение первых двух лет после освобождения.

10. Работникам медицинских и аптечных организаций – 1 раз в год.

По социальным показаниям:

11. Лицам, попавшим в трудную жизненную ситуацию (в т.ч. лицам БОМЖ), находящимся в учреждениях, подведомственных Министерству социальной защиты населения, а также при обращении в лечебно-профилактические учреждения – 1 раз в год.

В связи с высокой опасностью заражения окружающих в случае их заболевания туберкулезом, обследование с применением кожной пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный рекомендовано проводить:

12. Лицам из окружения беременных женщин и новорожденных – однократно.

13. Декретированным контингентам при профилактических медицинских осмотрах – 1 раз в год.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах:

14. Обследованию подлежат все поступившие в стационар с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный проводится и оценивается медицинским персоналом из фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

При положительной или сомнительной пробе с АТР необходимо прежде всего исключить заболевание туберкулезом. Лицам, у которых впервые отмечена сомнительная или положительная реакция на пробу с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный, должно быть проведено полное клинико-рентгенологическое обследование на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях. Превентивная терапия у лиц с латентной туберкулезной инфекцией существенно уменьшает риск развития у них активного процесса (в 5–7 раз) (*уровень доказательности С*).

При ухудшении динамики кожных проб или лабораторных тестов IGRA, сохранении контакта с источником туберкулезной инфекции, наличии иммунодефицита рекомендовано проведение повторных курсов химиопрофилактики по решению врачебной комиссии противотуберкулезного учреждения (*уровень доказательности С*).

Химиопрофилактические режимы одинаковы у взрослых и детей, различаются лишь дозы, которые у детей корректируются в зависимости от веса (*уровень доказательности В*).

Для превентивного противотуберкулезного лечения могут быть использованы любые противотуберкулезные препараты. В качестве монотерапии при превентивном противотуберкулезном лечении допустимо только использование изониазида. В качестве двухкомпонентных режимов превентивного лечения приемлемы сочетания изониазида с этамбутолом, изониазида с пиразинамидом, изониазида с рифампицином; сочетание рифампицина с пиразинамидом нежелательно

из-за более высокого риска гепатотоксичности (*уровень доказательности С*).

Схемы химиотерапии, рекомендуемые для превентивной химиотерапии/химиопрофилактики:

• 6 месяцев изониазид (6H) (*уровень доказательности В*).

• 3 месяца изониазид + рифампицин (3HR) (*уровень доказательности В*).

• 3 месяца изониазид + пиразинамид (3HZ) (*уровень доказательности D*).

• 3 месяца изониазид + этамбутол (3HE) (*уровень доказательности D*).

Применение резервных препаратов должно допускаться только в исключительных случаях, при наличии контакта с больным туберкулезом, у которого достоверно диагностирована лекарственная устойчивость к изониазиду и/или рифампицину, либо при указаниях о перенесенном больным туберкулезе с достоверно подтвержденной множественной лекарственной устойчивостью МБТ (*уровень доказательности С*).

При выявлении неустранимых побочных реакций токсического характера возможна замена препарата на аналог либо на другой противотуберкулезный препарат (изониазида – только на два препарата). В случае неустранимых аллергических реакций замена на аналоги не показана и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии (*уровень доказательности С*).

Организация превентивного противотуберкулезного лечения

Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения.

Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий.

Независимо от места проведения лечения должны быть соблюдены требования к режиму лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями.

Обследование больных при превентивном противотуберкулезном лечении

В обязательный комплекс обследования перед началом лечения входят:

– сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;

– рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;

– клинические анализы крови, мочи;

– определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;

– общий белок крови и его фракции;

– определение содержания глюкозы/сахара крови;

– ЭКГ;

– осмотр окулиста (перед назначением этамбутола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

Особенности обследования и назначения превентивной терапии имеют лица, принимающие иммуносупрессорные препараты (ИСП), и беременные женщины.

Неотъемлемой частью национальной программы применения различных классов иммуносупрессорных препаратов (ИСП) должны быть мероприятия по снижению риска развития туберкулеза, поскольку полностью предотвратить развитие туберкулеза на фоне лечения препаратами, обладающими иммуносупрессорным действием, в принципе, невозможно, так как это напрямую связано с механизмом их действия. Содержание и объем мероприятий зависят от конкретных условий применения ИСП и эпидемической ситуации по туберкулезу, что требует решения ряда вопросов клинического и организационного характера (*уровень доказательности С*).

На фоне лечения любыми иммуносупрессорными препаратами необходимо проведение скрининга и мониторинга туберкулезной инфекции перед назначением и в ходе лечения (*уровень доказательности С*).

Основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом у пациентов, принимающих ИСП, должны стать:

– обязательное обследование больных на наличие активного туберкулеза, посттуберкулезных изменений или латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии;

– проведение пациентам с посттуберкулезными изменениями или латентной туберкулезной инфекцией перед лечением ИСП превентивной противотуберкулезной терапии;

– регулярное (не реже 1 раза в 12 или 6 месяцев – в зависимости от вида иммуносупрессорных препаратов) проведение исследований для исключения развития активного туберкулеза и мониторинга латентной туберкулезной инфекции при помощи тестов с применением специфических для *M. tuberculosis* антигенов: проба с АТР или тесты IGRA (*уровень доказательности С*).

Наибольший риск туберкулеза связан с приемом ингибиторов ФНО-α. Назначение превентивного курса противотуберкулезной терапии при констатации наличия латентной туберкулезной инфекции у больных, которым планируется лечение данной группой препаратов, следует считать обязательным (*уровень доказательности С*).

При скрининге на туберкулез перед назначением иммуносупрессорных препаратов флюорографическое исследование нецелесообразно, необходимо проводить как минимум

рентгенографическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях. Проведение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки рекомендуется в тех случаях, когда необходимо особо надежно документировать их исходное состояние. Обязательными показаниями к КТ являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный в прошлом туберкулез органов дыхания или изменение чувствительности к туберкулину более чем на 6 мм, а также впервые выявленная положительная проба с АТР или проба IGRA (*уровень доказательности С*).

Оценку результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение о наличии или отсутствии туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения.

Туберкулез любой локализации является противопоказанием к назначению ИСП. Вопрос о лечении ИСП может быть повторно рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами (*уровень доказательности С*).

Начало лечения ингибиторами ФНО-α допустимо не ранее чем через 4 недели от начала превентивного противотуберкулезного лечения, прочие ИСП можно назначать одновременно с противотуберкулезной эмпирической терапией. Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ИСП (*уровень доказательности С*).

Если при проведении терапии ИСП появляется респираторная симптоматика (кашель, отделение мокроты, кровохаркание или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационный синдром, необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности КТ) и микробиологического исследования мокроты с последующей консультацией фтизиатра. При появлении интоксикационного синдрома, но при отсутствии респираторных жалоб необходимо исключить возможность внелегочного туберкулеза (*уровень доказательности С*).

Если при проведении терапии ИСП появляется положительный результат пробы с АТР или тестов IGRA, это указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в туберкулез и требует прекращения терапии ИСП и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии (*уровень доказательности С*).

Поскольку в инструкции к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному противопоказаний к применению кожных тестов у беременных нет, первоначально ставят пробу Манту. При наличии положительной реакции после 12 недель гестационного срока ставят пробу с АТР (тест IGRA – на любом сроке беременности) (*уровень доказательности D*).

Беременным при положительных реакциях на пробы с АТР и тесты IGRA обзорная рентгенография органов грудной клетки и КТ проводятся только при наличии клинических симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез (*уровень доказательности С*).

Беременным женщинам при наличии латентной туберкулезной инфекции превентивная химиотерапия проводится начиная с 12 недель беременности, исключая применение препаратов, обладающих доказанным нежелательным воздействием на плод (*уровень доказательности С*).

Беременным женщинам при отсутствии данных за туберкулез, при наличии положительной реакции на пробу с АТР или положительного теста IGRA совместно с фтизиатром назначают курс превентивной химиотерапии (изониазид 0,6 или феназид по 0,5 в сутки в течение 3 месяцев) с обязательным динамическим наблюдением и контрольным обследованием после родов (*уровень доказательности С*).

У беременных, больных ВИЧ-инфекцией, лечение латентной туберкулезной инфекции проводится изониазидом в стандартных дозах в сочетании с любой показанной схемой антиретровирусной терапии в течение всего периода гестации. Возможно также использовать рифампицин или рифабутин (в зависимости от схемы АРВТ), либо пиразинамид, но длительность лечения этими препаратами не должна превышать 3–4 месяца (*уровень доказательности С*).

По данным МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, территориальный показатель заболеваемости туберкулезом в г. Москве составляет 28,0 на 100 тыс. и превышает аналогичный среди постоянного населения столицы в 1,74 раза (min. 1,55, max. 1,93). Разрыв значений обеспечивает мигрирующее население – иногородние, иностранные граждане и бездомные, составившие в 2015 г. 44,9% (1541 чел.) от всех впервые выявленных больных. В этих группах заболеваемость составила 30–40, 40–50 и 1800–1900 на 100 тыс., соответственно. При этом среди социально благополучных москвичей заболеваемость составляет 8–10 на 100 тыс. Таким образом, основной резервуар туберкулезной инфекции сконцентрировался в группах риска.

Организация раннего выявления латентной инфекции у ВИЧ-инфицированных на территории Центра СПИД обеспечила увеличение охвата профилактикой лиц с латентной инфекцией с 4 до 43,8% с 2013 по 2015 г. За три года число больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, состоящих на учете на конец года, снизилось на 182 человека (20,4%).

В стандарт скрининга на туберкулез лиц из групп риска в поликлиниках приказом Департамента здравоохранения города Москвы № 308 внедрено использование кожной пробы с АТР. Основанием стал положительный пилотный проект

выявления латентной туберкулезной инфекции в ЮЗАО г. Москвы в 2015–2016 гг. Поставлено 30 749 проб, положительными были 6,2 на 1000 (95%ДИ 5,3–7,1), сомнительными – 3,1 на 1000 (95%ДИ 2,5–3,8). Обследованы больные сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Превентивное лечение для предотвращения локальной формы туберкулеза получили 111 человек (46%), из которых никто не заболел.

Таким образом, проба с АТР позволяет концентрировать группы риска по туберкулезу (*уровень доказательности С*) [Богородская Е.М. и др., 2016].

1. ТЕСТЫ, ДИАГНОСТИРУЮЩИЕ ЛАТЕНТНУЮ ТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) – это состояние, при котором имеется стойкий иммунный ответ на антигены микобактерий туберкулеза (МБТ) при отсутствии локальных форм (клинических проявлений) заболевания.

Тестами, определяющими это состояние, являются:

1. Проба Манту (иммунный ответ с формированием специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на туберкулин PPD – ответная реакция как на содержащиеся в нем антигены *Mycobacterium tuberculosis*, так и на антигены вакцинного штамма *Mycobacterium bovis BCG* и подавляющего числа нетуберкулезных микобактерий).

2. Лабораторные тесты IGRA (*interferon-gamma release assay*), исследующие высвобождение интерферона-γ Т-лимфоцитами крови пациента в ответ на стимуляцию их специфическими для *Mycobacterium tuberculosis* белками (CFP-10, ESAT-6): тест QuantiFERON®-TB Gold(Австралия) и T-SPOT®. *TB* (Великобритания).

3. Кожные тесты – основаны на формировании специфической аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожное введение специфических антигенов: рекомбинантного белка (CFP-10–ESAT-6) (аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) – препарат Диаскинтест®, Россия) и смеси этих же белков (C-Tb, Дания).

В основе иммунологических тестов, определяющих ЛТИ, лежит общая реакция организма – гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ).

После инфицирования человека происходит столкновение МБТ с Т-лимфоцитами и следует быстрая пролиферация и превращение их в клетки-эффекторы [von Andrian U., Mackay C., 2000], которые затем мигрируют к инфицированному участку. Активация Т-клеток в лимфатических узлах обычно происходит в период 3–8 недель после инфицирования. Активированные Т-клетки являются ядром специфического клеточного иммунитета, который в конечном счете может ограничить размножение МБТ и распространение инфекции. Одновременно развиваются кожные реакции замедленного типа на антигены туберкулеза, что показывают положительные кожные тесты [Авербах М.М. и др., 1974, 1976; Литвинов В.И., 1974; Литвинов В.И. и др., 1976; Vukmanovic-Stejic M. et al., 2006].

ГЗТ к кожным аллергенам обычно развивается в течение 6–8 недель после начала туберкулезной инфекции [Каграманов А.И., 1947; Яхнис Б.Л., 1947; Соркина Э.З., 1960; Menzies R. et al., 1999, 2000]. Промежуток времени между последним контактом и кожной пробой должен быть не менее восьми недель для выявления положительной реакции [Menzies R., 2000].

Кожные пробы основаны на определении состояния гиперчувствительности замедленного типа к аллергенам, входящим в состав МБТ, возникшего вследствие заражения микобактериями туберкулеза или иммунизации вакциной BCG. Особенно ярко ГЗТ проявляется на коже в месте введения аллергена. В первые 24 часа развивается отек всех слоев кожи, а в более поздние сроки (через 72 часа) – мононуклеарная реакция с большим числом гистиоцитов. В связи с расширением капилляров, пропотеванием тканевой жидкости, скоплением нейтрофилов и моноцитов образуется инфильтрат (папула). При гиперергических реакциях с выраженным некрозом в месте введения аллергена обнаруживают элементы специфического воспаления с эпителиоидноклеточными бугорками.

В первых кожных пробах использовали в качестве аллергена туберкулин – сначала старый туберкулин Коха, затем очищенный туберкулин, усовершенствованный Ф. Зейберт – PPD – фильтрат убитой нагреванием культуры микобактерий туберкулеза.

На протяжении более 100 лет туберкулин был фактически единственным аллергеном, позволявшим оценить степень иммунного ответа на наличие инфекции. К пробам, использовавшим туберкулин в качестве аллергена в разных концентрациях, относят кожные пробы, названные по именам их разработчиков: Пирке, Манту, Коха и др. [Гайкович Р., 1913; Маркузон В.Д., 1920; Кисель А.А., 1922, 1925]. Один из первых систематизированных обзоров литературы, опубликованной в разных странах относительно распространения туберкулезной инфекции в начале XX века по результатам кожных проб, представлен в книге В.Д. Маркузона «Клиника туберкулеза легких у детей и подростков» (1934). Автор приводит данные зарубежных исследователей по использованию не только кожных проб Пирке, но и подкожных туберкулиновых проб Коха, проводимых в первое десятилетие XX века. Так, в Дюссельдорфе инфицированность детского населения составила 100%, в Вене – 94%, а в Граце – 58,0%. В СССР в 1920-е годы инфицированность по пробе Пирке была следующей: в Москве в возрасте одного года – 83,0%, а в возрасте четырех лет – 87,0%, 13–15 лет – 93,2%; в Сочи в 13–15 лет – 88,0%, в Краснодаре – 88%. Эти данные особенно интересны тем, что на эти показатели не оказывала влияние поствакцинальная аллергия, поскольку не проводилась вакцинация BCG.

Однако после внедрения вакцинации BCG проба с туберкулином реагирует не только на инфицирование микобактериями туберкулеза, но и на вакцинацию BCG, и на сенсибилизацию нетуберкулезными микобактериями. Именно поэтому проба с туберкулином при выявлении туберкулезной инфекции отличается низкой специфичностью – из-за большого числа ложноположительных реакций [Thompson N. et al., 1979; Richards N. et al., 1979; Sepulveda R. et al., 1988, 1990; Friedland I., 1990; Cauthen G. et al., 1994; Menzies R. et al., 1994; Cauthen G. et al., 1994; Menzies R. et al., 1994; Horowitz H. et al., 1995].

В мире в основном используется три вида туберкулина: датский – PPD RT23 (в большинстве стран), американский – PPD-S и российский – PPD-L. Несмотря на то, что первые два изготовлены идентично из одного штамма микобактерий (*humanus*), 2 TE PPD RT23 эквивалентны 5 TE PPD-S [Comstock G., 1964]. Российский туберкулин PPD-L изготовлен из двух штаммов (*humanus* и *bovis*) и сопоставление его с другими туберкулинами в массовых исследованиях не проводилось. В первых двух туберкулинах определены три границы положительных результатов в зависимости от группы риска и наличия вакцинации. Так, в инструкции к датскому туберкулину папула 15 мм – граница положительного результата у вакцинированных, а у детей, не вакцинированных BCG, в возрасте до 5 лет – папула более 10 мм.

Чувствительность и специфичность туберкулиновой пробы зависят от того, какая граница положительного результата выбрана. По данным немецких исследователей, при папуле более 5 мм специфичность пробы Манту с 2 TE PPD RT23 составляет 64,5% [Diel R. et al., 2009], и даже при таком низком пороге остаются не выявленными инфицированные лица. По данным K. Aissa (2008), при папуле 10 мм у не вакцинированных и 15 мм у вакцинированных специфичность составила всего 34%. У вакцинированных лиц из-за низкой специфичности пробы Манту ее проведение не рекомендуется [Pollock N., 2014].

Чувствительность туберкулиновой пробы также зависит от выбранной границы положительного результата. По данным R. Diel и соавт. (2009), чувствительность пробы Манту при латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) при папуле более 10 мм составляла 72%, а при размере папулы более 15 мм – только 39,7%. В метаанализе 14 зарубежных исследований совокупная чувствительность туберкулиновой пробы составила 71% [Menzies D. et al., 2007].

Связь между положительными реакциями на туберкулин и риском развития активного туберкулеза исследовали с участием не вакцинированных лиц, в противном случае BCG оказала бы влияние на результаты [Styblo K., 1980, 1985; Menzies R., 2000, 2003; Watkins R. et al., 2000].

Так как большие реакции на туберкулин чаще вызваны туберкулезной инфекцией, чем маленькие, существует четкая положительная корреляция между размером положительной туберкулиновой пробы и риском развития туберкулеза [Watkins R. et al., 2000; Marks G. et al., 2000; Chee C. et al., 2001; Radhakrishna S. et al., 2003]. Корреляция может быть также вызвана более активным клеточным иммунным ответом при инфекции, которая приведет к заболеванию [Fine P. et al., 1994; Fine P., 1995], а может быть вызвана большой инфицирующей дозой [Grzybowski S. et al., 1995; Sepkowitz K., 1996]. С другой стороны, корреляция возможна вследствие обширных реакций у недавно инфицированных лиц [Leung C. et al., 2006], что соответствует данным о том, что влияние размера реакции на риск развития туберкулеза особенно велико у детей и подростков и убывает с возрастом [Horsburgh C., 2004].

В России завышена чувствительность туберкулиновой пробы за счет того, что положительным результатом считается папула 5 мм. В результате специфичность теста с 2 TE PPD-L резко снижена, что связано с массовой вакцинацией детей. Очевидно, что, исходя из данных крупных международных исследований, нашедших отражение в инструкциях к туберкулинам, производимых за рубежом, необходимо для повышения специфичности туберкулиновой пробы Манту у взрослых исходить из минимума положительного результата в 10 мм.

Тесты с высокоспецифичными для *M. tuberculosis* белками ESAT-6 и CFP-10

В 1998 году была завершена расшифровка генома *M. tuberculosis* [Cole S. et al., 1998]. Секвенирование цельного генома *M. tuberculosis* оказало непосредственное влияние на понимание биологии данного возбудителя. Сравнительные исследования геномов *M. bovis* и *M. bovis BCG* [Mahairas G. et al., 1996] и сравнительный анализ *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ и *BCG* [Behr M. et al., 1999; Dillon D. et al., 2000; Covert B. et al., 2001; Camus J. et al., 2002] привели к идентификации зоны RD1, присутствующей во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis,* но отсутствующей во всех штаммах вакцины *M. bovis BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Два из наиболее полно описанных антигенов, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются в зоне RD1. В связи с их отсутствием в *M. bovis BCG* эти два белка представляют особый интерес при разработке специфического диагностического теста, дифференцирующего инфекцию и вакцинацию *BCG* [Harboe M. et al., 1996; Berthet F. et al., 1998; Arend S. et al., 2000; Brusasca P. et al., 2001; Aagaard C. et al., 2004; Brodin P. et al., 2005; Dietrich J. et al., 2005; Connell T. et al., 2008; Kanunfre K. et al., 2008; Ahmad S., 2010].

Применение лабораторных тестов, использующих специфичные антигены *M. tuberculosis* – анализа продукции IFN-γ (IGRA), для диагностики туберкулезной инфекции

В последние 15 лет были разработаны и во многих странах разрешены к коммерческому применению два варианта

теста для диагностики латентной туберкулезной инфекции, основанные на исследовании продукции Т-клетками интерферона-γ (IGRA – *interferon-gamma release assay*). Один из них, QuantiFERON® (QFT), его поздние версии – QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (Cellestis, Victoria, Australia), использует твердофазный иммуносорбентный анализ для измерения антигенспецифичной продукции интерферона-γ (IFN-γ) циркулирующими Т-клетками в цельной крови. Другой тест, T-SPOT®.*TB* (OxfordImmunotec, Oxford, United Kingdom), использует технику Elispot для измерения количества мононуклеарных клеток периферической крови, продуцирующих интерферон-γ (IFN-γ).

Последние версии обоих методов продукции интерферона-γ используют более специфичные антигены *M. tuberculosis* – ESAT-6, CFP-10 и TB7.7.

Поскольку ESAT-6 и CFP-10 экспрессируются при размножении микобактерий [Andersen P. et al., 1995; VordermeierH.et al., 2002; Shi L. et al., 2004; Dietrich J. et al., 2005], иммунный ответ на эти антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции [Doherty T. et al., 2002; Mori T. et al., 2004; Mazurek G. et al., 2007; Bakir M. et al., 2008; Diel R. et al., 2008; Lienhardt C. et al., 2010].

Тесты IGRA обладают высокой чувствительностью и специфичностью [Johnson P. et al., 1999; Andersen P. et al., 2000, 2007; Brock I. et al., 2001, 2004; Munk M. et al., 2001; Arend S. et al., 2007; Mack U. et al., 2009].

Эти тесты, несмотря на их высокую специфичность, имеют и ряд недостатков – они дорогостоящие и трудновыполнимые, поскольку для их проведения необходимы лабораторное оснащение и квалифицированный персонал. Вместе с тем такой тест должен быть недорогим, хорошо воспроизводимым и легко оцениваемым, пригодным для широкомасштабного применения, а также не должен требовать создания лабораторной инфраструктуры и длительного обучения персонала.

В России был разработан препарат аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР – препарат Диаскинтест®), который представляет собой комплекс рекомбинантных белков CFP-10–ESAT-6, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [Киселев В.И. и др., 2008]. Он предназначен для внутрикожного применения – техника не отличается от пробы Манту, доза 0,2 мкг в 0,1 мл.

Первые же данные по испытанию АТР [Литвинов В.И. и др., 2009; Слогоцкая Л.В. и др., 2009] показали высокую, почти 100%-ную *специфичность* пробы с АТР (положительные реакции отсутствовали после вакцинации BCG, при нетуберкулезных заболеваниях). Кожная проба с АТР обладает высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченым туберкулезом органов дыхания составила 97,3% (95% ДИ 94,9-99,6%). Эти данные доказаны на больших клинических и эпидемиологических исследованиях [Слогоцкая Л.В. и др., 2010–2015]; отрицательные реакции отмечались в случаях, когда дети непосредственно сразу после рождения с еще не сформированным иммунитетом попадали в очаг массивной туберкулезной инфекции. При этом результаты пробы Манту у них также были отрицательными.

Частота положительных реакций на пробу с АТР, в отличие от пробы Манту, при *латентной туберкулезной инфекции* у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, соответствует степени риска развития заболевания: она наибольшая у лиц с виражом реакций на пробу Манту из семейного контакта с больными туберкулезом-бактериовыделителями – 94,9% (95% ДИ 87,9–100%), что достоверно выше, чем в других группах, $p < 0{,}0001$.

Тесты IGRA определяют *in vitro* только образование ИФН-γ циркулирующими Т-клетками, в то время как в кожных пробах в реакции гиперчувствительности замедленного действия участвуют $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты, а также цитокины: ИФН-γ, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ФНО-β, интерлейкин-8 и другие.

В Дании проводятся клинические испытания кожного теста с аналогичным препаратом, который назван C-Tb. Этот препарат отличается от российского Диаскинтеста® тем, что представляет собой смесь рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10, а в российском препарате эти белки «сшиты» воедино.

K. Weldingh, P. Andersen (2008) изучали кожные реакции на препарат C-Tb и на туберкулин (PPD) на морских свинках, привитых BCG и не привитых и зараженных *Mycobacterium tuberculosis*. Эксперимент показал, что у не вакцинированных BCG животных кожная реакция на ESAT-6/CFP-10 развилась вскоре после инфицирования и оставалась положительной за все время прогрессирования болезни. Напротив, вакцинированные BCG животные первоначально сопротивлялись развитию болезни, однако спустя 20 недель после инфицирования развилась положительная реакция на ESAT-6/CFP-10 и продолжала увеличиваться до момента гибели. У вакцинированных BCG животных реакция на туберкулин (PPD) была положительной уже на 4-й неделе после инфицирования.

Эти данные позволили авторам предположить возможность развития прогностического кожного теста на основе ESAT-6/CFP-10, который позволит проводить идентификацию лиц, имеющих самый высокий риск развития активного туберкулеза в ближайшем будущем.

Проведенные клинические испытания C-Tb у 151 здорового, вакцинированного BCG добровольца показали специфичность 99,7%. При этом специфичность туберкулина PPD RT23 была 63%. В дозе 0,1 мкг C-Tb (ESAT-6/CFP-10) сравнение с IGRA (QFT-IT) показало совпадающие результаты у больных туберкулезом в 82% случаев [Aggerbeck H. et al., 2013].

Проба с АТР имеет более высокую чувствительность, вероятно, потому, что его доза в два раза выше – 0,2 мкг.

Доклинические и клинические исследования АТР, проводимые с разными дозами препарата, показали, что доза 0,1 мкг обладает значительно более низкой чувствительностью, чем доза 0,2 мкг, что объяснило выбор последней [Бочарова И.В., Демин А.В., 2011; Слогоцкая Л.В., 2011]

Сопоставление лабораторных тестов IGRA, пробы с АТР и туберкулином

Сопоставление лабораторных тестов IGRA и туберкулинодиагностики, проведенные рядом зарубежных исследователей, показали, что если принять в качестве положительной пробы Манту размер папулы 15 мм, то совпадение тестов более 90%, а при более низких границах – совпадение менее 30% [Diel R., 2009; Rafiza S., 2011; Vinton P., 2009; Topić R., 2008]. Между двумя тестами IGRA совпадение свыше 90% [Diel R., 2009].

Проведенные сопоставления пробы с АТР и тестов IGRA (QuantiFERON® G-IT) показали их совпадение более чем в 90% случаев [Слогоцкая Л.В. и др., 2012, 2013; Лозовская М.Э. и др., 2015] – несовпадение касалось случаев, когда отрицательный кожный тест соответствовал результатам тестов IGRA, находящимся на границе положительных и отрицательных результатов. Многие западные ученые считают, что границы тестов IGRA требует корректировки [van Zyl-Smit R. et al., 2009].

Российский тест с АТР отличается тем, что папула любого размера расценивается как положительная реакция.

Прогноз развития активного туберкулеза у лиц с латентной инфекцией и обоснование для применения превентивного лечения

По многочисленным исследованиям, которые сравнивали прогностическое значение развития туберкулеза при положительной реакции на пробу Манту и тесты IGRA, как правило, высокие показатели продукции ИФН-γ в тестах IGRA коррелировали с повышенным риском развития туберкулеза [Higuchi K. et al., 2008; del Corral H. et al., 2009; Lienhard H. et al., 2010; Metcalfe J. et al., 2010; Schluger N., Burzinski J., 2010; Diel R. et al., 2011; Leung C. et al., 2011].

Положительные результаты тестов IGRA имеют большее положительное прогностическое значение, т.е. вероятность развития заболевания, по сравнению с туберкулиновой пробой [Cerezales S., Benitez D., 2001; Klarks S. et al., 2007; Kik S. et al., 2010; Diel R. et al., 2011].

Вероятность прогрессирования туберкулеза при положительных результатах тестов IGRA варьирует от 8,0 до 15,0%, превышая соответствующую прогностическую значимость пробы Манту (3,0%) [Diel R. et al., 2010; Leung C. et al., 2010]. При конверсии результатов тестов IGRA в 8,5 раза увеличивается риск развития туберкулеза из ЛТИ [Machingaidze S. et al., 2012].

Установлено, что отрицательные результаты тестов IGRA обладают отрицательной прогностической ценностью, то есть указывают на низкую вероятность развития туберкулеза [Schablon A. et al., 2001].

Большой обзор зарубежной литературы с метаанализом указывает, что положительная реакция на туберкулин обладает низкой прогностической ценностью для оценки риска развития туберкулеза [Rangaka M. et al., 2012].

Обоснование применения превентивного лечения

По результатам многочисленных исследований, превентивная терапия у лиц с латентной туберкулезной инфекцией существенно уменьшает риск развития у них активного процесса [Comstock G. et al., 1971; Andersen P. et al., 2007; Mack U. et al., 2009; Ahmad S., 2010].

До появления тестов IGRA и кожной пробы с АТР при решении вопроса о превентивной терапии лиц с ЛТИ использовали результаты туберкулиновой пробы Манту. И в итоге ее нередко назначали лицам, не инфицированным *M. tuberculosis*, а вакцинированным BCG. Исходя из этого, постановка новых высокоспецифичных тестов уменьшает (по сравнению с пробой Манту) число лиц, подлежащих превентивной терапии [Борисов С.Е. и др., 2011; Слогоцкая Л.В. и др., 2015; Nienhaus A. et al., 2013, Lind D. et al., 2011].

Зарубежные исследователи считают, что положительные тесты IGRA являются основанием для превентивной терапии [Lalvani A., Pareek M., 2010; Mazurek G. et al., 2010; CDC, 2011; Schluger N., 2013; X. Murtinez-Lucasa et al., 2015], без повышения риска развития туберкулеза в случае, когда игнорируется положительная кожная проба и отрицательный тест IGRA [Munoz L., Santin M., 2013].

Установлено, что среди лиц, имеющих семейный контакт с больными туберкулезом, заболевают лица с положительным тестом IGRA [Diel R. Et al.,2008]. Частота развития туберкулеза у контактов была многократно выше у лиц с положительными, чем отрицательными результатами QFT-GIT [Singh S. et al., 2012; Yoshiyama T. et al., 2010]. Опираясь на данные этих тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [Salinas C. et al., 2010; Campainha S. et al., 2012].

В Москве, несмотря на то, что у детей из групп риска по пробе Манту показания к превентивной терапии были снижены в три раза и она проводилась только лицам с положительной реакцией на АТР, заболеваемость из групп риска (VI ГДУ) значительно снизилась [Слогоцкая Л.В. и др., 2015].

Такие же данные получены для пробы с АТР в Саратовской области. Там детям, наблюдавшимся в VI группе, у которых была положительная реакция на АТР, провели превентивную терапию, а с отрицательными – нет, среди последних никто не заболел [Волчкова И.Л., 2015]. По данным Л.В. Поддубной (2015), у детей с ЛТИ положительная реакция прямо коррелировала с наличием контакта с больными-бактериовыделителями в отличие от контактов с больными туберкулезом без бактериовыделения и лиц из здорового окружения.

Прогноз развития туберкулеза у медицинских работников. Тесты IGRA широко используют не только для выявления и

диагностики ЛТИ, но и для обоснования назначения превентивного лечения у медицинских работников [Yoshiyama T., 2010]. Отмечено, что в случае развития туберкулеза у медицинских работников, предварительно у них отмечались положительные результаты теста [Costa J. et al., 2010]. Положительные результаты теста в этой группе лиц имеют положительное прогностическое значение, а отрицательные – отрицательное [Baha A. et al., 2010].

Показано, что из медицинских работников положительные тесты IGRA встречаются чаще у лиц с длительным сроком работы и опасностью заражения на рабочем месте [Hassan M., Diab A., 2014]. Такие же результаты получены и при обследовании медицинских работников в России при использовании кожной пробы с АТР [Slogotskaya L. et al., 2013].

Схемы превентивной химиотерапии

Превентивная химиотерапия, проведенная у детей и подростков с гиперергическими туберкулиновыми пробами, с нарастанием туберкулиновой чувствительности и виражом туберкулиновых реакций, а также находящихся в очагах туберкулезной инфекции, в несколько раз (от 3 до 7 раз – в разных ситуациях) снижает вероятность развития туберкулеза, а в случае развития заболевания процесс протекает более благоприятно. В российских руководствах в качестве превентивной терапии рекомендуются комбинации препаратов изониазида с пиразинамидом или этамбутолом, а в случае наличия контакта с источником лекарственно-резистентных микобактерий – в зависимости от лекарственной чувствительности [Лебедева Л.В., 1975; Митинская Л.А. и др., 1978, 1985; Овсянкина Е.С. и др., 2010].

У взрослых публикации об эффективности превентивной химиотерапии, которая назначается по результатам специфических тестов (с АТР и IGRA), при длительном наблюдении за пациентами из групп риска крайне ограничены [Борисов С.Е. и др., 2011].

По снижению уровня интерферона-γ и негативации теста QFT после превентивной химиотерапии возможно судить об эффективности лечения [Lee S. et al., 2010]. Такая же динамика результатов пробы с АТР наблюдалась после превентивной терапии у детей [Слогоцкая Л.В. и др., 2012].

Согласно консенсусу экспертов TBNET (Tuberculosis Network European Trials Group) [Mack U. et al., 2009], положительная туберкулиновая реакция имеет слабую прогностическую ценность, в то время как положительный тест IGRA, напротив, – высокую. Поэтому при назначении превентивной терапии рекомендуется исходить из результатов последнего. В странах, где проводят тесты IGRA (в т.ч. в США, Канаде, Великобритании, Италии, Германии, Швейцарии, Нидерландах, Южной Корее и Норвегии) показано, что этот метод диагностики является наиболее рекомендуемым. Считают, что его применение позволит снизить число лиц, которые ошибочно расцениваются как инфицированные, а также тех, кому назначена превентивная терапия.

Опираясь на данные новых высокоспецифичных тестов, можно говорить о существенном сокращении лиц, которым показано превентивное лечение [Борисов С.Е. и др., 2011; Слогоцкая Л.В. и др., 2015; Lind D. et al., 2011; Salinas C. et al., 2010; Campainha S. et al., 2012].

Отмечено, что интересам пациента, который получает превентивную химиотерапию, отвечают схемы лечения, которые имеют низкую токсичность и обещают высокую эффективность с максимально коротким сроком лечения. Предлагается подходить к лечению с оценкой всех рисков для пациента и возможности закончить курс превентивной терапии. Американское торакальное общество рекомендует 9 месяцев лечения изониазидом [Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection, 2000], Британское торакальное общество – 6 месяцев. При этом отмечается, что рифампицинсодержащие схемы короче и имеют меньше побочных эффектов. Британское торакальное общество рекомендует 3 месяца применять рифампицин + изониазид [Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society], в то время как Американское торакальное общество рекомендует 4 месяца только рифампицин [Lyons R., 1979]. Рекомендация основана на более низком риске побочных эффектов препарата, в то время как комбинация изониазид + рифампицин обладает кумулятивным эффектом [Steele M. et al., 1991]. Отмечено, что с возрастом увеличивается риск развития лекарственного гепатита [Chang K. et al., 2007].

Предыдущие метаанализы лечения ЛТИ показали безопасность и эффективность монотерапии изониазидом для ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных взрослых и детей [Ayieko J. et al., 2014; Smieja M. et al., 2000; Woldehanna S., Volmink J., 2004]. Эти схемы рекомендуются ВОЗ в условиях ограниченных ресурсов при минимальной длительности 6 месяцев. Центры по контролю и профилактике заболеваний также сообщают, что изониазид рекомендуется в течение 6 или 9 месяцев [Smieja M. et al., 2000; CDC&P, 2013] на основе прагматичного компромисса между эффективностью и токсичностью [Comstock G. et al., 1999; CDC&P, 2000; Menzies D. et al., 2011].

По данным одного из самых последних и наиболее полных обзоров с метаанализом по лечению латентной туберкулезной инфекции [Stagg H. et al., 2014], по сравнению с монотерапией изониазидом, доказательная база для всех других методов лечения относительно небольшая. Монотерапия рифампицином обычно используется 3–4 месяца при достаточной эффективности и низком уровне гепатотоксичности в сравнении с другими методами лечения. Короткий курс монотерапии рифампицином, как сообщается, по крайней мере столь же эффективен, как изониазидом [Sharma S. et al., 2013]. Схемы, содержащие пиразинамид, оказались эффективными, но, как правило, токсичными.

Вместо 9 месяцев ежедневной монотерапии изониазидом [Sterling T. et al., 2011] еженедельный прием изониазида и рифапентина в течение 12 недель под непосредственным наблюдением был недавно рекомендован в Соединенных Штатах [CDC&P, 2013]. Длительный период полувыведения рифапентина является ключевым фактором в пользу режима с еженедельным приемом рифапентина + изониазида. Даже короткие схемы могут быть возможны в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, которые также имеют длительный период полувыведения, например, бедаквилин.

У рифабутина профиль безопасности ожидается схожим с рифампицином [Davies G., 2007], но это должно быть официально проверено. Схемы RFB-INH могут оказаться перспективными [Matteelli A. et al., 1999]. Схемы, содержащие рифампицин, могут быть так же, если не более, эффективны, как и монотерапия изониазидом для лечения ЛТИ. В свете их эффективности и соображений более низкой стоимости такие схемы должны быть рассмотрены с точки зрения врачей и глобальной политики. Существуют два основных перспективных направления исследований: режим рифабутин + изониазид и короткие схемы (в т.ч. монотерапия рифампицином).

2. ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ ЛИЦ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ ИЛИ СОМНИТЕЛЬНЫМИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ТЕСТАМИ

Систематизированный обзор и метаанализ M. Rangaka и соавт. (2012) показали, что заболеваемость туберкулезом IGRA-позитивных лиц составляла 4–48 случаев на 1000 человеко-лет за среднее время наблюдения 4 года (2–6 лет), а IGRA-негативных пациентов – 2–24 случая. По данным одних и тех же исследований, среди IGRA-позитивных заболевших было в 2 раза больше, чем среди IGRA-негативных. Исключение представляет Индия, где практически одинаковое число случаев. Следует учитывать, что в этих странах заболеваемость во многом зависит от суперинфекции, а не от реактивации латентной инфекции, поэтому для стран с низкой заболеваемостью и высокими доходами различия в числе заболевших могут быть более значимыми. Но, с другой стороны, в этих странах проводится превентивная терапия.

Сравнение различных соотношений реакций на тесты IGRA и туберкулиновую пробу Манту показало, что соотношение, в котором имеется положительная реакция IGRA, соответствует большему числу заболевших и большему риску развития заболевания.

Проба с АТР позволяет концентрировать группы риска по туберкулезу. Эта проба показала высокую эффективность проведенных скрининговых исследований. Так, выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР составила 5,0% обследованных, столько же (5%) выявлены с посттуберкулезными изменениями (IIIA группа), в то время как выявляемость туберкулеза среди туберкулинположительных детей была в 40 раз меньше – 0,13%, что свидетельствует о высокой специфичности пробы с АТР [Слогоцкая Л.В. и др., 2015]. Аналогичные данные получены в других регионах России. [Моисеева Н.Н., Одинец В.С., 2015; Долженко Е.Н., 2015; Бармина Н.А. и др., 2015; Сотнева И.Б., Павлунин А.В., 2015].

3. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГРУППАХ ВЫСОКОГО РИСКА У ВЗРОСЛЫХ

Нормативно-правовое обеспечение применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведения превентивной химиотерапии:

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 (дополнение приложения № 4 «Инструкция по применению туберкулиновых проб» к Приказу Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания» приложением № 2 – «Рекомендациями по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы при обследовании групп риска по туберкулезу».

3. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 20.01.2016 г. № 23 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2015 г. № 308».

Поскольку проба Манту для выявления ЛТИ у взрослых неэффективна из-за высокого процента положительных реакций на эту пробу, сохранившихся с течение жизни в результате ранее проведенной вакцинации или инфицирования, согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, для раннего выявления туберкулезной инфекции рекомендуется проводить пробу с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный лицам, относящимся к группам высокого риска по заболеванию туберкулезом, с учетом эпидемиологических, медицинских и социальных факторов риска.

Высокий риск развития заболевания туберкулезом имеют взрослые лица, которым обследование на латентную инфекцию с помощью АТР рекомендовано проводить с указанной кратностью:

По медицинским показаниям:

1. Больным ВИЧ-инфекцией – 2 раза в год по назначению врача-фтизиатра.

2. Лицам, принимающим иммуносупрессорные препараты – 2 раза в год.

3. Лицам перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами – не реже 1 раза в 6 месяцев или по показаниям – 1 раз в 3 месяца на базе медицинских организаций, осуществляющих лечение, с последующей консультацией фтизиатра.

4. Лицам, находящимся в учреждениях психиатрического профиля – 1 раз в год.

5. Лицам, состоящим на учете в наркологических медицинских организациях – 1 раз в год.

По эпидемиологическим показаниям:

6. Лицам, находящимся в контакте с больными туберкулезом по месту жительства, работы и учебы (IV группа диспансерного учета) – 2 раза в год.

7. Иностранным гражданам и лицам без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации, в связи с тем что эти граждане прибывают из территорий с высоким распространением туберкулеза – однократно.

8. Студентам колледжей и вузов, прибывшим из субъектов Российской Федерации и стран с показателем заболеваемости туберкулезом 60 и выше на 100 тысяч населения – 2 раза в год в течение первых трех лет после зачисления в учебные заведения.

9. Лицам, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России – 2 раза в год в течение первых двух лет после освобождения.

10. Работникам медицинских и аптечных организаций – 1 раз в год.

По социальным показаниям:

11. Лицам, попавшим в трудную жизненную ситуацию (в т.ч. лицам БОМЖ), находящимся в учреждениях, подведомственных Министерству социальной защиты населения, а также при обращении в лечебно-профилактические учреждения – 1 раз в год.

В связи с высокой опасностью заражения окружающих в случае их заболевания туберкулезом, обследование с применением кожной пробы с препаратом АТР рекомендовано проводить:

12. Лицам из окружения беременных женщин и новорожденных – однократно.

13. Декретированным контингентам при профилактических медицинских осмотрах – 1 раз в год.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах:

14. Обследованию подлежат все, поступившие в стационар с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с АТР проводится и оценивается медицинским персоналом фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

Организация проведения проб

Для проведения обследования с помощью пробы с препаратом АТР необходимо на базе поликлиник и стационаров для обслуживания взрослого населения организовать бригады под методическим руководством врача-фтизиатра, включающие врача-терапевта и медицинскую сестру. Врач-фтизиатр участвует в теоретической и практической подготовке членов бригады, организует работу бригады. Он проводит выборочную оценку качества постановки кожной пробы с препаратом АТР и ее результатов непосредственно в учреждениях, где работает бригада. Проводит отбор пациентов на дополнительное обследование и консультацию во фтизиатрических учреждениях для определения группы диспансерного наблюдения.

Врач-терапевт, обслуживающий данный контингент взрослого населения, формирует группы риска по туберкулезу, подлежащие обследованию с помощью кожной пробы с препаратом АТР, участвует в ее проведении, оценке проб, контролирует внесение результатов в медицинскую документацию. Составляет отчет о результатах работы бригады.

Медицинская сестра поликлиники, имеющая справку-допуск к проведению пробы с препаратом АТР, осуществляет постановку пробы и участвует в оценке ее результатов, ведет медицинскую документацию, в которой регистрирует постановку пробы и ее результат, обеспечивает направление лиц с положительными реакциями на консультацию фтизиатра.

Бригады работают по графику, который составляется и утверждается главным врачом территориальной поликлиники и участковым фтизиатром.

Лицам, у которых впервые отмечена сомнительная или положительная реакция на АТР, должно быть проведено полное клинико-рентгенологическое обследование на туберкулез в противотуберкулезных учреждениях.

Обследование на туберкулез по клиническим показаниям

Клиническое исследование больных должно быть направлено на выявление характерных для активного заболевания жалоб и симптомов, а также биологических, медицинских, поведенческих и социальных факторов, повышающих риск заболевания туберкулезом. При клиническом исследовании должен быть тщательно собран анамнез жизни и заболевания, выявлены и детализированы жалобы, проведен осмотр больного и физикальное исследование.

При сборе анамнеза должно быть в обязательном порядке установлено наличие или отсутствие в прошлом у больного туберкулеза любой локализации или прохождение им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза (дома, на

работе, в кругу друзей и знакомых; в прошлом или в настоящее время), наличие туберкулеза в семье и у кровных родственников. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ.

Риск заболевания туберкулезом повышается при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания и токсикомания, пневмокониозы), хронических стрессовых ситуаций, злоупотребления алкоголем, неблагоприятных условий труда и быта. Наличие всех этих дополнительных факторов риска должно быть тщательно проверено, поскольку это может послужить основанием для выбора более активной тактики превентивного этиотропного лечения.

При расспросе больного должны быть выявлены и детализированы жалобы как интоксикационного характера, указывающие на наличие активного воспаления, так и связанные с поражением туберкулезом того или иного органа и системы.

Особые трудности представляет диагностика внелегочного туберкулеза, поэтому пациенты с подозрительными жалобами и/или анамнестическими указаниями на перенесенный внелегочный туберкулез должны быть направлены для дальнейшего обследования и вынесения заключения о наличии или отсутствии туберкулеза в противотуберкулезное учреждение, где есть возможность проведения технически сложных лучевых и инструментальных исследований.

Обследование на туберкулез

Флюорографическое исследование нецелесообразно, необходимо проводить как минимум *рентгенографическое исследование* органов грудной клетки в двух проекциях.

При выявлении ограниченных участков затемнения легочной ткани, инфильтратов, округлых, полостных образований, диссеминированных процессов в легких, очагов невысокой и средней плотности, увеличения в размерах внутригрудных лимфатических узлов, жидкости в плевральной полости, необходимо исключить туберкулез, и больной должен быть срочно направлен в противотуберкулезный диспансер.

Предположения о перенесенном ранее туберкулезе должны возникнуть при обнаружении четко очерченных очагов (т.н. «плотных»), а также (в сочетании с очагами) участков фиброза и/или утолщения плевральных листков, плевральных наслоений, кальцинатов в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах. Во всех этих случаях необходимо проведение консультации фтизиатра.

По принятой в России терминологии *остаточные посттуберкулезные изменения* – это плотные, кальцинированные очаги и фокусы различной величины, фиброзно-рубцовые и цирротические изменения (в том числе с остаточными санированными полостями), плевральные наслоения, послеоперационные изменения в легких, плевре и других органах и тканях, функциональные отклонения, определяемые после констатации клинического излечения. Малые остаточные изменения – единичные (до трех), мелкие (до 1 см), плотные и обызвествленные очаги, ограниченный фиброз (в пределах двух сегментов). К большим остаточным изменениям относят все более выраженные изменения.

Рентгенологическая документация должна тщательно сохраняться, поскольку может появиться необходимость ее повторного пересмотра при контрольных обследованиях на фоне дальнейшего лечения.

Микробиологическое исследование с целью обнаружения возбудителя туберкулеза должно быть проведено при наличии у больного мокроты, при дизурии и/или наличии изменений в моче (в первую очередь – микро- или макрогематурии) или при получении иного диагностического материала (экссудаты, ликвор, гной, отделяемое свищей, менструальная кровь, материалы пунктатов и иных биопсий различных органов, операционный материал). На первом этапе должна быть проведена трехкратная микроскопия диагностического материала с использованием окраски по Цилю-Нельсену (в клинико-диагностической лаборатории) или люминесцентная микроскопия (в противотуберкулезных учреждениях) и с направлением материала на посев. Обнаружение в диагностическом материале МБТ указывает на наличие у больного туберкулезного процесса, однако при их отсутствии исключить туберкулез нельзя.

Оценка результатов и определение необходимых действий после комплексного скринингового обследования на туберкулез

Оценку результатов скринингового обследования производит фтизиатр, который должен дать заключение о наличии или отсутствии туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения.

При подозрении на туберкулез любой локализации обследование должно быть продолжено в противотуберкулезном учреждении, с применением расширенного микробиологического и лучевого, а также дополнительных методов исследования (иммунологических и молекулярно-биологических, эндоскопических, а при необходимости – и хирургических).

При наличии признаков перенесенного ранее туберкулеза любой локализации или только латентной инфекции должен быть оценен риск развития туберкулеза и принято решение о проведении превентивного этиотропного лечения. Для обоснованного решения последнего вопроса необходима оценка всех имеющихся факторов риска заболевания туберкулезом у каждого пациента.

Выявление туберкулезной инфекции в соматических, психиатрических, наркологических и инфекционных (включая СПИД-центры) стационарах

Обследованию подлежат все лица, поступившие в соматический, психиатрический, наркологический или инфекционный стационар (включая СПИД-центры) с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез (с интоксикационной или респираторной симптоматикой). Назначает обследование врач-фтизиатр. Кожная проба с АТР проводится и оценивается медицинским персоналом фтизиатрических организаций, если в стационаре нет подготовленной медицинской сестры и условий для проведения пробы.

При положительной или сомнительной пробе на АТР необходимо прежде всего исключить заболевание туберкулезом.

Тактика наблюдения пациентов в диспансерных группах риска противотуберкулезного учреждения (IV, «0»)

Если у пациента с положительной реакцией на АТР в процессе обследования исключен диагноз туберкулеза, он подлежит наблюдению в группах риска (IV, «0») и ему проводится превентивная химиотерапия.

Общий порядок формирования групп диспансерного наблюдения и организация противотуберкулезных мероприятий при ЛТИ

Согласно Приказу Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855, лица старше 18 лет при наличии сомнительной или положительной реакции на кожную пробу с препаратом АТР подлежат наблюдению в противотуберкулезных диспансерах по «0» группе (при отсутствии локальных проявлений).

Вопрос о принятии окончательного решения относительно группы диспансерного наблюдения и тактики лечения возлагается на врачебную комиссию противотуберкулезного учреждения.

4. РЕЖИМЫ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

До настоящего времени официальных публикаций в отношении рекомендуемых или обязательных схем химиопрофилактики или превентивного лечения взрослых лиц с латентной туберкулезной инфекцией в Российский Федерации не было. Имеется указание в приказе Минздрава России от 23 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» в отношении назначения противорецидивных курсов лицам, состоящим в III группе диспансерного наблюдения, а также химиопрофилактики лицам, состоящим в IV группе диспансерного наблюдения за взрослыми, на срок 3–6 месяцев. В приказе Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 указано, что лицам старше 18 лет при сомнительной/положительной реакции на АТР и при отсутствии у них туберкулеза показано наблюдение у фтизиатра по «0» группе диспансерного учета с проведением лечебно-профилактических мероприятий (по показаниям).

Опыт применения химиопрофилактики туберкулеза у детей должен стать основой для назначения превентивной терапии взрослых – быть индивидуальным с учетом всех рисков развития нежелательных побочных реакций и оценки приверженности пациента к лечению, в которой немаловажную роль играет длительность приема лекарств.

Согласно «Рекомендациям по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях» (Методические рекомендации, утвержденные Департаментом здравоохранения города Москвы, 2010 г.), при положительных реакциях на АТР детям, наблюдаемым в VI группе диспансерного учета, рекомендуется назначать два противотуберкулезных препарата: при нормергической реакции в течение 3 месяцев изониазид + пиразинамид/этамбутол (3HZ/HE), при выраженной и гиперергической – в течение 6 месяцев изониазид + пиразинамид/этамбутол (6HZ/HE), при сомнительных реакциях – изониазид в течение 3 месяцев (3H). Детям, наблюдаемым по контакту с больным туберкулезом, при отрицательных реакциях на АТР рекомендуется 3HZ/HE, а при положительной реакции – 6HZ/HE.

За все время наблюдения с 2010 года выраженных гепатотоксических реакций у детей не фиксировалось, а заболеваемость в группах риска снизилась [Слогоцкая Л.В. и др., 2015].

Консенсус TBNET [Mack U. et al., 2009] определил, что химиопрофилактические режимы одинаковы у взрослых и детей, различаются лишь дозы, которые у детей корректируются в зависимости от веса (*уровень доказательности B*). При этом отмечено, что у детей гепатотоксические реакции развиваются реже.

Превентивную терапию у лиц без ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить одним из следующих режимов химиотерапии (за исключением лиц, принимающих генно-инженерные биологические препараты – у них имеется особенность режимов химиотерапии):

- 6 месяцев изониазид (6H);
- 3 месяца изониазид + рифампицин (3HR);
- 3 месяца изониазид + пиразинамид (3HZ);
- 3 месяца изониазид + этамбутол (3HE).

Эти режимы химиотерапии проводятся с добавлением пиридоксина гидрохлорида, гепатопротекторов.

Если у пациента есть контакт с больным туберкулезом, вызванным микобактериями с лекарственной устойчивостью к этим препаратам, то тогда курс химиотерапии включает препараты, к которым сохранена чувствительность, по решению врачебной комиссии.

Коррекция превентивного противотуберкулезного лечения

При выявлении неустранимых побочных реакций токсического характера возможна замена препарата на аналог либо на другой противотуберкулезный препарат (изониазид – только на два препарата). В случае неустранимых аллергических реакций замена на аналоги не показана, и препараты данной группы исключают из режима химиотерапии.

Организация превентивного противотуберкулезного лечения

Превентивное противотуберкулезное лечение проводят под наблюдением врача-фтизиатра, который несет ответственность за правильность, безопасность и эффективность лечения.

Весь курс лечения можно проводить в амбулаторных условиях либо в санатории, с учетом наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, материально-бытовых условий жизни пациента, его психологических особенностей и степени социальной адаптации, местных условий.

Независимо от места проведения лечения должны быть соблюдены требования к режиму лечения и контролю его проведения, а также преемственность между лечебными учреждениями.

Обследование больных при превентивном противотуберкулезном лечении

В обязательный комплекс обследования перед началом лечения входят:

– сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;

– рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции;

– клинические анализы крови, мочи;

– определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;

– общий белок крови и его фракции;

– определение содержания глюкозы/сахара крови;

– ЭКГ;

– осмотр окулиста (перед назначением этамбутола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования.

5. ОСОБЕННОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУНОСУПРЕССОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И БЕРЕМЕННЫХ. ПРЕВЕНТИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

5.1. Выявление латентной туберкулезной инфекции у лиц, получающих иммуносупрессорные лекарственные препараты (ИСП), превентивная химиотерапия

В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт использования мощных средств воздействия на иммунное воспаление – глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов, а в последние годы – и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), обладающих селективным действием на определенные механизмы развития хронического воспаления.

Чем эффективнее и длительнее иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, тем больше опасность снижения устойчивости организма больного к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу.

Основные принципы снижения риска заболевания туберкулезом при иммуносупрессивной терапии

С учетом международного и отечественного опыта, исходя из сложившихся российских эпидемиологических условий и существующей нормативной базы, основными принципами снижения риска заболевания туберкулезом у данной группы пациентов должны стать:

– обязательное обследование больных на наличие активного туберкулеза, следов перенесенного туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции перед началом терапии иммуносупрессорными препаратами (ИСП);

– проведение пациентам с посттуберкулезными изменениями или латентной туберкулезной инфекцией перед началом лечения иммуносупрессорными препаратами превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;

– регулярное (не реже 1 раза в 12 или 6 месяцев – в зависимости от вида иммуносупрессорных препаратов – проведение исследований в ходе терапии ИСП для исключения развития туберкулеза и мониторинга латентной туберкулезной инфекции.

Скрининг (первичное обследование) больных, имеющих показания к лечению иммуносупрессорными препаратами

Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции перед назначением иммуносупрессорных препаратов требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ: кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным или тестов IGRA.

Лечение ГИБП, в первую очередь ингибиторами ФНО-α, является фактором, существенно повышающим риск заболевания туберкулезом.

Наличие посттуберкулезных изменений органов дыхания и/или иных органов, а также указания об установлении в прошлом диагноза туберкулеза являются факторами, повышающими риск заболевания туберкулезом (рецидива туберкулеза). В связи с этим целесообразно назначение больным с туберкулезом в анамнезе превентивного лечения.

При полном отсутствии как посттуберкулезных изменений в органах дыхания, так и указаний на возможный внелегочный

туберкулез, необходимо оценить вероятность наличия у больного латентной туберкулезной инфекции, что повышает риск развития туберкулеза на фоне лечения ИСП.

Объем и длительность превентивного лечения должны варьироваться в зависимости от наличия и числа дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными туберкулезом), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера.

Начало лечения ингибиторами ФНО-α допустимо не ранее чем через 4 недели от начала превентивного противотуберкулезного лечения, прочие ИСП можно назначать одновременно с противотуберкулезной эмпирической терапией.

Обследование больных, получающих лечение иммуносупрессорными препаратами с целью мониторинга латентной туберкулезной инфекции

В связи с достаточно высокой вероятностью контакта больных, получающих ИСП, с источниками туберкулезной инфекции, невозможно ограничиться, по примеру большинства стран Европы, только скринингом перед началом приема ИСП. На фоне лечения ИСП больные должны регулярно проходить обследования, в ходе которых должно быть исключено развитие активного туберкулеза и оценена динамика состояния латентной туберкулезной инфекции.

Наблюдение за больными со стороны фтизиатра следует продолжать еще в течение 6 месяцев после завершения терапии ИСП.

При появлении клинической симптоматики – интоксикационных, респираторных либо подозрительных на развитие внелегочного туберкулеза жалоб – внеочередное обследование на туберкулез должно быть проведено безотлагательно.

В случае появления респираторной симптоматики (кашель, отделение мокроты, кровохаркание или кровотечение, боли в груди, одышка) или интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, потливость, слабость, снижение массы тела) необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки (при возможности – КТ) и микробиологического исследования мокроты с последующей консультацией фтизиатра.

При появлении интоксикационного синдрома, но при отсутствии респираторных жалоб необходимо исключить возможность внелегочного туберкулеза.

После исключения у этих больных туберкулеза необходимо проведение пробы с АТР или теста IGRA.

Положительный результат проб со значительной степенью вероятности указывает на высокий риск перехода латентной инфекции в клинически манифестированное заболевание и требует прекращения терапии ГИБТ и назначения профилактического курса противотуберкулезной терапии. Терапия ГИБП может быть возобновлена через 8 недель после начала противотуберкулезной терапии. Альтернативой может быть переход на лечение менее опасными в отношении развития активного туберкулеза ГИБП.

При отрицательных результатах проб терапия ГИБП может быть продолжена.

Длительность проведения превентивного противотуберкулезного лечения должна составлять по меньшей мере 12 недель. Прием ингибиторов ФНО-α можно начинать не ранее чем через 4 недели после начала превентивного лечения, прочих генно-инженерных биологических препаратов – одновременно с началом превентивного лечения.

5.2. Выявление латентной туберкулезной инфекции у беременных. Превентивная химиотерапия

Беременность является значимым фактором повышенного риска заболевания туберкулезом. Заболеваемость туберкулезом беременных и родильниц в 1,5–2 раза превышает общий показатель заболеваемости у женщин. Наиболее опасен в плане присоединения туберкулеза первый триместр беременности [Фтизиатрия. Национальное руководство, 2007; Ковганко П.А., 2005; Greer J., 2007]. Если женщина больна туберкулезом, то беременность обычно приводит к прогрессированию заболевания, а у переболевших туберкулезом женщин высок риск рецидива. Таким образом, обследованию должны подвергаться все женщины, относящиеся к социальным, эпидемиологическим или медицинским группам риска по туберкулезу. Особую группу риска составляют беременные с ВИЧ-инфекцией.

Нормативно-правовое обеспечение применения кожных тестов для выявления туберкулезной инфекции у беременных и лиц из окружения беременных:

• Приложение № 5 «К порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н, определяет порядок оказания противотуберкулезной помощи женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде, в частности, перечень критериев, по которым беременным необходимо осуществить постановку туберкулиновой пробы и проводить консультацию врача-фтизиатра.

• Постановление Правительства Российской Федерации от 25.12.2001 г. № 892 «О реализации Федерального закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (собрание законодательства Российской Федерации, 2001 г. № 53 (2.2) ст. 5185 регламентирует необходимость обязательного внеочередного флюорографического обследования лиц, проживающих с беременными.

• Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855; Приложение 4 к Приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О внесении изменений об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».

• Приказ ДЗМ г. Москвы от 17.04.2015 г. № 308 «О применении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным…» указывает на необходимость проведения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным лицам из окружения беременных и новорожденных.

Безопасность применения кожных проб Манту и пробы с АТР или теста IGRA у беременных

Поскольку в инструкции к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному противопоказаний к применению кожных тестов у беременных нет, первоначально ставят пробу Манту. При наличии положительной реакции после 12 недель гестационного срока ставят пробу с АТР (тест IGRA – на любом сроке беременности).

Прежде всего необходимо исключить заболевание туберкулезом.

Особенности обследования беременных при положительных реакциях на пробы:

– обзорная рентгенография органов грудной клетки и КТ проводятся только при наличии клинических симптомов, позволяющих заподозрить туберкулез;

– специальное акушерско-гинекологическое обследование – УЗИ и пренатальный скрининг по срокам, определение состояния плода, матки, плаценты и родовых путей;

– исследование мокроты, отделяемого половых путей, мочи, кала, операционного материала на МБТ;

– исследование мочи на специфическое и неспецифическое бактериовыделение, проба Зимницкого, Нечипоренко, цистоскопия – по показаниям.

Превентивная химиотерапия у беременных

При отсутствии данных за туберкулез, при наличии положительной реакции на пробу с АТР или положительного теста IGRA совместно с фтизиатром беременным назначают курс превентивной химиотерапии (изониазид 0,6 или феназид по 0,5 в сутки в течение 3 месяцев в сочетании с витамином B_6) с обязательным динамическим наблюдением и контрольным обследованием после родов.

Беременным превентивная химиотерапия проводится в соответствии с показаниями начиная с 12 недель беременности, исключая применение препаратов, обладающих доказанным нежелательным воздействием на плод.

У беременных, больных ВИЧ-инфекцией, лечение латентной туберкулезной инфекции обычно проводится изониазидом в стандартных дозах в сочетании с любой показанной схемой антиретровирусной терапии в течение всего периода гестации. Возможно также использовать рифампицин, или рифабутин (в зависимости от схемы антиретровирусной терапии), либо пиразинамид, но длительность лечения этими препаратами не должна превышать 3–4 месяца [American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America., 2000; New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control., 1999; Department of Health and Human Services, 2006].

Беременным, получающим противотуберкулезную терапию, проводятся регулярные контрольные обследования:

1. Бактериологические исследования мокроты, мочи, кала проводят ежемесячно при наличии ВИЧ-инфекции.
2. При отсутствии ВИЧ-инфекции ежемесячно проводят контрольные бактериологические исследования мокроты.
3. Еженедельно общий анализ крови и мочи.
4. Еженедельно биохимический анализ крови для контроля функции печени и почек.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

1. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.

2. Akolo C., Adetifa I., Shepperd S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – 1:CD000171.

3. CattamanchiA., Smith R., SteingartK. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis// J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2011. – v. 56. – P. 230-238.

4. Deville W., Buntinx F., Bouter L. et al. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines// BMC Med. Res. Methodol. – 2002. – v. 2. – P. 9.

5. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J.–2011. – v. 37 (1). – P. 88-99.

6. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis: a metaanalysis // Chest. – 2009. – v. 137. – P. 952-968.

7. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – v. 183. – P. 88-95.

8. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis // Chest. – 2012. – v. 142. – P. 63-75.

9. Esmail H., Barry C., Young D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis// DOI: 10.1098/rstb.2013.0437 Published 12 May 2014.
10. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review // Bibl. Tuberc. – 1970. – v. 26. – P. 28-106.
11. Fox G., Barry S., Britton W., Marks G. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2012. – v. 41. – P. 140-156.
12. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – v. 3. – S. 231-279.
13. Fox B., Kramer M., Mor Z. et al. The QuantiFERON-TB GOLD assay for tuberculosis screening in healthcare workers: a cost-comparison analysis // Lung. – 2009. – v. 187 (6). – P. 413-419.
14. Goletti D., Stefania C., Butera O. et al. Accuracy of immunodiagnostic tests for active tuberculosis using single and combined results: a multicenter TBNET Study // PLoSOne. – 2008. – v. 3. – e3417.
15. Jo K., Hong Y., Park J. et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in South Korea: A Multicenter Study // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2013. – v. 75 (1). – P. 18-24.
16. Joshi R., Reingold A.L., Menzies D., Pai M. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review // PLoS Med. – 2006. – v. 3 (12). – e494.
17. Leeflang M., Deeks J., Gatsonis C. et al. Systematic reviews of diagnostic test accuracy // Ann. Intern. Med. – 2008. – v. 149. – P. 889-897.
18. Li J. et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000 // Clin. Infect. Dis. – 2005. – v. 41. – P. 83-91.
19. Lijmer J., Bossuyt P., Heisterkamp S. Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests // Stat. Med. – 2002. – v. 21. – P. 1525-1537.
20. Ling D., Pai M., Davids V. et al. Incremental value of interferon-gamma release assays for diagnosis of active tuberculosis in smear-negative patients in a high-burden setting: a multivariable analysis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – v. 181. – A2262. (American Thoracic Society International Conference; 2010; New Orleans, LA.).
21. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // Ann. Intern. Med. – 2007. – v. 146. – P. 340-354.
22. Menzies D., Gardiner G., Farhat M. et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – v. 12. – P. 498-505.
23. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // J. Infect. Dis. – 2011. – v. 204. – S1120-S1129.
24. Pai M., Riley L., Colford J. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // Lancet Infect. Dis. – 2004. – v. 4. – P. 761-776.
25. 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. – v. 149. – P. 177-184.
26. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et. al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis.–2011. – v. 12. – P. 45-55.
27. Rutter C., Gatsonis C. A hierarchical regression approach to meta–analysis of diagnostic test accuracy evaluations // Stat. Med. – 2001. – v. 20. – P. 2865-2884.
28. Seidler A., Nienhaus A., Diel R. Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas // Respiration. – 2005. – v.72. – P. 431-446.
29. Sharma S., Sharma A., Kadhiravan T., Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – v. 7. – CD007545.
30. Singh J., Wells G., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Issue 2. – CD008794.
31. Smieja M., Marchetti C., Cook D., Smaill F. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000.– v. 2000.–CD001363.
32. Stagg H. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis // Ann. Intern. Med. – 2014. – v. 161. – N. 6. – P. 419-428.
33. Steele M., Burk R., DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis // Chest. – 1991. – v. 99. – P. 465-471.
34. Trajman A., Steffen R.E., Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an overview of the evidence // Pulm. Med. – 2013. – v.2013. – P. 601-737.
35. Treglia G., Taralli S., Calcagni M.L. et al. Is there a role for fluorine-18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients with mycobacteriosis? A systematic review // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2011. – v. 35. – P. 387-393.
36. Wang L., Turner M., Elwood R. et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements // Thorax. – 2002. – v. 57. – P. 804-809.
37. WatkinsR., Brennan R., Plant A. Tuberculin reactivity and the risk of tuberculosis: a review // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2000. – v. 4. – P. 895-903.
38. Wells G., Pertersen J., Welch V. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies and meta-analyses. [Электронный ресурс] URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. (Дата обращения 20.02.2010).

39. Wells G., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. [Электронный ресурс] URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. (Дата обращения 25.03.2010).
40. Whiting P., Rutjes A., Reitsma J. et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews // BMC Med. Res. Methodol. – 2003. – v. 3. – P. 25.
41. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access // Recommendations for a public health approach. – 2006 revision. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ adult/en/index.html.2006. (Дата обращения 01.11.2010).
42. WHO. Antiretroviral therapy for pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: towards universal access // Recommendations for a public health approach. – 2006 revision.
[Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtct/en/index.html.2006.(Дата обращения 01.11.2010).
43. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. – 2013.
44. Global tuberculosis report: WHO. – 2014.
45. WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva, 2010.
[Электронный ресурс] URL:http://whqlibdoc.who.int/publications /2011/9789241500708_eng.pdf. (Дата обращения 01.11.2010).
46. WHO: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy Statement. 2011.– WHO/HTM/TB/2011.18. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/ laboratory/policystatements/en). (Дата обращения 10.10.2012).
47. Zwerling A., van den Hof S., Scholten J. et al. Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review // Thorax.– 2011. (doi: http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.143180 published online Jan 12).

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РУКОВОДСТВА

1. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – v. 161. – S. 221-247.
2. Treatment of tuberculosis (Blumberg H. et al.): American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – v. 167. – P. 603-662.
3. Manual of Tuberculosis. Brandli O., Desgrandchamps D., Gabathuler U. et al. – Bern, Swiss Lung League, 2007. (www.lung.ch).
4. Interferon-y release assays for latent tuberculosis infection: Canadian Tuberculosis Committee/ Public Health Agency of Canada //Canada Communicable Disease Report. – 2007.
5. Updated recommendations on interferon-gamma release assays for latent tuberculosis infection: Canadian Tuberculosis Committee // CCDR. – 2010. – v. 36. – P. 1-21.
6. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens: Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2002. – v. 51. – P. 214-215.
7. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection: Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2003. – v. 52. – P. 735-739.
8. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2004. – v. 53. – 38 p.
9. National TB program objectives and performance targets 2015: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. – 2009. [Электронный ресурс] URL:http://www.cdc.gov/tb/programs/evaluation/indicators/default.htm. (Дата обращения 10.03.2010).
12. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society // Thorax. – 2000. – v. 55. – P. 887-901.
13. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States: Department of Health and Human Services. – 2006. [Электронный ресурс] URL:http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf. (Дата обращения 10.03.2010).
14. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents: Department of Health and Human Services. – 2006. [Электронный ресурс] URL:http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. (Дата обращения 10.03.2010).
15. Empfehlungen fur die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose [Recommendations for background studies in tuberculosis] (Diel R., Forssbohm M., Loytved G. et al.) // Pneumologie. – 2007. – v. 61. – P. 440-455.
16. Recommendations for environmental contact tracing in tuberculosis (Diel R., Forssbohm M., Loytved G. et al.): German Central Committee against Tuberculosis // Gesundheitwesen. – 2007. – v. 69. – P. 488-503.
17. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. – 2013.
18. Global tuberculosis report. WHO. – 2014.
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. – v. 54. – P. 1-47.
20. Guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care settings // MMWR. – 2005. – v. 54 (RR-17). – P. 1-141. (http://www. cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm).

21. Test de detection de la production d'interferon-y pour le diagnostic des infections tuberculeuses [Test to detect the production of interferon-y for the diagnosis of tuberculosis infection]: St Denis la Plaine, Haute Autorite de Sante. – 2006. [Электронный ресурс] URL: www.has-sante.fr.
22. Mack U., Migliori G.B., Sester, M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement // Eur. Respir. J. – 2009. – v. 33. – P. 956-973.
23. 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.
24. 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. [Электронный ресурс] URL: (www.nice.org.uk).
25. 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. – 2011. [Электронный ресурс] URL: (www.nice.org.uk).
26. New York City Department of Health and Mental Hygiene, Bureau of Tuberculosis Control // Clinical Policies and Protocols, 3rd Edition.–1999. [Электронный ресурс] URL: (http://www. nyc.gov/ html/doh/downloads/pdf/tb/manu.pdf).
27. Rangaka M., Boulle A., van Cutsem G. et al. Isoniazid preventive therapy plus combined antiretroviral therapy to prevent tuberculosis in HIV-infected persons (ART-IPT Study): a pragmatic randomized trial. [Электронный ресурс] URL: //http://www.thelancet.com/ protocol-reviews/09PRT-2885. (Accessed Aug 10, 2011).
28. Rieder H., Chadha V., Nagelkerke N. et al. Guidelines for conducting tuberculin skin test surveys in high-prevalence countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – v. 15 (Suppl. 1). – S1-S25.
29. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – v. 161. – S221-S247.
30. Woldehanna S., Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons// Cochrane Database Syst Rev.– 2004.– 1 (CD000171.).
31. British Thoracic Society Standards of Care Committee /BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-a treatment // Thorax. – 2005. – v. 60. – P. 800-805.
32. Diel R., Hauer B., Loddenkemper R. et al. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases] // Pneumologie. – 2009. – v. 63. – P. 329-334.
33. Dixon W., Hyrich K., Watson K. et al. Drug–specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti–TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – v. 69. – P. 22-528.
34. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement (Solovic I., Sester M., Gomez-Reino J. et al.) // Eur. Respir. J. – 2010. – v. 36 (5). – P. 1185-1206.

КНИГИ, СТАТЬИ, ДИССЕРТАЦИИ

1. Авгушевич Н.Л. Методика и практика борьбы с туберкулезом: Сб. методических материалов. Опыт работы г. Москвы и Московской области. – М.: Биомедгиз, 1936. – 607 с.
2. Авербах М.М., Гергерт В.Я., Литвинов В.И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. – М.: Медицина, 1974. – 246 с.
3. Авербах М.М., Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Галкин Ю.М. Роль центральных органов иммунитета, Т- и В-систем, межклеточного взаимодействия и медиаторов в устойчивости к туберкулезу // Иммунология и иммунопатология туберкулеза /под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина,1976. – С. 89-105.
4. Авербах М.М., Чернушенко Е.Ф., Литвинов В.И. и др. Клинико-иммунологические исследования при туберкулезе // Иммунология и иммунопатология туберкулеза/ под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 177-217.
5. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: Рос. общество фтизиатров, 2015. – 35 с.
6. Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2008. – 44 с.
7. Альтшуллер И.Н. Профилактика и лечение туберкулеза // М. – Л.: Государственное издательство, 1928. – 342 с.
8. Арлюк. Туберкулез // Журнал. Всеросс. Лиги для борьбы с туберкулезом. – 1913.– № 1.
9. Бармина Н.А., Барышникова Л.А., Шурыгин А.А., Рейхардт В.В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 40-41.
10. Богородская Е.М., Борисов С.Е., Мохирева Л.В., Ильченко А.Д., Синицын М.В. Профилактика туберкулеза в группах высокого риска как основа для снижения заболеваемости в г. Москве в относительно благоприятной эпидемиологической ситуации // Московская медицина. – 2016. – № 1. – С. 85.
11. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6 – С. 42-50.
12. Волчкова И.Л., Казимирова Н.Е., Панкратова Л.Э. Использование пробы с Диаскинтестом для отбора на превентивную терапию детей и подростков с латентной туберкулезной инфекцией //Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 64-65.
13. Туберкулез и борьба с ним: справочное рук-во / под ред. В.А. Воробьева, В.А. Любарского, В.Д. Маркузона, Е.Г. Мунблита, Д.И. Шифмана и В.С. Хольцмана. – М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1926. – 572 с.

14. Гайкович Р. Лечение бугорчатки легких и других органов туберкулинами. –СПб.: Изд. К.Л. Риккера, 1913. – 272 с.
15. Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г., Серегина И.В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 56-57.
16. Каграманов А.И. Ранняя диссеминация туберкулезных бацилл в организме ребенка // Туберкулез у детей раннего возраста / под ред. З.А. Лебедевой, А.Е. Рабухина. – М.: Медгиз, 1947. – С. 18-28.
17. Ковганко П.А. Влияние легочного и внелегочного туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы: дис. …д-ра. мед. наук. – М., 2005. – 286 с.
18. Кисель А.А. Туберкулез у детей. – Харьков, 1922. – 16 с.
19. Кисель В.А. Реакция Пирке в раннем детском возрасте // Вопросы туберкулеза. –1925. – Т. 4. – С. 84-88.
20. Лебедева Л.В. Химиопрофилактика туберкулеза у детей и подростков (показания, методика, эффективность): дис. … д-ра мед. наук. – М., 1971.
21. Литвинов В.И. Иммуноморфология и иммунологическое значение повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе: дис. … д-ра мед. наук. – М., 1974. – 387 с.
22. Литвинов В.И., Авербах М.М., Гергерт В.Я. и др. Повышенная чувствительность замедленного типа в противотуберкулезном иммунитете // Иммунология и иммунопатология туберкулеза / под ред. М.М. Авербаха. – М.: Медицина, 1976. – С. 50-72.
23. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.
24. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 52-56.
25. Макаров О.В., Каюкова С.М., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
26. Маркузон В.Д. Охрана детей от туберкулеза. – М.: Изд. Народного комиссариата здравоохранения, 1920. – 84 с.
27. Маркузон В.Д. Клиника туберкулеза легких у детей и подростков: практическое пособие для врачей / под ред. Д.И. Шифмана. – М.: Медгиз, 1934. – 400 с.
28. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. – М.: ЗАО «Кудесники», 2004. – 196 С.
29. Моисеева Н.Н., Одинец В.С. Опыт применения кожной пробы с Диаскинтестом при массовом обследовании на туберкулез // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 92-93.
30. Овсянкина Е.С., Слогоцкая Л.В., Губкина М.Ф. Рекомендации по применению кожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции у детей и диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях: методические рекомендации. – М.: МНПЦБТ. – 2010. – 29 с.
31. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Степченко И.М., Кононенко В.Г. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 153-154.
32. Приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
33. Приказ Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
34. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания».
35. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 261 с..
36. Ридер Г. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом / пер. с англ.– М.: Изд-во «Весь мир», 2001. – 192 с.
37. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «Диаскинтест®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
38. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест®) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
39. 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 // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
40. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
41. Соркина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. – М.: Медгиз, 1960. – 160 с.
42. Сотнева И.Б., Павлунин А.В. Использование пробы с Диаскинтестом для массового обследования детей и подростков Нижегородской области в 2013 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С.173.
43. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей. – Тверь: ООО «Триада»., 2007. – 120 с.

44. Фтизиатрия. Национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. – 512 с..
45. Aagaard C., Brock I., Olsen A. et al. Mapping immune reactivity towardRv2653 and Rv2654: two novel low-molecular-mass antigens found specifically in the Mycobacterium tuberculosis complex // J. Infect. Dis. – 2004. – v. 189. – P. 812-819.
46. Aderaye G., Bruchfeld J., Assefa G. et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, M. tuberculosis load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa // Infection. – 2004. – v. 32. – P. 333-338.
47. Aggerbeck H., Giemza R., Joshi P. et al. Randomised clinical trial investigating the specificity of a novel skin test (C-Tb) for diagnosis of M. tuberculosis infection // PLoS ONE. – 2013. – v. 8. – e64215.
48. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection // Clinical and Developmental Immunology. – 2010. – P. 1-17.
49. Aichelburg M., Rieger A., Breitenecker F. et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals // Clin. Infect. Dis. – 2009. –v. 48. –P. 954-962.
50. Aichelburg M., Tittes J., Breitenecker F. et al. Prognostic value of indeterminate IFN-γ release assay results in HIV-1 infection // J. Clin. Microbiol. – 2012. – v. 50. – P. 2767-2769.
51. Aissa K., Madhi F., Ronsin N. et al. Evaluation of a model for efficient screening of tuberculosis contact subjects // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – v. 177. – P. 1041-1047.
52. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to Mycobacterium tuberculosis infection in mice // J. Immunol. – 1995. – v. 154 (7). – P. 3359-3372.
53. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // Lancet. – 2000. – v. 356. – P.1099-1104.
54. Andersen P., Doherty T., Pai M., Weldingh K. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? // Trends Mol. Med. – 2007. – v. 13 (5). – P. 175-182.
55. von Andrian U., Mackay C. T-cell function and migration. Two sides of the same coin // N. Engl. J. Med. – 2000. – v. 343 (14). – P. 1020 – 1034.
56. Arend S., Andersen P., van Meijgaarden K. et al. Detection of active tuberculosis infection by T-cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 // J. Infect. Dis. – 2000. – v. 181. – P. 1850-1854.
57. Arend S., Thijsen S., Leyten E. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – v. 175 (6). – P. 618-627.
58. Ayieko J., Abuogi L., Simchowitz et al. Efficacy of isoniazid prophylactic therapy in prevention of tuberculosis in children: a meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2014. – 14: 91.
59. Bakir M., Millington K., Soysal A. et al. Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact // Ann. Intern. Med. – 2008. – v. 149 (11). – P. 777-787.
60. Behr M., Wilson M., Gill W. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // Science. – 1999. –v. 284. – P. 1520-1523.
61. Berthet F., Rasmussen P., Rosenkrands I. et al. Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10) // Microbiology. – 1998. – v. 144 (11). – P. 3195-3203.
62. Brodin P., de Jonde M., Majlessi L. et al. Functional analysis of early secreted antigenic target-6, the dominant T-cell antigen of Mycobacterium tuberculosis, reveals key residues involved in secretion, complex formation, and immunogenicity // J. Biol. Chem. – 2005. – v. 280. – P. 953-959.
63. Brock I., Munk M., Kok-Jensen A. et al. Performance of whole blood IFN-gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10 // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2001. – v. 5. – P.462-467.
64. Brock I., Weldingh K., Lillebaek T. et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – v. 170. – P. 65-69.
65. Brusasca P., Colangeli R., Lyashchenko K. et al. Immunological characterization of antigens encoded by the RD1 region of the Mycobacterium tuberculosis genome // Scand. J. Immunol. – 2001. – v. 54. – P. 448-452.
66. Campainha S., Gomes T., Carvalho A., Duarte R. Negative predictive value of TST and IGRA in anti-TNF treated patients // Eur. Respir. J. – 2012. – V. 40. – N. 3. – P. 790-791.
67. Camus J., Pryor M., Médigue C., Cole S. Re-annotation of the genome sequence of Mycobacterium tuberculosis H37Rv // Microbiology. – 2002. – v. 148 (10). – P. 2967-2973
68. Cauthen G., Snider D., Onorato I. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – v. 149 (6). – P. 1597-1600.
69. Cecchini D., Ambrosioni J., Brezzo C. et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome // AIDS. – 2007. – v. 21. – P. 373-374.
70. Chang K, Leung C, Yew W, Tam C. Standard antituberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? // Eur. Respir. J. – 2007. – v. 29. – P. 347-351.
71. Chapman A., Munkanta M., Wilkinson K. et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T-cells // AIDS. – 2002. – v. 16. – P. 2285-2293.
72. Chee C., Soh C., Boudville I. etal. Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis BCG-vaccinated Singaporean schoolchildren // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – v. 164. – P. 958-961.
73. Clark S., Martin S., Pozniak A. et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease// Clin. Exp. Immunol. – 2007. – v. 150. – P. 238-244.

74. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. – 1998. – v. 393. – P. 537-544.
75. Comstock G., Edwards L., Livesay V. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline // Am. Rev. Respir. Dis. – 1974. – v. 110. – P. 572- 580.
76. Comstock G., Livesay V., Woolpert S. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence // Am. J. Epidemiol. – 1974. – v. 99. – P. 131-138.
77. Comstock G, Edwards P. The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors //Am. Rev. Respir. Dis. – 1975.– v. 111. – P. 573-577.
78. Comstock G. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – v. 3. – P. 847-850.
79. Connell T., Curtis N., Ranganathan S. et al.Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // Ann. Intern. Med. – 2008. – v. 149. – P. 177-184.
80. del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN-gamma response to Mycobacterium tuberculosis, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // PloS One. – 2009. – v. 4 (12). – e8257.
81. Costa J., Silva R., Ferreira J., Nienhaus A. Active tuberculosis among health care workers in Portugal //J. Bras. Pneumol. – 2011. – Vol. 37. – N. 5. – P. 636-645.
82. Costa J., Ringshausen F., Nienhaus A. Screening for tuberculosis and prediction of disease in Portuguese healthcare workers // J. Occup. Med. Toxicol. – 2011. – v. 6. – P. 19.
83. Covert B., Spencer J., Orme I., Belisle J. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of Mycobacterium tuberculosis // Proteomics. – 2001. – v. 1. – P. 574-586.
84. Crump J., Tanner D., Mirrett S. Et al. Controlled comparison of BACTEC 13 A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems for detection of mycobacteremia // J. Clin. Microbiol. – 2003. – v. 41. – P. 1987-1990.
85. Daley C. The typically 'atypical' radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease // Tuberc. Lung Dis. – 1995. – v. 76. – P. 475-476.
86. Di Perri G.,Cazzadori A., Vento S. et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus infected and non-infected patients // Tuberc. Lung Dis. – 1996. – v. 77. – P. 244-249.
87. Diel R., Nienhaus A., Schaberg T. Cost-effectiveness ofisoniazid chemoprevention in close contacts // Eur. Respir. J. – 2005. – v. 26. – P. 465-473.
88. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent M. tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2010. – v. 37 (1). – P. 88-89.
89. Diel R., Loddenkemper R., Meywald-Walter K. et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – v. 177 (10). – P. 1164-1170.
90. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT-6 with TB10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT-6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // J. Immunol. – 2005. – v. 174. – P. 6332-6339.
91. Dillon D., AldersonM.,DayH. et al. Molecular and immunological characterization of Mycobacterium tuberculosis CFP-10, an immunodiagnostic antigen missing in Mycobacterium bovis BCG // J.Clin. Microbiol. – 2000. – v.38. – P. 3285-3290.
92. 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. – v. 40. – P. 704-706.
93. Elliott J., Vohith K., Saramony S. et al. Immunopathogenesis and diagnosis of tuberculosis and tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome during early antiretroviral therapy // J. Infect. Dis. – 2009. – v. 200. – P. 1736-1745.
94. Ellner J., Goldberger M., Parenti D. Mycobacterium avium infection and AIDS: a therapeutic dilemma in rapid evolution //J. Infect. Dis. – 1991. – v. 163. – P. 1326-1335.
95. Fine P. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity // Lancet. – 1995. – v. 346 (8986). – P. 1339-1345.
96. Fine P., Sterne J., Ponnighaus J., Rees R. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity // Lancet. – 1994. – v. 344 (8932). – P. 1245-1249.
97. Friedland I. The booster effect with repeat tuberculin testing in children and its relationship to BCG vaccination // S. Afr. Med. J. – 1990. – v. 77 (8). – P. 387 – 389.
98. Garcia-Elorriaga G., Martinez-Velazguez M., Gaona-Flores V. et al. Interferon γ in patients with HIV/AIDS and suspicion or latent tuberculosis infection // Asian Pac. J. Trop. Med. – 2013. – v. 6 (2). – P. 135-138.
99. Goletti D., Weissman D., Jackson R. et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation // J. Immunol. – 1996. – v. 157. – P. 1271-1278.
100. Gordin F., Chaisson R., Matts J. et al. Rifampin and pyrazinamide vs. isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial // JAMA. – 2000. – v. 283. – P. 1445-1450.
101. Greer J., Nelson-Piercy C., Walters B.N.J. Maternal Medicine: Medical Problems in Pregnancy. – Churchill Livengstone, Elsevier, 2007. – 367 p.
102. Grzybowski S., Allen E. The challenge of tuberculosis in decline. A study based on the epidemiology of tuberculosis in Ontario, Canada // Am. Rev. Respir. Dis. – 1964. – v. 90. – P. 707-720.
103. Grzybowski S., Barnett G.D., Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis // Bull. Int. Union Tuberc. – 1975. – v. 50. – P. 90-106.
104. Haldar, P. Contact screening with single-step IGRA testing and risk of active TB infection: the Leicester cohort//Thorax. – 2009. – v. 64. – A5-A74.

105. Hassan M., Diab A. Detection of latent tuberculosis infection among laboratory personnel at a University Hospital in Eastern Saudi Arabia using an interferon gamma release assay // J. Infect. Public Health. – 2014. – Vol. 7 (4). – P. 289-295.
106. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovisand for its absence in Mycobacterium bovisBCG//Infect. Immun. – 1996. – v. 64. – P. 16-22.
107. Harstad I., Winje B., Heldal E. et al. Predictive values of QuantiFERON-TB Gold testing in screening for tuberculosis disease in asylum seekers // Int. J. Tuberc. Lung. Dis.– 2010.–v. 14.–P. 1209-1211.
108. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // Tuberculosis (Edinb.). – 2008. – v. 88 (3). – P. 244-248.
109. Hill P., Jackson-Sillah D., Fox A. et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux tests in Gambian case contacts // PLoS One. – 2008. – v. 3. – e1379.
110. Horowitz H., Luciano B., Kadel J., Wormser G. Tuberculin skin test conversion in hospital employees vaccinated with bacilli Chalmette-Guerin: recent Mycobacterium tuberculosis infection or booster effect? // Am. J. Infect. Control. – 1995. – v. 23 (3). – P. 181-187.
111. Horsburgh C. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States // N. Engl. J. Med. – 2004. – v. 350 (20). – P. 2060-2067.
112. Johnson P., Stuart R., Grayson M. et al. Tuberculin-Purified Protein Derivative, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999. – v.6. – P.934-937.
113. Jonnalagadda S., Lohman Payne B., Brown E. et al. Latent tuberculosis detection by interferon gamma release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children // J. Infect. Dis. – 2010. – v. 202. – P. 1826-1831.
114. Jones B., Young S., Antoniskis D. et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – v. 148. – P.1292-1297.
115. Kall M., Coyne K., Garrett N. et al. Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2012. – v. 12. – P. 107.
116. Kanunfre K., Leite O., Lopes M. et al. Enhancement of diagnostic efficiency by a gamma interferon release assay for pulmonary tuberculosis // Clin.Vaccine Immunol. – 2008. – v. 15. – P. 1028-1030.
117. Kik S., Franken W., Mensen M. et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts // Eur. Respir. J. – 2010. – v. 35. – P.1346-1353.
118. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // Br. Med. Bull. – 2010. – v. 93. – P. 69-84.
119. Lee J., Choi H., Park I.-H. et al. Comparison of two commercial interferon-γ assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection // Eur. Respir. J. – 2006. – v. 28. – P. 24-30.
120. Leung C., Yew W., Chang K. et al. Risk of active tuberculosis among schoolchildren in Hong Kong // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2006. – v. 160 (3). –P.247-251.
121. Leung C., Yam W., Yew W. et al. T-Spot TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease // AJRCCM. – 2010. – v. 182. – P. 834-840.
122. 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 // PLoSONE. – 2010. – v. 5 (5). – e10508.
123. Ling D., Pai M., Davids V. et al. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? // Eur. Respir. J. – 2011. – v. 38. –P . 649-656.
124. Lyons R. Orange contact lenses from rifampin // N. Engl. J. Med.– 1979.–v. 300.–P. 372-373.
125. Machingaidze S., Verver S., Mulenga H. et al. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – v. 186 (10). – P. 1051-1056.
126. Mahomed H., Hawkridge T., Verver S. et al. The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study// PLoSOne. – 2011. – v. 6. – e17984.
127. Mandalakas A., Hesseling A., Chegou N. et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2008. – v. 12 (4). – P. 417-423.
128. Mahairas G., Sabo P., Hickey M. et al. Molecular analysis of genetic differences between Mycobacterium bovis BCG and virulent M. bovis // J. Bacteriol. – 1996. – v. 178. – P. 1274-1282.
129. Marks G., Bai J., Simpson S. et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia: reappraising the estimates of risk // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – v. 162 (5). – P. 1851-1854.
130. Martinez Lacasa X., Canals Font R., Jaen Manzanera A., Cuchi Burgos E., Lite J. Comparative study of concordance and costs between tuberculin skin test and QuantiFERON®–TB Gold In–Tube® in the diagnosis of latent tuberculosis infection among contacts of patients with pulmonary tuberculosis // Med. Clin. (Barc). – 2015. – Vol. 145. – N. 10. – P. 427-432.
131. Martinez-Lacasa X., Font R., Gonzalez S. et al. Usefulness of QuantiFERON®–TB Gold In–Tube® in screening for latent tuberculosis infection in health workers // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2015. – Vol. 33. – N. 8. – P. 525-531.
132. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 1999. – Vol. 3 (11). – P. 1043-1046.

133. Mazurek G., Weis S., Moonan P. et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis // Clin. Infect. Dis. – 2007. – v. 45. – P.837–845.
134. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection // MMWR Recomm. Rep. – 2010. – v. 59. – P. 1-25.
135. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – v. 159 (1). – P. 15-21.
136. Menzies R. Tuberculin skin testing. In: Tuberculosis: a comprehensive international approach / ed. by L.B. Reichman, E.S. Hershfield. – NY.: Marcel Dekker. Inc., 2000. – P. 279-322.
137. Menzies D., Fanning A., Yuan L., FitzGerald J. Factors associated with tuberculin conversion in Canadian microbiology and pathology workers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – v. 167(4). – P. 599-602.
138. Menzies R., Vissandjee B., Rocher I., St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal // Ann. Intern. Med. – 1994. – v. 120 (3). – P. 190-198.
139. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon-gamma-based assay using new antigens // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – v. 170. – P. 59-64.
140. Mtei L., Matee M.,Herfort O. et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania // Clin. Infect. Dis. – 2005. – v. 40. – P. 1500-1507.
141. Munk M., Arend S., Brock I. et al. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2001. – v. 183 (1). – P. 175-176.
142. Muñoz L., Santin M. Interferon-γ release assays in solid organ transplant recipients: everything begins with a single small step //Clin. Infect. Dis.– 2014.
143. Nakata K., Rom W., Honda Y. et al. Mycobacterium tuberculosis enhances humanimmunodeficiencyvirus-1 replication in the lung // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – v. 155. – P. 996-1003.
144. Nienhaus A., Schablon A., Bâcle C. et al. Evaluation of the interferon-gamma release assay in healthcare workers // Int. Arch.Occup. Environ. Health. – 2008. – v. 81 (3). – P. 295-300.
145. O'Brien R.J., Long M.W., Cross F.S. et al. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis // Pediatrics. – 1983. – v. 72. – P. 491-499.
146. Ormerod L.P. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis // Arch. Dis. Child. – 1998. – v. 78. – P. 169-171.
147. Pai M., O'Brien R. Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T-cell assay conversions and reversions? // PLoS One. – 2007. – Vol. 4 (6). – e208.
148. Pai M., Joshi R., Bandyopadhyay M. et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment // Infection. – 2007. – v. 35. – P. 98-103.
149. Pai M, Menzies D. The new IGRA and the old TST: making good use of disagreement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – v. 175. – P. 529-531.
150. Pai M. Spectrum of latent tuberculosis – existing tests cannot resolve the underlying phenotypes // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – v. 8. – P. 242.
151. Passalent L., Khan K., Richardson R. et al. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and expert physician panel // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – P. 1-6.
152. Piana F., Codecasa L., Cavallerio P. et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients // Eur. Respir. J. – 2006. – v. 28. – P. 31-34.
153. Pollock N., McAdam A., Pai M. et al. Interferon γ-release assays for diagnosis of latent tuberculosis in healthcare workers in low-incidence settings: pros and cons // Clin. Chem. – 2014. – v. 60 (5). – P. 714-718.
154. Pullar N., Steinum H., Tonby K. etal. Low prevalence of positive interferon-gamma tests in HIV-positive long-term immigrants in Norway // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – N. 2. – P. 180-187.
155. Pullar N., Steinum H., Bruun J., Dyrhol-Riise A. HIV patients with latent tuberculosis living in a low-endemic country do not develop active disease during a 2 year follow-up; a Norwegian prospective multicenter study // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 667.
156. Radhakrishna S., Frieden T., Subramani R. Association of initial tuberculin sensitivity, age and sex with the incidence of tuberculosis in south India: a 15-year follow-up // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – v. 7 (11). – P. 1083-1091.
157. Rafiza S., Rampal K., Tahir A. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection among health care workers in Malaysia // BMC Infect. Dis. – 2011. – v. 11. – P. 19.
158. Rangaka N., Gideon H., Wilkinson K. et al. Interferon release does not add discriminatory value to smear-negative HIV–tuberculosis algorithms // Eur. Respir. J. – 2011. – v. 39. (1). – P. 163-171.
159. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. – 2012. – v.12. – P. 45-55.
160. Richards N., Nelson K., Batt M. et al. Tuberculin test conversion during repeated skin testing, associated with sensitivity to nontuberculous mycobacteria // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – v. 120 (1). – P. 59-65.
161. Samandari T., Nyirenda S., Tedla Z. et.al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2011. – v. 377. – P. 1588-1598.

162. Santin M., Casas S., Saumoy M. et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and whole-blood interferon-γ release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons // Diagn. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – v. 69 (1). – P. 59-65.
163. Santin M., Munoz L., Rigau D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // PLoSOne. – 2012. – v. 7 (3). – e32482.
164. Sepkowitz K. Tuberculin skin testing and the health care worker: lessons of the Prophit Survey // Tuberc. Lung Dis. – 1996. – v. 77 (1). – P. 81-85.
165. Sepulveda R., Burr C., Ferrer X. et al. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with Bacillus Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1988. – v. 7. – P. 578-581.
166. Sepulveda R., Ferrer X., Latrach C., Sorensen R. The influence of Calmette-Guerin bacillus immunization on the booster effect of tuberculin testing in healthy young adults //Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – v. 142 (1). – P. 24-28.
167. Seibert F. The isolation and properties of the purified protein derivative of tuberculin // Amer. Rev. Tuberc. – 1934. –v. 30. – P. 713-720.
168. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB // Chest. – 2010. – v. 138 (6). –P. 1456-1463.
169. 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. – v. 72 (4). – P. 2420-2424.
170. Slogotskaya L., Bogorodskaya E., Litvinov V. et al. Prevalence of tuberculosis infection estimated by skin testing with recombinant protein CFP-10–ESAT-6 among hospital workers in Moscow // EAACI-WAO World Allergy and Asthma Congress 2013, Milan, Italy. [Электронныйресурс] URL: http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/EAACI2013/ aula/ P_1158_EAACI2013.pdf.
171. Spyridis N., Spyridis P., Gelesme A. et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid aloneversus3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study // Clin. Infect. Dis. – 2007. – v. 45. – P. 715-722.
172. Stagg H., Zenner D., Harris R., et al. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis // Ann. Intern. Med. – 2014. – v. 161. – P. 419-428.
173. Sterling T., Villarino M., Borisov A. et al. TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection // N. Engl. J. Med. – 2011. – v. 365. – P. 2155-2166.
174. Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis // Adv. Tuberc. Res. – 1980. – v. 20. – P. 1-63.
175. Styblo K. The relationship between the risk of tuberculosis infection and the risk of developing infectious tuberculosis // Bull. Int. Union Tuberc. – 1985. – v. 60. – P. 117-119.
176. Talati N., Seybold U., Humphrey B. et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals // BMC Infect. – 2009. – v. 9. – P. 15.
177. Tanaka D., Niwatsukino H., Oyama T. et al. Progressing features of atypical mycobacterial infection in the lung on conventional and high-resolution CT (HRCT) images // Radiat. Med. – 2001. – v. 19. – P. 237-245.
178. Thompson N., Glassroth J., Snider D., Farer L. The booster phenomenon in serial tuberculin testing // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – v. 119 (4). – P. 587-597.
179. Topić R., Dodig S., Zoricić-Letoja I. Interferon-gamma and immunoglobulins in latent tuberculosis infection // Arch. Med. Res. – 2009. – v.40 (2). – P. 103-108.
180. Vinton P., Mihrshahi S., Johnson P. et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection //Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2009. – v. 30 (3). – P. 215 – 221.
181. Vordermeier M., Chambers H., Cockle M. 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. – v. 70. – P. 3026-3032.
182. Vukmanovic-Stejic M., Reed J., Lacy K. et al. Mantouxtest as a model for a secondary immune response in humans // Immunol. Lett. – 2006. – v. 107 (2). – P. 93-101.
183. Weldingh K., Andersen P. ESAT-6/CFP-10 skin test predicts disease in M. tuberculosis-infected guinea pigs // PLoSONE. – 2008. – Vol. 3 (4). – P. 1978.
184. Whalen C., Horsburgh C., Hom D. et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis // AIDS. – 1997. – v. 11. – P. 455-460.
185. Wolstenholme G., Cameron M. CIBA foundation symposium on experimental tuberculosis bacillus and host with an addendum on leprosy. Editors for the CIBA Foundation. – Boston: Little, Broun & Company, 1955.
186. Yoshiyama T., Harada N., Higuchi K. et al. Use of the QuantiFERON TB-Gold test for screening tuberculosis contacts and predicting active disease // Int. J. Tubercl. Lung Dis. – 2010. – v. 14 (7). – P. 819-827.

Приложение 1.

Сведения о проведении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения) у взрослых

Сведения о проведении кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (раствор для внутрикожного введения)						
за период (год, месяц) в						
(наименование медицинской организации)						
(адрес медицинской организации)						
№ п/п	Контингенты лиц, подлежащих проведению кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным	Обследовано лиц	Результаты теста			Выявлено случаев туберкулеза
			отрица-тельный	сомни-тельный	положи-тельный	
1.	ВИЧ-инфицированные лица					
2.	Лица перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами и во время проведения данного лечения					
3.	Лица из окружения беременных женщин и новорожденных					
4.	Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию и находящиеся в организациях, подведомственных Департаменту социальной защиты города Москвы					
5.	Лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию, при обращении в медицинские организации за медицинской помощью					
6.	Лица, находящиеся в медицинских организациях психиатрического и психоневрологического профиля					
7.	Лица, состоящие на учете в филиалах ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»					
8.	Лица, освобожденные из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России					
9.	Лица, из числа декретированных контингентов при прохождении профилактических медицинских осмотров					
10.	Работники медицинских и аптечных организаций государственной системы здравоохранения города Москвы при прохождении предварительных и периодических медицинских осмотров					
11.	Лица, принимающие иммуносупрессорные препараты					
12.	Больные туберкулезом при переводе в III группу диспансерного учета, а также при снятии с диспансерного учета					
13.	Иностранные граждане и лица без гражданства при обращении с целью получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации					
14.	Лица, подвергшиеся риску заражения туберкулезом (IV группа диспансерного учета) по месту жительства, работы или учебы					
15.	Лица, обследованные по эпидемиологическим показаниям на туберкулез в возрасте 15 лет и старше из окружения детей и подростков, у которых зарегистрирована положительная реакция на кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным					
ИТОГО						

Приложение 2

ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ КОЖНЫХ ПРОБ (ПРОБА МАНТУ 2 ТЕ-ППДЛ, ДИАСКИНТЕСТ) ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ИЛИ ОТКАЗ ОТ НИХ

Я, нижеподписавшийся (аяся)_____

(фамилия, имя, отчество - полностью)

_____ года рождения, проживающий (ая) по адресу:_____ __

являясь законным представителем (мать, отец, усыновитель, опекун, попечитель)

_____

(фамилия, имя, отчество несовершеннолетнего или недееспособного гражданина - полностью, год рождения)

настоящим подтверждаю, что проинформирован (а) о том, что:

В соответствии с действующими нормативными правовыми актами, регламентирующими проведение санитарно-эпидемиологических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение распространения туберкулеза среди населения:

- ежегодная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, начиная с 12-месячного возраста, является обязательным и основным методом для раннего выявления туберкулеза у детей. Для пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л применяют раствор очищенного туберкулина в стандартном разведении, который при внутрикожном введении вызывает местную иммунную реакцию;
- для повышения качества диагностики туберкулеза проводится постановка кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест). Диаскинтест представляет собой рекомбинантный белок, который при внутрикожном введении вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию.

Мне понятен смысл и цели проведения кожных проб для диагностики туберкулеза.

К моменту проведения проб у лица, мной представляемого, нет никаких острых жалоб на здоровье (температуры, боли, озноба, слабости и др.), кожных заболеваний, аллергических состояний.

Мне ясно и я принимаю тот факт, что после проведения проб могут наблюдаться местные реакции (покраснение, уплотнение кожи) и иногда кратковременные общие реакции (недомогание, головная боль, повышение температуры).

Я поставил (а) в известность медицинского работника о наличии реакций на предшествующие пробы у лица, мной представляемого.

Я предупрежден (а) о том, что:

- в соответствии с действующими нормативными правовыми актами, регламентирующими проведение санитарно-эпидемиологических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение распространения туберкулеза среди населения, что здоровым детям все профилактические прививки можно производить непосредственно после оценки результатов пробы Манту;
- статьей 5 Федерального закона от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (ред. от 31.12.2014) при отсутствии профилактических прививок предусмотрен временный отказ в приеме ребенка в дошкольное, образовательное, оздоровительное учреждение в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий;
- отказ от прививок, а также диагностических проб, может повлечь за собой серьезную опасность для здоровья ребенка и нарушает его право на жизнь и здоровье, провозглашенные Конституцией Российской Федерации, Конвенцией о правах ребенка (1989 г.), Оттавской Декларацией о праве ребенка на здоровье (1998г.).

Я ознакомлен (а) и согласен (на) со всеми пунктами настоящего документа, положения которого мне разъяснены, мною поняты. В соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

Добровольно соглашаюсь на проведение пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л / Диаскинтеста (подчеркнуть нужное) **и прошу персонал медицинского учреждения о ее постановке.**

Добровольно отказываюсь от проведения пробы Манту 2 ТЕ ППД-Л / Диаскинтеста (подчеркнуть нужное).

_____

(фамилия, имя, отчество несовершеннолетнего или недееспособного гражданина)

Дата "___" _____ 20____ года.

Подпись законного представителя _____

Расписался в моем присутствии:

_____/_____

(должность, Ф. И. О.) (подпись)

Приложение 3

ПРИМЕНЕНИЕ КОЖНОЙ ПРОБЫ С ПРЕПАРАТОМ «АЛЛЕРГЕН ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ» В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Показания к проведению кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Согласно приказу Минздравсоцразвития от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» препарат «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» используется во всех возрастных группах с целью:

– диагностики туберкулеза, оценки активности процесса и выявления лиц с высоким риском развития туберкулеза;

– дифференциальной диагностики туберкулеза;

– дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);

– наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

Перед проведением кожной пробы необходимо получение от обследуемого (законного представителя) информированного добровольного согласия на проведение кожной пробы и обследование.

Противопоказания к проведению кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Абсолютные противопоказания

Индивидуальная непереносимость препарата, неадекватные реакции на пробу с препаратом в анамнезе. В этом случае взамен кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным проводят лабораторную пробу со специфичными туберкулезными антигенами (квантифероновый тест – QuantiFERON® TB Gold или T-SPOT®.*TB*), с этой целью у больного производят забор крови из вены.

Относительные противопоказания

• Аллергические состояния (в том числе с выраженными кожными проявлениями).

• Острые инфекционные и соматические заболевания. Для диагностики туберкулезной инфекции и локальной формы туберкулеза у больных хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями, в том числе в период обострения, кожная проба с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» используется по согласованию со специалистом, наблюдающим пациента. При наличии клинической картины заболевания, сходной с таковой при активном туберкулезе, проведение кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» является обязательным.

Техника проведения внутрикожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный»

Препарат вводит медицинская сестра, имеющая справку-допуск к проведению пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный», выданную противотуберкулезным учреждением.

В результате хронометража кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, проведенного в МНПЦ борьбы с туберкулезом, было установлено (табл.), что у взрослых лиц длительность проведения кожной пробы составляет 4,88 минуты, а время считывания – 1,08 минуты. Соответственно, количество кожных проб, которое может быть проведено в прививочном кабинете, не должно превышать 60 в смену.

Таблица. Результаты хронометража кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» у взрослых методом видеосъемки

Манипуляции	Время, мин (M±m)
Длительность процедуры без считывания	4,88±0,2
Считывание пробы	1,08±0,02
Проб в смену (6 часов) *	до 60

* При подготовительно-заключительном времени – 20% от продолжительности смены

Проведение кожной пробы предусматривает осуществление следующих технологических операций (схема 1):

1. Идентификация личности обследуемого лица (направление, список – при массовой иммунодиагностике).

2. Занесение данных в журнал (ФИО, возраст, адрес, №, серия, срок годности диагностикума, дата постановки пробы, дата оценки результата, результат).

3. Психологическая подготовка обследуемого лица, заполнение информированного добровольного согласия.

4. Обработка рук медицинской сестры кожным антисептиком.

5. Надеть перчатки одноразовые, обработать их кожным антисептиком.

6. Подготовка необходимого инструментария и флакона в лоток (туберкулиновый одноразовый шприц, иглы, пинцет анатомический, стерильные ватные шарики или салфетки, 70° этиловый спирт).

7. Набрать 0,2 мл (2 дозы) препарата в шприц, 1 дозу выпустить в стерильный ватный шарик.

8. Обработать предплечье стерильной салфеткой, шариком с 70° этиловым спиртом и просушить стерильным ватным шариком.

9. Провести внутрикожную инъекцию.

10. Выдача обследуемому лицу талона на чтение пробы с указанием даты, времени, номера кабинета.

11. Чтение пробы специалистом (медицинской сестрой, имеющей справку-допуск или врачом, прошедшим специальное обучение).

12. Запись в журнал и первичную медицинскую документацию результатов пробы.

Схема 1. Основные технологические операции

1. Резиновую пробку флакона с препаратом обрабатывают салфеткой, смоченной 70% этиловым спиртом.

2. Для забора препарата используется игла для внутримышечного введения, которая остается во флаконе и накрывается стерильной салфеткой.

*3. В **туберкулиновый** шприц набирают 0,2 мл (2 дозы) препарата, меняют иглу (насаживают короткую с косым срезом № 04), в стерильный ватный тампон выпускают раствор до метки 0,1 мл (1 доза).*

*4. **0,1 мл** препарата вводят в положении пациента сидя, **строго внутрикожно** в область внутренней поверхности средней трети предплечья.*

5. Образуется папула в виде «лимонной корочки» размером 7-10 мм в диаметре беловатого цвета.

6. Открытый флакон хранят не более 2 часов после вскрытия в асептических условиях.

После проведения внутрикожной пробы обследуемому (сопровождающему лицу) выдается талон-извещение на посещение врача с целью учета результатов реакции на «Аллерген туберкулезный рекомбинантный». Талон-извещение выдается в произвольной форме с указанием: учреждения, номера пациента, даты и времени посещения врача.

До сих пор проявлений неспецифической аллергии на пробу с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» не было отмечено. Однако необходимо соблюдать требования к оснащению кабинета, где проводится кожная проба, в частности, обязательно наличие средств неотложной и противошоковой терапии.

Учет реакции проводят через 72 часа путем измерения папулы или гиперемии на месте введения препарата, для этого их измеряют линейкой поперечно продольной оси папулы или гиперемии (схема 2).

Необходимо отметить наличие или отсутствие общей реакции на пробу с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» (температура, озноб и др.).

Общая реакция организма может наблюдаться при выраженных туберкулезных изменениях в организме, хроническом течении процесса, в частности, туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов у детей. При этом общая реакция сопровождается выраженной местной реакцией – гиперергической с наличием лимфангита, лимфаденита.

Общая реакция в виде повышения температуры, но при отсутствии местных проявлений, может наблюдаться у больных ВИЧ-инфекцией. Такую реакцию следует расценивать как положительную.

Результаты пробы фиксируются в учетных формах (025/у, 003/у, 081/у):

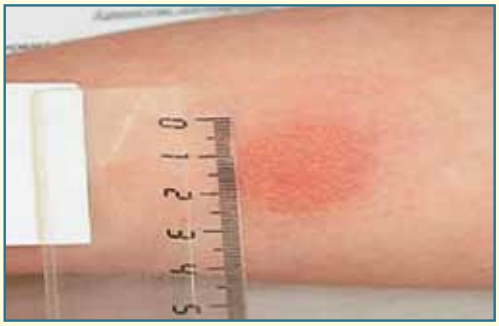
– медицинская карта амбулаторного больного – форма **№ 025/у**;
– медицинская карта стационарного больного – форма **№ 003/у**;
– медицинская карта больного туберкулезом – форма **№ 081/у**.

В учетных документах указывают:

– название препарата;
– предприятие-изготовитель, номер серии, срок годности;
– дату проведения пробы;
– введение препарата в правое или левое предплечье;
– реакцию на пробу (местную и общую).

Схема 2. Учет результатов реакции

Отрицательная *– полное отсутствие инфильтрата или гиперемии, либо наличие только уколочной реакции (0-1 мм).*
Сомнительная *– наличие только гиперемии любого размера.*



Гиперергическая *– инфильтрат 15 мм и более, любой размер инфильтрата при наличии везикул, лимфангита, некроза, реакции региональных лимфатических узлов.*

Положительная *– наличие инфильтрата любого размера.*
Разновидности положительных реакций:
– слабоположительная (инфильтрат 2-4 мм)
– средней интенсивности (инфильтрат 5-9 мм)
– выраженная (инфильтрат 10 мм и более).

Гиперергическая *– с наличием везикул, лимфангита, некроза, реакции региональных лимфатических узлов.*

Татьяна Ивановна Морозова – заслуженный врач Российской Федерации, главный фтизиатр Саратовской области, главный врач Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера, заведующая кафедрой фтизиатрии Саратовского медицинского университета имени В.И. Разумовского. Она представляет свой регион на крупных российских фтизиатрических форумах, а нашу медицинскую общественность – на международных медицинских ассамблеях.

САРАТОВСКАЯ ЗЕМЛЯ БОГАТА ТАЛАНТАМИ

Диалог ведет врач и журналист Татьяна Мохрякова

Наша беседа состоялась в Москве во время Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии во фтизиатрии», посвященной памяти М.И. Перельмана. Мы встретились сразу после секционного заседания «Роль среднего медперсонала в лечении туберкулеза», на котором Т.И. Морозова выступила с докладом «Система обучения медицинского персонала проведению противотуберкулезных мероприятий».

– Татьяна Ивановна, пожалуй, впервые на встрече фтизиатров такого уровня было обращение к теме работы медсестер в противотуберкулезных учреждениях. В президиуме – директор Московского центра борьбы с туберкулезом профессор Е.М. Богородская. Среди выступающих – главный фтизиатр Санкт-Петербурга профессор Г.С. Баласанянц, главный врач противотуберкулезного диспансера г. Белгорода Д.С. Стародубов, заведующая отделом социологической, юридической и психологической помощи Московского центра борьбы с туберкулезом О.Б. Ломакина, Вы – заведующая кафедрой фтизиатрии и главный фтизиатр Саратовской области, а не главные сестры и руководители сестринского направления стационаров и диспансеров. Как Вы прокомментируете такое развитие событий?

– Медсестра – это не только первый помощник врача, но и первая линия контакта с пациентом. В любой поликлинике пациента первым встречает регистратор, то есть средний медперсонал. Как его примут, каким тоном объяснят, куда и как обращаться, – таков и будет настрой у человека.

– Но ведь так было всегда. Только сейчас стала понятна важность обращения к теме работы медицинских сестер?

– В зале, где сейчас обсуждался вопрос о роли медицинской сестры во фтизиатрии, я видела в рядах слушателей Регину Равильевну Афанасьеву – заместителя главного врача Московского центра борьбы с туберкулезом. Она ведь начинала свой путь врача в Саратове и, наверное, из Саратова привезла в столицу интерес к этим вопросам. На общероссийских конференциях, возможно, такая тема поднята впервые. Но Московское общество фтизиатров, с которым саратовские фтизиатры активно сотрудничают (как я и мои коллеги, члены этого общества), в 2016 году провело уже четвертую конференцию, и каждый год в программе есть школа сестринского дела во фтизиатрии. Отличные наработки по этой теме в Якутии. Кстати, в этой конференции принимает участие директор якутского центра профессор Александр Федорович Кравченко. Так что интерес к теме «Работа с сестринским персоналом» многолетний. И не только в Саратове, Москве и Якутии, но и других регионах России.

– Эта конференция посвящена памяти Михаила Израйлевича Перельмана. Какую роль в Вашей профессиональной жизни сыграл этот ученый и организатор здравоохранения?

– В свое время Михаил Израйлевич Перельман учил нас не только профессии и своей специальности. Он нас учил жизни. И мы прекрасно понимали, что все не заканчивается только профессиональными сообществами.

– Известно, что недавно Вы представляли российское здравоохранение на Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), на которой вопросы мирового здравоохранения обсуждают врачи более чем 100 стран мира.

– Выход на международную арену такого уровня, я считаю, произошел под влиянием Михаила Израйлевича Перельмана. Он сотрудничал с Российским медицинским обществом (РМО), которому в этом году исполнилось 20 лет, и в 2006–2007 годах был президентом РМО. Тогда он пригласил меня и нескольких главных специалистов фтизиатров из разных округов России посмотреть, как работают не только профессиональные сообщества, но и Российское медицинское сообщество. То есть 10 лет назад я узнала и о работе РМО, и о том, что это единственная национальная медицинская организация России, представляющая нашу страну во Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), Генеральная ассамблея и Совет которой проводятся ежегодно в разных странах мира. Михаил Израйлевич не раз представлял нашу страну на этих ассамблеях от РМО. С тех пор я интересуюсь не только фтизиатрией, но и другими вопросами медицины и организации здравоохранения, рассказываю об этом коллегам. Например, о том, что всем известная Хельсинская декларация по этике исследований в здравоохранении – документ, который вышел из ВМА.

2017 год стал для меня особым: я избрана президентом Российского медицинского общества.

– Что нового после участия в Генеральной ассамблее ВМА Вы внедрили в своем регионе?

– Обсудив идею создания отделения РМО с М.И. Перельманом, мы создали его в Саратовской области. У нас общий с РМО устав с небольшими региональными уточнениями. Президенты, как и в РМО, меняются раз в год, я – генеральный секретарь. Как и мои коллеги, я стараюсь внедрить на саратовской земле все то новое, что актуально сегодня в мире.

– Что дает Вам общение с врачами разных специальностей в своем округе, в РМО и какой опыт Вы приобрели, побывав на Генеральной ассамблее ВМА?

– Во-первых, во всех медицинских сообществах давно введена и работает система аккредитации медицинских работников. У нас до последнего времени были только сертификация специалистов и лицензирование учреждений. Значимо, что в этом году впервые прошли аккредитацию выпускники всех медицинских вузов России по специальностям «стоматология» и «профилактическая медицина». Я рада, что эта мировая практика сегодня внедряется у нас.

– Зачем нужна аккредитация специалиста?

– Врача аккредитует медицинское общество, и оно «ведет его по жизни»: устраивает на работу, защищает от некомпетентных обвинений, но может и наказать. Например, за рубежом врач не может сказать: «Вас неправильно лечили. Приходите ко мне: я вас вылечу». Это нарушение всех этических правил. На Западе за это могут лишить аккредитации. А у нас подобные заключения врачей, к сожалению, еще можно услышать.

Могу с уверенностью сказать, что, общаясь с зарубежными коллегами, во многом расширила свой профессиональный кругозор. Смотрю, сравниваю и понимаю, что делается хорошо и порой безупречно там, и что лучше у нас.

– Совершенствованием оказания медицинской помощи населению России занимается еще и Национальная медицинская палата.

– Совершенно верно. Ее президент Леонид Михайлович Рошаль сегодня выступает за то, что аккредитация должна проходить не только в системе здравоохранения и в медицинских вузах, но и в общественных организациях. Леонид Михайлович предложил мне быть экспертом по фтизиатрии в Национальной медицинской палате. Я приняла его предложение, потому что эта работа мне очень интересна.

– Какова будет Ваша роль эксперта по фтизиатрии Национальной медицинской палаты России?

– В качестве эксперта я должна буду разобраться в исках пациентов к фтизиатрам. Нечасто, но все же бывает необходимость юридической защиты врача, юридической проработки спорных вопросов. В таких случаях юристы работают в сотрудничестве со специалистом-профессионалом. Часто на грани находятся медицинская ошибка и особенности правильного ведения пациента в сложной ситуации, когда сочетанная патология требует изменения тактики ведения больного. Иногда пациенты совершенно не правы, подавая в суд на врача или на медицинскую организацию.

– Как в связи с этой Вашей деятельностью Вы относитесь к понятию «потребительский экстремизм»?

– Сейчас бытует такое понятие. Оно оправдано временем и действиями некоторых пациентов, которые не следили и не следят за своим здоровьем, приобретают массу заболеваний, а потом начинают требовать от общества и в первую очередь от врачей невозможного. А если что-то идет не так, обвиняют сначала всех вокруг, а потом, как показывает опыт, – врача, который сделал немало для спасения этого человека, помогая ему вернуться к общественной жизни. «Потребительский экстремизм» приводит к неправомочным искам. Но, если дело дошло до суда, неправомочность обвинения надо доказать.

– То есть в Саратове Вы уже работаете по международным стандартам. Врачи часто обращаются к Вам за защитой?

– Как к главному фтизиатру региона, ко мне может обратиться за консультацией врач-фтизиатр, проходящий по судебной экспертизе. Чаще я консультирую врачей по текущим спорным вопросам и помогаю им не довести дело до суда.

Меня радует, что сейчас Национальная медицинская палата будет заниматься аккредитацией врачей, в том числе в Саратовской области.

– Как Вы отличаете врачебную ошибку от халатности, недоразумения или выдумки пациента?

– У каждого из этих понятий есть критерии. Так, врачебная ошибка – это незлоумышленное заблуждение врача в ходе его профессиональной деятельности, если при этом исключается халатность и недобросовестность. Любое обращение я разбираю с самого начала: изучаю амбулаторную карту, историю болезни, историю жизни пациента. Нередко в ходе лечения туберкулеза, например, одни назначенные препараты исключают прием других. А исключать их из-за тяжелой сочетанной патологии нельзя. Только одновременный прием может помочь человеку: и те, и другие – жизненно важны. Врач это знает, а пациент не понимает. Иногда в сложных ситуациях для работы с пациентами я привлекаю психологов.

Обход в бактериологической лаборатории Саратовского областного клинического противотуберкулезного диспансера.
Первый слева – В.В. Ерохин, директор Центрального НИИ туберкулеза РАМН, профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации.
Крайняя справа – О.В. Демихова, заместитель директора Центрального НИИ туберкулеза по научной работе, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, 2007 г.

– Вы назвали психологов Вашими помощниками в спорных случаях. Сегодня психологической помощи в медицине стало уделяться большое внимание, в том числе во фтизиатрии. Я знаю, что в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом создан отдел юридической, социологической и психологической помощи. Насколько важна и необходима помощь психолога в ежедневной практике фтизиатров?

– Помощь психологов важна и полезна. Когда к решению вопроса подходят с разных сторон и по-разному, цели достичь проще. Например, некоторые наши пациенты не понимают, что им нужно оперироваться. Но препаратами можно вылечить не все формы туберкулеза: иногда помощь хирурга жизненно необходима. И это лишь один случай, когда справиться с туберкулезным процессом фтизиатру могут помочь психологи, терапевты и хирурги.

– Вы долгое время руководили фтизиатрией Приволжского федерального округа, в который входят 14 субъектов Федерации.

– Да, я была первым внештатным фтизиатром Приволжского федерального округа с 2003 года. В ноябре 2015 года я передала эту представительскую должность в Казань Равилю Шамиловичу Валиеву.

– За 12 лет руководства Приволжским округом наверняка были территории, фтизиатрическая служба которых достойна того, чтобы о ней сказать.

– Конечно. Например, фтизиатры Удмуртии 20 лет назад, когда в отдаленных районах республики флюорография не всегда была возможна, сделали на своей территории акцент на выявление больных туберкулезом методом микроскопии мазка мокроты. У них был большой процент выявления больных туберкулезом МБТ «+», после чего главной целью фтизиатров Удмуртии стала изоляция бактериовыделителей, а также был достигнут один из лучших показателей по излечению туберкулеза.

Или возьмем Пензенскую область. Она уникальна тем, что фтизиатрам удалось на очень высокий уровень поставить хирургическое лечение больных туберкулезом. Там оперировали 28% вновь выявленных больных. По статистике, 72% больных туберкулезом в России лечатся эффективно. То есть пензенцы добирали те 30% неэффективного терапевтического лечения с помощью хирургических методов и добились того, что сегодня у них значительно снизились показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза. Ведь для того, чтобы больной туберкулезом не заражал окружающих, надо хорошо его пролечить. Тогда профилактические мероприятия будут сведены к минимуму: люди не будут болеть. Кстати говоря, это была первая программа, которая осуществлялась совместно с московским хирургом-фтизиатром Дмитрием Борисовичем Гиллером. Он сначала сам выезжал на операции в Пензу. Постепенно обучил на своей базе хирургов и анестезиологов, и теперь они работают самостоятельно.

Или Оренбургская область: там фтизиатры очень тесно сотрудничают с центрами СПИД. У них отлично поставлена работа по профилактике и выявлению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

– Ежегодные конференции фтизиатров Приволжского федерального округа проводятся и сейчас?

– В этом году мы провели в Саратове конференцию фтизиатров памяти члена-корреспондента РАН, известного фтизиатра Владислава Всеволодовича Ерохина. Ведь он окончил Саратовский медицинский университет, долго жил в Саратове, считал нас своими земляками. Хотя родился В.В. Ерохин в Уссурийске. Его отец был военнослужащим, и они переехали еще до войны в Саратов, поэтому детство, юность и школьные годы В.В. Ерохин провел в нашем городе. Он был первым клиническим ординатором на нашей кафедре фтизиатрии. То есть старт его фтизиатрической и научной карьере дан в Саратове.

Наша кафедра и фтизиатры Приволжского федерального округа тесно сотрудничали с Центральным НИИ туберкулеза РАМН (ЦНИИТ РАМН), особенно когда В.В. Ерохин стал его директором. У нас было много совместных научных исследований, наши врачи участвовали во всех конференциях ЦНИИТ РАМН. Да и Владислав Всеволодович любил приезжать в Саратов и всегда говорил, что саратовская земля особо богата талантами.

– Скажите, почему Вы передали руководство округом?

– Человек должен совершенствоваться. Мне сейчас интересно Российское медицинское общество, аккредитация, Всемирная медицинская ассоциация. Совсем недавно благодаря тому, что я принимаю участие в заседаниях Всемирной медицинской ассоциации, меня пригласили на конференцию в Японию.

– Чему она была посвящена и какие новые идеи Вы привезли из Японии?

– Она называлась «Единое здоровье». На ней собрались медицинские работники, ветеринары, экологи, работники сельского хозяйства. Решали общие проблемы. Программа «Единое здоровье» существует у них уже пять лет. Важность этой программы японцы показали на примере эпидемии лихорадки Эбола. Почему она была? Ответ таков: потому что люди употребляли в пищу мясо летучих мышей – переносчиков этой инфекции. Кроме того, японцы показали, насколько все сферы жизни людей связаны между собой и, конечно, что профессионалы должны взаимодействовать в решении подобных проблем.

– Как этот международный опыт Вы переносите в свой регион – в Саратовскую область?

Вручение коллективу ГУЗ «Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер» переходящего штандарта Губернатора Саратовской области за достигнутые успехи и высокие результаты в работе, декабрь 2013 г.

– У нас есть межотраслевое взаимодействие. Но после таких форумов оно может приобрести новые формы развития. Я уже высказала свои предложения в Минздраве Саратовской области и ректору нашего университета. И очень надеюсь, что программу, подобную японской, мы сможем внедрить на саратовской земле.

– Ваш университет, как известно, носит имя русского хирурга Василия Ивановича Разумовского.

– Этот выдающийся врач родился в Самарской губернии, был одним из основателей и первым ректором Императорского Саратовского университета (1909–1912), был выдающимся организатором здравоохранения.

Кстати, у нас немало известных в России земляков. Бывший ректор Саратовского медицинского университета им. И.В. Разумовского Петр Витальевич Глыбочко сегодня академик РАН, ректор Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Наш противотуберкулезный диспансер, например, расположен в особняке Петра Аркадьевича Столыпина, который несколько лет был губернатором Саратова.

– Расположенный в уникальном здании Ваш диспансер имеет и интересную историю.

– Его история действительно любопытна. Почти 100 лет назад, в ноябре 1919 года, в структуре Губздравотдела Саратовской области открылось отделение «Борьба с социальными болезнями», в котором были туберкулезный и венерический отделы (они так назывались тогда). В октябре 1924 года на ул. Вольской, 22, то есть в бывшем доме губернатора П.А. Столыпина, открылся Саратовский государственный туберкулезный институт, который с 1939 года стал областным клиническим противотуберкулезным диспансером.

Вручение губернатором Саратовской области В.В. Радаевым грамоты Президента Российской Федерации, декабрь 2016 г.

– Такая неординарная история должна была собрать в своих стенах неординарный коллектив.

– В нашем диспансере работают более 500 человек: врачи, медсестры, санитарки. На базе диспансера уже много лет существует кафедра фтизиатрии факультета повышения квалификации и первичной постдипломной специализации Саратовского государственного медицинского университета. На кафедре – три доктора и пять кандидатов медицинских наук. За высокие показатели в работе наш диспансер был внесен в федеральный реестр «Всероссийская книга почета» и награжден переходящим штандартом губернатора области.

– Татьяна Ивановна, какую роль в Вашей жизни играет сотрудничество с профессиональными фтизиатрическими изданиями?

– Быть одной из первых в понимании тенденций и научных направлений во фтизиатрии считаю необходимым для себя. Поэтому и редакционную работу считаю важной: вхожу в состав редакционного совета вашего журнала («Туберкулез и социально значимые заболевания», главный редактор – Е.М. Богородская) и в редакционную коллегию журнала «Медальянс», который выпускает Национальная ассоциация фтизиатров (главный редактор – проф. П.К. Яблонский).

– Татьяна Ивановна, узнав детали Вашей биографии, хотела бы поделиться ими с читателями.

Профессор Т.И. Морозова – почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, внесена в книгу «Лучшие люди России», награждена почетным знаком губернатора Саратовской области «За милосердие и благотворительность», нагрудным знаком им. Н.И. Пирогова «За активное участие в деятельности Российского Красного Креста», памятным знаком «Золотое сердце» от президиума Российского Общества Красного Креста. А в 2016 году Татьяна Ивановна награждена грамотой Президента России Владимира Владимировича Путина.

– Высокая степень организации, понимание задач современных медицинских и образовательных реформ, интерес к профессии, нацеленность на результат в лечении пациентов и образовании подрастающего поколения врачей и умудренных опытом коллег… Все это результат хорошо усвоенных уроков тех талантливых врачей, с которыми я встречалась в жизни, у которых непрестанно училась. Думаю, что большей части моих жизненных успехов и побед я обязана своим землякам, в первую очередь Владиславу Всеволодовичу Ерохину. И мне очень приятно, что ученики и последователи помнят его: организуют конференции его памяти, являются продолжателями его научных идей. Радует и тот факт, что саратовская земля так богата талантами, что саратовцы всегда идут в авангарде российской медицины.

Мы благодарим Татьяну Ивановну за откровенную беседу и надеемся, что в течение еще многих лет будем работать рука об руку на благо российской фтизиатрии.

Редакционная коллегия журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания»

В Санкт-Петербурге 17–19 ноября 2016 года состоялся V Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров «Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы».

Программа конгресса была подготовлена сотрудниками ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Научно-клинический центр интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России при участии Российского общества фтизиатров и Российской ассоциации медицинских сестер.

В рамках конгресса обсуждались междисциплинарные подходы во фтизиатрии и современные технологии организации противотуберкулезной помощи, диагностики и лечения туберкулеза. Рассмотрены вопросы:

- эпидемиологии, профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза;
- лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией;
- фундаментальных основ патогенеза туберкулеза и биологических характеристик его возбудителей;
- интеграции фтизиатрии и пульмонологии;
- современных принципов ведения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя;
- инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях;
- новых технологий в диагностике и лечении хронических инфекционных поражений скелета, в том числе костно-суставного туберкулеза;
- до- и последипломного образования фтизиатров в свете реформы образования в РФ.

В работе V Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров приняли участие более 1000 специалистов по различным направлениям, в том числе по фтизиатрии, пульмонологии, рентгенологии, педиатрии, торакальной хирургии, инфекционным заболеваниям и многим другим. Проведено 20 школ и мастер-классов, 22 симпозиума, семь круглых столов, три пленарных заседания и тематическая постерная сессия.

В первый день конгресса прошли четвертые по счету «Корневские чтения», которые были посвящены теме: «Патогенетические подходы в диагностике и лечении различных локализаций внелегочного туберкулеза» (координатор – проф. М.С. Сердобинцев, г. Санкт-Петербург). В чтениях приняли участие более 100 специалистов различного профиля, модераторами выступили известные ученые: проф. П.Х. Назиров (г. Ташкент, Республика Узбекистан), проф. Г.Г. Голка (г. Харьков, Украина), проф. О.Н. Зубань (г. Москва) и другие. В рамках «Корневских чтений» прошли научные симпозиумы «Современные экспериментально-теоретические обоснования лечебных и диагностических технологий во внелегочном туберкулезе» и «Новые технологии в диагностике, комплексном лечении и реабилитации больных внелегочным туберкулезом: условия реализации и эффективность», а всего было заслушано 27 лекций и научных докладов по разнообразной тематике.

В рамках конгресса 17 ноября 2016 г. были проведены несколько школ: «Диагностика и профилактика туберкулеза у детей» (которая состояла их трех частей: «Сложный диагноз в практике детского фтизиатра», «Особенности вакцинации детей в России и в мире. Изменение календаря прививок» и «Особенности вакцинации, диагностики и лечения детей с ВИЧ-инфекцией»), «Функциональное обследование пациента с болезнями органов дыхания», (включая мастер-класс по спирометрии, который с большим успехом провела заведующая отделением функциональной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии кандидат мед. наук Л.Д. Кирюхина), «Нежелательные реакции на фоне химиотерапии туберкулеза», «Применение комбинированных препаратов в лечении туберкулеза у взрослых и детей», «Лучевая диагностика туберкулеза различных локализаций на фоне ВИЧ-инфекции», «Орфанные заболевания легких и их место в практике фтизиопульмонолога», школы по диагностике и лечению туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, по статистическим методам анализа.

В канун Всемирного дня отказа от курения в рамках V Национального конгресса фтизиатров 17 ноября 2016 г. проведен симпозиум «Лечение табачной зависимости в практике врача-специалиста».

18 ноября 2016 г. президент Национальной ассоциации фтизиатров, директор Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, проф. **П.К. Яблонский** поздравил коллег с началом конгресса и пожелал всем участникам интересной и плодотворной работы. Благодаря видеотрансляции представители более 30 регионов России могли участвовать в работе второго дня конгресса, находясь на своих рабочих местах.

Модераторы пленарного заседания 18 ноября 2016 г. «Международное сотрудничество в борьбе с туберкулезом» (справа налево): П.К. Яблонский, А.Э. Эргешев, J.-P. Zellweger

Открыл первое пленарное заседание директор Центрального НИИ туберкулеза проф. **А.Э. Эргешев**. В докладе «Международная интеграция отечественной фтизиатрии» он представил многолетний опыт международного сотрудничества научно-исследовательских институтов страны и его результаты. Продолжил тему интернационального опыта борьбы с туберкулезом проф. **J.-P. Zellweger** (Берн, Швейцария) докладом «Different ways of resolving MDR/XDR TB treatment in these days» («Различные пути решения проблемы лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя сегодня»), где представил последние мировые разработки в лечении туберкулеза. С обзорным докладом «Levels of drug resistance and treatment outcomes in Europe» («Распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий и эффективность его лечения в Европе») выступил проф. **Ch. Lange** (Берлин, Германия), который подчеркнул необходимость персонифицированного подбора препаратов на основании результатов исследования лекарственной устойчивости микобактерий. Доклад проф. **Ж.К. Исмаилова** «Интегрированный контроль за туберкулезом с расширением амбулаторного лечения в Казахстане» был посвящен революционным изменениям в системе противотуберкулезной службы Республики Казахстан, которые привели к снижению всех основных эпидемических показателей. Завершил первую часть пленарного заседания президент Форума Кох-Мечников проф. **H. Hahn** (Берлин, Германия) докладом «Деятельность Форума Коха-Мечникова в Российской Федерации». Одним из первых иностранных ученых президент Берлинского медицинского общества и профессор берлинской клиники Шарите H. Hahn стал почетным членом Санкт-Петербургского государственного университета и около 10 лет возглавляет российско-германское сотрудничество в борьбе с туберкулезом.

Во второй части пленарного заседания «Ключевые вопросы организации противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» были заслушаны доклады главного внештатного специалиста фтизиатра Минздрава России проф. **И.А Васильевой** «Актуальные вопросы национального плана по предупреждению распространения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя»; директора Уральского НИИ фтизиопульмонологии проф. **С.Н. Скорнякова** «О мерах по совершенствованию диагностики туберкулеза: ситуация, задачи, перспективы»; проф. **О.Б. Нечаевой** (Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения, г. Москва) «Влияние ВИЧ-инфекции на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в России». С основными результатами работы противотуберкулезных учреждений в столице познакомила коллег директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» **Е.М. Богородская**, которая подчеркнула, что достигнутые за последние годы успехи в борьбе с туберкулезом в крупном мегаполисе связаны со значительной реструктуризацией службы, улучшением качества выявления не только больных туберкулезом и лиц с латентной туберкулезной инфекцией. В докладе «Актуальные направления в борьбе с туберкулезом в Европе и России» заместитель председателя Форума Коха-Мечникова, руководитель секции «Туберкулез» проф. **T. Ulrichs** (Берлин, Германия) представил данные по распространению туберкулезной инфекции в Европейском регионе, а также по влиянию на уровень заболеваемости повышения уровня миграции в странах Европы. Впервые в рамках конгресса был представлен доклад «Роль пациентских организаций в борьбе с туберкулезом (международный опыт)» от активистов движения «Против туберкулеза» К. Шениной и П. Синяткиной.

Ch. Lange

Третья часть заседания «Фундаментальные основы преодоления лекарственной устойчивости микобактерий» была посвящена памяти профессора В.В. Ерохина. В рамках данной сессии были объединены результаты многолетних исследований сотрудников Центрального НИИ туберкулеза в области иммунологии, экспериментальной медицины, лабораторной диагностики и т.д. В частности, проф. **И.В. Лядова** провела анализ данных в области иммунологической диагностики туберкулеза, представила последние разработки по данному направлению, которые позволяют продвинуться в понимании патогенеза развития туберкулеза. Всеобщее внимание привлек доклад **М.В. Ерохиной** «Изучение феномена лекарственной устойчивости соматических клеток к противотуберкулезным препаратам в эксперименте и клинике», где были раскрыты возможные причины возникновения лекарственной устойчивости и низкой эффективности химиотерапии туберкулеза. В рамках данной сессии с докладом «Основы патогенеза внелегочного туберкулеза: фундаментальные исследования Э.Н. Беллендира» выступил проф. **Б.М. Ариэль**. Э.Н. Беллендир многие годы трудился в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии, его соратник, коллега и соавтор многих трудов Б.М. Ариэль представил основные результаты исследований Э.Н. Беллендира.

Четвертую часть пленарного заседания «Подходы отечественных разработчиков к созданию лекарственных средств в целях оказания противотуберкулезной помощи» открыла директор Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга России **О.Н. Колотилова** с докладом «Поддержка отечественных разработок лекарственных препаратов и медицинских изделий». Затем впервые в рамках конгресса были представлены доклады отечественных разработчиков лекарственных препаратов.

Завершила официальную программу 18 ноября 2016 г. церемония награждения победителей конкурса молодых ученых. Награды и дипломы были вручены П.К. Яблонским младшему научному сотруднику Уральского НИИ фтизиопульмонологии **И.А. Дьячкову** и аспиранту кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии Омского ГМУ **А.Р. Ароян**.

Разнообразной была повестка 19 ноября 2016 г. – третьего дня конгресса.

Из проведенных в этот день симпозиумов можно выделить симпозиум «Выявление и наблюдение лиц с латентной туберкулезной инфекцией» (модераторы: В.И. Литвинов, Е.М. Богородская, А.А. Старшинова, T. Ulrichs), где выступили ведущие международные и отечественные эксперты в области фтизиатрии, иммунологии и организации здравоохранения. В рамках симпозиума были обсуждены вопросы выявления ЛТИ в группах риска, информативность различных иммунологических методов диагностики и причины возникновения отрицательных тестов у больных туберкулезом. Открыли симпозиум **J.-P. Zellweger** («Ведение пациентов с ЛТИ: уроки многоцентрового европейского исследования») и **T. Ulrichs** («Исследования по диагностике ЛТИ: что нового?»). Опыт московских фтизиатров представили **Е.М. Богородская** («Латентная туберкулезная инфекция в группах риска у взрослого населения города Москвы») и проф. **С.Е. Борисов** («Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных»). **А.А. Старшинова** ознакомила коллег с результатами собственных исследований по сравнению диагностической значимости иммунологических тестов нового поколения и пробы Манту с 2ТЕ. **О.И. Уразова** в докладе от коллектива томских авторов проанализировала молекулярные факторы иммуносупрессии у больных туберкулезом легких с отрицательной реакцией Манту (туберкулиновой анергией).

Внимание клиницистов привлек симпозиум памяти проф. Ю.М. Репина, который посвятил несколько монографий комплексному подходу к лечению туберкулеза. Открыл первую часть симпозиума «Значение диагностики и корригирующей терапии в повышении эффективности туберкулеза легких» **А.О. Аветисян** с докладом «Комбинированный подход в лечении туберкулеза легких: наследие Ю.М. Репина». Различные аспекты комплексного лечения больных туберкулезом были затронуты в последующих докладах (**Е.В. Зайцева** и соавт., **Е.Н. Беляева** и соавт., **Н.В. Багишева** и соавт., **Т.Н. Иванушкина** и соавт.). Завершила сессию проф. **А.В. Мордык** с концептуальным докладом «Терапия сопровождения в условиях дефицита средств». Во второй части симпозиума «Туберкулез легких: возможности полихимиотерапии и хирургического лечения» выступили как терапевты, так и хирурги. В частности, от группы московских авторов выступил с докладом «Эффективность и безопасность курсов химиотерапии с применением препаратов, превышающих инструкцию сроком действия» **А.В. Филлипов**, а завершил симпозиум проф. **С.Е. Борисов**, представивший опыт Москвы по применению новых режимов этиотропной терапии больных туберкулезом и ознакомивший коллег с результатами многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования нового противотуберкулезного препарата SQ109.

H. Hahn

Большой интерес вызвал круглый стол «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении плеврита», где выступили специалисты по лучевой диагностике, лабораторной диагностике, онкологи, фтизиатры и торакальные хирурги. До настоящего времени нет единых клинических рекомендаций по дифференциальной диагностике синдрома плеврального выпота, предложения по созданию которых представил в заключительном докладе «Алгоритм дифференциальной диагностики плевритов» главный внештатный специалист торакальный хирург Минздрава России проф. **П.К. Яблонский**.

Б.М. Ариэль

Активные дискуссии развернулись и в ходе симпозиумов «Трудные вопросы в назначении химиотерапии у детей. Возможности химиотерапии при туберкулезе с лекарственной устойчивостью микобактерий» и «Роль бронхологических методов в диагностике и лечении туберкулеза легких». Представленный в докладах собственный опыт исследователей послужил отправной точкой для обсуждения нестандартных показаний к применению лечебных и диагностических методик и, следовательно, персонализации лечения.

Как и на предшествующих конгрессах НАФ, в работе конгресса приняла активное участие Российская ассоциации медицинских сестер, организовав ряд мероприятий, где активно обсуждались проблемы оказания помощи больным туберкулезом и новые подходы к решению самых сложных ситуаций в общении с пациентами.

Завершило работу конгресса общее собрание членов Национальной ассоциации фтизиатров, где президент ассоциации представил доклад о работе организации за последний год и состоялось обсуждение профессионального стандарта врача-фтизиатра.

Организационный комитет искренне благодарит коллег за активное участие в работе V Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров и всецело рассчитывает на поддержку и дальнейшее сотрудничество. Будем рады встрече на VI Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров в 2017 году!

Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

ПРОТОКОЛ № 1
заседания молодежной секции Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров»

г. Москва **17 января 2017 г.**

Председатель:

Е.М. Богородская, доктор медицинских наук, президент МОО «Московское общество фтизиатров», директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», главный фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Секретарь: А.Г. Дудина, главный специалист отдела делопроизводства ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Заседание проходило в конференц-зале клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» по адресу: г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 2. Регистрация и анкетирование присутствующих молодых специалистов проходили с 13.00 до 13.30.

Всего зарегистрировались: 92 человека, представляющих медицинские организации: ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (включая филиалы и структурные подразделения), ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», включая 69 сотрудников этих учреждений в возрасте до 36 лет, остальные присутствующие являлись представителями руководства ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и членами Правления Московского общества фтизиатров.

Повестка дня заседания:

1. Приветственное слово. Президент МОФ, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», д.м.н. Е.М. Богородская.
2. Просмотр фильма о МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ.
3. Представление молодежного коллектива врачей.
4. О радостях и горестях научных изысканий. Член Правления МОФ, заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», д.м.н., профессор С.Е. Борисов.
5. Путь молодого ученого: для чего я пишу вторую диссертацию? Заведующий урологическим отделением клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», к.м.н. Р.М. Чотчаев.
6. Как заработать поездку в Вену? Врач-рентгенолог клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» М.М. Ивакаева.
7. Если на вас набросилась Сеть … Заведующий филиалом Детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», к.м.н. Г.В. Климов.
8. Наступая на пятки! Психолог отделения юридической, социальной и психологической помощи ГКДЦ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», член Молодежного движения ДЗМ Е.В. Мартусова.
9. Обсуждение и подведение итогов.

По пункту 1.

СЛУШАЛИ: Приветственное слово.

ВЫСТУПИЛА:

Е.М. Богородская, президент МОО «Московское общество фтизиатров», во вступительном слове сформулировала цель заседания: познакомить собравшихся молодых специалистов друг с другом и с перспективами, которые открывает перед ними работа во фтизиатрической службе города Москвы: возможность сохранить профессиональную востребованность до глубокой

старости, постоянно повышать квалификацию, налаживать междисциплинарные контакты, посмотреть мир. Руководители, в свою очередь, могут познакомиться с теми, кто в дальнейшем придет к ним на смену. На текущий год перед коллективом стоит задача – активная и неформальная подготовка празднования Международного дня борьбы с туберкулезом (24 марта), поскольку прошедшая в социальных сетях в канун 24 марта 2016 г. акция «Флюшка» на память» имела значительный резонанс даже в других регионах страны.

В соответствии с **пунктом 2** присутствующим был продемонстрирован фильм о МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ «Стромынка, 10», посвященный 90-летию Центра.

ВЫСТУПИЛА:

Е.М. Богородская, развивая эту тему после просмотра фильма, продолжила знакомить собравшихся с представителями руководства МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (далее – Центра), участвовавших в съемах фильма и присутствующих в конференц-зале, с упоминанием курируемых ими областей научной и клинической деятельности: научным руководителем Центра, членом Правления МОО «Московское общество фтизиатров», академиком РАН, профессором Виталием Ильичом Литвиновым; заместителем директора по научно-клинической работе Центра, членом Правления МОО «Московское общество фтизиатров», доктором мед. наук, профессором Сергеем Евгеньевичем Борисовым; заместителем директора по научной и организационно-методической работе Центра, заведующим кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», членом Правления МОО «Московское общество фтизиатров», доктором мед. наук, профессором Петром Петровичем Сельцовским; главным врачом Центра Людмилой Михайловной Туктаровой; заместителем главного врача по медицинской части клиники № 1 Центра, кандидатом мед. наук Юлией Юрьевной Гармаш; заместителем главного врача по медицинской части (для работы с пациентами с сочетанной туберкулез/ВИЧ-инфекцией) Центра, кандидатом мед. наук Михаилом Валерьевичем Синицыным; главным внештатным специалистом детским фтизиатром ДЗМ, заведующей Детским клинико-диагностическим центром ГКДЦ Центра, кандидатом мед. наук Татьяной Александровной Севостьяновой; заведующей филиалом Центра по ЮЗАО, генеральным секретарем МОО «Московское общество фтизиатров» доктором мед. наук Людмилой Викентьевной Мохиревой; заведующим филиалом «Детское отделение» кандидатом мед. наук Григорием Владимировичем Климовым; ученым секретарем, заведующей научно-клиническим отделом Центра доктором мед. наук Людмилой Владимировной Слогоцкой; заместителем заведующего филиалом «Детское отделение» по педагогической работе Андреем Владимировичем Котовым; заведующим туберкулезным внелегочным офтальмологическим отделением клиники № 2 Центра Мурадом Гайбатуллаховичем Гамзаевым; заведующей отделением юридической, социальной и психологической помощи ГКДЦ Центра Ольгой Борисовной Ломакиной; заведующей отделением медицинской статистики организационно-методического отдела по организации и контролю за проведением противотуберкулезных мероприятий Центра кандидатом мед. наук Евгенией Александровной Котовой; главным научным сотрудником научно-клинического отдела Центра доктором мед. наук, профессором Олегом Николаевичем Зубанем.

Заведующий урологическим отделением № 1 клиники № 2 Центра кандидат мед. наук Радмир Махтиевич Чотчаев был представлен в качестве руководителя молодежной секции МОО «Московское общество фтизиатров», а психолог отделения юридической, социальной и психологической помощи ГКДЦ Центра Екатерина Витальевна Мартусова – в качестве его заместителя.

По пункту 3.

СЛУШАЛИ: Представление молодежного коллектива врачей.

ВЫСТУПИЛИ:

Молодые специалисты противотуберкулезной службы города в формате деловой игры, предварительно разбившись на группы в соответствии с учреждением/филиалом/клиникой Центра, получили задание за 15 минут подготовить групповые презентации. Они должны были включить краткие персональные представления, девиз, выбор какой-либо актуальной проблемы и предложения по путям ее решения. Все коллективы с честью справились с поставленной задачей, в чем им оказывали активное содействие А.В. Котов, Е.В. Мартусова, Р.М. Чотчаев, Е.А. Котова. Были представлены команды сотрудников ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», клиник № 1 и № 2 Центра, филиалов по ВАО и СВАО, САО, ЦАО и ЗАО, ЮАО, ЮВАО и ЮЗАО.

А.В. Котов, подводя итог представления, отметил, что достигнута главная цель презентации: молодые люди смогли лучше познакомиться в ходе совместной работы и ощутить себя коллективом единомышленников. А созданные в итоге девизы и предложения по решению выбранных участниками актуальных проблем послужат в качестве информационных материалов при подготовке к празднованию Международного дня борьбы с туберкулезом.

По пункту 4.

СЛУШАЛИ: О радостях и горестях научных изысканий.

ВЫСТУПИЛ:

С.Е. Борисов рассказал о современном понимании сути научных изысканий, требующих мотивации и интеллекта, но зачастую ошибочно сводящихся на практике в медицине к формальному созданию «таблиц» и шаблонов на основе аналитики. В историческом экскурсе к истокам научного познания он сослался на Ф. Бекона, полагающего, что в его основе лежит чувственный опыт (эксперимент), и Р. Декарта, провозгласившего рациональный подход, важность разума для формулируемой математически оценки опыта. Исходя из этого сложились существующие доныне два подхода и к медицине в том числе. В клинической и научной практике нередко в силу цикличности процессов утрачено понятие развития (помимо констатации фактов). А именно научная работа дает навыки проектного мышления, возможность планировать и прогнозировать. Докладчик привел яркий и наглядный пример, проведя сравнение восприятия человеческим сообществом Эйфелевой башни с момента ее строительства до наших дней (изначально как чего-то абсолютно чужеродного, затем – провозвестника технического прогресса либо «искусства ради искусства», а далее – неотъемлемого символа Парижа, выполняющего не только прикладную техническую задачу, но приносящего солидную рекламную и коммерческую выгоду) с новыми методами диагностики и лечения (например, молекулярно-генетической диагностики – с момента их разработки как чисто научной и затратной задачи до перспектив широчайшего применения на практике). Также он подчеркнул, что фтизиатрия является единственной специальностью, охватывающей всю жизнь человека, и востребованной при любом общественном строе, сохраняя социально значимый характер и при этом занимаясь фундаментальными биологическими проблемами (соотношение биологического агента и организма хозяина).

По пункту 5.

СЛУШАЛИ: Путь молодого ученого: для чего я пишу вторую диссертацию?

ВЫСТУПИЛ:

Р.М. Чотчаев рассказал присутствующим о своем понимании того, что дает врачу ученая степень: авторитет и уважение коллег, друзей и членов семьи, рост компетентности и увеличение опыта в ходе написания диссертации, общение с научным сообществом, карьерные перспективы (во многих случаях невозможные без ее наличия). Он также поделился своими личными достижениями: научная работа позволила ему стать лауреатом премии МОО «Московское общество фтизиатров» в области хирургии имени академика М.И. Перельмана, побудила продолжать исследования и запланировать получение степени доктора медицинских наук.

По пункту 6.

СЛУШАЛИ: Как заработать поездку в Вену?

ВЫСТУПИЛА:

М.М. Ивакаева, врач-рентгенолог клиники № 2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», поделилась собственным опытом плодотворной научной работы под руководством заведующей отделением лучевой диагностики клиники № 2 кандидата мед. наук И.А. Соколиной. Членство в Российском обществе рентгенологов и радиологов делает возможным участие в различных программах, дает льготы для участников конференций Европейского общества радиологов и ежегодного профильного Европейского конгресса, на котором присутствуют специалисты со всего мира, причем в 2014 г. страной-председателем Конгресса была Россия. Получение в 2015 г. нового компьютерного томографа позволило провести ретроспективное исследование заболеваемости туберкулезом легких среди детей раннего возраста на базе МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. Подготовленные с использованием международной терминологии на основе данного исследования тезисы были направлены на Конгресс-2017 в г. Вену, откуда сначала поступило приглашение представить постерный доклад, а потом появилась возможность получить и грант на поездку в Вену. Докладчик рассказала, что считает слагаемыми своего успеха актуальность темы и наличие опытного наставника.

По пункту 7.

СЛУШАЛИ: Если на вас набросилась Сеть...

ВЫСТУПИЛ:

Г.В. Климов подчеркнул растущее влияние социальных сетей в жизни общества на фоне «ухода с арены» печатных СМИ. На примере социальной сети Facebook, пользователи которой проходят регистрацию и не являются анонимными участниками, он рассказал, что около 20 постоянно пишущих блогеров – сотрудников МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ охватывают аудиторию до

1 млн. человек. Сетевое сообщество отделяет врачей от чиновников, служащих и даже журналистов, их слышат и к ним прислушиваются, когда идет речь о социальных проектах Департамента здравоохранения города Москвы, реформе здравоохранения, т.к. врачи способны оперировать конкретными фактами. В качестве примера был упомянут инициированный сотрудниками Центра флешмоб «Флюшка» на память». ДЗМ тоже публикует инфографику разной тематики, которую можно тиражировать для широкой аудитории. Нельзя оставлять без комментариев откровенно вредные высказывания. Одной из собственных причин включения в эту деятельность докладчик назвал проблему не привитых детей вследствие дремучих представлений их родителей. Доверие аудитории надо оправдывать и высоко держать марку и статус московского врача. На портале «Активный гражданин» прошел опрос «Спасибо, доктор» по определению лучших врачей города, по итогам которого в числе номинантов были и сотрудники Центра. Он призвал молодых специалистов активно включаться в профессиональное сетевое сообщество, например, организовать группу в Facebook, наладить связь в различных мессенджерах, проявлять инициативу и формировать позитивную повестку на профильных форумах.

По пункту 8.

СЛУШАЛИ: Наступая на пятки.

ВЫСТУПИЛА:

Е.В. Мартусова рассказала о молодежном совете при Департаменте здравоохранения города Москвы в составе 22 человек, образованном более года назад для помощи молодым специалистам в начале трудового пути, привлечения к выработке направлений развития здравоохранения, формирования перспективного кадрового резерва. Одной из задач ДЗМ в области молодежной политики является работа в социальных сетях. У совета есть логотип, в настоящее время создается собственный сайт. Члены молодежного совета накануне Нового года запустили флешмоб «Успей поздравить», собравший более 100 тыс. участников. Развивается краудсорсинговый проект «Детские поликлиники», стартовала социальная инициатива «Гриппу.нет». Члены совета занимаются разработкой лекций для школ, многофункциональных центров и общественных организаций; помогают налаживать межведомственное взаимодействие и сотрудничество, участвуя в общегородских мероприятиях (посадка сирени ко Дню Победы, Ассамблея «Здоровье столицы»), поддержке детских домов, акциях за здоровый образ жизни (забеги, велопробеги, акция «Не лечись по интернету», «Москвичам – ЗОЖ»), донорстве, проекте «Стоп СПИД/ВИЧ», флешмобе «Флюшка» на память». Также ведется работа в области телемедицины с привлечением других врачей на канале U-tube. К участию в работе молодежного совета приглашаются все люди с активной жизненной позицией.

Е.М. Богородская подвела итог заседанию, высказав надежду на продолжение обсуждения в дальнейшем, и пригласила присутствующих присоединиться к инициативной группе, занимающейся подготовкой к Международному дню борьбы с туберкулезом. Поставлена задача в течение месяца, с начала февраля, работать со СМИ, в интернете. Желающие могут публиковать эссе о профилактике/излечении больных, необходимо доносить до широкой общественности информацию о наших достижениях и деятельности (например, о важности прививок, профилактики туберкулеза).

Председатель Е.М. Богородская

Секретарь А.Г. Дудина

В МОСКОВСКОЙ ФТИЗИАТРИИ – СТАВКА НА МОЛОДЕЖЬ

Репортаж с молодежной секции МОФ

Январь 2017 года. Руководство Московского общества фтизиатров пригласило на внеочередное заседание молодых врачей, выбравших своей дорогой в медицине фтизиатрию, и сумело сделать из рутинного по определению мероприятия интересную встречу.

Сначала – знакомство

Сама организация пространства в конференц-зале Клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом (далее – Центра) обещала мероприятию неформальность: кресла расставили по периметру зала, освободив площадку в центре для выступлений.

Президент Московского общества фтизиатров (МОФ) **Елена Михайловна Богородская** определила в приветственном слове цель встречи:

– Руководство МОФ пригласило тех, кому не исполнилось еще 35-ти, чтобы рассказать о возможностях Центра и ближе познакомиться с вами. Нам хочется увидеть, какие у московской фтизиатрии перспективы, есть ли у нас кадры, на которые мы могли бы опереться.

Связующей нитью между днем вчерашним и завтрашним стал документальный фильм «Стромынка, 10», снятый к 90-летию МНПЦ борьбы с туберкулезом, посвященный истории Центра и достижениям его врачей и подразделений.

А потом была презентация команд молодых врачей. Но прежде чем разделиться на группы, фтизиатрическая молодежь услышала несколько слов напутствия от директора Центра:

– Мы ждем от вас 10-минутную презентацию в любом удобном формате. Какая она – ваша команда будущего? Какими вы видите проблемы современной фтизиатрии, как их решать и как ваша команда может их решить?

Елена Михайловна напомнила молодежи о приближающемся Дне борьбы с туберкулезом (24 марта) и отметила, что организованный московскими фтизиатрами в 2016 году флешмоб «Флюшка» на память» прошел удачно и был подхвачен в других субъектах Российской Федерации. Руководство МОФ надеется услышать идеи и предложения молодых докторов при подготовке к 24 марта.

Итак, врачи разделились на команды, провели 10-минутный мозговой штурм, составили и обсудили внутри команд свои цели и задачи и… ведущий А.В. Котов объявил о начале второй части встречи фтизиатрической молодежи с руководством: «Самопрезентации».

Команда Клиники № 1 Центра «***Всегда первые***» – коллектив, в котором «один за всех и все за одного». Хирург Т.К. Токаев представил коллег, озвучив поставленные ими перед собой задачи:

1. Решить нерешаемое: все нерешаемое мы решим.
2. Спасти мир во что бы то ни стало.
3. Шагнуть в будущее: инновационные технологии – в наших руках.

«***Юных захарьинцев***» (команду Туберкулезной больницы им. проф. Г.А. Захарьина) представил заведующий диагностическим отделением А.М. Шибанов. Интересно, что, когда он назвал себя, в зале раздался выражающий удивление возглас: видимо, кто-то из докторов заочно знал его имя, не раз общаясь с коллегой по телефону, обсуждая тактику ведения или перевод больных. Выступая с мини-обзором работы своей больницы, А.В. Шибанов подчеркнул, что «работа в нашем стационаре невозможна без взаимодействия с Центром борьбы с туберкулезом: у нас общие больные, которых мы все знаем. Мы постоянно работаем с филиалами Центра, его лабораторией, а также тесно сотрудничаем с городскими стационарами. Наш девиз: «Москва – за нами!». Говоря о единстве фтизиатров Москвы, команда вспомнила шаблонную, но актуальную для всех времен фразу: «Вместе победим туберкулез!». Отличное выступление и представление молодых сотрудников больницы вызвали аплодисменты в зале.

Молодежь Клиники № 2 назвала себя «***Флагманами борьбы с туберкулезом***» и предстала перед коллегами и руководством в белых халатах. Ведь врача скоропомощной больницы в любой момент могут вызвать к больному, и он всегда готов оказать необходимую помощь пациентам. Девиз команды: «Если за дело беремся мы, больной обследован с ног до головы!».

Команду Туберкулезной больницы им. проф. А.Е. Рабухина представляли К.В. Додченко и С.Г. Базажи. Их выступление было ярким и запоминающимся:

– Если за Захарьино – Москва, то за нами – Россия. Основной наш контингент – лица без определенного места жительства (БОМЖ). Соответственно, наш девиз: «Вылечил БОМЖа – спас четыре москвича!». Своей целью мы ставим оздоровление некоренного населения Москвы. Достичь этого можно, если больного туберкулезом выявить, вылечить, реабилитировать, социализировать и вернуть в общество. Результатом этого станет снижение заболеваемости основного населения столицы, так как БОМЖи и приезжие являются сейчас основным источником туберкулеза в Москве.

Фтизиатры филиала Центра по ЮЗАО «***Фтизиатрические космонавты***» выбрали девизом известное изречение: Per aspera ad astra – «Через тернии – к звездам» и поставили задачи каждому доктору своего филиала: «Через бронхи – к очагу!», «КТ-работа – не роскошь, а средство работы», «Картография очагов – это путь к успеху», «Мы готовы осветить наукой нашу повседневную клиническую работу», «Диссертация – для каждого!». Свою программу они назвали «Всех найдем и всех излечим».

«***Молодежная гвардия филиала по Южному округу***» свой девиз «Флюшка» в каждый дом» объяснила успехом проведенного в 2016 году флешмоба. Фтизиатры А.А. Скакунов, С.Л. Плиева, А.А. Минаев, Л.Д. Стецюк, Е.Ю. Козлова, рентгенологи И.И. Алексеев, Н.Г. Вдовкина, Ю.И. Киргизова основной целью своей работы видят профилактику и раннее выявление туберкулеза. Для ее осуществления они выезжают с передвижным флюорографом на наиболее неблагоприятные (по результатам картографического метода) участки, проводят обследования производственных контактов, консультации и лекции в поликлиниках, женских консультациях, детских садах и школах. Результатом своей работы считают увеличение количества больных с малыми формами туберкулеза в своем филиале.

«***Оптимисты***» из Центрального округа столицы уверены: «Коммуникация – залог успеха». Они ожидают уменьшения рутины, чтобы больше внимания уделять пациентам, их лучше лечить, побеждать туберкулез.

Представляющие участковую службу фтизиатры ВАО – «***Ворошиловцы***». Их отличают профессионализм, острый ум и острый глаз – все то, что необходимо для своевременного

оказания качественной медицинской помощи: «Стреляют по туберкулезу точно, не оставляя следа». Они считают важным на протяжении длительного времени сохранять интерес к своему делу. А на пути развития молодого специалиста хотели бы, чтобы в Центре была создана мультимедийная система, объединяющая все филиалы: чтобы были возможны телемосты для онлайн-обсуждения больных с более опытными коллегами.

«***Северяне***» (врачи филиала Центра по САО А.И. Казаков и И.А. Петушкова) удивили коллег умением мыслить стихами: «Помогаем каждый день тем, кому лечиться лень», «Северный округ: номер один у нас в филиале от млад до седин». Их задачи понятны каждому фтизиатру: «Боремся с заразой упорно, хоть не сразу. Помогаем людям дышать полной грудью», «Всех понять и всех простить. Всех найти и излечить». А фтизиатрию будущего видят профилактической: «Предотвращать, а не лечить. Москву и область защитить. Диагностировать быстрей: исчезнет очередь людей». Программой своих действий «Северяне» считают: «Привлекать внимание к легких содержанию, обнаружить МЛУ, защитить от них страну», «Результат увидим позже: все здоровы, и мы тоже».

Итак, одна из задач, поставленных президентом МОФ, была выполнена в ходе этих презентаций: знакомство молодых врачей друг с другом и с руководством столичной фтизиатрии состоялось.

Радости и горести научных изысканий

Научную часть встречи открыл проф. **С.Е. Борисов**, который не одно десятилетие как врач и научный работник занимается борьбой с туберкулезом. Его доклад отличался неординарным подходом и манерой изложения и прошел в абсолютной тишине: врачи жадно внимали каждое слово лектора.

Вот лишь некоторые тезисы выступления С.Е. Борисова:

– Планирование начинается с того, что в уме создается какой-то проект. Не спускается сверху, а создается нами из осознания причин. В нашем Центре есть уникальные возможности для проведения научной работы: нигде в мире нет таких систем учета, которые разработали мы. Поэтому не только сами эпидемиологические исследования, но и эпидемиологическая составляющая клинических исследований у нас могут быть на высочайшем уровне.

– Лаборатория нашего Центра, которая обеспечивает верификацию диагноза и контроль лечения, относится также к ведущим в мире по объему работы и по характеру используемых методов диагностики. К тому же московские фтизиатры обладают уникальными возможностями оказания всех видов помощи больному туберкулезом.

– Фтизиатрия – это единственная специальность, которая охватывает всю человеческую жизнь: от роддома до централизованного патологоанатомического отделения. Ни одна другая специальность на это не может претендовать. Ни в одной другой специальности пациент не наблюдается всю свою жизнь. К тому же фтизиатрия касается всего окружения больного и всего общества. Фтизиатрия – это фундаментальная проблема биологии: соотношение микроорганизма и организма человека, вопросы латентной инфекции, которые сейчас вспыхнули с необыкновенной остротой. Таким образом, фтизиатрия имеет огромное значение для жизни человека, общества и для фундаментальных дисциплин!

– Я считаю, что мы недостаточно используем наши резервы, – продолжил С.Е. Борисов, подводя итог выступлению. – Предлагаю каждому из вас обдумать перспективы своей научной работы. Не стесняйтесь, уважаемые коллеги: наши двери всегда открыты для вас! И клиницисты, и сотрудники лаборатории, и те, кто имеет тягу к организационной работе – все могут найти дело по душе. От лица научных подразделений уверяю вас: мы будем искренне рады оказать вам максимальное содействие при обсуждении, проведении, выполнении и при официальных мероприятиях утверждения научных тем.

Заданный Сергеем Евгеньевичем тон выступления поддержал **Р.М. Чотчаев**. Защитив кандидатскую диссертацию, в 32 года он стал заведовать отделением урологии Клиники № 2 Центра и пока, как отметила президент МОФ, единственный среди столичной фтизиатрической молодежи, кто начал писать докторскую диссертацию. В 2016 году Ученым советом Центра была утверждена тема его докторской: «Совершенствование диагностики и лечение заболеваний мочеполовой системы и его осложнений у больных туберкулезом». В том же 2016 году он стал лауреатом премии МОФ им. академика М.И. Перельмана, награжден поездкой

Учитель и ученик: проф. О.Н. Зубань и Р.М. Чотчаев

на конгресс Европейского респираторного общества, который состоится в сентябре 2017 года в Милане. Р.М. Чотчаев рассказал коллегам о пути молодого ученого, ответив на свой же вопрос: «Для чего я пишу вторую диссертацию?»:

– Что же я ожидаю от докторской? Секретов нет. Карьерного и финансового роста, права заниматься преподавательской деятельностью, быть не последним человеком в науке, которой посвятил свою жизнь.

В заключение выступления он напомнил коллегам цитату английского предпринимателя Томаса Дьюара: «Существует два типа людей: кто собирается что-то сделать и те, кто берет и делает», предположив, что большинство сидящих в этом зале относится ко второй категории людей.

Нестандартность мышления и творческий подход к рутинной работе показала в своем выступлении врач-рентгенолог Клиники № 2 **М.М. Ивакаева**. Она, как и Р. М. Чотчаев, уже заработала поездку на Международный научный конгресс и в своем выступлении ответила на вопрос, как ее маленькая мечта стала реальностью. Марина Михайловна определила две главные составляющие успеха научной работы: опытного наставника и актуальность темы исследования:

– Мой наставник Ирина Александровна Соколина – человек с большим практическим, научным и педагогическим опытом, прекрасно владеющая материалом, – отметила она. – Тема – «КТ-признаки внутригрудного туберкулеза у младенцев». При участии зав. филиалом «Детское отделение» Г.В. Климова и руководителя Городского диагностического центра Т.А. Севостьяновой в ретроспективное исследование были включены младенцы от нуля до 24 месяцев с установленным и подтвержденным диагнозом «первичный туберкулез», находившиеся на стационарном лечении в детском отделении Центра с сентября 2015 года по сентябрь 2016 года.

Результатом научной работы М.М. Ивакаевой станет поездка на Европейский конгресс радиологов (ECR -2017) в Вену и выступление на нем с постерным докладом.

Оптимистичным был итог выступления М.М. Ивакаевой:

– Верьте в свои силы! Стремитесь к поставленным целям! Не бойтесь трудностей! Спрашивайте совета опытных коллег! Участвуйте в конкурсах! Не бойтесь зарубежных публикаций! Тогда у вас все получится! А наша администрация поддержит ваш внутренний энтузиазм, создаст все условия для вашей деятельности.

Благодаря своей блогерской активности в Facebook доктор Г.В. Климов известен не только фтизиатрам Москвы, но и в России и за ее пределами. Григорий Владимирович поделился с коллегами размышлениями о роли врачей в социальных сетях:

– Мы видим, как тает туберкулез, и мы, фтизиатры, все больше занимаемся профилактикой и меньше – активными больными. Было бы круто, если бы одним из результатов нашей сегодняшней встречи были не только ваши научные работы, но и наша группа в социальной сети, то есть новый уровень коммуникации.

Разговор о социальной активности врачей продолжила представитель Молодежного совета в ДЗМ, сотрудник отдела социальной, психологической и юридической помощи Центра Екатерина Витальевна Мартусова.

Заключительное слово перед фотографированием на память сказала президент МОФ Елена Михайловна Богородская:

– Сегодняшняя встреча мне очень понравилась: улыбка не сходила с лица. Я с удовольствием увидела вас, порадовалась тому, какие цели и задачи вы ставите.

Понравилась встреча и всем присутствующим: три часа пролетели незаметно. Есть, что вспомнить, о чем подумать, что из намеченного, не откладывая в долгий ящик, осуществить в ближайшем будущем. Приятно, что в московской фтизиатрии столько талантливых и активных молодых врачей и что МОФ делает ставку на молодежь.

Текст и фотографии Т. Мохряковой