ISSN 2413-0346

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3_2019

Научно-практический журнал

№ 3_2019

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., заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»*

Аксенова В.А. *– д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, 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», профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»*

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 специалист пульмонолог ДЗ г. Москвы*

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

Ершов Ф.И. *– д.м.н., профессор, академик РАН, действительный член РАЕН, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России*

Журавлева М.В. *– д.м.н., профессор, заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России», профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы*

Заседателев А.С. *– д.физ.-мат.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»*

Зубань О.Н. *– д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», профессор кафедры фтизиатрии ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»*

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., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 ДЗ г. Москвы», руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», 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*

Михайлова Н.А. *– д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» ФАНО России, заведующая лабораторией протективных антигенов*

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 по скорой медицинской помощи ДЗ г. Москвы*

Потекаев Н.Н. *– д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России», главный внештатный специалист по дерматовенерологии и косметологии ДЗ г. Москвы*

Сафонова С.Г. *– д.б.н., заведующая отделом проблем лабораторной диагностики и патоморфологии ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Севостьянова Т.А. *– д.м.н., заведующая детским консультационно-диагностическим отделением ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы», заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра ДЗ г. Москвы – детский специалист фтизиатр*

Сельцовский П.П. *– д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

Сычев Д.А. *– д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по развитию и инновациям и заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»*

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

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

Научный редактор: **Борисов С.Е.**

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

4 Результаты пилотного исследования распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью в городе Москве
Е.М. Белиловский, Ю.Д. Михайлова, А.О. Чижова, М.А. Краснова, С.Г. Сафонова, Г.Е. Фрейман, А.А. Хахалина И.В. Перетокина

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

13 Особенности диагностики и подтверждения диагноза туберкулеза в многопрофильном стационаре
Н.С. Колыхалова, А.Г. Сметанин, Е.А. Сметанина

17 Использование лабораторного иммунологического теста для исследования плевральной жидкости при диагностике туберкулезного плеврита
Т.В. Ванеева, Т.И. Абу-Аркуб, Н.В. Куликовская, С.Г. Сафонова, М.В. Синицын, Д.А. Кудлай

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

23 Эпидемическая ситуация по туберкулезу у больных ВИЧ-инфекцией в Приморском крае
Л.Н. Мотанова, М.С. Грабовская, Л.Ф. Скляр, Н.А. Полякова, И.В. Фольц

ТУБЕРКУЛЕЗ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

30 Реконструкция мочеточника из слизистой ротовой полости при его туберкулезном и ином поражении
А.А. Волков, О.Н. Зубань, Н.В. Будник, Г.И. Саенко

ПОДГОТОВКА МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

36 Модель непрерывного медицинского образования врачей-фтизиатров в городе Москве
Е.М. Богородская, П.П. Сельцовский, С.А. Скрябин, М.И. Борисова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

42 Лекарственная устойчивость микобактерий: эпидемиология (обзор литературы)
В.И. Литвинов, Е.Ю. Носова, М.В. Макарова, М.А. Краснова, С.Е. Борисов, М.В. Синицын, Е.М. Белиловский, Е.М. Богородская

ХРОНИКА

67 VII Ежегодная конференция МОФ с международным участием «Наука XXI века в практике фтизиатра»

МАТЕРИАЛЫ VII ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОФ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Наука XXI века в практике фтизиатра»

71 Эпидемиология и организация противотуберкулезной помощи населению

ИСТОРИЯ МОСКОВСКОЙ ФТИЗИАТРИИ

91 Кафедре фтизиатрии Российского научно-исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова – 90 лет

IN MEMORIAM

96 Памяти А.Ц. Албегова

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 ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России*

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 ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»*

Скорняков С.Н. – *д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России*

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

Журнал выходит 4 раза в год.
Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.
Подписной индекс по каталогу на 2019 год – **70979.**
Минимальная стоимость – **600 руб.**
График выхода издания в 2019 году: **март, май, сентябрь, декабрь.**

УДК 615.015.8 470-25

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е.М. Белиловский, Ю.Д. Михайлова, А.О. Темлякова, М.А. Краснова, А.А. Хахалина, И.В. Перетокина, Г.Е. Фрейман, С.Г. Сафонова

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

RESULTS OF A PILOT STUDY OF THE TUBERCULOSIS WITH DRUG–RESISTANT GERM SPREAD IN THE CITY OF MOSCOW

E.M. Belilovsky, Yu.D. Mikhailova, A.O. Temlyakova, M.A. Krasnova, A.A. Khakhalina, I.V. Peretokina, G.E. Freiman, S.G. Safonova

В статье приводятся результаты пилотного исследования распространения среди жителей г. Москвы штаммов M. tuberculosis, устойчивых к различным противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого и второго ряда. Работа основана на исследовании штаммов, выделенных от всех 189 впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в 2017 г. в пяти округах города с использованием фенотипических и молекулярно-генетических методов.

Наибольшая доля устойчивых штаммов зарегистрирована для изониазида (42,3%) и стрептомицина (47,1%). Доля пациентов с МЛУ МБТ была равна 28,6%. Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ 14,8% имели ШЛУ МБТ.

Отмечена достоверная связь наличия фенотипической и генотипической устойчивости к ряду ПТП с принадлежностью к определенным возрастным группам, к факту постоянного проживания в городе, факту отсутствия занятости у пациента и наличия ВИЧ-инфекции. Доля пациентов с наличием мутаций в гене katG была достоверно меньше среди пациентов из других субъектов РФ по сравнению с постоянным населением и пациентами из стран ближнего зарубежья.

Полученная информация может быть использована для обеспечения рационального расходования дорогостоящих ПТП, предназначенных для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ и для разработки научно обоснованных алгоритмов выбора эмпирических схем лечения больных.

Ключевые слова: *туберкулез, эпидемиология, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, микробиологические исследования, молекулярно-генетические исследования*

The article presents the results of a pilot drug resistance study among the residents of Moscow for first and second line anti-TB drugs. The research was conducted on the basis of a study of strains isolated from all 189 new TB cases registered in 2017 in five districts of the city using phenotypic and molecular genetic methods.

The largest share of resistant strains was recorded for isoniazid (42.3%) and streptomycin (47.1%). The share of TB patients with MDR TB was 28.6%. 14.8% of MDR TB patients had XDR TB.

A significant relationship between the phenotypic and genotypic resistance to a number of anti-TB drugs and belonging to certain age groups, the fact of permanent residence in the city, the fact of unemployment and the presence of HIV infection was noted. The proportion of patients with mutations in the katG gene was significantly lower among patients from other.

Key words: *tuberculosis, epidemiology, drug resistance of Mycobacterium tuberculosis, microbiological studies, molecular genetic studies*

Введение

Город Москва входит в пятерку субъектов Российской Федерации, имеющих наиболее благополучные эпидемиологические показатели по туберкулезу [1, 2]. В то же время в столице [1, 2], как и по всей стране [3] и в мире в целом [4, 5], остается серьезной проблемой распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий (МБТ), которая имеет место почти у 40% больных туберкулезом с бактериовыделением, состоящих на учете в туберкулезных учреждениях города [5, 7].

Согласно международным рекомендациям [6], для получения достоверной оценки степени и путей распространения штаммов МБТ с ЛУ на определенной территории необходимо проводить периодические исследования по стандартному протоколу на специально организованных выборках пациентов. Это позволяет получать результаты, как сравнимые с другими территориями/странами, так и иметь сравнимые во времени данные для одной отдельной территории. Проведение периодических выборочных исследований по оценке распространения ЛУ МБТ среди различных слоев населения является необходимым атрибутом качественно функционирующей системы мониторинга туберкулеза в любой стране мира [7, 8]. В то же время в Российской Федерации таких исследований еще не проводили ни на федеральном, ни на субъектовом (региональном) уровнях.

Заметим, что данные лаборатории о штаммах, исследованных за определенный период и не привязанных к конкретному населению, могут говорить о ее (лаборатории) возможностях в определении ЛУ МБТ к различным препаратам и об обобщенном взгляде на данную проблему в учреждении, где она (эта лаборатория) функционирует. Анализ получаемой информации с эпидемиологических позиций, при условии, что сбор данных был организован с учетом основных требований к обеспечению репрезентативности, позволяет оценить реальную ситуацию на определенной территории и влияние на нее различных факторов. Последнее особенно важно для принятия управляющих решений и организации целевых мероприятий по преодолению проблемы устойчивости к используемым ПТП.

Постоянно действующая рутинная система сбора информации о ЛУ МБТ не может и не должна содержать все необходимые данные для необходимого анализа распространения штаммов МБТ, устойчивых к противотуберкулезным препаратам (ПТП), а также сведений об их генотипе, которые могут дать важную информацию о путях и источниках распространения инфекции в столичном мегаполисе. Это потребовало бы, как минимум, излишнего удорожания системы мониторинга, усложнения логистики исследований и обеспечения соответствующими кадровыми ресурсами как лабораторной службы, так и службы эпидемиологического надзора.

Действующая в городе Москве система мониторинга туберкулеза обеспечивает определенный объем информации, которую можно использовать для общей оценки распространения туберкулеза с ЛУ МБТ среди населения. В связи с этим в г. Москве был разработан протокол и проведено выборочное пилотное исследование распространения туберкулеза с ЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом, различающихся по статусу пребывания на территории города, которое включало использование молекулярно-генетических методов. Кроме того, предполагалось использовать полученные результаты и разработанную логистику для проведения более широкого исследования с включением в него, помимо впервые выявленных больных, пациентов, взятых на повторные курсы лечения.

Цели исследования

На основе данных пилотного исследования, проводимого среди впервые выявленных больных туберкулезом с использованием фенотипических и молекулярно-генетических методов, оценить распространение среди жителей мегаполиса штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда, и определить наличие и величину связей между различными социально-демографическими факторами и наличием лекарственной устойчивости.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов исследований лекарственной чувствительности (ИЛЧ), проведенных на базе Централизованной бактериологической лаборатории (ЦБЛ) ГБУЗ «Мос-ковский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ). Рассматривали культуры, выделенные от всех впервые выявленных за 6 месяцев (сплошная выборка с 1 июля по 31 декабря 2017 года) больных туберкулезом с бактериовыделением, постоянных жителей г. Москвы и приезжих, зарегистрированных в полицевом регистре городской системы мониторинга туберкулеза (СМТ) и проживающих в 5 из 9 административных округов города – Северном, Западном, Восточном, Южном и Центральном, находящихся в пределах Московской кольцевой автомобильной дороги (МКАД).

Выбор указанных округов был связан с тем, что, согласно имеющейся в городе логистике лабораторных исследований, культуральные исследования и ИЛЧ для пациентов из указанных округов проводились преимущественно в ЦБЛ. Филиалы Центра в Северо-Западном, Северо-Восточном, Юго-Восточном и Юго-Западном административных округах имеют собственные лаборатории и результаты ИЛЧ пациентов, выявленных в этих округах, не были включены в пилотное исследование.

Часть культур, выделенных от впервые выявленных больных до начала лечения (46%), была получена из лабораторий ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. Г.А. Захарьина ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ» и транспортирована в ЦБЛ, где было проведено ИЛЧ.

Указанные пять округов географически равномерно расположены на территории города, и в них выявляют 52% всех новых случаев заболевания туберкулезом г. Москвы. Это обеспечивает определенную репрезентативность выборки, и полученные результаты достаточно точно отражают общую ситуацию по распространению МБТ с ЛУ в г. Москве.

В исследование также не были включены данные о пациентах из относительно недавно присоединенного к городу ТиНАО ввиду того, что данный округ значительно отличается от остальных низкой плотностью населения и инфраструктурой.

Данные о выявлении, социально-демографической характеристике пациентов и диагнозе были взяты из регистра СМТ. Для анализа также выделили группу лиц с «ограниченной социальной активностью», в которую включали неработающих лиц трудоспособного возраста, пенсионеров и инвалидов.

Для оценки связи возраста пациентов с ЛУ МБТ выбраны две модели возрастных интервалов: а) разбивка по 10 лет, начиная с 18: 18–27, 28–37, 38–47, 48–57 и более 58 лет и б) разбивка, аналогичная имеющейся в федеральной отчетной документации по туберкулезу: 18–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 и более 65 лет. Использование двух моделей разбивки возраста на анализируемые интервалы дало возможность получить ряд уточнений при исследовании ассоциативной связи возраста больных и фактов наличия мутации и устойчивости к различным ПТП.

В качестве «впервые выявленных больных» в рамках исследования рассматривали пациентов: (1) зарегистрированных в 2017 г. как впервые в жизни выявленные больные и (2) у которых диагностический материал был взят не позже одного месяца после регистрации больного в качестве впервые выявленного, т.е. дата регистрации, указанная в извещении № 089у/туб, была либо позже, либо не более чем на один месяц раньше даты взятия материала для лабораторного исследования.

Из первоначально взятых для исследования 215 штаммов от 215 пациентов, четыре оказались загрязненными нетуберкулезными микобактериями (*MAC, M. kansasii*), 13 культур не попали в анализ по логистическим причинам, у двух пациентов диагноз туберкулеза не был подтвержден, четверо пациентов после уточнения анамнеза оказались с рецидивами туберкулеза или прибывшими из другого региона, у трех пациентов взятие материала было проведено позже одного месяца после регистрации больного в качестве впервые выявленного.

Таким образом, в исследование вошли 189 штаммов, полученных от 189 больных из 215 – 90,4% впервые выявленных больных с положительным результатом посева в указанных пяти административных округах Москвы.

Социально-демографической структура включенных в исследование больных туберкулезом с бактериовыделением была следующей:

– постоянные жители Москвы составляли 66,1% (125 чел.), прибывшие из других субъектов Российской Федерации – 18,5% (35 чел.), лица БОМЖ – 2,6% (5 чел.), граждане стран ближнего зарубежья – 11,6% (22 чел.) и граждане стран дальнего зарубежья – 1,1% (2 чел.);

– 68,8% были мужчинами, возрастная медиана выборки равнялась 40 лет с межквартильным размахом 25–75%, равным 32,0–51,0 год;

– половина пациентов не имели постоянной работы (51,9%, или 98 чел.), 31,2% (59 чел.) имели постоянную работу, 10,6% (20 чел.) были пенсионерами, 3,7% (7 чел.) – инвалидами и 2,6% (5 чел.) – учащимися средних и высших учебных заведений;

– коинфекцию ВИЧ/туберкулез выявили у 20,6% больных (39 чел.).

У всех пациентов, взятых в исследование, проведено ИЛЧ МБТ к ПТП первого ряда (ПТП1): изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), и к следующим ПТП второго ряда (ПТП2): канамицину (Km), амикацину (Am), офлоксацину (Ofl), моксифлоксацину (Mox), капреомицину (Cap), левофлоксацину (Lev), циклосерину (Cs), аминосалициловой кислоте (PAS), этионамиду (Et), ципрофлоксацину (Cipro) и линезолиду (Lz).

Определение ЛЧ МБТ к 15 ПТП проводили с помощью автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, США) в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием значений критических концентраций ПТП, рекомендованных ВОЗ в 2014 г. [8]. Для Cipro применяли критерии ВОЗ 2008 г. [9]. В виду отсутствия рекомендованной ВОЗ критической концентрации Cs в системе BACTEC™ MGIT™ 960, чувствительность к данному препарату определяли классическим неавтоматизированным методом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена согласно общепринятому стандарту.

Устойчивость к ПТП2 определяли для всех штаммов МБТ, вне зависимости от наличия у них устойчивости к H и R.

Молекулярно-генетические исследования проводили с использованием следующих системы «ТБ-ТЕСТ» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия), которая позволяет выявлять ДНК *M. tuberculosis* complex и определять 28 вариантов мутаций в гене *rpoB* (устойчивость к R), 11 мутаций в гене *katG*, 5 – в гене *inhA* и 5 – в межгенной области *ahpC/oxyR* (устойчивость к H), 23 мутации в гене *embB* (устойчивость к этамбутолу), 15 типов мутаций в гене *gyrA* и 23 типа мутаций в гене *gyrB*, (устойчивость к фторхинолонам), 4 мутации в гене *rrs* и 5 мутаций в гене *eis* (устойчивость к канамицину, амикацину, капреомицину).

Таблица 1. Лекарственная устойчивость МБТ, выделенных от 189 больных, впервые выявленных в пяти округах г. Москвы во втором полугодии 2017 г.

Препарат или спектр ЛУ	Количество штаммов с ЛУ		
	абс.	%	95%-ный доверительный интервал
Изониазид	80	42,3	35,2–49,7
Рифампицин	54	28,6	22,3–35,6
Этамбутол	34	18,0	12,8–24,2
Пиразинамид	38	20,1	14,6–26,5
Стрептомицин	89	47,1	39,8–54,5
Канамицин	28	14,8	10,1–20,7
Амикацин	16	8,5	4,9–13,4
Капреомицин	13	6,9	3,7–11,5
Ципрофлоксацин	13	6,9	3,7–11,5
Офлоксацин	13	6,9	3,7–11,5
Левофлоксацин	10	5,3	2,6–9,5
Моксифлоксацин	6	3,2	1,2–6,8
Циклосерин	1	0,5	0,01–2,9
Ацетилсалициловая кислота	23	12,2	7,9–17,7
Этионамид	42	22,2	16,5–28,8
Линезолид	–	0,0	0,0–1,9
МЛУ	54	28,6	22,3–35,6
Пре-ШЛУ (МЛУ + ЛУ к инъекционным препаратам)	18	9,5	5,7–14,6
Пре-ШЛУ (МЛУ + ЛУ к фторхинолонам)	4	2,1	0,6–5,3
ШЛУ	8	4,2	1,8–8,2

В исследовании решали следующие задачи:

1. Определение фенотипической устойчивости среди впервые выявленных больных к каждому из рассматриваемых ПТП и их сочетанию.

2. Определение связи фенотипической устойчивости к различным ПТП с социально-демографическими характеристиками пациентов.

3. Определение распространения мутаций, являющихся маркерами устойчивости к различным ПТП1 и ПТП2 среди впервые выявленных больных.

4. Определение связи частоты встречаемости различных мутаций с социально-демографическими характеристиками пациентов.

При статистической обработке данных использовали параметрические и непараметрические методы, моновариабельный и многофакторный анализ (логистическую регрессию). При этом рассматривали как общепринятый уровень достоверности 95%, так и меньший уровень, равный 90%, в случае недостаточного числа пациентов в некоторых анализируемых и сравниваемых группах пациентов, что допускается в пилотных исследованиях. Статистическую обработку результатов проводили с применением программы EpiInfoTM 7.1.4.0.

Результаты исследования

Спектр фенотипической устойчивости

При анализе фенотипической устойчивости (ФУ) МБТ было определено, что устойчивость к ПТП1 варьировала от 18% для E до 47,1% для S, а к ПТП2 – от 0% (Lz) до 14,8% для Km и 22,2% для Et (табл. 1). Наибольшая устойчивость штаммов *M. tuberculosis* наблюдалась к S (47,1%; 95%ДИ 39,8–54,5%) и к H (42,3%; 95%ДИ 35,2–49,7%). Практически отсутствовали штаммы, устойчивые к Lz (не было вообще) и к циклосерину (один штамм).

Доля культур МБТ с МЛУ и с ШЛУ среди общего количества штаммов составила 28,6% (95%ДИ 22,3–35,6%), а ШЛУ МБТ – 4,2% (95%ДИ 1,8–8,2%). Доля ШЛУ МБТ среди МЛУ МБТ составила 14,8% (95%ДИ 6,6–27,1%).

Отмечено, что устойчивость к ПТП2 в основном выявлена у штаммов с устойчивостью к R и/или к H, что является определенным обоснованием для рутинной практики МНПЦБТ – исследования чувствительности к ПТП2 только у штаммов, устойчивых к этим ключевым ПТП1.

Среди 135 штаммов МБТ, чувствительных к R, было получено всего девять штаммов, устойчивых к ПТП2: 4 штамма (3,0%, 95%ДИ 0,8–7,4%), устойчивых только к Et, и по одному штамму (0,7%, 95%ДИ 0,02–4,1%), устойчивому к:

– Cipro, Ofl и Lev;

– только к PAS;

– PAS и Et;

– Am, Km и Cap;

– только к Km.

Среди 109 штаммов, чувствительных к R и H, выявлено всего три штамма, устойчивых к ПТП2: по одному штамму (0,9%, 95%ДИ 0,01–2,9%), устойчивому к:

– Am, Km и Cap;

– только к Et;

– Cipro, Ofl и Lev.

Оценка связи лекарственной устойчивости с различными социально-демографическими характеристиками пациентов

Полученные сведения о связи ЛУ МБТ с рядом социально-демографических характеристик пациентов даны в таблице 2.

Среди молодых пациентов (18–27 лет) отмечена достоверно меньшая, по сравнению с другими возрастами, доля штаммов МБТ с ЛУ к R ($p = 0{,}0046$), E ($p = 0{,}0141$), Z ($p = 0{,}0085$) и Et ($p = 0{,}0051$). С другой стороны, пациенты в возрасте 28–37 лет имели достоверно большую долю штаммов МБТ, устойчивых к E ($p = 0{,}0411$) и Et ($p = 0{,}012$). Доля пациентов с устойчивостью МБТ к S была достоверно больше среди постоянного населения ($p = 0{,}0394$).

Среди неработающих пациентов трудоспособного возраста наблюдали большую долю больных с МБТ, устойчивыми к R ($p = 0{,}0999$) и Z ($p = 0{,}0682$). Кроме того, в группе пациентов

с ограниченной социальной активностью (неработающие лица трудоспособного возраста, пенсионеры, инвалиды) выявлена большая доля больных, выделявших МБТ, устойчивые к R (p = 0,0721) и Z (p = 0,0619).

Таблица 2. Связь социально-демографических характеристик больных и наличия фенотипической устойчивости МБТ к ПТП

а) уровень достоверности (p) связи фенотипической ЛУ МБТ и социально-демографических характеристик больных

Препараты	Характеристики больных						
	Возраст больного (лет)			Постоянное / непостоянное население	Работающие / неработающие	Ограниченная социальная активность	ВИЧ-инфекция
	18-27	28-37	35-44				
Изониазид	–	–	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Рифампицин	0,0046	> 0,1	0,0087	> 0,1	0,0999	0,0721	0,0533
Этамбутол	0,0141	0,0411	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Пиразинамид	0,0085	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0682	0,0619	0,0622
Стрептомицин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0394	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Канамицин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Амикацин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Капреомицин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Ципрофлоксацин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0185
Офлоксацин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0185
Левофлоксацин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0184
Моксифлоксацин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0709
Циклосерин	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Ацетилсалициловая кислота	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
Этионамид	0,0051	0,0120	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,0610
Линезолид	–	–	–	–	–	–	–
МЛУ	0,0046	> 0,1	0,0087	> 0,1	0,0999	0,0721	0,0533
ШЛУ	> 0,1	0,051	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,058

б) отношение шансов (ОШ и 95%ДИ) наличия ЛУ МБТ у больных различного возраста

Препараты	Возраст больного (лет)		
	18-27	28-37	35-44
Рифампицин	0,0919 (0,012-0,70)	p > 0,1	2,37 (1,23-4,55)
Этамбутол	0,00 (0,00-0,54)	2,20 (1,02-4,72)	p > 0,1
Пиразинамид	0,00 (0,00 -0,45)	p > 0,1	p > 0,1
Этионамид	0,00 (0,00-0,41)	2,46 (1,20-5,01)	p > 0,1
МЛУ	0,09 (0,01-0,70)	p > 0,1	2,3703 (1,23-4,55)
ШЛУ	0,00 (0,00-3,15)	4,25 (0,98-18,43)	p > 0,1

в) отношение шансов (ОШ, 95%ДИ и 90%ДИ) наличия ЛУ МБТ у больных различных социальных групп

Препараты	Категория населения: постоянное/непостоянное население	Работающие/неработающие	Ограниченная соц. активность
	ОШ (95%ДИ)	ОШ (90%ДИ)	
Рифампицин	p > 0,1	p > 0,1	1,91 (1,05-3,49)
Пиразинамид	p > 0,1	0,45 (0,22-0,94)	2,21 (1,09-4,50)
Стрептомицин	0,52 (0,27 -0,97)	p > 0,1	p > 0,1
МЛУ	p > 0,1	p > 0,1	1,91 (1,05-3,49)

г) отношение шансов (ОШ, 95%ДИ и 90%ДИ) наличия ЛУ МБТ при коинфекции ВИЧ/туберкулез

Препараты	Уровень достоверности	Отношение шансов	Доверительный интервал
Левофлоксацин	95%	4,27	1,17-15,57
Офлоксацин		3,71	1,17-11,78
Ципрофлоксацин		3,71	1,17-11,78
Рифампицин	90%	2,05	1,11-3,80
Пиразинамид		2,12	1,08-4,15
Моксифлоксацин		4,08	1,03-16,19
Этионамид		2,09	1,09-4,01
МЛУ		2,05	1,11-3,80
ШЛУ		4,17	1,25-13,90

Таблица 3. Связь наличия МЛУ МБТ с различными характеристиками пациентов

Характеристика пациентов	МЛУ МБТ (*n* = 54)		Не МЛУ МБТ (*n* = 135)		Отношение шансов (95%ДИ) / (90%ДИ)	
	абс.	%	*абс.*	%	Моновариабельный анализ	Многофакторный анализ
Возраст 35–44 года	26	48,2	38	28,2	2,4 (1,2-4,6)	2,1 (1,08-4,21)
Коинфекция ВИЧ/ТБ	16	29,6	23	17,0	2,1 (0,98-4,3) / (1,11 -3,8)	1,4 (0,67-3,2)
Ограниченная социальная активность	41	75,9	84	62,2	1,9 (0,9-3.9) / (1,05-3,49)	1,7 (0,8-3,6)

Таблица 4. Связь наличия ШЛУ МБТ с различными характеристиками пациентов

Характеристика пациентов	ШЛУ МБТ (*n* = 8)		Не ШЛУ МБТ (*n* = 181)		Отношение шансов (90%ДИ)	
	абс.	%	*абс.*	%	Моновариабельный анализ	Многофакторный анализ
Возраст 28–37 лет	5	62,5	51	28,2	4,3 (1,2-14,6)	3,7 (1,05-12,8)
Коинфекция ВИЧ/ТБ	4	50,0	35	19,3	4,2 (1,3-13,9)	3,5 (1,03-12,0)

У больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез отмечена большая доля штаммов МБТ, устойчивых к Ofl и Cipro ($p = 0,0185$), а также к Lev ($p = 0,0184$). Кроме того, для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, было характерно наличие МБТ, устойчивых к R ($p = 0,0533$), Z ($p = 0,0622$), Mox ($p = 0,0709$) и Et ($p = 0,061$).

Данные многофакторного анализа демонстрируют, что шанс наличия МЛУ МБТ в возрастной группе 35–44 года в 2,1 раза выше (95%ДИ 1,08–4,21%), чем в других возрастных группах (табл. 3). Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ этот возраст имеют 48,2% пациентов, в то время как среди остальных больных – только 28,2%.

При многофакторном анализе не подтвердилась связь наличия сочетанной ВИЧ-инфекции и статуса ограниченной социальной активности пациента с МЛУ МБТ, что было выявлено при моновариабельном анализе. Связь этих факторов с наличием МЛУ МБТ обусловлена фактором возраста.

Результаты многофакторного анализа показали, что наличие МБТ с ШЛУ с 90%-ной достоверностью связано с возрастом 28–37 лет (ОШ = 3,7; 90%ДИ 1,05–12,8), а также с наличием ВИЧ-инфекции (ОШ = 3,5; 90%ДИ 1,03–12,0). При сравнении с помощью точного критерия Фишера были получены следующие данные: доля ШЛУ МБТ была больше в возрастной группе 28–37 лет ($p = 0,051$), а также среди больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез ($p = 0,058$). Для получения большего уровня достоверности полученных результатов необходимо в дальнейшем повторения исследования с большим размером выборки.

Распространение мутаций, ответственных за фенотипическую лекарственную устойчивость МБТ

В анализируемой выборке во всех случаях выявления мутаций, ответственных за фенотипическую устойчивость (ФЛУ) МБТ к тому или иному ПТП, эта ФУ имела место в действительности. Результаты исследований мутаций, ответственных за ФУ МБТ к исследуемым ПТП, представлены в таблице 5.

Среди мутаций в гене *rpoB*, ответственных за ФЛУ к R, наиболее часто встречалась мутация Ser531Leu, обнаруженная у 88,9% (48 из 54 штаммов, 95%ДИ 77,4–95,8%) штаммов МБТ, устойчивых к R. У 3 штаммов (5,6%, 95%ДИ 1,2%–15,4%) выявлены мутации в 526-ом кодоне (His526Arg, His526Tyr), у 2 штаммов – в 516-ом кодоне (3,7%, 95%ДИ 0,5–12,7%). В одном случае была выявлена двойная мутация Ser531Leu, Ser531Trp (1,9%, 95%ДИ 0,0–9,9%).

Наиболее разнообразным был спектр мутаций, ответственных за устойчивость к H. Из 80 культур, фенотипически устойчивых к H, 65 штаммов или 81,3% (95%ДИ 71,0–89,1%) имели мутацию только в 315-ом кодоне гена *katG*, 3 штамма (3,8%, 95%ДИ 0,78–10,57%) – в 15-ом кодоне гена *ihnA*. У 9 штаммов выявили сочетания мутаций: два штамма (2,50%; 95%ДИ 0,30–8,74%) имели мутации G8 и S315T и семь штаммов (8,75%; 95%ДИ 3,59–17,20%) имели мутации T15 и S315T.

Анализ мутаций в гене *gyrA* показал, что выявленные мутации Ala90Val (у 5 штаммов – 38,5%, 95%ДИ 13,9–68,4%) и Asp94Ala (у 3 – 23,1%, 95%ДИ 5,0–53,8%) ассоциированы с ФЛУ к офлоксацину. У одного штамма МБТ (16,7%; 95%ДИ 0,4%–64,1%) мутация Ala90Val привела к ФЛУ также и к моксифлоксацину. Нами установлено наличие перекрестной ФЛУ к Ofl и Mox, ассоциированной с мутацией Ala90Val для одного штамма (20%), в то время как штаммы с мутацией Asp94Ala были фенотипически чувствительными к Mox в 100% случаев. Это указывает на возможное преодоление генотипической ЛУ к фторхинолонам (для некоторых мутаций) препаратами нового поколения, такими как Mox. Полученные данные могут иметь клиническое значение и определяют необходимость дальнейших расширенных исследований для подтверждения данного наблюдения.

Мутации, ассоциированные с ФЛУ к Km, Am и Cap, определяли либо в гене *rrs*, либо в гене *eis*. Не было выявлено ни одного штамма МБТ с наличием мутаций в обоих генах одновременно. Анализ мутаций в гене *rrs* показал, что все случаи перекрестной ФЛУ одновременно к трем препаратам были ассоциированы с мутацией a1401g – 13 штаммов, устойчивых к Km (46,4%, 95%ДИ 27,5–66,1%), Am (81,3%, 95%ДИ 54,4–96,0%) и Cap (100,0%, 95%ДИ 75,3–100,0%). По нашим данным, мутации c14t, c12t, g10a и g37t в гене *eis* в 100% (14 штаммов) были ассоциированы с ФЛУ к Km, одновременно с этим мутации c14t и g47t вызывали перекрестную ФЛУ к Am, которая

Таблица 5. Наличие мутаций, ответственных за ФЛУ МБТ к исследуемым ПТП (абс. число и % от всего числа)

Препарат и количество штаммов МБТ с ФЛУ к нему		Мутации				
Рифампицин (*n* = 54)		Мутации гена *rpoB*				
		Ser531Leu	Asp516Val	His526Arg	Ser531Leu, Ser531Trp	His526Tyr
	абс.	48	2	2	1	1
	%	88,9	3,7	3,7	1,9	1,9
	95%ДИ	77,4-95,8	0,5-12,7	0,5-12,7	0,0-9,9	0,0-9,9
Изониазид (*n* = 80)		Мутация гена *katG*	Мутации гена *inhA*		Мутации гена *ahpC*	
		Ser315Thr	T15	G8	A10	T12
	абс.	74	10	2	1	1
	%	92,5	12,5	2,5	1,3	1,3
	95%ДИ	84,4-97,2	6,2-21,8	0,3-8,7	0,0-6,8	0,0-6,8
Фторхинолоны		Мутации гена *gyrA*				
		Ala90Val	Asp94Ala	Asp94Asn	Asp94Gly	
Ofl (*n* = 13)	*абс.*	5	3	2	3	
	%	38,5	23,1	15,4	23,1	
	95%ДИ	13,9-68,4	5,0-53,8	1,9-45,4	5,0-53,8	
Mox (*n* = 6)	*абс.*	1	0	2	3	
	%	16,7	0,0	33,3	50,0	
	95%ДИ	0,4-64,1	0,0-45,9	4,3-77,7	11,8-88,2	
Инъекционные препараты		Мутация гена *rrs*	Мутации гена *eis*			
		a1401g	c14t	c12t	g10a	g37t
Km (*n* = 28)	*абс.*	13	2	2	4	6
	%	46,4	7,1	7,1	14,3	21,4
	95%ДИ	27,5-66,1	0,9-23,5	0,9-23,5	4,0-32,7	8,3-41,0
Am (*n* = 16)	*абс.*	13	2	0	0	1
	%	81,3	12,5	0,0	0,0	6,3
	95%ДИ	54,4-96,0	1,6-38,3	0,0-20,6	0,0-20,6	0,2-30,2
Cap (*n* = 13)	*абс.*	13	0	0	0	0
	%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	95%ДИ	75,3-100,0	0,0-20,6	0,0-20,6	0,0-20,6	0,0-20,6

составила 21% от всех штаммов с выявленными мутациями в гене *eis*. Определение мутаций в гене *eis* позволило повысить корреляцию результатов молекулярно-генетических методов с фенотипическим определением ЛУ.

Наибольшая доля МБТ с мутацией в гене *rpoB* выявлена у больных в возрасте 35–44 года (p = 0,0099): 47,4% (27 чел., 95%ДИ 34,0–61,0%), в то время как в возрастной группе 18–27 лет эта мутация встречается достоверно реже (p = 0,00167), чем в остальных возрастах – 1,8% (один штамм, 95%ДИ 0,04–9,4%).

Факт ограниченной социальной активности связан с наличием мутаций в гене *rpoB* (p = 0,0758). Таких пациентов было 75,4% (43 чел. 95%ДИ 62,2–85,9%) среди имеющих мутацию в гене *rpoB*, в то время как в группе без такой мутации – 62,1% (82 чел., 95%ДИ 53,3–70,4%).

Доля пациентов с наличием мутаций в гене *katG*, равная 26,4% (19 чел., 95%ДИ 16,7–38,1%), была достоверно меньше среди пациентов из других субъектов Российской Федерации (p = 0,0412), чем среди больных из постоянного населения города и пациентов из стран ближнего зарубежья (суммарно) – 73,6% (53 чел., 95%ДИ 61,9–83,3%).

Обсуждение

В рамках проведенного исследования получена и обработана информация о результатах исследования лекарственной чувствительности МБТ, выделенных от 189 впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в 5 из 9 округов города Москвы. Согласно данным городской системы мониторинга туберкулеза, в этих округах во втором полугодии 2017 г. было выявлено более половины (52,0%) пациентов с бактериовыделением, зарегистрированных в городе в пределах МКАД (213 из 410 впервые выявленных больных туберкулезом с бактериовыделением, определяемым любым методом). Таким образом, получены сведения о спектре ЛУ МБТ от более чем 90% впервые выявленных больных из округов, равномерно расположенных в пределах МКАД на территории города. Таким образом, полученные результаты достаточно полно отражают спектр лекарственной устойчивости МБТ, распространенной на территории города.

Отмечено, что наибольшая доля устойчивых штаммов зарегистрирована для H (42,3%) и S (47,1%). Устойчивость к R отмечена почти у трети впервые выявленных больных – 28,6%, что полностью определило аналогичный уровень МЛУ МБТ –

Таблица 6. Факторы, имеющие связь с наличием ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом

Характеристики пациентов	ВИЧ+ (*n* =39)		ВИЧ- (*n* = 150)		Отношение шансов (95%ДИ)	
	абс.	%	*абс.*	%	Моновариабельный анализ	Многофакторный анализ
Мужской пол	32	82,1	98	65,3	2,43 (1,002-5,88)	2, 69 (1,05-6,89)
Возраст 35–44 года	23	59,0	41	27,3	3,82 (1,84-7,95)	4,11 (1,91-8,84)
Ограниченная социальная активность	33	84,6	92	61,3	3,47 (1,37-8,79)	3,41 (1,29-8,96)

28,6%, т.е. все штаммы, устойчивые к R, имели устойчивость и к H. Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ 14,8% имели ШЛУ МБТ. Почти у каждого пятого пациента наблюдалась устойчивость к Z (20,1%), E (18,0%) и Et (22,2%).

Доля больных туберкулезом с МБТ, устойчивыми к R, а значит, и МЛУ МБТ, была достоверно выше среди пациентов среднего возраста – 35–44 года, чем у лиц 18–27 лет. Аналогично чаще наблюдали устойчивость к E, Z и Et у лиц 28–37 лет, чем у 18–27 лет. Это косвенно может говорить о перспективе улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу с МБТ, устойчивых к ПТП первого ряда. Это может косвенно говорить о перспективе улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу с МБТ, устойчивыми к ПТП1, поскольку у молодого поколения реинфекция играет большую роль, чем реактивация, и, следовательно, данный результат означает, что распространение среди населения штаммов, устойчивых к указанным ПТП, в настоящее время не столько высоко, как раньше.

В определенном плане сведения о достоверно более высокой доле больных туберкулезом с МЛУ МБТ среди неработающих и социально ограниченных лиц очерчивают группу повышенного риска возникновения устойчивости к R.

Особо необходимо рассмотреть достоверную связь наличия у пациента ВИЧ-инфекции с выделением МБТ, устойчивых к R (МЛУ МБТ), Z, фторхинолонам и Et. В исследовании выявлена достоверная связь наличия ВИЧ-инфекции с принадлежностью пациента к возрастному интервалу 35–44 года и фактом ограниченной социальной активности (табл. 6). Поэтому наличие ВИЧ-инфекции может являться маркером концентрации других важных факторов, имеющих более непосредственную связь с ЛУ МБТ. Многофакторный анализ показал, что именно возраст, а не ВИЧ-инфекция имеет достоверную связь с наличием МЛУ МБТ, а ВИЧ-инфекция является сцепленным с возрастом признаком. Значимость полученных результатов при изучении мутаций, ассоциированных с устойчивостью к тем или иным ПТП, была ограничена недостаточным размером выборки пилотного исследования. В целом они повторили показанные выше результаты, полученные по данным оценки фенотипической устойчивости.

Тем не менее представляет интерес, что доля пациентов с наличием мутаций в гене *katG*, равная 26,4%, была достоверно меньше среди пациентов из других субъектов Российской Федерации, чем среди больных из постоянного населения города и из стран ближнего зарубежья. Это может быть следствием достаточно тесной связи московской популяции со странами ближнего зарубежья и/или обусловлено тем, что значимая доля пациентов из постоянного населения являются в прошлом выходцами из указанных стран.

Заключение

Информация, получаемая в ходе исследований, подобных представленному, может быть использована для разработки научно обоснованных алгоритмов выбора эмпирических схем лечения больных (например, не выделяющих МБТ), для выявления и оценки эпидемической опасности очагов туберкулезной инфекции и путей ее распространения, для обеспечения рационального планирования и расходования противотуберкулезных препаратов. Особой задачей для мегаполиса, в условиях высокой миграционной нагрузки, является определение путей попадания в город «завозной» туберкулезной инфекции и выявление потенциальных источников заражения туберкулезом.

Литература

1. Противотуберкулезная работа в г. Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2017 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2018. – 288 с.

2. Противотуберкулезная работа в г. Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2012 г. / Под редакцией Е.М. Богородской, В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 164 с.

3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 3-е изд. – М., 2015. – 68 с.

4. Bloom B., Atun R., Cohen T. et al. Tuberculosis //In: Holmes K.K., Bertozzi S., Bloom B.R., Jha P., editors. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Chapter 11. – Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.

5. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet Respir. Med. – 2017. – pii: S2213-2600(17)30079-6. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.

6. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 5th ed. /WHO/HTM/TB/2015.13 – Geneva: WHO, 2015. [Электронный ресурс] URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/195012/9789242549133_fre.pdf?sequence=1. (Дата обращения 12.07.2019).

7. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges // Clin. Med. (Lond). – 2014. –Vol. 14. – N. 3. – P. 279-285. doi: 10.7861/clinmedicine.14-3-279.
8. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / WHO/HTM/TB/2014.11. – Chapter 3. Laboratory. – Geneva: WHO, 2014. – P. 39-60. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/ (Дата обращения 12.07.2019).
9. World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs / WHO/HTM/TB/2008.392. – Geneva: WHO, 2008. – 20 p. [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/tb/publications/whohtmtb_2008_392/en/ (Дата обращения 12.07.2019).

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

***Михайлова Юлия Дмитриевна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес:107014, Москва, ул. Стромынка, д.10
Тел. 8 (499) 268-70-33, факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

***Чижова Александра Олеговна** – научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
Тел. +7 (926) 627-80-16
e-mail: alechizhova@gmail.com

***Краснова Мария Александровна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук.*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: dna77@mail.ru

***Сафонова Светлана Григорьевна** – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e -mail: safonova.s.g@inbox.ru

***Фрейман Георгий Ефимович** – заведующий централизованной микробиологической лабораторией ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33
e-mail: g.freiman@mail.ru

***Хахалина Анастасия Александровна** – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: nastec@bk.ru

***Перетокина Ирина Витальевна** – врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории, научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес:107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: iraperetokina@yandex.ru

УДК 616.24–002.5:616.079.4

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА ТУБЕРКУЛЕЗА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Н.С. Колыхалова, А.Г. Сметанин, Е.А. Сметанина
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии, г. Барнаул

DIAGNOSTIC AND CONFIRMATION OF THE TUBERCULOSIS IN THE MULTI–PROFILE IN–PATIENT CLINIC

N.S. Kolykhalova, A.G. Smetanin, E.A. Smetanina

В статье представлены особенности диагностики и подтверждения диагноза туберкулеза в многопрофильном стационаре на примере КГБУЗ «Городская больница № 5» в г. Барнауле. Рассмотрены следующие задачи: определение показаний и сроков для консультации врача фтизиатра в многопрофильном стационаре; определение частоты использования методов исследования, верифицирующих туберкулез. В ходе работы установлено, что туберкулез верифицирован у 49 (80,3%) больных из 61 пациента, которым установлен диагноз туберкулеза врачом-фтизиатром. Большая часть диагнозов верифицирована с помощью ПЦР-диагностики – ДНК МБТ обнаружена у 25 (40,3%) больных. Стоит отметить факт редкого использования метода ПЦР-диагностики для подтверждения туберкулеза. В связи с подозрением на туберкулез 75 (44,1%) больных консультированы врачом-фтизиатром в течение первой недели пребывания в стационаре, в течение второй и более недель – 95 (55,9%) больных.

***Ключевые слова**: туберкулез, диагностика, подтверждение диагноза, многопрофильный стационар*

The article presents the features of diagnosis and confirmation of diagnosis of tuberculosis in a multi-disciplinary hospitals on the example of KGBUZ «City hospital № 5, Barnaul». The following tasks are considered: determining the indications and timing for consulting the doctor-phthisiatrician in a multi-disciplinary hospital; determining the frequency of use of research methods that verify tuberculosis. It was established during the work that tuberculosis was verified in 49 (80.3%) patients from 61 patients who were diagnosed with tuberculosis by a phthisiologist.

A large part of the diagnosis was verified by PCR - DNA of MBT was detected in 25 (40,3%) patients. Worth noting, is the fact that PCR was rare used for confirmation of tuberculosis. Phthisiologist advised 75 patients during the first weeks and 95 patients in the second and more weeks with suspected of tuberculosis

***Key words**: tuberculosis, diagnosis, confirmation of diagnosis, multi-disciplinary hospitals*

Введение

Сложившаяся практика диагностики и подтверждения диагноза в учреждениях общей лечебной сети предполагает обязательное исследование мокроты методами световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов с окраской по Цилю-Нельсену и рентгенологическое исследование органов грудной клетки. При получении отрицательного результата микроскопического исследования мокроты проводится молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ [3]. Основными причинами несвоевременной и поздней диагностики туберкулеза являются снижение настороженности в отношении заболевания

туберкулезом легких среди населения и врачей, недооценка клинико-анамнестических данных, запоздалое и неполноценное рентгенологическое обследование, нарушение требований приказов Минздрава России № 109 и № 690 в части выявления туберкулеза методом прямой микроскопии, низкое качество исследования мокроты на кислотоустойчивые микобактерии в общей лечебной сети [4]. Внедрение ускоренных методов диагностики сокращает средний койко-день от поступления до установления диагноза туберкулеза и перевода в противотуберкулезный стационар. Молекулярно-генетический метод (МГМ) можно рекомендовать в общую лечебную сеть как диагностический минимум при обследовании пациентов с высоким риском подозрения на туберкулез. Авторы [1] считают целесообразным рекомендовать использовать в первичном звене здравоохранения МГМ GeneXpert MTB/RIF для обследования пациентов с подозрением на туберкулез. Э.В. Севастьянова и Л.Н. Черноусова [6] указывают: «…быстрые диагностические тесты, одобренные ВОЗ, должны быть ключевыми в диагностическом обследовании всех лиц с предполагаемым туберкулезом, что позволит обеспечить доступность его ранней и точной диагностики. Что касается традиционной микроскопии, то ее следует использовать в качестве начального диагностического теста только в лабораторных условиях без возможностей проведения быстрых молекулярных тестов и при отсутствии возможностей для своевременной транспортировки лабораторных образцов туда, где эти методы доступны». Вместе с тем алгоритм диагностического поиска туберкулеза у больных, находящихся в многопрофильном стационаре, применяется недостаточно последовательно и нуждается в модификации [2].

Цель исследования

Изучение особенностей диагностики и подтверждения диагноза туберкулеза в многопрофильном стационаре.

Задачи исследования

1. Изучить показания и сроки для назначения консультации врача-фтизиатра в многопрофильном стационаре.

2. Определить структуру и частоту использования методов исследования, верифицирующих диагноз туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни 170 пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2014–2018 гг. в двух пульмонологических (80 коек) и двух инфекционных (120 коек) отделениях КГБУЗ «Городская больница № 5», г. Барнаула, которые были консультированы фтизиатром в связи с подозрением на туберкулез. Статистическая обработка материала проведена в программе Excel (Microsoft Office) 2007, и с помощью критерия Пирсона.

Результаты исследования и обсуждение

В исследование включено 86 мужчин и 84 женщины. Наиболее часто подозрение на туберкулез возникало по отношению к лицам мужского пола в возрасте 35–44 года (29,1%), 25–34 года (27,9%) и 55–64 года (12,8%), женского пола: 25–34 года (21,4%), 65 лет и старше (21,4%) и 45–54 года (15,5%), статистических различий не установлено (по критерию χ^2 $p > 0,05$).

В городах проживало 80,0% (136 чел.), из которых мужчин 52,9% (72 чел.) и 47,1% (64 чел.) – женщины; в сельской местности – 20,0% (34 чел.), из них 41,2% мужчин (14 чел.) и 58,8% женщин (20 чел.). При помощи критерия Пирсона не выявлено различий по полу и месту проживания больных – город/село ($p = 0,220$).

У 31,8% больных (54 чел.) диагностирована ВИЧ-инфекция, из них мужчин было 63,0% (34 чел.), женщин – 37,0% (20 чел.). Стадия 2Б установлена у 5,6% (3 чел.), стадия 3 – у 31,5% (17 чел.), стадия 4А – у 11,1% (6 чел.), стадия 4Б – у 51,9% (28 чел.). По критерию Пирсона статистических различий не установлено ($p = 0,691$).

При диагностике туберкулеза, как правило, учитывают жалобы (симптомы), относящиеся к интоксикационному синдрому: длительная (более 3 недель) лихорадка, чаще субфебрильная, нарастающая к вечеру, относительно хорошо переносимая пациентом; общая немотивированная слабость; потливость, преимущественно ночная, и снижение массы тела при нормальном аппетите. Так как чаще всего туберкулез поражает органы дыхания, учитывается респираторная симптоматика в виде кашля (длительностью более 2 недель) сухого или с небольшим количеством слизистой мокроты без запаха; кровохарканья; боли в грудной клетке; одышки (при распространенных процессах) [7].

В связи с подозрением на туберкулез больные консультированы фтизиатром: в течение первой недели – 44,1% (75 чел.), в течение второй недели и более – 55,9% (95 чел.), статистических различий не установлено (по критерию χ^2 $p = 0,998$).

При анализе жалоб пациентов, включенных в исследование, установлено, что у 88,2% больных (150 чел.) имелся интоксикационный синдром, представленный такими симптомами, как слабость, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение температуры тела. У 64,7% больных (110 чел.) отмечали бронхолегочный синдром: кашель, одышку, боль в груди. У 10,0% (17 чел.) пациентов наблюдались признаки респираторной вирусной инфекции: слизистое или гнойное отделяемое из носа, заложенность носа, насморк, боли в горле, першение в горле, осиплость голоса.

При назначении консультации фтизиатра учитывали также заключения врачей-рентгенологов («дифференцировать с туберкулезом», «диссеминированный процесс в легких, вероятно, туберкулезной этиологии», «туберкулез? септическая пневмония?», «нельзя исключить туберкулез» и др.).

Кроме того, критерием для отбора пациентов, нуждающихся в консультации фтизиатра, явилось наличие у больных ВИЧ-инфекции.

Известно, что ВИЧ-инфекция – один из главных пусковых моментов для развития туберкулеза [5]. Всего у больных без ВИЧ-инфекции (116 чел.) туберкулез диагностирован в 34,5% (40 чел.), а среди больных с ВИЧ-инфекцией (54 чел.) врачом-фтизиатром туберкулез был установлен у 21 чел. (38,9%, связь между факторным и результативным признаками статистически значима, по критерию χ^2 $p = 0{,}032$).

В пульмонологических и инфекционных отделениях у консультированных больных в 54,7% (93 чел.) случаев был установлен диагноз «Пневмония». Также на консультацию к фтизиатру направляли пациентов с диагнозами хронических неспецифических заболеваний легких («Хроническая обструктивная болезнь легких», «Бронхоэктатичекая болезнь легких», «Хронический бронхит») – 13,5% (23 чел.), «Диссеминированный процесс в легких» – 5,3% (9 чел.), «Саркоидоз» – 2,4% (4 чел.), «Плеврит» – 1,8% (3 чел.), «ОРЗ» – 1,8% (3 чел.), «Лимфаденопатия внутригрудных лимфатических узлов» – 1,2% (2 чел.), «Аллергический дерматит? Псевдотуберкулез?» – 0,6% (1 чел.), «ВИЧ-инфекция. Кандидоз слизистой полости рта» – 0,6% (1 чел.), «ВИЧ-инфекция. Полинаркомания» – 0,6% (1 чел.), «Постпневмонический ограниченный плеврофиброз слева» – 0,6% (1 чел.), «Грипп» – 0,6% (1 чел.), «Экзогенный аллергический альвеолит» – 0,6% (1 чел.), «Острый катаральный бронхит. Остаточные явления после перенесенного туберкулеза легких» – 0,6% (1 чел.), «Силикоз» – 0,6% (1 чел.), «Криптогенный сепсис. Реактивный пневмонит» – 0,6% (1 чел.). В 14,1% случаев (24 чел.) был диагностирован туберкулез (диагнозы: «Инфильтративный туберкулез с распадом и обсеменением, МБТ (+)», «Двусторонний инфильтративный туберкулез легких в фазе распада. Туберкулезный плеврит слева. МБТ (+)», «Кавернозный туберкулез С6 правого легкого»). Диагноз туберкулеза верифицирован у 80,3% больных (49 из 61 больного) с помощью микроскопии диагностического материала, ПЦР-диагностики и гистологического исследования.

Микроскопия мазка мокроты проведена у 78,2% больных (133 чел.), КУМ найдены у 16,5% из них (22 чел.). ПЦР-диагностика мокроты, смывов из бронхов, бронхиоло-альвеолярной лаважной жидкости проведена у 36,5% больных (62 чел.), ДНК МБТ найдена у 40,3% (25 чел.). Гистологическое исследование проведено у 2 пациентов: у одного больного для исследования взята ткань легкого, у другого – внутригрудной лимфатический узел. Туберкулез верифицирован у обоих больных (1,2%). Таким образом, наиболее эффективными методами верификации туберкулеза является молекулярно-генетический метод исследования (по критерии χ^2 $p < 0{,}001$).

После консультации фтизиатра туберкулез исключен у 64,1% больных (109 чел.), из них 56 мужчин (51,4%) и 53 женщины (48,6%). Туберкулез диагностирован у 35,9% больных (61 чел.) из 170, в том числе у 30 мужчин (49,2%) и 31 женщины (50,8%).

Выводы

1. Показаниями к назначению консультации фтизиатра было наличие у больных интоксикационного синдрома (88,2%) в виде слабости, снижения аппетита и массы тела, повышения температуры тела и бронхолегочного синдрома (64,7%) – кашель, одышка, боль в груди. Кроме того, показанием для консультации являлось наличие у больных ВИЧ-инфекции (31,8%), преимущественно на стадии 4Б (51,9%).

2. Из 170 больных, консультированных фтизиатром в пульмонологических и инфекционных отделениях многопрофильного стационара, диагноз туберкулеза установлен у 61 пациента (35,9%), верифицирован у 49 (80,3%) из них.

3. Для верификации диагноза чаще использовался метод бактериоскопии мазка мокроты – КУМ найдены у 22 (16,5%) больных из 133 обследованных. Однако большая часть диагнозов верифицирована с помощью молекулярно-генетического метода диагностики – ДНК МБТ методом ПЦР обнаружена у 25 (40,3%) больных из 62 обследованных. Гистологический метод исследования применяется редко – только у двух больных.

4. В связи с подозрением на туберкулез 75 (44,1%) больных консультированы врачом-фтизиатром в течение первой недели пребывания в стационаре, в течение второй и более недель – 95 (55,9%) больных.

Литература

1. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 5. – С. 22-26.

2. Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М., Залуцкая О.М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С.14-19.

3. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания /Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951. [Электронный документ]. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ (Дата обращения 12.09.2019).

4. Павлунин А.В., Шарафутдинова М.А., Борисова С.Б. и др. Проблемы организации выявления и диагностики туберкулеза легких в общей лечебной сети // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 18-22.

5. Пантелеев А.М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Автореф. дисс. … доктора мед. наук. – СПб, 2012. – 46 с.

6. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – № 7. – С.11-17.

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.

Сведения об авторах

Колыхалова Наталья Сергеевна *– ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России*

Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел. +7 (3852) 26-85-25

e-mail: nkolykhalova@inbox.ru

Сметанин Александр Георгиевич *– профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел.: +7 (3852) 26-85-25

e-mail: smetaleksandr@yandex.ru

Сметанина Екатерина Александровна *– доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

Тел.: +7 (3852) 26-85-25

e-mail: smekals@mail.ru

УДК 57.083.3:[616.25-002.5+616-079.4]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

Т.В. Ванеева, Т.И. Абу-Аркуб, Н.В. Куликовская, С.Г. Сафонова, М.В. Синицын, Д.А. Кудлай
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

THE USE OF LABORATORY IMMUNOLOGICAL TESTS FOR THE STUDY OF PLEURAL FLUID IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY

T. Vaneeva, T. Abu-Arkub, N. Kulikovskaya, S. Safonova, M. Sinitsyn, D.A. Kudlay

В статье описан опыт использования и проанализирована диагностическая ценность тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с подозрением на туберкулезный плеврит при наличии выпота в плевральную полость.

Показано, что анализ плевральной жидкости позволяет повысить клиническую чувствительность тест-системы до 91,3% (95%ДИ 83,8–95,5%) по сравнению с анализом периферической крови (83,7%, 95%ДИ 74,8–89,8%; p = 0,04). Прогностическая ценность отрицательного результата исследования в 1,3 раза выше при использовании плевральной жидкости по сравнению с исследованием периферической крови. В то же время, продемонстрированы хорошая согласованность результатов лабораторного теста при исследовании периферической крови и плевральной жидкости (к = 0,6; p = 0,005) и равноценные значения диагностической эффективности и специфичности теста, а также прогностической ценности положительного результата. Установлено, что частота положительных результатов теста среди больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии не зависит от ВИЧ-статуса пациента.

***Ключевые слова**: туберкулезный плеврит, плевральная жидкость, диагностика, интерферон-гамма*

The article describes the experience of use and diagnostic value of T-SPOT®.TB test system in the study of peripheral blood and pleural fluid in patients with suspected tuberculous pleurisy in the presence of effusion in the pleural cavity. It was shown that the analysis of pleural fluid can increase the clinical sensitivity of the test system to 91.3% (95% CI 83.8-95.5%) compared with the analysis of peripheral blood (83.7%, 95% CI 74.8- 89.75; p = 0.04). The prognostic value of a negative test result is 1.3 times higher when using pleural fluid compared with a study of peripheral blood. At the same time, good consistency of laboratory test results in the study of peripheral blood and pleural fluid (к = 0.6; p = 0.005) and equivalent diagnostic efficacy and specificity of the test, as well as the prognostic value of a positive result, were demonstrated. It was found that the frequency of positive test results among patients with pleural effusion of tuberculous etiology does not depend on the HIV status of the patient.

***Key words**: tuberculous pleurisy, pleural fluid, diagnosis, interferon-gamma*

Введение

Туберкулезный плеврит является частой причиной серозного выпота в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом [13] и, по данным источников, в РФ составляет до 8% случаев туберкулеза органов дыхания, у лиц молодого возраста – до 30% в качестве самостоятельного заболевания; кроме того, до 15% случаев туберкулеза легких осложняется туберкулезным плевритом [1].

Подтверждение диагноза «туберкулезный плеврит» обычно достигается при помощи бактериологических или морфологических исследований. Посев плевральной жидкости с целью идентификации возбудителя бактериологическими

методами рассматривается в качестве «золотого стандарта» в диагностике туберкулезных серозитов. Однако некоторые недостатки, включая длительность исследования до двух-трех месяцев и недостаточную чувствительность (в пределах 25%) [2], уменьшают достоинства этого метода для рутинной практики. Морфологическое исследование биопсийного материала, направленное на обнаружение в диагностическом материале элементов туберкулезной гранулемы, позволяет установить диагноз туберкулеза в 60–70% случаев, но одним из немаловажных недостатков этого метода является высокая травматичность процедуры получения диагностического материала [3].

Возможности верификации диагноза туберкулеза плевры расширяются при использовании молекулярно-биологических методов исследования. Они позволяют обнаружить в диагностическом материале ДНК возбудителя туберкулеза. Но, как показывает практика, чувствительность различных тест-систем на основе молекулярно-биологических методов при исследовании плевральной жидкости не превышает 31,6% [5].

В условиях недостаточной информативности основных лабораторных методов исследования *in vitro* многие годы хорошим дополнением в ряду диагностических мероприятий служат иммунологические тесты. Иммунологические методы диагностики туберкулеза любой локализации направлены на выявление признаков сенсибилизации клеток иммунной системы к антигенам *M. tuberculosis*. Доказано, что одним из признаков наличия туберкулезной инфекции является продукция интерферона-гамма (ИФН-γ) лимфоцитами (преимущественно $CD4^+$ Т-клетками) в ответ на их стимуляцию антигенами *M. tuberculosis in vitro*. Разработка коммерческих тест-систем, основанных на продукции ИФН-γ клетками периферической крови в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10, позволила унифицировать лабораторную диагностику туберкулеза иммунологическими методами и расширить область их применения.

С целью повышения диагностической ценности тест-системы T-SPOT®.TB у больных с плевральным выпотом некоторые исследователи предприняли попытку использовать плевральную жидкость (ПЖ) в качестве диагностического материала. Такой подход обусловлен тем фактом, что при туберкулезе плевры в плевральном выпоте происходит накопление *M. tuberculosis*-специфичных Т-клеток, что является результатом их избирательной миграции в очаг инфекции [12].

Цель исследования

Анализ диагностической ценности тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с наличием выпота в плевральную полость и оценке возможности ее использования для диагностики туберкулезного плеврита в рутинной практике противотуберкулезного учреждения.

Материалы и методы исследования

В период с марта 2017 по апрель 2019 года в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (Центр) было проведено проспективное когортное исследование. В исследование были включены все пациенты старше 18 лет, госпитализированные с подозрением на туберкулезный плеврит при наличии выпота в плевральную полость и с отсутствием туберкулеза в анамнезе. Пациенты, включенные в исследование, были обследованы по стандартной диагностической схеме, дополнительно было проведено изучение образцов периферической крови и плевральной жидкости методом T-SPOT®.TB. При анализе результатов исследования были учтены данные микроскопического, бактериологического, молекулярно-биологического исследований мокроты, плевральной жидкости и другого биоматериала, гистологического исследования биоптата плевры. Клинические данные были получены из историй болезни пациентов.

Из дальнейшего анализа были исключены пациенты с туберкулезом, не подтвержденным бактериологическим или гистологическим методами.

Группу больных с туберкулезным плевритом (ТБП) составили 92 пациента с бактериологическим (24/92, 26,1%), и/или молекулярно-биологическим (46/92, 50,0%), и/или гистологическим подтверждением (55/92, 59,8%) туберкулезной природы плеврального выпота. Среди них было 71,7% (66/92) мужчин и 28,3% (26/92) женщин в возрасте от 18 до 64 лет (медиана (Me) 39, интерквартильный размах (ИКР) 29–43 года). Из 92 человек 26 (28,3%) страдали коинфекцией ВИЧ/туберкулез с содержанием $CD4^+$ Т-клеток в пределах от 48 до 450 кл/мм^3 (Me 133 кл/мм^3; ИКР 114,5–255,3 кл/мм^3).

Группу больных с плевритом нетуберкулезной этиологии (НТБП) составил 21 человек, из которых у 17 (81,0%) туберкулез был исключен на основании гистологического исследования и у 4 (19,0%) – по результатам комплексного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Среди них было 66,7% (14/21) мужчин и 33,3% (7/21) женщин в возрасте от 24 до 64 лет (Me 48,0, ИКР 39 – 60,5 года). В группу вошли два больных ВИЧ-инфекцией (9,5%) с числом $CD4^+$ Т-клеток 146 и 165 кл/мм^3.

Статистически значимых различий по полу, возрасту и доли больных ВИЧ-инфекцией между группами ТБП и НТБП не было.

Образцы периферической крови (ПК) и плевральной жидкости (ПЖ) были исследованы иммунологическим методом с использованием тест-системы T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Limited, UK). В лабораторию поступали 6 мл гепаринизированной ПК и 20–50 мл гепаринизированной ПЖ. Мононуклеарные клетки ПК и ПЖ (МКПК и МНПЖ соответственно) были выделены на градиенте плотности и внесены в лунки 96-луночного тестового планшета в объеме 100 мм^3 и количестве 250 000 клеток на одну лунку для ПК и 65 000 на одну лунку для ПЖ. Культивирование, отмывка, окрашивание, визуализация и

Таблица 1. Частота положительных результатов теста T-SPOT®.TB у больных туберкулезным плевритом с различным ВИЧ-статусом (n = 92)

Группа пациентов	Диагностический материал					
	периферическая кровь			плевральная жидкость		
	абс.	%	95% ДИ	*абс.*	%	95% ДИ
ВИЧ-положительные (*n* = 26)	21	80,8	62,1–91,5	23	88,5	71,0–96,0
ВИЧ-отрицательные (*n* = 66)	56	84,9	74,3–91,6	61	92,4	83,5–96,7
p	0,6			0,5		

интерпретация результата были выполнены согласно инструкции производителя тест-системы. Подсчет пятен осуществляли с помощью USB-лупы с увеличением 500×.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, version 25.0. Количественные данные рассчитывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР). Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий χ^2, для оценки внутригрупповых различий – критерий Мак-Нимара. Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (к). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Для исключения возможности влияния иммуносупрессии, вызванной ВИЧ-инфекцией, на значение критериев диагностической эффективности лабораторного теста было проведено сравнение частоты положительных результатов теста при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных туберкулезным плевритом с различием в ВИЧ-статусе (табл. 1). Приведенные данные продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий чувствительности теста у больных туберкулезным плевритом с различным ВИЧ-статусом независимо от характера биологической жидкости и позволили в дальнейшем проводить оценку полученных данных без учета ВИЧ-статуса больных.

В группе больных туберкулезным плевритом частота положительных результатов лабораторного теста T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови составила 83,7% (77/92; 95%ДИ 74,8 – 89,7%), частота отрицательных результатов – 16,3% (15/92; 95%ДИ 10,1–16,2%). При исследовании плевральной жидкости положительные результаты были получены в 91,3% (84/92; 95%ДИ 83,8–95,5%) случаев, отрицательные результаты – 8,7% (8/92; 95%ДИ 4,5–16,2%).

В группе больных плевритом нетуберкулезной этиологии частота отрицательных результатов лабораторного теста T-SPOT®.TB при исследовании как периферической крови, так и плевральной жидкости составила 85,7% (18/21; 95%ДИ 65,4–95,0%), частота положительных результатов – 14,3% (3/21; 95%ДИ 5,0–34,6%).

Сравнение диагностических возможностей лабораторного теста при исследовании ПК и ПЖ было проведено по следующим критериям: чувствительность и специфичность теста, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста (ПЦПР и ПЦОР соответственно) и диагностическая эффективность теста. Из приведенных данных (табл. 2) видно, что тест демонстрирует достоверно более высокую чувствительность при исследовании плевральной жидкости по сравнению с исследованием периферической крови (91,3% и 83,7% соответственно, $p < 0,05$). Прогностическая ценность отрицательного результата теста при исследовании плевральной жидкости была в 1,3 раза выше, чем при исследовании периферической крови. Значение остальных критериев диагностической ценности теста не зависело от характера исследуемого материала.

Результаты лабораторного теста при исследовании плевральной жидкости и периферической крови совпали в 90,2% случаев (табл. 3), продемонстрировав хорошую согласованность результатов (к = 0,6; $p = 0,005$).

Стоит отметить, что при проведении исследования не было получено ни одного неопределенного результата лабораторного теста, в то время как другие исследователи констатируют

Таблица 2. Диагностическая ценность теста T-SPOT®.TB у больных туберкулезным плевритом (n = 113)

Диагностические характеристики	Диагностический материал			
	периферическая кровь		плевральная жидкость	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Чувствительность	83,7	74,8–89,7	91,3 [б]	83,8–95,5
Специфичность	85,7	65,4–95,0	85,7	65,4–95,0
Прогностическая ценность положительного результата	96,3	89,6–98,7	96,6	90,4–98,8
Прогностическая ценность отрицательного результата	54,6	38,0–70,2	69,2	50,0–83,5
Диагностическая эффективность	84,1	76,2–89,7	90,3	83,4–94,5

[а] – доля больных туберкулезным плевритом в исследованной группе составила 81,4%;
[б] – различия статистически значимы по отношению к чувствительности теста при исследовании ПК (по критерию Мак-Нимара; $p = 0,04$).

Таблица 3. Согласованность результатов теста T-SPOT®.TB у пациентов с плевральным выпотом (n = 113)

Результат теста при исследовании		
периферической крови	плевральной жидкости	
	отрицательный	положительный
отрицательный	**21,2% (24/113)**	1,8% (2/113)
положительный	8,0% (9/113)	**69,0% (78/113)**

значительное число таких результатов при исследовании плевральной жидкости, которые в отдельных работах составили до 28% [8]. Последнее, вероятнее всего, связано с высоким содержанием в плевральной жидкости больных туберкулезным плевритом клеток, спонтанно продуцирующих ИФНγ *in vitro*. Вследствие этого при проведении исследования число пятен в лунке отрицательного контроля часто значительно превышает контрольное значение, и результат интерпретируется как неопределенный. Помимо этого, при определении диагностической чувствительности и специфичности теста образцы с неопределенным результатом анализа, как правило, исключают из общего числа анализируемых образцов, что ведет к ошибочному завышению показателей диагностической информативности теста. В одной из работ число клеток плеврального экссудата в рабочей суспензии было снижено до $2{,}0 \times 10^6$ в 1 мл, несмотря на это, доля неопределенных результатов исследования в этой работе составила 10% [6]. Эти данные навели нас на мысль о возможности снижения доли неопределенных результатов теста путем снижения числа исследуемых клеток. Внесение изменения в протокол подготовки проб производителя тест-системы, состоящего в сокращении числа клеток плевральной жидкости в рабочей суспензии с $2{,}5 \times 10^6$ клеток/мл до $6{,}5 \times 10^5$ клеток/мл, позволило избежать получения результатов с неопределенной интерпретацией.

Следует признать, что, за исключением прогностической ценности отрицательного результата теста, остальные характеристики диагностической ценности при исследовании обоих материалов достаточно высоки для иммунологической тест-системы. В то же время, как и в большинстве исследований на эту тему, в настоящей работе была показана более высокая клиническая чувствительность лабораторного теста при использовании в качестве материала для исследования плевральной жидкости (91,3% против 83,7% в ПК). В аналогичных работах частота положительных результатов теста при исследовании плевральной жидкости составила от 71,0 до 96,3% [9, 10, 11, 14, 15]. Также исследование плевральной жидкости позволяет в 1,3 раза повысить прогностическую ценность отрицательного результата – критерия, важного для врача клинициста при сопоставлении всех результатов обследования и принятии решения в пользу какого-либо окончательного диагноза. В то же время отрицательный результат при исследовании периферической крови оказался малоинформативным (ПЦОР по ПК составила 54,6%).

В ранее опубликованных работах, посвященных возможностям использования лабораторного теста T-SPOT®.TB для исследования плевральной жидкости у больных туберкулезом плевры, ВИЧ-статус пациентов либо не учитывали при анализе полученных данных, либо положительный ВИЧ-статус был основанием для исключения пациента из исследования. В то же время есть публикации, косвенно подтверждающие наши выводы об отсутствии влияния иммуносупрессии, вызванной ВИЧ, на диагностическую ценность лабораторного иммунологического исследования. Так, исследование, в котором основная часть выборки была проверена на ВИЧ-инфекцию (51 из 67 чел.), продемонстрировало, что даже в регионах с высокой заболеваемостью ВИЧ измерение нестимулированного антигенами ИФН-γ в ПЖ у пациентов с подозрением на ТБ демонстрирует высокую чувствительность и специфичность для различения туберкулеза плевры и плевральных выпотов нетуберкулезной этиологии [6]. В других исследованиях не было выявлено значимой корреляции между количеством $CD4^+$ клеток в крови и уровнем ИФН-γ в плевральной жидкости [4, 7].

Заключение

В проведенной работе проанализирована диагностическая ценность тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с подозрением на туберкулезный плеврит. Полученные результаты показали, что при хорошей согласованности результатов лабораторного теста при исследовании плевральной жидкости и периферической крови именно анализ плевральной жидкости позволяет значительно повысить клиническую чувствительность теста. Внесение изменения в протокол подготовки проб производителя тест-системы позволило избежать получения результатов с неопределенной интерпретацией, что в свою очередь дало возможность более объективной оценки диагностической ценности теста при исследовании плевральной жидкости. Также было установлено, что частота положительных результатов теста у больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии не зависит от ВИЧ-статуса пациента. Проведенное исследование позволяет сделать заключение о возможности использования образцов плевральной жидкости наряду с образцами периферической крови для проведения исследования в тест-системе T-SPOT®.TB при диагностике туберкулезного плеврита.

Литература

1. Стогова Н.А., Тюхтин Н.С. Общие принципы выявления больных и верификации диагноза при туберкулезном плеврите // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 14-17.

2. Стогова Н.А., Печерских А.И., Масленникова Т.И. и др. Дифференциальная диагностика туберкулезного и парапневмонического экссудативного плеврита // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 84-85.

3. Аветисян А.О., Александрова Н.И., Дайновец А.В. и др. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 5. – С. 37-41.

4. Baba K., Sørnes S., Hoosen A.A. et al. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay // BMC Infect. Dis. – 2008. – N. 8: 35. doi: 10.1186/1471-2334-8-35.

5. Choi H., Chon H.R., Kim K. et al. Clinical and laboratory differences between lymphocyte and neutrophil-predominant pleural tuberculosis // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11. – N. 10: e0165428. doi: 10.1371/ journal.pone.0165428.

6. Dheda K., van Zyl-Smit R.N., Sechi L.A. et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon-γ for the diagnosis of pleural tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – N. 5. – P. 1118-1126. doi: 10.1183/09031936.00005309.

7. Hodsdon W.S., Luzze H., Hurst T.J. et al. HIV-1-related pleural tuberculosis: elevated production of IFN-γ, but failure of immunity to Mycobacterium tuberculosis // AIDS. – 2001. – Vol. 15. – N. 4. – P. 467-475.

8. Kang J.Y., Rhee C.K., Rfng N.H. et al. Clinical utility of two interferon-gamma release assays on pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy // Tuberc. Respir. Dis. – 2012. – Vol. 73. – P. 143-150. doi: 10.4046/trd.2012.73.3.143.

9. Li Z.Z., Qin W.Z., Li L. et al. Accuracy of enzyme-linked immunospot assay for diagnosis of pleural tuberculosis: a meta-analysis // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14. – N. 3. – P. 11672-11680.

10. Liao M., Yang Q., Zhang J. et al. Gamma interferon immunospot assay of pleural effusion mononuclear cells for diagnosis of tuberculous pleurisy // Clin. Vaccine. Immunol. – 2014. – Vol. 21. – N. 3. – P. 347-353. doi: 10.1128/CVI.00680-13.

11. Liu F., Gao M., Zhang X. et al. Interferon-gamma release assay performance of pleural fluid and peripheral blood in pleural tuberculosis // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – N. 12: e83857. doi: 10.1371/journal.pone.0083857.

12. Souza M.C., Penido C., Costa M.F., Heriques M.G. Mechanisms of T-lymphocyte accumulation during experimental pleural infection induced by Mycobacterium bovis BCG // Infect. Immunol. – 2008. – Vol. 76. – N. 12. - P. 5686-5693. doi: 10.1128/IAI.00133-08.

13. Valdes L., Alvarez D., Valle J.M. et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis // Chest – 1996. – Vol. 109. – N. 1. – C. 158-162. doi: 10.1378/chest.109.1.158.

14. Xu H-Y., Li C-Y., Su S-S. et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy with combination of adenosine deaminase and interferon-g immunospot assay in a tuberculosis-endemic population // Medicine. – 2017. – Vol. 96. – N. 47: e8412. doi: 10.1097/MD.0000000000008412.

15. Zhang L., Zhang Y., Shi X. et al. Utility of T-cell interferon-γ release assays for diagnosing tuberculous serositis: a prospective study in Beijing, China // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N. 1: e85030. doi: 10.1371/journal.pone.

Сведения об авторах

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: vaneevatv@rambler.ru

Абу-Аркуб Тамила Исмаиловна *– врач-хирург Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
Тел. 8 (495) 268-26-80
e-mail: Tamila89.07@mail.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: nailya-2009@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич *– и. о. директора ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
e-mail: msinitsyn@mail.ru
Тел. 8 (499) 268-00-05

Сафонова Светлана Григорьевна *– заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e -mail: safonova.s.g@inbox.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук*

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 2
Тел. 8 (499) 311-67-78

УДК 616-036.22::[616-002.5+578.828-76]

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ У БОЛЬНЫХ ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Л.Н. Мотанова [1], М.С. Грабовская [1, 2], Л.Ф. Скляр [3], Н.А. Полякова [4], И.В. Фольц [4]

EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS IN HIV–POSITIVE PATIENTS IN PRIMORSKY TERRITORY (RUSSIAN FEDERATION)

L.N. Motanova, M.S. Grabovskaya, L.F. Slyar, N.A. Polyakova, I.V. Foltz

Анализ заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и коинфекцией в Приморском крае за 10 лет показал, что отсутствие тенденции к снижению показателя заболеваемости коинфекцией обусловлено увеличением заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Данный вывод подтвержден снижением почти в 2 раза заболеваемости туберкулезом, в то время как заболеваемость ВИЧ-инфекцией, напротив, увеличилась почти в 2 раза. В 2008–2017 годах заболеваемость сочетанной инфекцией, как и заболеваемость туберкулезом в крае, превышает данные по стране в целом. Прогностически неблагоприятным можно назвать увеличение распространенности коинфекции. Следует отметить, что необходимо разобраться с кодированием причин смерти при коинфекции. Полученные данные требуют повышения уровня совместной работы врачей-фтизиатров и инфекционистов по организации противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-инфицированных.

***Ключевые слова**: туберкулез, ВИЧ-инфекция, коинфекция, заболеваемость, распространенность*

An analysis of the incidence of tuberculosis, HIV infection and co-infection in the Primorsky Territory for 10 years showed that the absence of a tendency to a decrease in the incidence of co-infection is due to an increase in the incidence of HIV infection. This conclusion was confirmed by a decrease of almost 2 times the incidence of tuberculosis, while the incidence of HIV infection, on the contrary, increased almost 2 times. In 2008–2017. the incidence of co-infection, as well as the incidence of tuberculosis in the region, exceeds the data for the country as a whole. Prognostically unfavorable can be called an increase in the prevalence of co-infection. It should be noted that it is necessary to understand the coding of the causes of death during co-infection. The findings require an increase in the level of joint work of TB doctors and infectious disease specialists in organizing anti-tuberculosis activities among HIV-infected people.

***Key words**: tuberculosis, HIV infection, co-infection, incidence, prevalence*

Введение

Значительное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу оказывает распространение ВИЧ-инфекции. В связи со снижением иммунологической реактивности больные ВИЧ-инфекцией подвержены риску развития туберкулеза [1, 2]. Мероприятия, направленные на улучшение эпидемической ситуации, включенные в подпрограммы «Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным туберкулезом» и «Совершенствование оказания медицинской помощи лицам, инфицированным вирусом иммунодефицита человека, гепатитами В и С» государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [6] (2018–2025 гг.). Решение проблемы коинфекции может способствовать снижению показателей смертности населения [4], что соответствует задачам, поставленным перед здравоохранением в Указе Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [5].

Как туберкулез, так и ВИЧ-инфекция относятся к числу социально значимых инфекционных заболеваний. Современная литература содержит данные об ухудшении эпидемической ситуации по туберкулезу в мире из-за стремительного нарастания пандемии ВИЧ-инфекции. Особенности эпидемической характеристики коинфекции ВИЧ/туберкулез на территориях с высокой заболеваемостью туберкулезом недостаточно изучены. Данное положение определяет актуальность эпидемиологических исследований в Приморском крае (ПК), который

[1] ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики.
[2] ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России.
[3] ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней.
[4] ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер», г. Владивосток.

занимает лидирующее место в Дальневосточном федеральном округе России по числу случаев и ТБ, и ВИЧ-инфекции, соответственно, и лидирующее место по их сочетанию [3].

Цель исследования

Изучить эпидемическую ситуацию по туберкулезу у больных ВИЧ-инфекцией в Приморском крае.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные эпидемиологического мониторинга Приморского краевого противотуберкулезного диспансера с 2008 по 2017 год. Использованы данные форм федерального государственного статистического наблюдения: № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией»; учетная форма № 263/у-ТВ «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией».

Изучали заболеваемость, распространенность и смертность от ТБ, ВИЧ-инфекции; заболеваемость и распространенность коинфекции. Показатели рассчитывали на среднегодовое население.

Результаты исследования и обсуждение

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в ПК в течение 10 лет (2008–2017 гг.), показатель остается высоким, превышая показатели по стране в 2,4 раза (рис. 1). Самая высокая заболеваемость туберкулезом отмечена в 2009 году (208 на 100 тыс. населения). С 2010 года выявлена устойчивая тенденция к снижению заболеваемости. В 2017 году зарегистрирована самая низкая заболеваемость, составляющая 112,7 на 100 тыс. В целом за 10 лет (с 2008 по 2017 год) показатель заболеваемости снизился на 41,4%.

Напротив, заболеваемость ВИЧ-инфекцией за анализируемый период увеличилась на 46,6% (рис. 2). Тенденция к росту

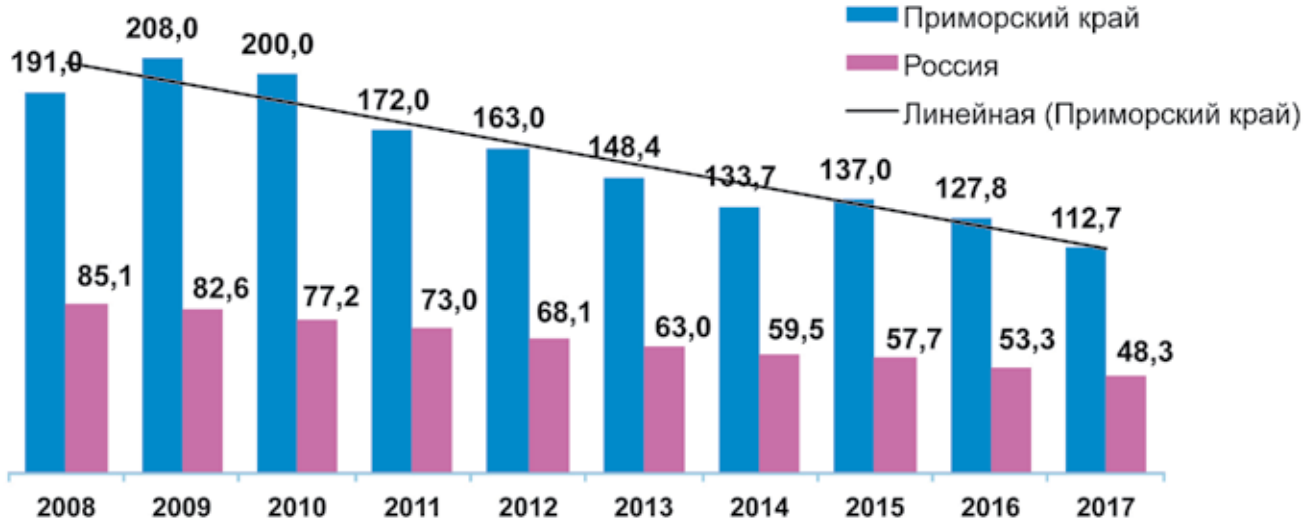


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

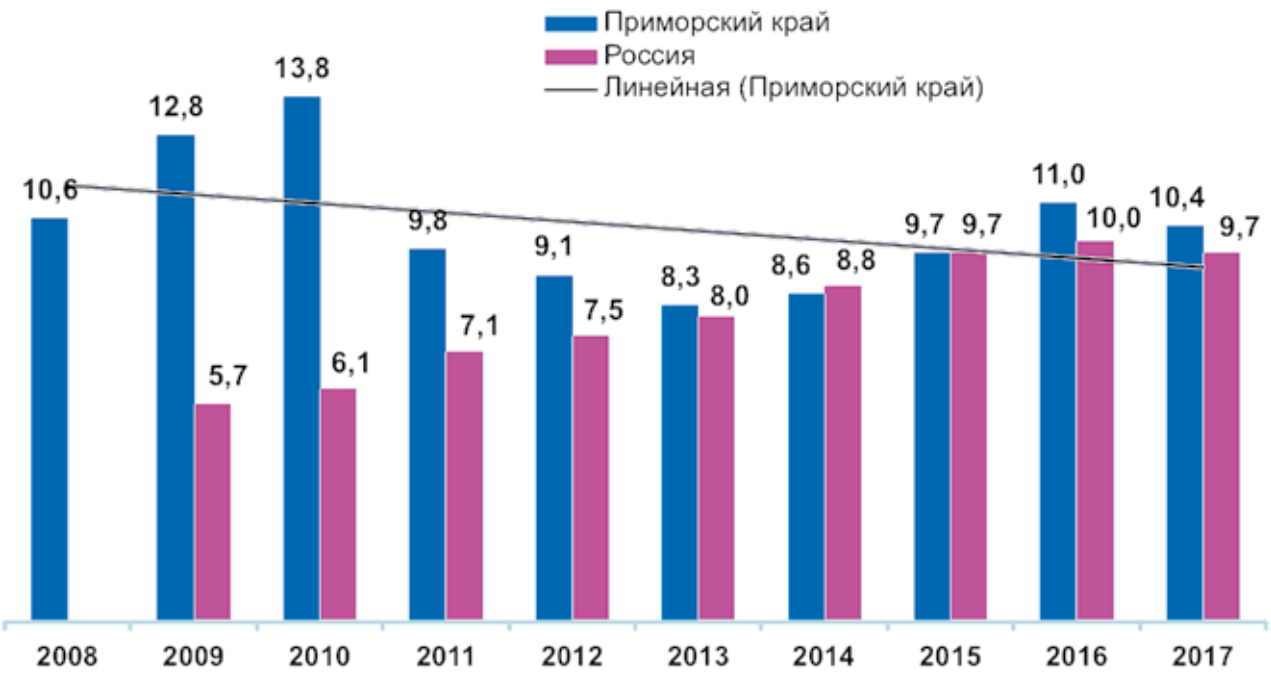


Рис. 3. Заболеваемость коинфекцией ВИЧ/туберкулез в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

показателя отмечена с 2011 год, когда он увеличился, по сравнению с данными предыдущего года, на 12,7% и составил 33,1 на 100 тыс. населения.

В то же время в 2011 году заболеваемость туберкулезом, по сравнению с предыдущим годом, снизилась на 14%, хотя и оставалась значительной – 172 на 100 тыс. В 2012 году заболеваемость туберкулезом незначительно снизилась (2011 год – 172 на 100 тыс., 2012 год – 163 на 100 тыс.), в то время как показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией увеличился в 1,2 раза. В 2013 году при снижении показателя заболеваемости туберкулезом, по сравнению с данными 2012 года, в 1,1 раза показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией увеличился в 1,1 раза. В 2014 году тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом и повышению заболеваемости ВИЧ-инфекцией сохраняется (в обоих случаях показатель изменился в 1,1 раза). В 2015 году заболеваемость ВИЧ-инфекцией увеличилась в 1,2 раза, в то время как показатель заболеваемости туберкулезом почти не изменился (2014 год – 133,7 на 100 тыс. населения, 2015 год – 137 на 100 тыс.). В 2016 году, когда значительной динамики показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией не произошло, показатель заболеваемости туберкулезом снизился в 1,1 раза. В 2017-м сохраняется тенденция к снижению заболеваемости ТБ и повышению заболеваемости ВИЧ-инфекцией (в обоих случаях, как и в 2014-м, показатель изменился в 1,1 раза).

На фоне снижения заболеваемости туберкулезом и повышения заболеваемости ВИЧ-инфекцией, заболеваемость коинфекцией ВИЧ/туберкулез в ПК за анализируемый период остается примерно на одном уровне. Самый высокий показатель заболеваемости коинфекцией отмечен в 2010 году – 13,8 на 100 тыс., когда заболеваемость туберкулезом была 200 на 100 тыс., а заболеваемость ВИЧ-инфекцией – 28,9 на 100 тыс. Самый низкий показатель отмечен в 2013 году, когда показатель заболеваемости туберкулезом был 148,4 на 100 тыс., а заболеваемость ВИЧ-инфекцией – 45,8 на 100 тыс. При превышении заболеваемости туберкулезом, по сравнению со средними по России данными, в 2 раза заболеваемость коинфекцией превышает среднероссийские данные в 1,1 раза (рис. 3).

Распространенность туберкулеза в ПК за 10 лет (с 2008 по 2017 год) относительно стабильна, тогда как в Российской Федерации она снизилась в 1,6 раза. Распространенность ВИЧ-инфекции как в ПК, так и в России за это время увеличилась (в 1,7 раза и в 2 раза соответственно). Самый высокий показатель распространенности туберкулеза в ПК в 2009 году (394,3 на 100 тыс.), самый низкий – в 2008 году (322,2 на 100 тыс.) (рис. 4). Самый высокий показатель распространенности ВИЧ-инфекции в ПК отмечен в 2017 году (506,2 на 100 тыс.), самый низкий – в 2008 году – (291,1 на 100 тыс.) (рис. 5). С 2013 года наметилась устойчивая тенденция роста распространенности ВИЧ-инфекции, которая к 2017 году стала превышать распространенность туберкулеза в 1,5 раза. Данная тенденция является неблагоприятным признаком, т.к. способствует развитию коинфекции в ПК. Распространенность коинфекции в ПК за 7 лет, как и в Российской Федерации, увеличивается. Самый высокий показатель в ПК отмечен в 2016 году (рис. 8). С 2011 года показатель распространенности коинфекции увеличился в 1,3 раза и к 2017 году составил 26,6 на 100 тыс. населения.

Смертность от туберкулеза как в ПК, так и в России с 2008 по 2017 год имеет тенденцию к снижению: в ПК показатель

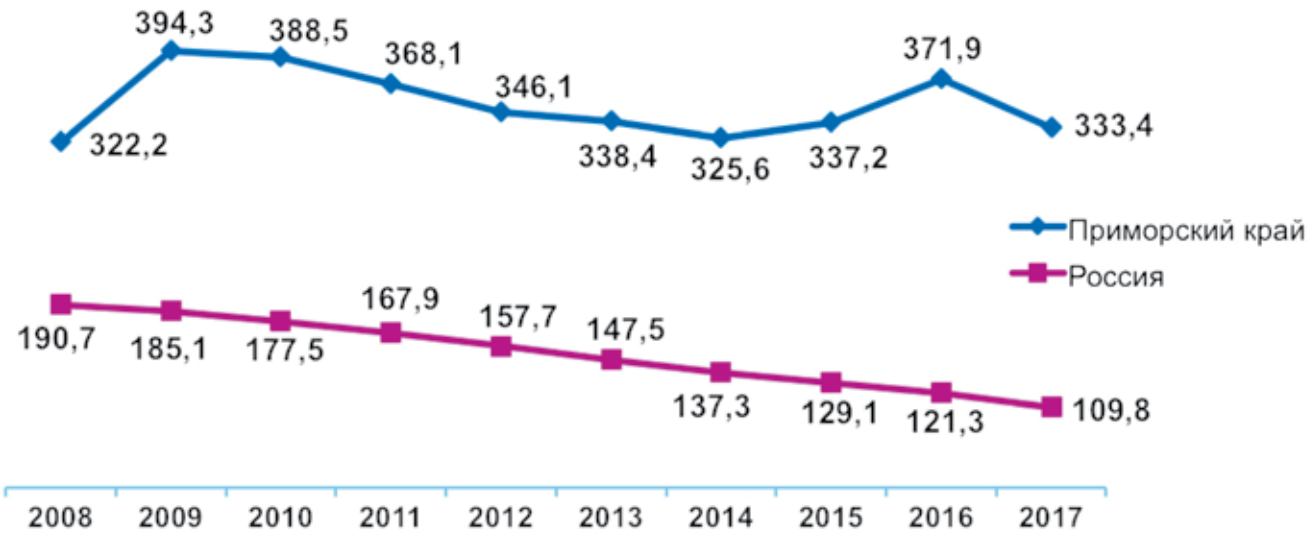


Рис. 4. Распространенность туберкулеза в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

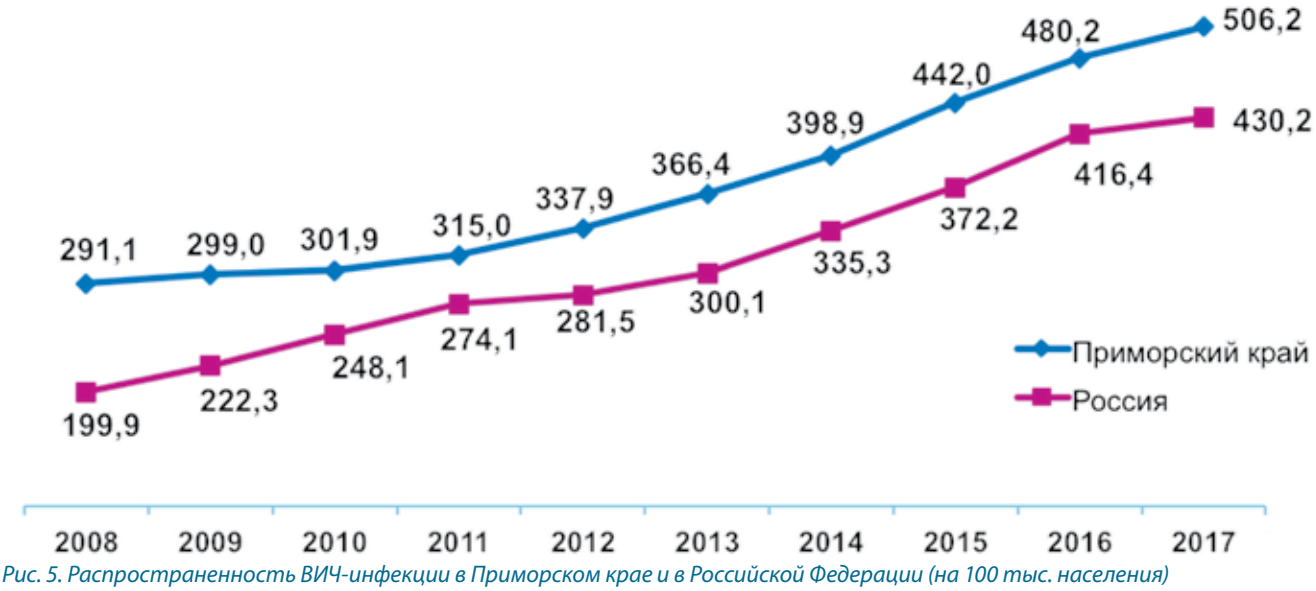


Рис. 5. Распространенность ВИЧ-инфекции в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

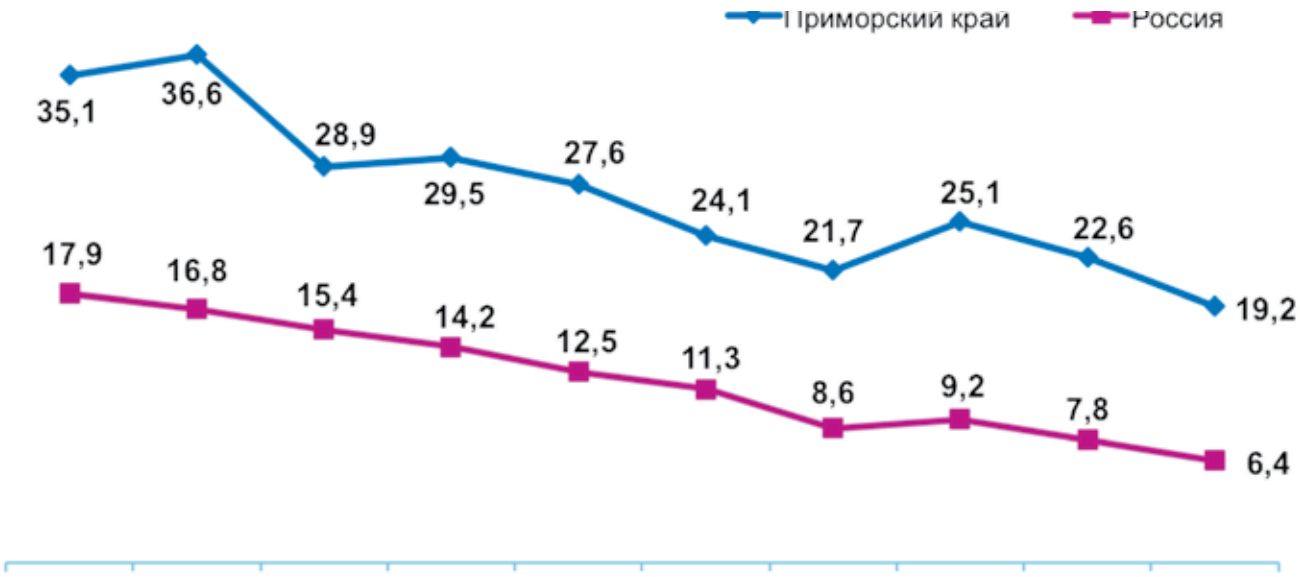


Рис. 6. Смертность от туберкулеза в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

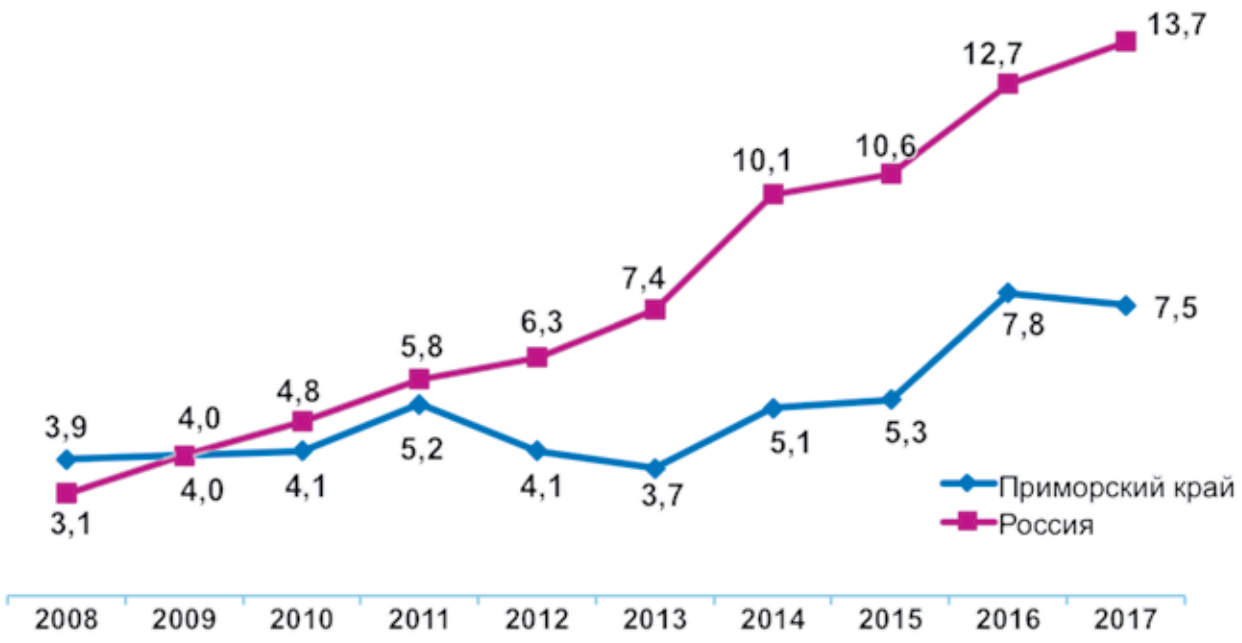


Рис. 7. Смертность по ВИЧ-инфекции в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

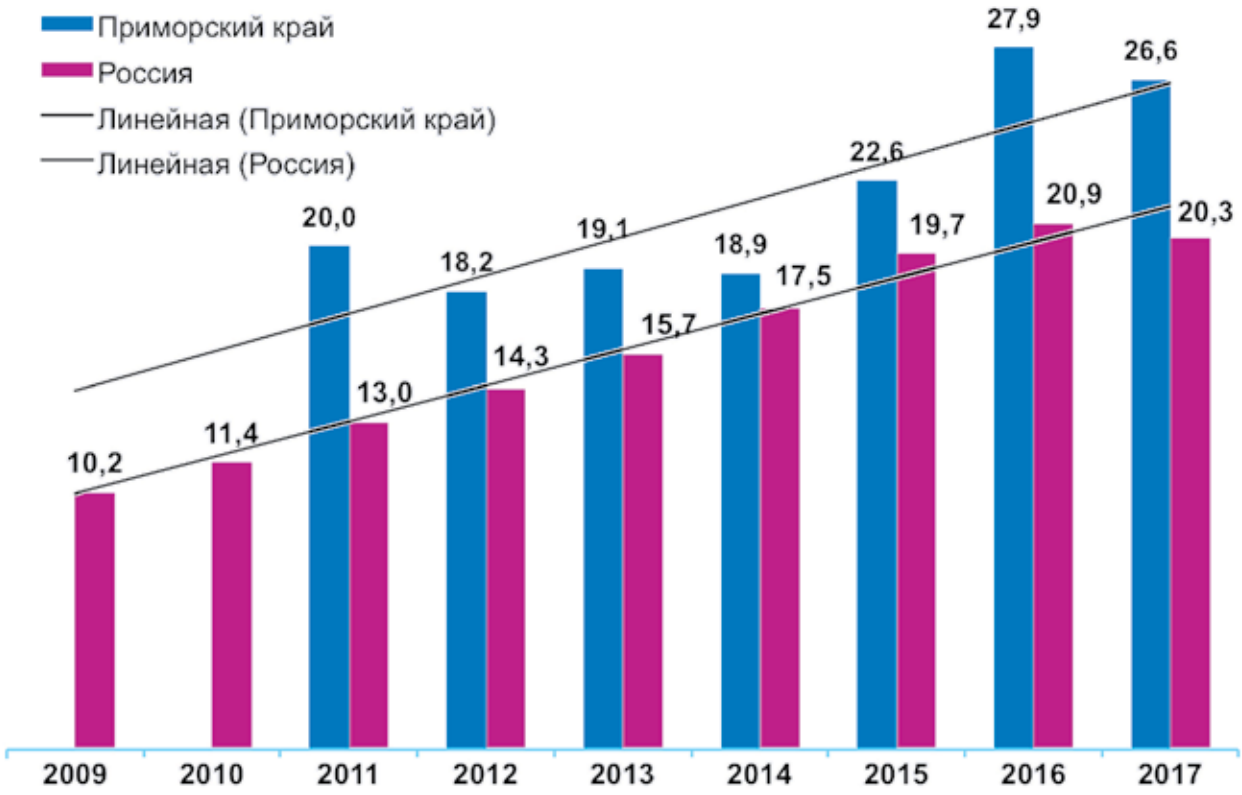


Рис. 8. Распространенность коинфекции ВИЧ/туберкулез в Приморском крае и в Российской Федерации (на 100 тыс. населения)

снизился почти в 2 раза, в Российской Федерации – в 2,3 раза. Самый высокий показатель смертности в ПК был отмечен в 2009 году (36,6 на 100 тыс.), самый низкий показатель – в 2017 году (19,2 на 100 тыс.) (рис. 6). Напротив, смертность от ВИЧ-инфекции в ПК за данный период времени увеличилась в 2 раза, а в России – в 4 раза. Самый низкий показатель смертности от ВИЧ в ПК был отмечен в 2013 году (3,7 на 100 тыс.), самый высокий – в 2016 году (7,8 на 100 тыс.) (рис. 7).

Учет летальности постоянных жителей, умерших в ПК, проводится начиная с 2010 года (рис. 9). Как свидетельствуют данные рисунка, пациенты, инфицированные ВИЧ в различные годы, были зарегистрированы как умершие от туберкулеза

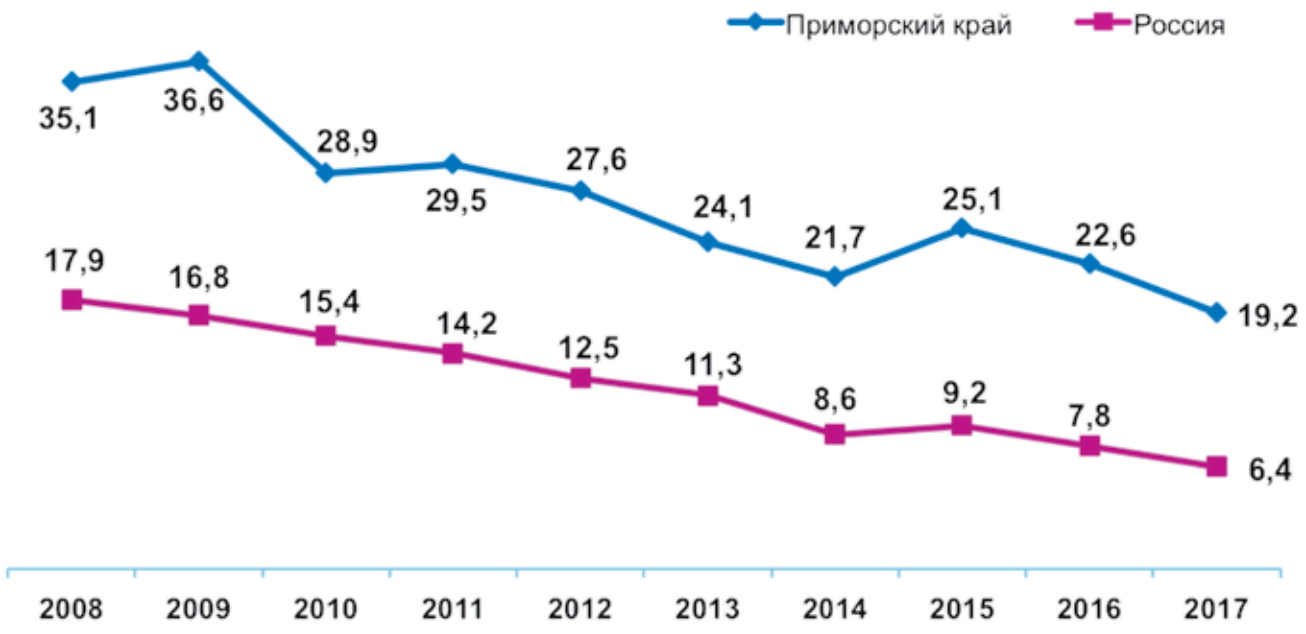


Рис. 9. Доля больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, умерших в Приморском крае (%)

в 6,9–10,7% случаев, что значительно выше, чем данные по Российской Федерации (2,8% случаев в 2017 году). В динамике значительного роста данного показателя не отмечено. Доля пациентов, состоящих на учете с наличием туберкулеза, инфицированных ВИЧ и умерших от других причин, с 2010 по 2017 год выросла на 23,1%.

Заключение

Комплексный анализ заболеваемости туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВИЧ/туберкулез в ПК за последние 10 лет позволяет прийти к выводу, что отсутствие тенденции к снижению показателя заболеваемости коинфекцией происходит в связи с увеличением заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Данный вывод подтвержден снижением почти в два раза заболеваемости туберкулезом, в то время как заболеваемость ВИЧ-инфекцией, напротив, увеличилась почти в два раза.

В то же время заболеваемость туберкулезом, хотя и имеет тенденцию к снижению, но остается на высоких цифрах, превосходя показатели по России. Аналогичная тенденция прослеживается и в эпидемиологии коинфекции. Несмотря на снижение показателей, в 2008–2017 годах заболеваемость сочетанной инфекцией, как и заболеваемость туберкулезом в крае, превышает данные по стране в целом. Прогностически неблагоприятным можно назвать увеличение распространенности коинфекции. Подобная тенденция отмечается и в Российской Федерации [2]. Следует отметить, что необходимо разобраться с кодированием причин смерти при коинфекции.

Выявленные особенности эпидемической ситуации по туберкулезу у больных ВИЧ-инфекцией в ПК свидетельствуют о том, что край относится к субъектам Российской Федерации, где основное влияние на развитие коинфекции будет оказывать распространенность ВИЧ-инфекции. Данный вывод требует повышения качества совместной работы врачей-фтизиатров и инфекционистов по организации противотуберкулезных мероприятий среди ВИЧ-инфицированных, включающей в себя своевременное профилактическое обследование на туберкулез; контролируемое проведение превентивной терапии туберкулеза в комплексе с приемом антиретровирусных препаратов.

Литература

1. Богородская Е.М., Мазус А.И., Синицын М.В. и др. Эпидемиологическая эффективность организации профилактики и раннего выявления туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 4-15.

2. Краснова М.А., Ванеева Т.В., Макарова М.В. и др. Комплексная лабораторная диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 4. – С. 19-24.

3. Мотанова Л.Н., Грабовская М.С., Фольц И.В., Скоробач Ю.М. Характеристика контингентов больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории с высокой заболеваемостью туберкулезом // ТМЖ. – 2017. – № 4. – С. 51-53.

4. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15-24.

5. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.: указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204. [Электронный документ]. URL: https://nangs. org/docs/ prezident-rf-ukaz-ot-07-05-2018-g-o-natsionalnykh-tselyakh-i-strate gicheskikh-zadachakh-razvitiya-rossijskoj-federatsii-na-period-do-2024-goda (Дата обращения 19.11.2018 г.).

6. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640. [Электронный документ]. URL:http://www.consultant.ru/cons/cgi/ online.cgi?req=doc&base=LAW&n=292189&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.6893034796267969#09612530498117695. (Дата обращения 19.11.2018 г.).

Сведения об авторах

Мотанова Людмила Николаевна *– профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2
Тел. 8 (423) 233-06-76
e-mail: motanova-mail@mail.ru

Грабовская Мария Станиславовна *– ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-фтизиатр ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России*

Адрес: 690005, г. Владивосток, ул. 2-я Линейная, д. 20
Тел. +7 (914) 696-14-07
e-mail: grabovskaya.m.s@ya.ru

Скляр Лидия Федоровна *– профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук*

Адрес: 690011, г. Владивосток, ул. Борисенко, д. 50
Тел. +7 (914) 791-65-76
e-mail: Lidiya.Sklyar@hotmail.com

Полякова Наталья Анатольевна *– заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»*

Адрес: 690041, г. Владивосток, ул. Пятнадцатая, д. 2
Тел. +7 (914) 790-72-23
e-mail: kurator@pkpd.ru

Фольц Ирина Васильевна *– врач-фтизиатр ГБУЗ «Приморский краевой противотуберкулезный диспансер»;*

Адрес: 690013, г. Владивосток, ул. 4-я Флотская, д. 37/39
Тел. 8 (423) 263-91-32
e-mail: vladgortub@list.ru

УДК 616.617-089.844: 616.6-002.5

РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЧЕТОЧНИКА ИЗ СЛИЗИСТОЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ЕГО ТУБЕРКУЛЕЗНОМ И ИНОМ ПОРАЖЕНИИ

А.А. Волков [1, 2, 3], О.Н. Зубань [2], Н.В. Будник [1], Г.И. Саенко [3]

RECONSTRUCTION OF THE URETER OF THE ORAL MUCOSA WITH ITS TUBERCULOSIS AND OTHER LESIONS

A.A Volkov, O.N. Zuban, N.V. Budnik, G.I. Saenko

Целью исследования явилось совершенствование хирургического лечения протяженных стриктур и облитераций верхней трети мочеточника у пациентов с туберкулезом мочевой системы, посттуберкулезным поражением верхних мочевых путей, рецидивирующими стриктурами (облитерациями) после ранее неудачной реконструкции мочеточника. Семи пациентам с этим заболеванием выполнена реконструкция верхней трети мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента с удалением пораженной его части и замещением тубуляризированным буккально-лабиальным лоскутом с фиксацией к поясничной мышце. Тяжелые осложнения III–IV степеней по классификации Clavien-Dindo, а также летальные исходы отсутствовали. При сроках наблюдения до 32 месяцев рецидивов заболевания не выявлено.

***Ключевые слова**: пластика мочеточника буккальным графтом, стриктура мочеточника, туберкулез мочевой системы*

The aim of the study was to improve the surgical treatment of extensive strictures and obliterations of the upper third of the ureter in patients with urinary tuberculosis, post-tuberculosis of the upper urinary tract, recurrent strictures (obliterations) after a previously unsuccessful reconstruction of the ureter. Seven patients with this disease underwent a reconstruction of the upper third of the ureter and ureteropelvic segment with the removal of the affected part and replacement with a tubular buccal labial flap with fixation to the lumbar muscle. Severe complications of grade 3–4 according to the Clavien-Dindo classification, as well as fatal outcomes were absent. With follow-up periods of up to 32 months, no recurrence of the disease was detected.

***Key words**: ureteral plastic surgery with buccal graft, ureteral stricture, tuberculosis of the urinary system*

Введение

Лечение обструкции верхних мочевых путей (ВМП) вследствие протяженных стриктур мочеточников по-прежнему остается сложной проблемой в урологии [2]. Доля туберкулеза мочевой системы (ТМС) как причины их образования в настоящее время достигает 9,0–12,3% [17]. Вовлечение нижележащих отделов мочевого тракта при туберкулезе почек с формированием их рубцовых сужений и деформаций встречается в 54,0–84,7% случаев [1, 8], а частота множественных и протяженных сужений мочеточника вследствие специфического воспаления составляет 16,7% [4]. Хирургическое лечение этой сложной патологии с применением собственных тканей является наиболее предпочтительным вариантом восстановления проходимости ВМП. Однако возможности таких операций значительно ограничены ввиду дефицита этого материала [16]. Обычно в этих случаях методом выбора является замещение мочеточника лоскутами лоханки или кишечника, выполнение уретероуретероанастомоза. При невозможности применения этих методик нередко приходится выполнять пожизненное дренирование ВМП или нефрэктомию [2, 6, 9, 15]. Применение в качестве аутотрансплантатов для заместительной пластики мочеточников различных кишечных сегментов является достаточно эффективным методом, но имеет значительное количество ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, в том числе и электролитных, обладает значительной интраоперационной травматичностью и требует незаурядного хирургического мастерства [3, 6, 7, 15].

Вышеизложенное определяет поиск иных методик восстановления ВМП, одним из принципов которых является создание непроницаемого для мочи, растяжимого и хорошо васкуляризированного анастомоза [13]. Этим требованиям отвечает заместительная пластика мочеточника буккальным аутотрансплантатом, техника которой до сих пор нуждается в дальнейшем развитии [5, 9, 13, 14, 15].

[1] ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону.
[2] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[3] ГБУ Ростовской области «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», г. Ростов-на-Дону.

Таблица 1. Предшествующие операции на ВМП у исследуемых, состояние контралатеральной почки перед оперативным вмешательством, наличие ХБП

№ п/п	Этиология поражения мочеточника у пациента	Предшествующие операции	Состояние контралатеральной почки	Наличие ХБП
1	Туберкулезная стриктура	1. Вскрытие и дренирование туберкулезного паранефрита + открытая нефростомия	Нефрэктомия	есть
2	Туберкулезная облитерация	1. Пункционая нефростомия	Туберкулез	есть
3	Посттуберкулезная стриктура	1. Постоянный стент мочеточника	Нефрэктомия	нет
4	Посттуберкулезная облитерация	1. Открытая пиелолитотомия + кавернотомия 2. Реконструкция ЛМС 3. Пункционная нефростомия	Хронический пиелонефрит	есть
5	Рецидивная стриктура	1. Реконструкция ЛМС 2. Реконструкция ЛМС	Хронический пиелонефрит	есть
6	Рецидивная стриктура	1. Реконструкция ЛМС 2. Реконструкция ЛМС 3.Постоянный стент мочеточника	Норма	нет
7	Рецидивная стриктура	1. Уретеролитотрипсия+ стентирование 2.Уретролитотрипсия + стентирование 3. Эндотомия ЛМС 4. Уретеролитотрипсия + стентирование	Норма	нет

Цель работы

Разработка метода реконструкции верхней трети мочеточника и пиелоуретерального сегмента у пациентов с ТМС, посттуберкулезным поражением ВМП, рецидивирующими стриктурами (облитерациями) после ранее неудачной реконструкции мочеточника.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты хирургического лечения семи пациентов со стриктурами/облитерациями мочеточника туберкулезного и иного генеза, которым выполнена заместительная одномоментная пластика верхней трети мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента (ЛМС) с использованием слизистой ротовой полости. Возраст пациентов составил 26–66 (54,0 ± 14,2) лет, из них четверо мужчин и три женщины. Длина резецируемого участка мочеточника с зоной ЛМС составила от 5 до 9 см (в среднем 7,0 ± 1,4 см).

Больные оперированы в урологических клиниках ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону и Областного клинического центра фтизиопульмонологии, г. Ростов-на-Дону.

Все пациенты в анамнезе подвергались тем или иным оперативным вмешательствам на ВМП (табл. 1). У двух больных имелось туберкулезное поражение мочеточника – у одного стриктура, у второго – облитерация, им ранее установлены нефростомы. У пациента с посттуберкулезной стриктурой предварительно выполнено стентирование мочеточника, пациенту с посттуберкулезной его облитерацией установлена нефростома. У пациента № 5 диагностирована протяженная стриктура левого мочеточника (в анамнезе дважды пластика ЛМС). Пациент № 6 перенес ранее в разное время реконструкции ЛМС и верхней трети мочеточника, не мог обходиться без постоянного стента. Пациент № 7 перенес несколько уретеролитотрипсий и уретеролитоэкстракций, эндотомию в области ЛМС.

Изначально, перед оперативным лечением, у четырех пациентов зарегистрирована хроническая болезнь почек II стадии (классификация Национального почечного фонда США). Двоим больным ранее выполнена нефрэктомия, три человека имели заболевания контралатеральной почки (табл. 1).

Значимая сопутствующая патология, ухудшающая предоперационный соматический статус, отмечена у всех оперированных. Также кроме интервенций на ВМП многие пациенты перенесли вмешательства на органах брюшной полости, позвоночнике и грудной клетке (табл. 2), что значительно повышало риски реконструктивной хирургии.

Таблица 2. Сопутствующие значимые заболевания и перенесенные операции у наблюдаемых

№ п/п	Пациенты	Сопутствующие заболевания и перенесенные операции
1	Туберкулезная стриктура	Туберкулез позвоночника, состояние после оперативного лечения Туберкулез легких
2	Туберкулезная облитерация	Сахарный диабет. Абдоминальный туберкулез, лапаротомия в анамнезе
3	Посттуберкулезная стриктура	Торакотомия, резекция легкого по поводу туберкулеза в анамнезе
4	Посттуберкулезная облитерация	Туберкулез позвоночника, состояние после оперативного лечения. ОНМК в анамнезе
5	Рецидивная стриктура	Сахарный диабет. Ожирение 3-ей степени
6	Рецидивная стриктура	ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Аппендэктомия в анамнезе
7.	Рецидивная стриктура	Сахарный диабет. Открытая резекция кишечника в анамнезе. Ожирение 3-ей степени

Таблица 3. Результаты хирургического лечения изучаемых пациентов

№	Удаление дренажей, сутки	Удаление стентов, недель	Операционные осложнения по шкале Clavien-Dindo, степень, комментарий			Эффективность
			30 дней	60 дней	90 дней	
1.	7	6	I – раневая инфекция	–	–	+
2	6	6	II – гемотрансфузия	–	–	+
3	4	6	–	–	–	+
4	6	7	I – дополнительные препараты	II – обострение пиелонефрита	–	+
5	4	6	–	–	–	+
6	5	6	–	–	–	+
7	5	6	I – раневая инфекция	–	–	+

Техника замещения протяженного дефекта мочеточника отражена в заявке на выдачу патента Российской Федерации на изобретение «Способ хирургического лечения протяженных стриктур и облитераций мочеточника и лоханочно-мочеточникового сегмента при его туберкулезном поражении» № 2019110813 от 11.04.2019. Производится хирургический доступ к верхнему отделу мочеточника, выделяются зона ЛМС, внепочечная часть расширенной лоханки и пораженный участок мочеточника, который отсекается дистально в пределах здоровых тканей, минимально мобилизируется, лоханка резецируется поперечным разрезом, препарат удаляется вместе с прилегающей рубцово-измененной клетчаткой. Осуществляется забор трансплантата слизистой ротовой полости по общепринятой методике (Barbagli G. et al. 1996) [11]. Его ширина составляет не менее 2,0 см, длина определяется протяженностью дефекта, разрез начинается по слизистой щеки с переходом на слизистую нижней губы. Лоскут своей буккальной частью фиксируется к спатулированному мочеточнику, затем фиксируется на $^1/_3$ его ширины на вентральную поверхность поясничной мышцы, начиная от буккального края лоскута и не доходя 2 см до окончания своего лабиального края. Устанавливают стент внутреннего дренирования № 6, лоскут тубуляризируют на стенте непрерывным наружным швом, не доходя 1 см до лабиального края лоскута. Затем моделируют лоханку непрерывными швами, выполняют нефрофиксацию.

Для анализа хирургических осложнений первых 90 дней послеоперационного периода использована классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo (1992) [12], где I степень обозначает любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости вмешательств, включая и раневую инфекцию; II степень требует применения специальных препаратов и гемотрансфузии; III степень определяет необходимость инвазивных вмешательств; IV степень указывает на угрожающие жизни осложнения; при V степени наступает смерть пациента [11].

Эффективность лечения пациентов определялась восстановлением проходимости ВМП и избавлением от стентов/нефростом.

Результаты исследования и обсуждение

У подвергнутых нами оперативному лечению изначально существовали высокие риски осложнений, так как все они неоднократно оперированы и имели выраженную сопутствующую патологию. Наличие раневой инфекции у 2 пациентов (28,6%) и назначение дополнительной терапии одному больному (14,3%) соответствовало I степени хирургических осложнений по системе Clavien-Dindo, что вполне ожидаемо (табл. 3). Одному пациенту (14,3%) потребовалось переливание крови в послеоперационном периоде, квалифицированное как II степень осложнений. У одного пациента (14,3%) через 1,5 месяца развилась атака пиелонефрита, успешно купированная проведением курса антибактериальной терапии.

Таким образом, осложнения I степени зарегистрированы у 3 (42,9%) пациентов, II степени – у 2 (28,6 %) осложнение. Осложнений III–V степеней в первые 90 дней не выявлено.

Страховые дренажи удалены в сроки 4–7 суток, значимого подтекания мочи по ним в послеоперационном периоде не наблюдали. Мочеточниковые стенты удаляли стандартно для этих операций в срок 6 недель, кроме одного пациента, у которого стентирование продлено на 1 неделю в связи с атакой пиелонефрита (табл. 3). Максимальный срок наблюдения составил 32 месяца, минимальный – 3.

Таким образом, результаты операций мы расцениваем как успешные. Проходимость ВМП восстановлена во всех случаях, все пациенты избавлены от дренажей. Один больной выбыл из-под наблюдения. Повторных операций по основному заболеванию у данных пациентов не осуществляли, наблюдение за ними продолжается с частотой 1 раз в 3 месяца.

По нашему мнению, данные результаты хирургического лечения обеспечиваются:

1. Радикальным удалением пораженных тканей.
2. Использованием слизистой губы дополнительно к буккальному лоскуту, что позволяет выполнять замещение более протяженных участков мочеточника.
3. Дополнительной васкуляризацией лоскута за счет фиксации неоуретера на $^1/_3$ диаметра к поясничной мышце.
4. Герметичностью анастомоза с применением непрерывного шва.

Обоснованием полного удаления пораженного отдела мочеточника и окружающей клетчатки с резекцией пиелоуретерального сегмента и части лоханки является то, что специфическое или длительное неспецифическое воспаление, неоднократные хирургические вмешательства в данной зоне, посттуберкулезное рубцевание вызывают массивное склерозирование стенки мочеточника на фоне замещения некротизированных участков [6]. Нерадикальное удаление рубцово-воспалительных тканей резко повышает риск рецидива заболевания, что является особенно актуальным при специфическом поражении. Использование тубуляризированного буккально-лабиального лоскута для замещения полностью удаленной части мочеточника и резецированной лоханки связано с тем, что, как правило, зона лоханочно-мочеточникового сегмента практически всегда вовлечена в рубцово-воспалительный процесс верхней трети, что диктует необходимость удаления данного участка, который замещается лабиальной частью лоскута. Фиксация задней стенки тубуляризированного лоскута на 1/3 диаметра внутренними швами к поясничной мышце значительно улучшает его васкуляризацию в отличие от применяемой в большинстве случаев ткани большого сальника [10]. Установка стента внутреннего дренирования № 6 и тубуляризация лоскута на стенте непрерывным швом обеспечивают полную герметичность анастомоза.

Эффективность предложенного метода уретеропластики демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной П., 42 года, находился на лечении в урологическом отделении ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Ростов-на-Дону, с 31 октября 2018 г. по 7 ноября 2019 г. Поступил с жалобами на постоянные тупые боли в пояснице слева. Из анамнеза известно, что пациенту дважды – в 1995 и 2011 годах – выполнялась пластика ЛМС. Последние два года отмечает практически постоянные боли в пояснице. Диагноз при поступлении: Рецидивная протяженная стриктура верхней трети левого мочеточника. Гидронефроз слева. Сахарный диабет 2 типа.

Состояние пациента при поступлении удовлетворительное. Кожные покровы чистые, температура тела в норме, периферических отеков нет. Пульс – 66 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление – 130/80 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены. Частота дыхания – 16 в минуту, при аускультации дыхание везикулярное. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Определяется болезненность при пальпации в проекции левой почки. Симптом поколачивания справа слабо положительный. Физиологические отправления в норме. Выполнена компьютерная томография почек с контрастным болюсным усилением: секреторная и экскреторная функция правой почки сохранена, своевременная, левой – замедлена, на 10-й минуте получено начальное контрастирование чашечек почки. На 40-й минуте от начала исследования получено контрастирование расширенной и деформированной полостной системы левой почки – чашечки 12–16 мм, лоханка 33 × 29 мм, стриктура верхней трети левого мочеточника (рис. 1).

По лабораторным показателям зарегистрирована лейкоцитурия – до 10–15 в поле зрения, эритроцитурия – 8–12 в поле зрения. Остальные показатели были в пределах референсных значений.

Больному выполнена операция заявляемым способом. Под общей анестезией со значительными техническими трудностями выделена зона ЛМС справа, которая находится в рубцово-измененной клетчатке.

Одним блоком удалены часть лоханки, пиелоуретеральный сегмент, пораженный отрезок мочеточника длиной

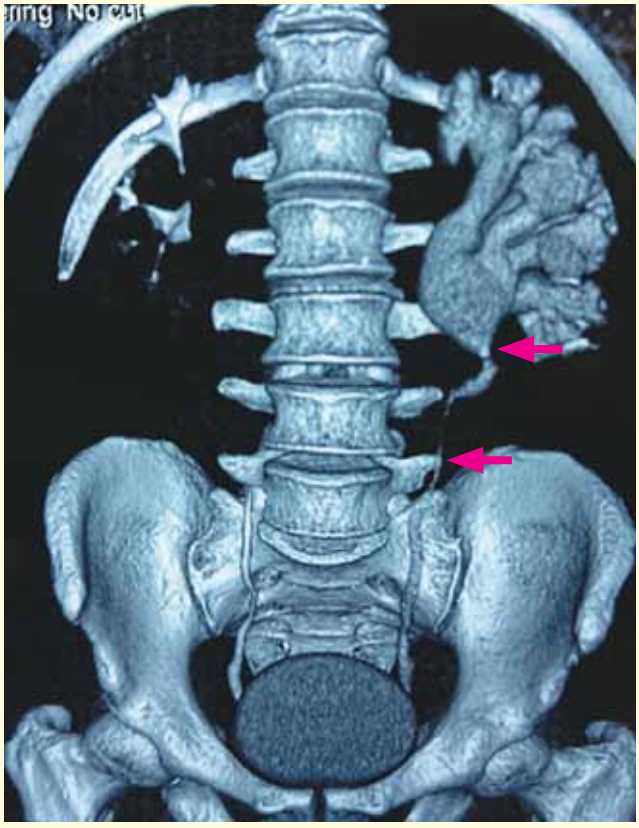


Рис.1. Больной П., компьютерная томография почек с контрастом до операции (40-я минута исследования). Стрелками указан пораженный участок мочеточника

4 см и вся прилегающая измененная клетчатка. Выполнен забор лоскута из ротовой полости – после ее обработки выполнена гидропрепаровка слизистой, в пределах подслизистого слоя по общепринятым правилам взят трансплантат 2,0 × 5,0 см, начиная со слизистой правой щеки (4,0 см) с переходом на слизистую нижней губы. Лоскут обработан, удалены элементы подслизистого слоя. Выполнен гемостаз раны ротовой полости, дефект слизистой ушит непрерывным швом викрилом 3/0.

Буккальный конец лоскута фиксирован к мочеточнику, предварительно спатулированному по передней поверхности на 1 см, непрерывным швом из монокрила 4/0. Затем, отступя проксимальнее на 1,0 см от края анастомоза, трансплантат фиксирован на $^1/_3$ его ширины монокрилом 4/0 отдельными швами эпителием наружу на вентральную поверхность поясничной мышцы, не доходя 1,5 см лабиального края лоскута. Установлен стент внутреннего дренирования № 6Ch. Лоскут тубуляризирован на стенте непрерывным наружным монокриловым швом 4/0, не доходя 1,0 см до конца лабиального края.

Произведено моделирование лоханки непрерывными атравматичными монокриловыми швами № 4/0, используя слизистую губы. Выполнена фиксация почки к поясничной мышце. К месту операции подведен страховой дренаж, выведен через контрапертуру в поясничной области. Рана ушита послойно наглухо.

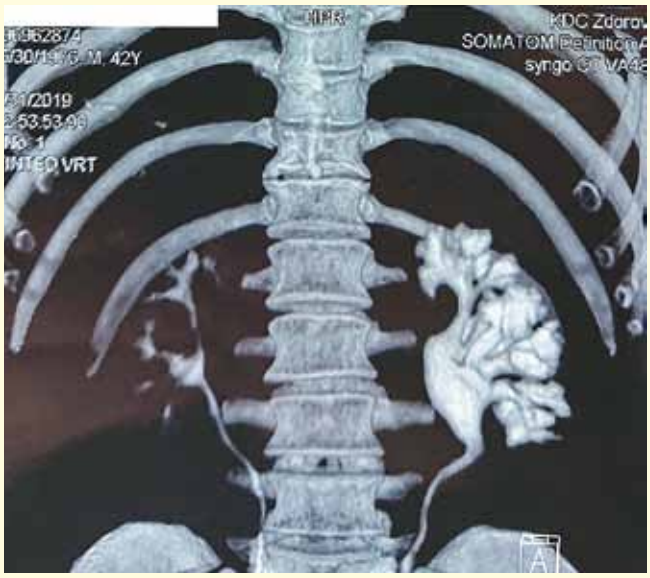


Рис. 2. после операции (10-я минута исследования): умеренная пиелокаликоэктазия, полная проходимость ВМП

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторном режиме. Стент удален через 6 недель. При контрольном УЗИ почки через 1, 3, 6 недель после удаления стента – нарастания гидронефроза не выявлено.

Через 7 месяцев после операции выполнена компьютерная томография почек – функция своевременная с обеих сторон, определяется умеренная дилатация мочеточника в области замещенного участка (рис. 2).

Заключение

Представленный способ хирургического лечения протяженных стриктур и облитераций мочеточника и ЛМС, включающий иссечение его рубцово-стенозированной части и пластику из аутотрансплантата слизистой ротовой полости применим у определенных групп пациентов и имеет хорошие результаты. Отсутствие тяжелых осложнений III–IV степени по классификации Clavien-Dindo, а также летальных исходов (V степень по этой же классификации) обнадеживает в отношении безопасности этого способа уретеропластики.

Литература

1. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: Нью-Терра. – 2011. – 216 с.

2. Зубань О.Н., Скорняков С.Н., Новиков Б.И., Бородин Э.Л., Арканов Л.В. Совершенствование диагностики специфических и неспецифических поражений верхних мочевыводящих путей //Клиническая нефрология. – 2014. – № 1. – С. 28-32.

3. Зубань О.Н., Бородин Э.П., Волков А.А. и др. Особенности клинического течения и диагностики туберкулеза почки и мочеточника // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 4. – С. 33-38.

4. Зубань О.Н., Муравьев А.Н., Рашидов З.Р. и др. Кишечная пластика мочеточников при протяженных поражениях туберкулезного или иного генеза // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – № 1. – С. 122-123.

5. Катибов М.И., Поляков Н.В., Кешишев Н.Г. и др. Использование буккального графта при стриктурах мочеточника // Урология. – 2018. – № 1. – С. 138-142. DOI: dx.doi.org/10.18565/urology. 2018.1.138-142.

6. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Лапароскопическая кишечная пластика мочеточника // Эндоскопическая хирургия. 2015. – Т. 21. – № 3. – С. 8-12. DOI: doi. org /10.17116/ endoskop 20152138 -12.

7. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г., Очеленко В.А. Результаты лапароскопической и открытой кишечной пластики мочеточника // Сб. трудов 6-го Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям с международным участием. – СПб. – 2018 – С. 139-140.

8. Нерсесян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочеполового туберкулеза: Автореф. дисс. … доктора мед. наук. – М., 2007. – 37 с.

9. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Шибаев А.Н. и др. Заместительная пластика протяженных стриктур мочеточника аутотрансплантатом буккальной слизистой //Урология. – 2014. – № 2. – С. 16-19.

10. Способ хирургического лечения протяженных стриктур мочеточника / Паронников М.В., Шестаев А.Ю., Карпущенко Е.Г., Синельников Л.М., Протощак В.В., Янцев А.А. – Патент 2625782 РФ, МПК A 61B 17/00. № 2016123679, заявка от 14.06.2016. – Опубл. 14.06.2016. – Бюл. № 20.

11. Barbagli G., Selli C., Tosto A., Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 123-126.

12. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Ann. Surg. - 2009. – Vol. 250. – N. 2. – P. 187-196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

13. Ganpule A.P., Singh A.G., Islam M.R. et al. Robotic buccal mucosa graft ureteroplasty (inlay and onlay) for upper ureteric stricture: Point of technique // J. Minim. Access Surg. – 2018. – Vol. 14. – N. 4. – P. 357-361.

14. Kroepfl D., Loewen H., Klevecka V., Musch M. Treatment of long ureteric strictures with buccal mucosal grafts // BJU Int. – 2010. – Vol. 105. – P. 1452-1455.

15. Naude J.H. Buccal mucosal grafts in the treatment of ureteric lesions // BJU Int. – 1999. – Vol. 83. – P. 751-754.

16. Schott F., Becker B., Gross A.J., Netsch C. Symptomatic distal ureteral stone in an ileal ureter: treatment by combined supine ureteroscopy and mini percutaneous nephrolithotomy // J. Endourology Case Reports. – 2017. – Vol. 3. – N. 1. –P. 90-92. DOI: 10.1089/cren.2017.0049.

17. Traenzg E., Traenzg E.T., Buzulicg R. et al. The place and the role of histological examination in diagnostic algorithm of urinary system tuberculosis // Rom. J. Morphology Embryo. – 2005. – Vol. 46. – N. 2. – P. 105-108.

Сведения об авторах

Волков Андрей Александрович *– начальник хирургического центра ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн» Ростовской области, кандидат медицинских наук, врач-уролог высшей категории*

Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, 27

Тел. 8 (928) 270-88-34

e-mail: Volkov73a@bk.ru

Зубань Олег Николаевич *– заместитель главного врача по медицинской части (Клиника № 2) ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел.: +7 (499) 268-25-45

e-mail: ZubanON@zdrav.mos.ru

Будник Николай Валерьевич *– начальник ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн» Ростовской области, кандидат медицинских наук, врач-уролог высшей категории*

Адрес: 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 26-я линия, 27

Тел. (863)251-78-72

e-mail: gvv-06@mail.ru

Саенко Галина Ивановна *– главный врач ГБУ Ростовской области «Областной клинический центр фтизиопульмонологии», доктор медицинских наук*

Адрес: 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская, 24

Тел. (863) 223-35-75

e-mail: stb3@mail.ru

УДК 342.813.– 616–002.5

МОДЕЛЬ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ–ФТИЗИАТРОВ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е.М. Богородская, П.П. Сельцовский, С.А. Скрябин, М.И. Борисова
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва

MODEL OF THE CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION FOR TB–PHYSICIANS IN MOSCOW

E.M. Bogorodskaya, P.P. Sel'tzovsky, S.A. Skryabin, M.I. Borisova

В статье отражены основные цели непрерывного медицинского образования (НМО) для фтизиатров, виды циклов обучения на кафедрах учебных заведений. Приводится и анализируется опыт системы и модели НМО в г. Москве для врачей-фтизиатров. Приводятся опыт и результаты совместной работы кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы.

***Ключевые слова**: непрерывное медицинское образование, повышение квалификации врачей-фтизиатров; профессиональные компетенции, умения и навыки, знания врача-фтизиатра; модель НМО фтизиатров в г. Москве, Школа московских фтизиатров*

In this article the basic goals of the continuing professional education (CPE) for TB-physicians, various kinds of training and educational courses in high medical school are presented. The experience of the system and model of CPE in Moscow for TB-physicians is revealed and analyzed. The practice and results of collaboration between the TB chair of Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Russian Ministry of Health and Moscow Research and Clinical Center for TB Control of the Moscow Government Health Department are described.

***Key words**: continuing professional education, professional development ща TB-physicians; professional competence, skills, knowledge ща TB-physicians; model of the continuing professional education for TB-physicians in Moscow, professional school for Moscow TB-physicians*

Настоящая статья является очередной в серии публикаций авторов по проблеме последипломного обучения фтизиатров. Ранее авторами обсуждалась проблема непрерывного медицинского образования (НМО): концепция НМО, организационные формы и методические подходы к НМО, роль и место НМО в последипломном обучении фтизиатров [1, 2, 3, 4], использование электронных ресурсов образовательной организацией в педагогическом процессе [2, 4, 5, 7, 8].

Важнейшей задачей и целью НМО является постоянное формирование и поддержание высокой квалификации врача-фтизиатра, способного к успешной и качественной профессиональной деятельности по охране здоровья граждан путем обеспечения оказания высококвалифицированной медицинской помощи в соответствии с установленными требованиями и стандартами в сфере здравоохранения на основе универсальных и профессиональных компетенций.

На базе учебных заведений в настоящее время существуют различные циклы повышения квалификации:

– циклы повышения квалификации (ПК) с сертификационным экзаменом (144 академических часа);

– циклы профессиональной переподготовки (ПП) с сертификационным экзаменом (более 500 академических часов);

- циклы повышения квалификации без сертификационного экзамена (тематического усовершенствования – ТУ) с различным количеством часов (не менее 16 часов, 36 часов, 72 часов, 144 часов и др.).

Обучающийся, успешно освоивший программы данных циклов ПК, должен обладать, в соответствии с профстандартами

по фтизиатрии, основной профессиональной компетенцией – готовностью к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании фтизиатрической медицинской помощи, в том числе с учетом условий особенностей г. Москвы.

В процессе обучения врач получает и обновляет необходимые знания, умения, навыки, осмысливает свой опыт практической деятельности.

При этом особое внимание уделяется знаниям:

– клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и при проведении профилактических мероприятий;

– противотуберкулезных препаратов, их свойств и характеристик;

– фармакодинамики и фармакокинетики противотуберкулезных препаратов;

– современных методов применения противотуберкулезных препаратов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи и при проведении профилактических мероприятий;

– принципов и методов безопасной фармакотерапии;

– взаимодействия лекарственных средств с организмом больного;

– общих принципов клинической фармакологии;

– мероприятий профилактики распространения туберкулезной инфекции.

В процессе НМО формируются и совершенствуются умения и навыки, необходимые для фтизиатра в трех основных направлениях – активное выявление больных туберкулезом (1), диспансерное наблюдение (2) и лечение больных, находящихся под наблюдением противотуберкулезных учреждений. В функции врача-фтизиатра при этом входят:

– проведение профилактических и диагностических мероприятий по выявлению туберкулеза с установлением диагноза;

– назначение противотуберкулезных препаратов с учетом диагноза, возраста пациента, клинической картины туберкулеза и данных о лекарственной устойчивости возбудителя в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения);

– определение и назначение режимов и сроков химиотерапии больным туберкулезом;

– определение клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств;

– проведение профилактики, диагностики и лечения нежелательных реакций этиотропной химиотерапии.

Указанные знания, умения и навыки обеспечивают реализацию на практике трудовых функций, определенных профессиональным стандартом 02.037 «Фтизиатрия».

Весьма актуальным в последипломном обучении фтизиатров, как и врачей других специальностей, остается проведение циклов подтверждения сертификатов по специальности на сертификационных циклах ПК – один раз в пять лет в настоящее время. Не менее актуальным является организация и проведение циклов ТУ длительностью от 16 до 72 и 144 часов и более. При этом необходимо указать на востребованность 36-часовых циклов ТУ. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, в соответствии с рекомендациями Координационного совета по непрерывному медицинскому образованию при Минздраве России ежегодно каждый врач должен

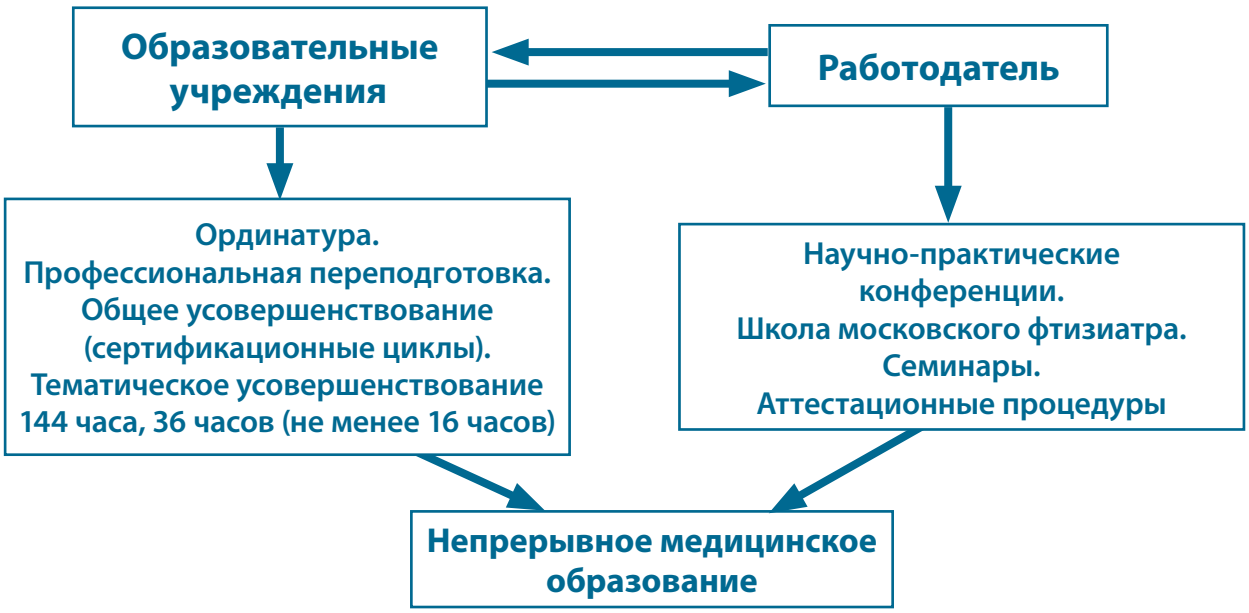


Рисунок. Система профессиональной подготовки фтизиатров города Москвы

набрать 50 баллов-кредитов, из которых 36 баллов-кредитов он должен получить за участие в учебных мероприятиях – циклах ПК образовательной организации по профилю специальности, причем указанное противотуберкулезное мероприятие должно быть аккредитовано Координационным советом и размещено на его сайте.

С другой стороны, необходимость таких циклов определяется внедрением новых медицинских технологий и, соответственно, протоколов ведения больных. Во фтизиатрии это внедрение новых методов лечения и диагностики туберкулеза, новых организационных форм противотуберкулезной работы.

Это новые противотуберкулезные препараты, новые режимы химиотерапии больных туберкулезом, данные, основанные на научном анализе практики их применения. Это внедрение и широкое применение новых лучевых диагностических методов (КТ, МРТ), методов лабораторной диагностики туберкулеза и методов клинической диагностики этого заболевания (квантифероновый тест, T-SPOT®.TB, катриджные и ПЦР технологии и т.д.).

Среди новых организационных форм, входящих в систему противотуберкулезных мероприятий, необходимо указать прежде всего выделение контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции по трем зонам эпидемиологической опасности, определение и санация мигрирующих очагов туберкулезной инфекции, работа с группами риска заболевания туберкулезом, использование социальных технологий в системе противотуберкулезных мероприятий, работа с контингентами больных ВИЧ-инфекцией [6].

Вместе с тем как сертификационные циклы, так и циклы ТУ требуют существенных затрат рабочего времени на их проведение со стороны врачей специалистов, командировочных и транспортных расходов, преодоления трудностей с заменой специалиста на рабочем месте.

В связи с указанным во фтизиатрической сети города Москвы была внедрена модель НМО, реализуемая головным противотуберкулезным учреждением – Московским городским научно-практическим центром борьбы с туберкулезом совместно с образовательной организацией (РМАНПО) и Московским обществом фтизиатров, а также ведущими специалистами фтизиатрической службы города. Эта модель (рисунок) представляет собой сочетание сертификационных циклов, циклов ТУ с семинарами для врачей общей лечебной сети, Школ московского фтизиатра для специалистов, не менее двух-трех в год конференций Московского общества фтизиатров, проводимых для обсуждения врачебной общественностью текущих проблем противотуберкулезной работы в городе, оптимальных путей решения поднятых вопросов. При этом решается целый ряд взаимосвязанных задач.

Во-первых, необходимо повторить те знания, которые получены на сертификационных циклах и тематических циклах тематического усовершенствования, проводимых образовательными организациями, осуществляющими последипломное обучение.

Во-вторых, следует дополнить знания, полученные при обучении проводимых образовательными организациями, осуществляющих последипломное обучение, новыми сведениями о патогенезе заболевания, данных о новых методах диагностики и лечения, новых препаратах и схемах лечения.

В-третьих, требуется связать полученные данные непосредственно с клинической деятельностью и профилактической работой путем разбора конкретных «свежих» случаев оказания специализированной помощи, актуализировать эти знания и навыки.

В-четвертых, важнейшим является совместное участие в процессе НМО как образовательных организаций, осуществляющих последипломное обучение, так и медицинской организации, являющейся работодателем с привлечением преподавателей высшей школы, научных сотрудников, кандидатов и докторов медицинских наук, имеющих ученые звания и сочетающих педагогическую и научную деятельность с практической работой в медицинской организации-работодателе. То есть совместить требования клинической практики, знания и опыт практических врачей с опытом и знаниями преподавателей высшей школы, их педагогическими навыками и знаниями.

При этом сертификационные циклы, циклы общего (тематического) усовершенствования проводятся образовательной организацией с ведением обязательной учебной документации по утвержденным вузом учебным программам, квалификационным тестам по фтизиатрии, разработанным на основе Государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.51 «Фтизиатрия» и Государственного профессионального стандарта по фтизиатрии, соответствующей нормативно-методической базой. По результатам обучения образовательной организацией слушателям выдаются соответствующие удостоверения, сертификаты и дипломы (для прошедших обучение на циклах ПП).

К проведению указанных циклов кафедра образовательной организации привлекает ведущих специалистов противотуберкулезной организации города, имеющих ученые степени и ученые звания. Указанные специалисты участвуют в учебном процессе в качестве преподавателей-совместителей. Привлечение к преподаванию ведущих фтизиатров из практических работников позволяет оперативно учесть в учебном процессе новые знания, новые тенденции в применении медицинских технологий, непосредственно связав их с клинической фтизиатрической практикой. Тематические разделы представлены в программах циклов в табл. 1.

Медицинской организацией (работодатель) под руководством главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы совместно

Таблица 1. Тематические разделы программ последипломного образования врачей

Модули программ	Программы (длительность в академических часах)					
	«Фтизиатрия»[1] (144)	«Фтизиатрия» (576)	«Актуальные вопросы фтизиатрии»[2] (36)	«Профилактика, диагностика и лечение туберкулеза»[2] (144)	Ординатура по специальности «Фтизиатрия»	«Школа московского фтизиатра»
1. Общественное здоровье и организация здравоохранения в Российской Федерации	+	+			+	+
2. Система противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации	+	+		+	+	+
3. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом	+	+		+	+	+
4. Классификация, клинические формы туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций	+	+		+	+	+
5. Туберкулез детей и подростков	+			+	+	+
6. Методы диагностики туберкулеза	+	+		+	+	+
7. Этиология, общая патология и патогенез туберкулеза		+	+	+	+	+
8. Профилактика, лечение и реабилитация больных туберкулезом	+	+		+	+	+
9. Туберкулез при фоновых заболеваниях и состояниях		+			+	+
10. Основные принципы лечения (химиотерапии) больных туберкулезом			+		+	+
11. Туберкулез и ВИЧ-инфекция	+	+	+	+	+	+
12. Клиническая фармакология во фтизиатрии					+	+

Примечание: [1] – сертификационный цикл;
[2] – тематическое усовершенствование.

с образовательной организацией (кафедрой фтизиатрии РМАНПО) проводятся однодневные учебные мероприятия: Школа московского фтизиатра для врачей специалистов, работающих в противотуберкулезных организациях города, семинары для врачей общей лечебной сети. Проведение занятий Школы московского фтизиатра, семинаров для врачей общей лечебной сети сочетается с проведением Московским обществом фтизиатров ежегодных научно-практических конференций, которые позволяют актуализировать и совершенствовать знания, умения, навыки и профессиональные компетенции по фтизиатрии. Такие школы проводятся с 2017 года.

Тематика занятий Школы московского фтизиатра предусматривает наиболее актуальные в текущий период времени вопросы фтизиатрии, противотуберкулезной работы в целом. Среди таких вопросов необходимо выделить школы: «Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза», «Проблемы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ. Профилактика, диагностика, лечение», «Новая модель организации профилактических мероприятий в группах риска заболевания туберкулезом». Необходимо отметить, что число таких школ в год значительно. Полное расписание занятий школ Московского фтизиатра в 2018 году приведено в табл. 2. Необходимо отметить, что тематика занятий Школы московского фтизиатра меняется год от года не менее чем на половину. Это обусловлено потребностями практики, которые выявляются на клинических конференциях, разборах больных, в конфликтных случаях, аттестационных процедурах.

Таблица 2. Расписание занятий Школы московского фтизиатра в 2018 году

Наименование школы	Руководители	Дата проведения
Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза	Богородская Е.М., д.м.н., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО	2 марта
Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы	Литвинов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»	23 марта
Диспансерная и внедиспансерная работа в противотуберкулезном учреждении	Сельцовский П.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии РМАНПО, главный научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»; Кочеткова Е.Я., д.м.н, зав. ОМО ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», доцент кафедры фтизиатрии РМАНПО	6 апреля
Новая модель организации профилактических мероприятий в группах риска по заболеванию туберкулезом в городе Москве	Богородская Е.М., д.м.н., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО	13 апреля
Проблемы туберкулеза, сочетанного с ВИЧ. Профилактика, диагностика, лечение	Богородская Е.М., д.м.н., главный внештатный специалист фтизиатр ДЗМ, директор ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО	18 мая
Юбилейная школа профессора С.Е. Борисова	Борисов С.Е., профессор, д.м.н., зам. директора ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО	5 июня
Особенности туберкулеза у детей и подростков, противотуберкулезная работа	Севостьянова Т.А., д.м.н., зам. гл. внештатного специалиста фтизиатра ДЗМ – детский специалист фтизиатр, зав. детским консультационно-диагностическим отделением ГКДЦ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ассистент кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова	19 октября
Внелегочный туберкулез: диагностика и дифференциальная диагностика	Зубань О.Н., д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО; Лавров В.Н., д.м.н., профессор, врач травматолог-ортопед ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»	9 ноября
Неотложные состояния во фтизиатрии (хирургические пособия; состояния, требующие интенсивной терапии и реанимации; акушерство во фтизиатрии)	Борисов С.Е., д.м.н., профессор, зам. директора ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», профессор кафедры фтизиатрии РМАНПО; Зубань О.Н., д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,	14 декабря

В тематике научно-практических семинаров соответственно превалируют вопросы выявления туберкулеза и роль общей лечебной сети в этой группе мероприятий и тематика взаимодействия фтизиатров и врачей общей лечебной сети. Необходимо выделить наиболее актуальные темы указанных семинаров: «Выявление туберкулеза в группах повышенного риска», «Диспансерная и внедиспансерная работа участкового врача фтизиатра», «Методы раннего выявления туберкулеза у детей: нормативная база», «Коморбидность больных туберкулезом: диагностика и лечение».

Представляемая модель, таким образом, позволяет в пятилетние временные интервалы между сертификационными циклами практически ежегодно обновлять имеющуюся базу знания, актуализировать ее в интересах практики, реализуя таким образом идею непрерывного медицинского образования на основе взаимодействия образовательного учреждения высшей школы, осуществляющей последипломное обучение, непосредственно с медицинскими организациями фтизиатрического профиля города Москвы.

Это позволяет осуществить усовершенствование врачей на Школе Московского общества фтизиатров (МОФ), конференциях и семинарах по наиболее актуальным проблемам дисциплины и вопросам практической деятельности в конкретный период времени на основе сертификационных циклов и циклов тематического усовершенствования. Сертификационные циклы и циклы тематического усовершенствования отличаются от школ МОФ тем, что проводятся по учебным программам, разработанным на основе профессионального и образовательного стандартов и охватывают в обязательном порядке все разделы специальности.

В противотуберкулезных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы работают около 450 врачей-фтизиатров, и в последние годы практически каждый из них участвует в системе НМО. Так, только в 2018 году на кафедре фтизиатрии РМАНПО:

– 6 врачей получили дипломы фтизиатров по итогам обучения на цикле профессиональной переподготовки (576 часов);

– 128 врачей обучились на циклах повышения квалификации с сертификационным экзаменом (144 часа);

– 237 врачей прошли курсы тематического усовершенствования (36 часов, 144 часа), то есть необходимые 36 часов по специальности получают более половины фтизиатров Москвы;

– в 9 Школах московского фтизиатра и семинарах московских фтизиатров участвовали 1193 врача, то есть каждый фтизиатр прошел обучение 2–3 раза;

– в работе конференций Московского общества фтизиатров и ассамблее «Здоровье столицы» участвовали 934 врача, то есть практически каждый фтизиатр принял участие в их работе в качестве докладчика, лектора или слушателя.

Таким образом, каждый фтизиатр обучался на каком-либо из указанных образовательных мероприятий НМО по специальности «Фтизиатрия» один раз в два месяца.

Применение представленной модели непрерывного обучения фтизиатров в тесном сотрудничестве лечебно-профилактического и учебного учреждения явилось одним из существенных элементов в успешной работе фтизиатрической сети города Москвы. Реализация возможностей кадрового потенциала фтизиатров определила высокую эффективность системы противотуберкулезных мероприятий: снижения эпидемиологической напряженности по туберкулезу, более эффективные показатели лечения больных туберкулезом и их активного выявления.

Литература

1. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А. Опыт последипломной подготовки фтизиатров // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 154-155.

2. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А. Последипломное обучение врачей-фтизиатров // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 5. – С. 24-30.

3. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А. К вопросу совершенствования подготовки фтизиатров // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 52-56.

4. Сельцовский П.П., Свистунова А.С., Скрябин С.А., Борисова М.И. Перспективы непрерывного образования в последипломной подготовке по специальности «Фтизиатрия» // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 4. – С. 44-49.

5. Сельцовский П.П., Скрябин С.А. О концепции непрерывного медицинского образования и последипломной подготовке фтизиатров / Материалы 4-й Ежегодной конференции московских фтизиатров // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 3. – С. 54-55.

6. Морозова Т.И., Паролина Л.Е. Выявление, диагностика и профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 58-59.

7. Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Докторова Н.П. Социальные технологии при оказании противотуберкулезной помощи // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 11-16.

8. Паролина Л.Е. Возможности использования электронных образовательных ресурсов при постдипломной подготовке врачей-фтизиатров // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2019. – Том 97. – № 5. – С. 75-77.

Сведения об авторах

Богородская Елена Михайловна *– профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук*

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

Тел. +7 (925) 381-02-18

e-mail: El_bogorodskaya@mail.ru

Сельцовский Петр Петрович *– заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

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

Тел./факс 8 (499) 748-03-26

e-mail: FTIZRMAPO@yandex.ru

Скрябин Сергей Анатольевич *– заведующий учебной частью кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент*

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

Тел./факс 8 (499) 748-03-26

e-mail: FTIZRMAPO@yandex.ru

Борисова Марина Ильинична *– доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент*

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

Тел./факс 8 (499) 748-03-26

e-mail: FTIZRMAPO@yandex.ru

УДК 616-036.212::[615.015.8+579.873.21]

ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В.И. Литвинов [1], Е.Ю. Носова [1], М.В. Макарова [1], М.А. Краснова [1], М.В. Синицын [1], Е.М. Белиловский [1], Е.М. Богородская [2]

DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA: EPIDEMIOLOGY

V.I. Litvinov, E.Yu. Nosova, M.V. Makarova, M.A. Krasnova, M.V. Sinitsin, E.M. Belilovsky, E.M. Bogorodskaya

В обзоре представлены современные литературные данные о механизмах лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) и нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) и о распространении туберкулеза с лекарственной устойчивостью в странах мира и регионах России, включая город Москву, в различных возрастных и социальных группах пациентов, среди впервые выявленных и ранее пролеченных больных. Описаны спектры лекарственной устойчивости МБТ в различных странах и при различных сполиготипах, а также приведены данные о лекарственной устойчивости быстро- и медленнорастущих НТМБ, полученные в городе Москве.

***Ключевые слова**: микобактерия туберкулеза, нетуберкулезные микобактерии, лекарственная устойчивость*

Review include the current data on Mycobacterium tuberculosis (MBT) and non-tuberculosis mycobacteria (NTMB) drug resistance mechanisms, on the spread of drug-resistant tuberculosis in world countries and Russian regions (include Moscow), in different age and social groups, in new and in retreatment cases. Described the drug-resistance spectrum of MBT in world countries and in various spoligotypes, as well as data on drug resistance of fast and slowly growing NTMB, isolated in Moscow.

***Key words**: M. tuberculosis, non-tuberculosis mycobacteria, drug resistance*

Лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий – одна из главных проблем фтизиатрии; она также важна для других отраслей медицины, таких как пульмонология, инфекционные болезни и др. [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019; WHO, 2006, 2011, 2014, 2016]. Решение этой проблемы зависит в первую очередь от двух главных компонентов: от организационных мероприятий и от наличия условий для полноценного лечения.

Для того, чтобы представить масштабы этой проблемы, в данном обзоре будут приведены сведения о распространении в мире микобактериальной патологии, вызванной устойчивыми к антибактериальным препаратам *M. tuberculosis* (МБТ) и нетуберкулезными микобактериями (НТМБ).

1. Эпидемиология туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями

M. tuberculosis могут быть устойчивыми:

– к одному из антибактериальных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, – монорезистентность;

– к двум (ранее основным) препаратам – рифампицину и изониазиду, по принятой терминологии – множественная лекарственная устойчивость (МЛУ);

– к нескольким препаратам (но не к рифампицину и изониазиду одновременно) – полирезистентность;

– МЛУ в сочетании с устойчивостью к одному из так называемых инъекционных препаратов (аминогликозиды или капреомицин) или к одному из фторхинолонов – пре-ШЛУ (широкая лекарственная устойчивость);

– МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и, по меньшей мере, к одному из инъекционных препаратов – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ);

– чрезвычайная и тотальная устойчивость – ко всем или почти всем антибактериальным препаратам.

Для изучения лекарственной чувствительности (ЛЧ) используют культуральные – микробиологические (фенотипические) и молекулярно-генетические методы.

Фенотипические (культуральные) методы используют:

– плотные питательные среды (агаровые, яичные – Левенштейна-Йенсена, *Миддлбрук 7H10*, *7H11* и др.) – методы абсолютных концентраций, пропорций;

– жидких сред (*Миддлбрук 7H9, 7H12*, Мюллера-Хинтона и др.) в автоматизированных системах BACTEC™ 460, 960, методы микроразведений (Sensititre, Alamar Blue и др.).

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра фтизиатрии, г. Москва.

Рис. 1. «Направления» и факторы развития ЛУ. «Эволюция» бактерий в зависимости от концентрации лекарств и состояния иммунной системы: факторы «хозяина», адаптация бактерий (по K. Dheda и соавт., 2014)

Молекулярно-генетические методы:

– GeneXpert® (Cepheid, США), биочипы (ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Россия), GenoType® (Hain Lifescience, Германия).

Применение молекулярно-генетических методов (в первую очередь GineXpert®) существенно изменило ситуацию с определением ЛУ в эпидемиологических исследованиях, поскольку они стандартизированы и ответ может быть получен в короткие сроки (1–3 дня) [Литвинов В.И., Мороз А.М., 2013; Pang Y. et al., 2013; Tanasescu M. et al., 2013; WHO, 2014b; Sahebi L. et al., 2015; Tarashi S. et al., 2017; Hoffner S. et al., 2018; Liu H. et al., 2018].

Технологию секвенирования ДНК также все чаще используют для характеристики ЛУ в эпидемиологических исследованиях [Dean A. et al., 2017].

Лекарственная устойчивость микобактерий может быть естественной (природной) или реализуется при взаимодействии антибактериального препарата и макроорганизма. Генетические факторы микобактерий и механизмы развития ЛУ со стороны как возбудителя, так и «хозяина» (табл. 1) могут быть сходными или различными для разных антибактериальных препаратов.

Понятно, что в развитии ЛУ существенную роль играют генетически обусловленные «составляющие» как возбудителя, так и «хозяина», их взаимодействие, а также особенности метаболизма применяемых лекарств. В качестве примера трактовки такого взаимодействия приводим рис. 1 (по K. Dheda и соавт., 2014).

Ряд факторов инициирует процесс взаимодействия «хозяина» и возбудителя. Наиболее важным из них является низкая концентрация лекарственного средства из-за фармакокинетической вариабельности. Вариабельность встречается на каждом этапе – абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации лекарственного средства и может быть обусловлена различиями однонуклеотидных полиморфизмов в ферментах для транспорта лекарств и метаболизма ксенобиотиков, коморбидными состояниями (например, ВИЧ-инфекцией). В результате у некоторых пациентов могут быть низкими концентрации одного или нескольких лекарств (эффективность лечения эквивалентна монотерапии). Бактерии адаптируются к таким концентрациям, первоначально через эпигенетические механизмы (например, индукцию нескольких «откачивающих» насосов). С работой этих насосов ассоциируется разный уровень МЛУ и включается несколько циклов бактериальной репликации, что способствует мутациям в генах, связанных с ЛУ.

В последние десятилетия под эгидой ВОЗ был проведен ряд коллективных исследований по оценке частоты обнаружения ЛУ МБТ в мире в целом, Европе, других регионах земного шара [Ahmed M. et al., 2016]. Согласно оценке ВОЗ [WHO, 2016], общее число впервые выявленных больных и больных с рецидивом туберкулеза с МЛУ МБТ (или РУ – с устойчивостью к рифампицину по результатам теста GeneXpert® [1]) в 2015 году составило 580 тыс. человек.

И.А. Васильева и соавт. (2017), A. Dean и соавт. (2016, 2017) привели сведения о числе случаев туберкулеза с МЛУ МБТ

[1] РУ – устойчивость к рифампицину – расценивается в документах ВОЗ как маркер МЛУ МБТ.

Таблица 1. Механизмы развития лекарственной устойчивости микобактерий

Препарат и механизм действия	Ген *(мишень)*	Кодируемый фермент	Действие фермента	Частота мутаций (%)
Ингибиторы синтеза клеточной стенки				
Изониазид Ингибирование биосинтеза миколовых кислот, липидов, карбогидратов и других метаболических процессов	*katG*	каталаза-пероксидаза	активация пролекарства	60-95
	inhA	еноил -ACP-редуктаза	мишень препарата	9-43
	Промотор inhA	еноил -ACP-редуктаза	сверхэкспрессия мишени препарата	
	oxyR-ahpC	алкилгидропероксидредуктаза	маркер резистентности	10-15 с мутациями в *katG*
	ndh	NADH дегидрогеназа II типа	модуляция NADH/NAD	НД
	kasA	β-кетоацил АПБ синтетаза	мишень препарата	5-8
Этионамид Ингибирование биосинтеза миколовых кислот	*inhA*	еноил -ACP-редуктаза	мишень препарата	56
	Промотор inhA	еноил -ACP-редуктаза	сверхэкспрессия мишени препарата	
	ethA	флавин монооксигеназа	активация пролекарства	37
	ndh	NADH дегидрогеназа II типа	модуляция NADH/NAD	НД
	mshA	гликозилтрансфераза	активация пролекарства	НД
Этамбутол Ингибирование арабиногалактанового синтеза	*embCAB*	арабинозилтрансфераза	мишень препарата	40-68
	ubiA	DPPR синтаза	сверхэкспрессия субстрата	10-46 с мутациями в *embB*
Циклосерин Ингибирование синтеза пептидогликанов	*alr*	аланинрацемаза	мишень препарата	НД
	Промотор alr	аланинрацемаза	сверхэкспрессия мишени препарата	НД
	cycA	протонный симпортер D серина/ L-D-аланина/глицина/D-циклосерина	транспортер аланина	НД
	Ald	L-аланиндегидрогеназа	мишень препарата	НД
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот				
Рифампицин Ингибирование транскрипции	*rpoB*	β-субъединица РНК полимеразы	мишень препарата	95-98
Фторхинолоны Ингибирование ДНК-гиразы	*gyrA*	α-субъединица ДНК гиразы	мишень препарата	57-90
	gyrB	β-субъединица ДНК гиразы	участвует в связывании препарата	5-7
Ингибиторы синтеза белка				
Канамицин/амикацин Ингибирование трансляции	*rrs*	16S rRNA	мишень препарата	60-76
	eis	ацетилтрансфераза Eis	модификация препарата	15-20
	wniB7	МЛУ регулятор транскрипции	регулирует экспрессию *eis*	НД
Капреомицин Ингибирование трансляции	*rrs*	16S rRNA	мишень препарата	60-76
	tlyA	метилтрансфераза rRNA	модификация мишени	НД
Стрептомицин Ингибирование трансляции	*rpsL*	рибосомный белок S12	мишень препарата	52-59
	rrs	16S rRNA	мишень препарата	8-21
	gidB	метилтрансфераза 16S rRNA	модификация мишени	НД
Линезолид Ингибирование трансляции	*Rrl*	23S rRNA	мишень препарата	НД
	rpsL	рибосомный белок S12	мишень препарата	НД
Ингибитор фолатного синтеза				
Аминосалициловая кислота Ингибирование синтеза фолиевой кислоты	*tyhA*	тимидилатсинтаза	мишень препарата	37
	folC	дигидрофолатсинтаза	активация пролекарства	НД
Ингибитор мембранного транспорта				
Пиразинамид Ингибирование транслокации	*pncA*	пиразанамидаза	активация пролекарства	72-99
	rpcA	рибосомный белок S1	мишень препарата	
Ингибитор энергетического метаболизма				
Бедаквилин Ингибирование АТФ-синтаза	*atpE*	С-субъединица синтазы	мишень препарата	НД
	Промотор mmpR	регулятор транскрипции	сверэкспрессия эффлюксного насоса Mmpl5	НД

Примечание: **НД** – нет данных.

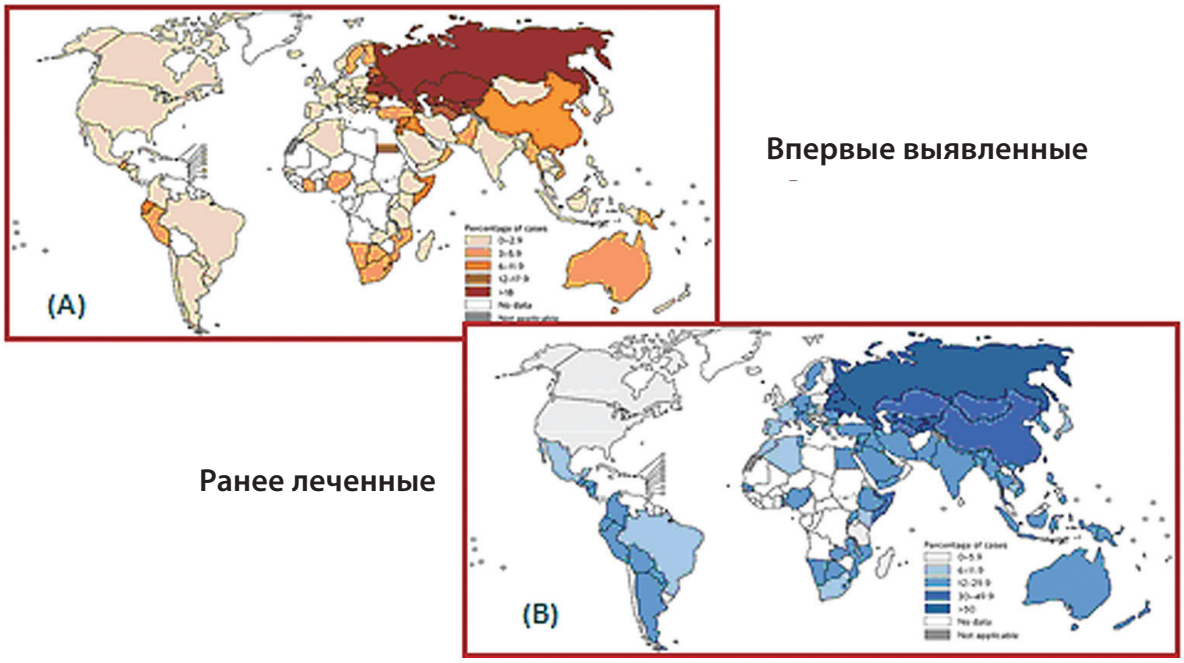


Рис. 2 (а, в). Число (%) случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в 2015 г. (WHO, 2016; по A. Dean и соавт., 2016, 2017)

на разных континентах у впервые выявленных (рис. 2а) и ранее леченных (рис. 2б) пациентов. Они отметили, что, по данным ВОЗ [WHO, 2016], в 2015 году у 3,9% впервые выявленных и 21,0% ранее леченных больных определяли устойчивость к рифампицину (с использованием метода GeneXpert®). Число случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в обеих ситуациях было самым большим в Европе (особенно Восточной). Однако эти данные могут сильно зависеть от наличия (или отсутствия) бактериологических лабораторий и качества их работы.

В список стран, которые (согласно оценке ВОЗ) имеют наибольшую долю туберкулеза с МЛУ МБТ среди новых случаев заболевания (более 20%), входят Беларусь (37%, оценка 2015 г.), Кыргызстан (32%, 2011 г.), Республика Молдова (32%, 2015 г.), Казахстан (25%, 2015 г.), Украина (25%, 2014 г.), Узбекистан (24%, 2014 г.) и Российская Федерация (22%, 2013 г.). Наибольшую долю туберкулеза с МЛУ/РУ (более 50%) среди ранее леченных больных (в странах, где регистрируют в течение года более 50 новых случаев туберкулеза с МЛУ МБТ) имеют Таджикистан (77%, оценка 2014 г.), Беларусь (69%, 2015 г.), Республика Молдова (69%, 2015 г.), Узбекистан (63%. 2011 г.), Украина (58%, 2014 г.), Кыргызстан (56%, 2013 г.), Эстония (54%, 2015 г.) и Российская Федерация (53%, 2013 г.) [Васильева И.А. и др., 2017; WHO, 2016] (рис. 3).

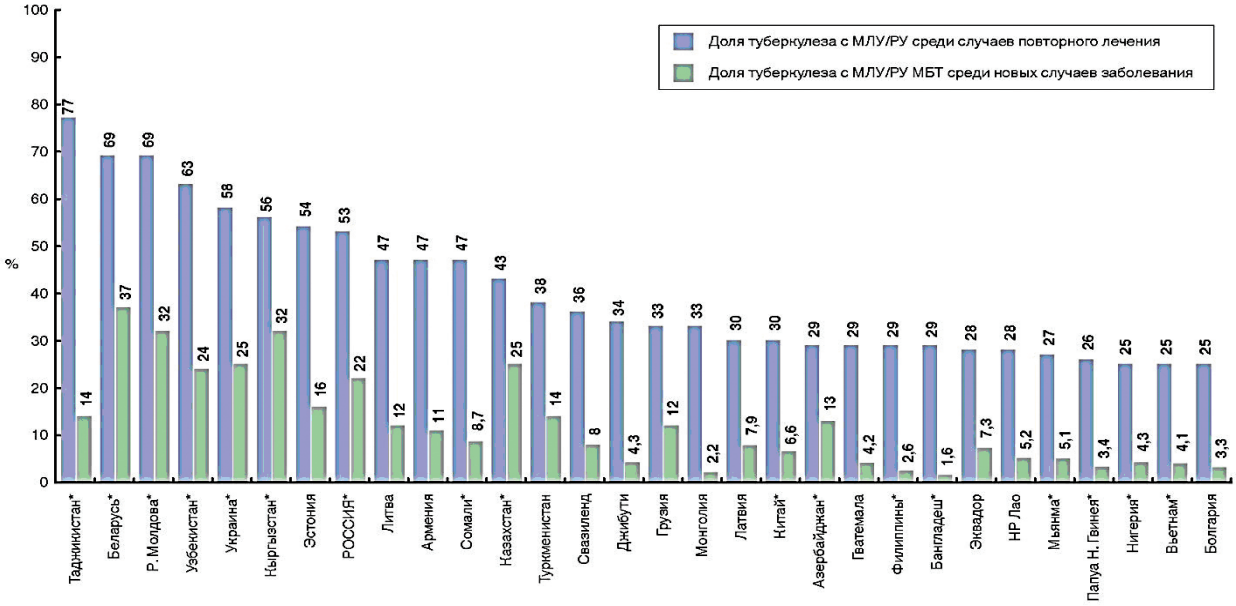


Рис. 3. Доля туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ среди новых и повторных случаев в 30 странах с наибольшими значениями доли туберкулеза с МЛУ (по И.А. Васильевой и соавт., 2017)

Таблица 2. Туберкулез с МЛУ МБТ среди новых и ранее леченных случаев заболевания (по странам Европейского региона ВОЗ) (по M. Zignol и соавт., 2013)

Страны	Год	Новые случаи		Ранее леченные случаи	
		Обследовано больных	МЛУ МБТ (95% ДИ)	Обследовано больных	МЛУ МБТ (95% ДИ)
Албания	2012	172	0,6	15	0,0
Андорра	2011	1	0,0	1	0,0
Армения	2007	552	9,4 (7,0-12,4)	340	43,2 (37,9-48,7)
Австрия	2011	257	3,5	11	18,2
Азербайджан (г. Баку)	2007	551	22,3 (18,6-26,6)	552	55,8 (49,7-62,4)
Беларусь	2012	2164	34,8	1183	68,
Бельгия	2011	524	1,3	35	11,4
Босния и Герцеговина	2011	704	0,1	41	9,8
Болгария	2012	687	2,3	142	23,2
Хорватия	2011	353	0,3	40	2,5
Кипр	2011	25	4,0	2	0,0
Республика Чехия	2011	392	1,5	16	6,3
Дания	2011	257	1,2	14	0,0
Эстония	2012	193	19,7	46	50,0
Финляндия	2012	206	1,5	14	0,0
Франция	2009	2890	0,5	106	13,2
Грузия	2012	1931	9,2	541	31,2
Германия	2012	2198	1,5	116	10,3
Греция	2010	115	0,9	15	6,7
Венгрия	2010	474	2,1	80	8,8
Исландия	2012	4	0,0	1	100,0
Ирландия	2012	190	1,1	17	0,0
Израиль	2012	318	4,7	6	33,3
Италия	2011	760	4,0	441	5,4
Казахстан	2012	8154	22,9	10443	55,0
Киргизия	2012	504	26,4	662	68,4
Латвия	2012	666	11,1	100	32,0
Литва	2012	1017	11,4	350	44,0
Люксембург	2011	7	0,0	1	0,0
Мальта	2012	13	0,0	1	0,0
Черногория	2012	58	0,0	5	0,0
Нидерланды	2012	628	1,6	28	3,6
Норвегия	2011	229	1,3	22	0,0
Польша	2012	4073	0,5	535	2,1
Португалия	2011	1155	1,5	97	5,2
Республика Молдова	2012	1264	23,7	933	62,3
Румыния	2004	849	2,8 (1,8–4,2)	382	11,0 (80,–14,6)
Российская Федерация (39 субъектов Федерации)	2011		23,1		48,6
Сербия	2012	716	0,8	83	3,6
Словакия	2012	142	0,0	27	3,7
Словения	2012	114	0,0	12	0,0
Испания (Арагон, Каталония и Галисия)	2005		0,2		7,1
Швеция	2012	453	2,4	24	8,3
Швейцария	2012	246	1,2	31	12,9
Таджикистан	2011	544	12,5 (9,8–15,6)	496	56,0
Республика Македония	2012	155	0,0	26	15,4
Турция	2012	4742	3,2	641	21,8
Туркменистан (регион Аральского моря)	2002	105	3,8 (1,1–9,5)	98	18,4 (11,3–27,5)
Украина	2012	11185	14,4	5925	32,2
Великобритания и Северная Ирландия	2011	4549	1,3	234	5,6
Узбекистан	2011	705	23,2 (17,8–29,5)	332	62 (52,5–70,7)

Примечание: – данные о ранее леченных больных относятся к 2012 году;
– для стран, в которых отсутствуют сведения на национальном уровне, приведены данные по регионам.

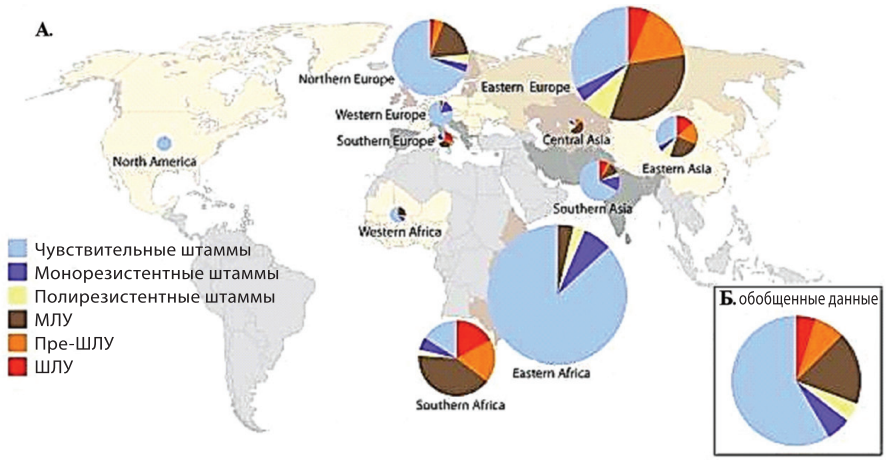


Рис. 4. Различные варианты ЛУ в разных странах мира (по A. Manson и соавт. 2017)

На рисунке 4(а) представлены данные о распределении 5310 изолятов *M. tuberculosis* по вариантам ЛУ (круговые диаграммы) в 11 регионах ООН (не описаны варианты ЛУ в регионах, окрашенных в серый цвет – обнаружено менее 30 изолятов). Данные об общем соотношении по вариантам всех 5310 изолятов представлены на рисунке 4(б). Хотя они в определенной мере отражают истинную ситуацию, но их достоверность зависит от числа обследованных в соответствующем регионе и качества работы лабораторий.

Разумеется, наиболее детально эпидемиология ЛУ туберкулеза изучена в Европе [Devaux I. et al., 2010; Sotgiu G. et al., 2011; Abubakar I. et al., 2012; Günther G. et al., 2015, 2018]. В 2015 году в Европе из 10,4 млн случаев заболевания туберкулезом и 1,8 млн смертей около 480 тыс. случаев было с МЛУ МБТ(190 тыс. смертей) [WHO, 2016].

M. Zignol и соавт. (2013) проанализировали данные о ЛУ МБТ, выделенных от впервые выявленных и ранее леченных больных, зарегистрированных в 1997–2012 гг. в Европейском регионе ВОЗ. По их оценкам в общей сложности 15,7% (95%ДИ 9,5–21,9%) впервые выявленных и 45,3% (95%ДИ 39,2–51,5%) ранее леченных больных выделяли МБТ МЛУ. Туберкулез с ШЛУ МБТ был зарегистрирован в 38 из 53 стран региона. Доля ШЛУ среди больных с МЛУ составила 11,4% (95%ДИ 8,6–14,2%). В указанный период доля заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ снизилась в Эстонии, Латвии, Германии и увеличилась в Великобритании, Швеции и Томской области Российской Федерации (табл. 2, рис. 5, 6 а, б).

На рис. 5 показан охват эпиднадзором за ЛУ МБТ в Европейском регионе ВОЗ (данные получены в 51 из 53 стран). Большинство стран (88%; 45 из 51) имели систему непрерывного наблюдения. Остальные шесть стран (Армения, Азербайджан, Румыния, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан) использовали специальные обследования репрезентативных выборок пациентов.

Рис. 5. Охват исследованием лекарственной устойчивости МБТ больных туберкулезом в Европейском регионе ВОЗ (по M.Zignol и соавт., 2013)

В график (рис. 3) включены страны с числом новых случаев туберкулеза с МЛУ/РУ более 50. Знаком (*) отмечены страны, входящие в список ВОЗ, как государства с наибольшим бременем туберкулеза с МЛУ/РУ МБТ (оценка ВОЗ 2015 г. на основе данных надзора и исследований 2011–2015 гг.).

A. Manson и соавт. (2017) также приводят данные о географическом распределении изолятов *M. tuberculosis* с разными вариантами ЛУ к антибактериальным препаратам, применяемым для лечения туберкулеза (рис. 4).

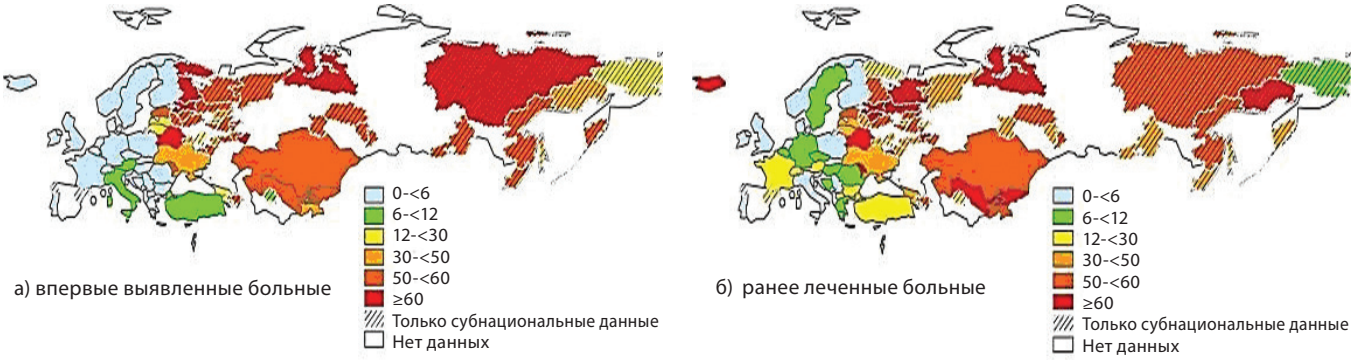


Рис. 6 (а, б). Количество (%) случаев туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных и ранее леченных больных в Европейском регионе ВОЗ (по M.Zignol и соавт., 2013)

Доля новых случаев туберкулеза с МЛУ МБТ варьировала от 0 до 34,8% (рис. 6а, табл. 2) и была выше 20,0% в Азербайджане (22,3 в 2007 г.), Беларуси (34,8% в 2012 г.), Казахстане (22,9% в 2012 г.), Кыргызстане (26,4% в 2012 г.), Республике Молдова (23,7% в 2012 г.), Российской Федерации (в среднем 23,1%, при этом в Ямало-Ненецком автономном округе показатель является самым высокими: 41,9% в 2011 г.) и Узбекистане (23,2% в 2011 г.).

Можно констатировать также, что уровень ЛУ МБТ остается низким (менее 3% у впервые выявленных больных) в большинстве стран Западной Европы.

Доля ранее леченных больных туберкулезом с МЛУ МБТ при первичном обследовании варьировала от 0 до 68,6% (для тех стран, в которых в 2012 году было зарегистрировано более 10 ранее леченных случаев) (рис. 6б, табл. 2). Странами или субнациональными районами с наиболее высокими долями МЛУ МБТ были Азербайджан (г. Баку – 55,8% в 2007 г.), Беларусь (68,6% в 2012 г.), Эстония (50,0% в 2012 г.), Казахстан (55,0% в 2012 г.), Кыргызстан (68,4% в 2012 г.), Республика Молдова (62,3% в 2012 г.), Таджикистан (56,0% в 2012 г.) и Узбекистан (62,0% в 2011 г.). В Российской Федерации, где общая доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди ранее леченных больных составила 48,6%, она превысила 50,0% в 12 (30,0%) из 39 субъектов, представивших информацию, и достигла 74,0% в 2011 году в Ульяновской области.

В целом доля туберкулеза с МЛУ МБТ во всех странах региона составила 15,7% (95%ДИ 9,5–21,9%) у впервые выявленных и 45,3% (95%ДИ 39,2–51,5%) – у ранее леченных больных.

На рис. 7 приведены данные из трех групп стран или территорий с разными вариантами результатов наблюдения. В первой группе (Эстония, Латвия, Германия) показатели общей заболеваемости туберкулезом, как и предполагаемые уровни заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ, снижались. Во второй группе (в т.ч. в Грузии, Литве и Архангельской области Российской Федерации) показатели общей заболеваемости снижались, а показатели заболеваемости туберкулезом с МЛУ МБТ оставались стабильными или незначительно возрастали. В третьей группе (в т.ч. в Великобритании, Швеции и Томской области Российской Федерации) показатели как общей заболеваемости туберкулезом, так и туберкулезом с МЛУ МБТ увеличивались, причем последний показатель рос быстрее, чем показатели выявления туберкулеза в целом.

К концу 2012 г. о выявлении ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ сообщили 38 стран региона (72% от всех стран) [Zignol M. et al., 2013]

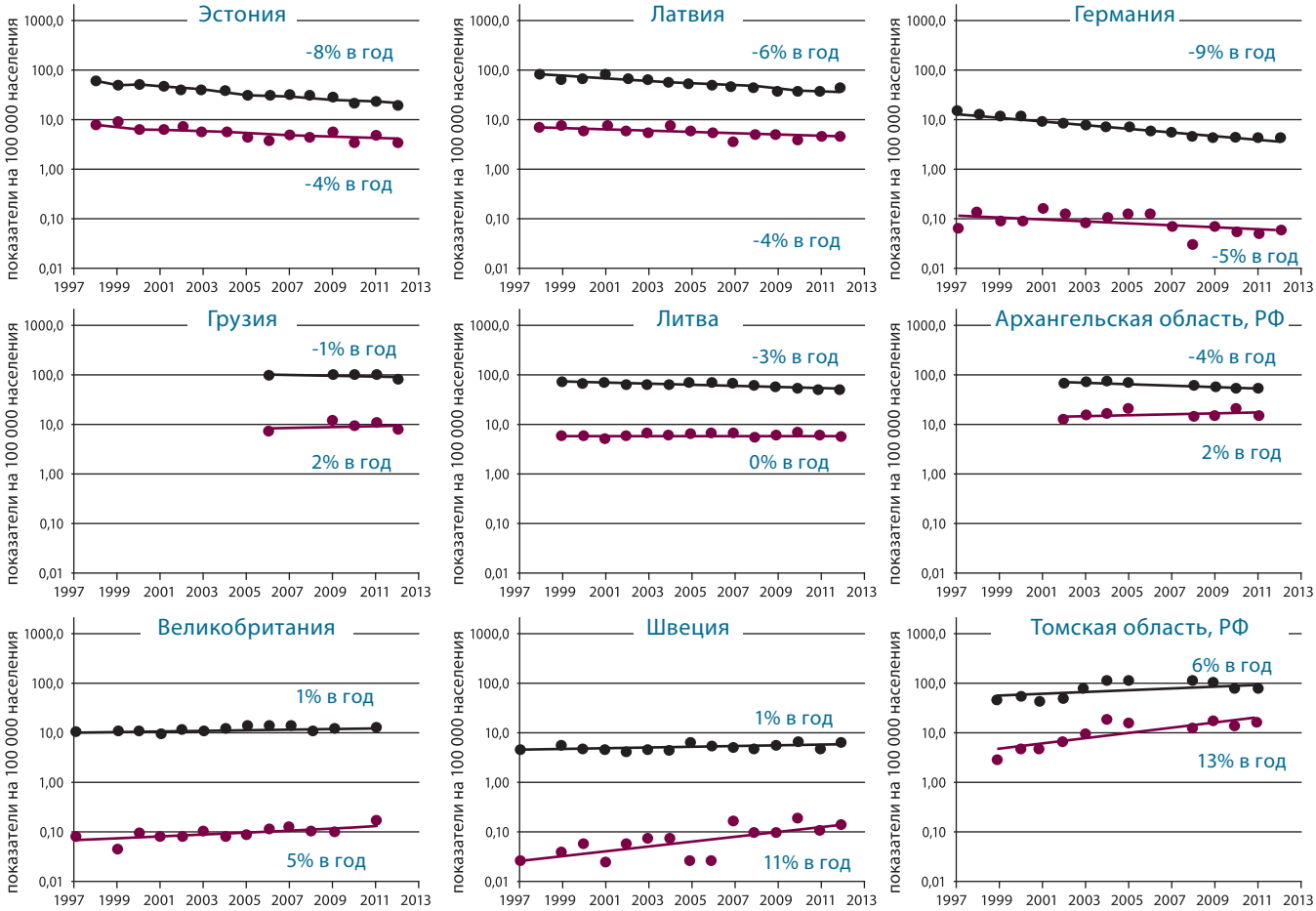


Рис. 7. Показатели (на 100 тыс. населения) заболеваемости туберкулезом в целом (черные точки) и туберкулезом с МЛУ МБТ (красные точки) в странах, представляющих три основных типа эпидемиологической картины в Европейском регионе ВОЗ в 1997–2013 гг. (средние данные об изменениях показателей приведены в %) (по M.Zignol и соавт., 2013)

Таблица 3. Устойчивость к противотуберкулезным препаратам второго ряда при туберкулезе с МЛУ МБТ (страны Европейского региона ВОЗ) (M. Zignol и соавт., 2013)

Страны	Год	Число случаев ТБ с МЛУ МБТ	Число случаев с МЛУ-ТБ, обследованных на ЛЧ к ПТП II ряда	Устойчивость к фторхинолонам		Устойчивость к инъекционным ПТП II ряда		ШЛУ-ТБ	
				n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)	n	% (95%ДИ)
Албания	2010	2	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Армения	2007	199	199	25	12,6 (8,3-18,0)			10	5,0 (2,4-9,0)
Австрия	2011	19	19	8	42,1	8	42,1	6	31,6
Азербайджан (г. Баку)	2007	431	431	125	29,0 (24,8-33,5)			55	12,8 (9,8–16,3)
Беларусь	2011	612	612	128	20,9 (17.8-24.4)	235	38,4 (34,5-42,4)	73	11,9 (9,5-14,8)
Бельгия	2011	15	15	4	26,7	7	46,7	3	20,0
Босния и Герцеговина	2011	5	5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Болгария	2012	49	49	6	12,2	6	12,2	5	10,2
Кипр	2011	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Республика Чехия	2011	7	5	3	60,0	3	60,0	2	40,0
Дания	2011	3	2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Эстония	2012	61	55	12	21,8	10	18,2	4	7,3
Финляндия	2012	3	3	1	33,3	2	66,7	1	33,3
Грузия	2012	346	341	51	15,0	149	43,7	30	8,8
Греция	2010	2	2	0	0,0	1	50,0	0	0,0
Венгрия	2010	18	18	4	22,2	2	11,1	2	11,1
Исландия	2012	1	1	1	100,0	0	0,0	0	0,0
Ирландия	2012	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Израиль	2012	17	17	4	23,5	6	35,3	4	23,5
Италия	2011	81	50					6	12,0
Латвия	2012	106	106	21	19,8	61	57,5	17	16,0
Литва	2012	271	210	68	32,4	90	42,9	52	24,8
Мальта	2007	1	1					0	0,0
Черногория	2011	1	1	0	0,0	1	100,0	0	0,0
Нидерланды	2007	6	6					0	0,0
Норвегия	2011	4	4	0	0,0	1	25,0	0	0,0
Польша	2008	52	52	9	17,3	3	5,8	5	9,6
Португалия	2007	34	33					7	21,2
Российская Федерация (Томская обл.)	2005	201	201					11	5.5
Сербия	2012	5	5	0	0,0	1	20,0	0	0,0
Словакия	2012	1	1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Испания (Каталония)	2005	4	4					0	0,0
Швеция	2012	14	14	2	14,3	2	14,3	2	14,3
Швейцария	2012	8	8	0	0,0	1	12,5	0	0,0
Таджикистан (г. Душанбе и р-н Рудаки)	2009	100	100	25	25,0 (16,9-34,7)			21	21 (13,5-30,3)
Македония	2010	7	5	1	20,0	1	20,0	1	20,0
Турция (г. Анкара)	2011	8	8	1	12,5	1	12,5	0	0,0
Великобритания и Сев. Ирландия	2011	81	79	19	24,1	16	20,3	6	7,6
Узбекистан	2011	370	319	23	7,2 (4,6-10,6)	63	19,7 (15,5-14,5)	17	5,3 (3,1-8,4)

Примечание: 95%ДИ приведены только для стран, которые провели опрос.

(табл. 3). Сведения о наличии ШЛУ МБТ среди случаев туберкулеза с МЛУ МБТ были представлены в 39 из 51 страны, в которых были доступны данные эпидемиологического надзора (76%). Во всех странах доля случаев туберкулеза с МЛУ МБТ и устойчивостью к фторхинолонам, или инъекционным препаратам II ряда, или туберкулеза с ШЛУ МБТ составила 20,1% (95%ДИ 15,2–5,1%), 34,2% (95%ДИ 26,7–41,6%) и 11,4% (95%ДИ 8,6–14,2%) соответственно. В общей сложности 41,1% (95%ДИ

Таблица 4. Общая заболеваемость и распространенность туберкулеза и бремя МЛУ туберкулеза в развивающихся странах (по H. Hashmi и соавт., 2017)

Страны с высоким «бременем» туберкулеза	Заболеваемость туберкулезом (на 100 тыс. населения)	Распространенность туберкулеза (на 100 тыс. населения)	Страны с высоким уровнем туберкулеза с МЛУ МБТ	Доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди зарегистрированных больных (%)
Афганистан	189	340	Армения	9,4
Бангладеш	227	404	Азербайджан	13,0
Бразилия	44	52	Бангладеш	1,4
Камбоджа	390	668	Беларусь	34,0
Китай	68	89	Болгария	2,3
ДР Конго	325	532	Китай	5,7
Эфиопия	207	200	ДР Конго	2,2
Индия	167	195	Эстония	19,0
Индонезия	399	647	Эфиопия	1,6
Кения	246	266	Грузия	12,0
Мозамбик	551	554	Индия	2,2
Мьянма	369	457	Индонезия	1,9
Нигерия	322	330	Казахстан	26,0
Пакистан	270	341	Киргизия	26,0
Филиппины	288	417	Латвия	8,2
Российская Федерация	84	109	Литва	14,0
ЮАР	834	696	Мьянма	5,0
Таиланд	171	236	Нигерия	2,9
Уганда	161	159	Пакистан	3,7
Танзания	327	528	Филиппины	2,0
Вьетнам	140	198	Республика Молдова	24,0
Зимбабве	278	292	Российская Федерация	19,0
			ЮАР	1,8
			Таджикистан	8,1
			Украина	22
			Узбекистан	23
			Вьетнам	4,0

32,3–50,0%) МБТ с МЛУ были устойчивы либо к фторхинолону, либо к препарату для инъекций II ряда, либо к ним обоим. Только 9 (23,6%) стран сообщили о более чем 10 случаях туберкулеза с ШЛУ МБТ, среди них доля ШЛУ среди случаев МЛУ превысила 10,0%: в Азербайджане (г. Баку – 12,8% в 2007 г.), Беларуси (11,9% в 2011 г.), Латвии (16,0% в 2012 г.), Литве (24,8% в 2012 г.) и Таджикистане (г. Душанбе и район Рудаки – 21,0% в 2009 г.).

По данным, приведенным G. Gunter и соавт. (2015), в Европейском регионе ВОЗ предполагаемая заболеваемость туберкулезом с МЛУ МБТ заметно отличалась в разных странах: 1,6 на 100 тыс. населения в 29 странах Европейского экономического союза и 16,8 на 100 тыс. населения в 24 других странах региона.

В течение 2010–2011 гг. в 21 центре 16 стран Европы было зарегистрировано 380 пациентов с МЛУ МБТ и 376 – с отсутствием МЛУ. 52,4% больных туберкулезом с МЛУ МБТ никогда не лечились, что предполагает первичную устойчивость возбудителя.

Фактическое число пациентов с МЛУ МБТ может быть намного выше, так как значительная часть больных не проходит скрининга на ЛЧ МБТ до начала лечения, часто из-за отсутствия диагностических возможностей. В начале лечения туберкулеза с МЛУ МБТ 59,7% протестированных штаммов *M. tuberculosis* были устойчивы к пиразинамиду, 51,1% – к одному или более препаратам II ряда, 26,6% – к инъекционным препаратам II ряда, 17,6% – к фторхинолонам и 6,8% выделенных штаммов обладали ШЛУ. В целом для туберкулеза с МЛУ МБТ в Европе был характерен высокий уровень первичной передачи и высокая устойчивость к препаратам II ряда [Gunter G. et al., 2015].

Особого внимания, естественно, заслуживают страны с высоким «бременем» туберкулеза [Hashmi H. et al., 2017; Zürcher K. et al., 2019].

Так, H. Hashmi и соавт. (2017) привели данные о распространенности МЛУ туберкулеза в таких странах (по материалам WHO, 2015) (табл. 4). Соответствующие показатели колебались от 1,4% (Бразилия), 1,6% (Индонезия), 1,8% (ЮАР) до 26,0% (Казахстан, Киргизия). Разумеется, эти данные нельзя считать абсолютно точными, поскольку охват обследованием (как на туберкулез, так и на МЛУ МБТ) сильно отличается в разных странах.

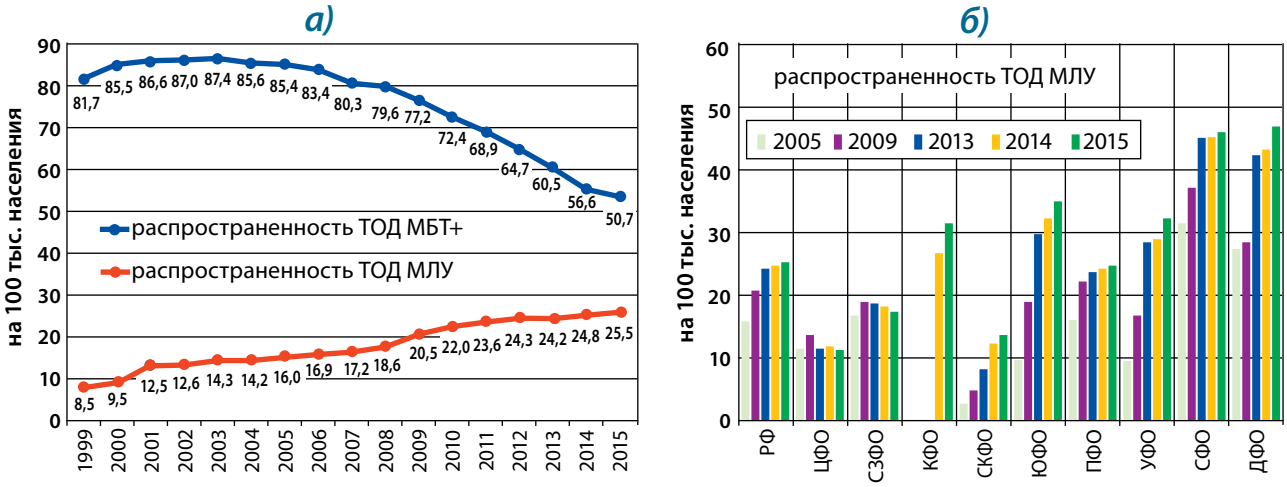


Рис. 8. Динамика распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (на 100 тыс. населения), в том числе с МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации в целом; б) в федеральных округах (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Российская Федерация входит в число стран с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ и РУ (устойчивость к рифампицину, как правило, по данным GeneXpert®). Это связано с высокой заболеваемостью туберкулезом и значительной долей ЛУ МБТ (как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных). Аналогичная ситуация имеет место и в других странах постсоветского пространства [Васильева И.В. и др., 2017].

Вместе с тем в России в XXI веке отмечается постепенное снижение заболеваемости и распространенности туберкулеза, в том числе с бактериовыделением. Однако число бактериовыделителей с ЛУ МБТ, в том числе с МЛУ, увеличивается [Васильева И.В. и др., 2017; Галкин В.Б. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019].

В 1999 году, когда впервые в отчетной форме появились соответствующие сведения (рис. 8, 9), на конец года было зарегистрировано 12 645 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ *M. tuberculosis* (8,6 на 100 тыс. населения), в 2005 г. – 22 820 больных (16,0 на 100 тыс. населения), в 2008 г. их число увеличилось, по сравнению с уровнем начала века, более чем в 2 раза – до 26 448 больных (18,6 на 100 тыс. населения), а в 2012 г. составило 34 832 больных (24,3 на 100 тыс. населения). В 2013 г. было отмечено незначительное снижение числа таких больных – до 34 778 чел., но в дальнейшем вновь зарегистрирован рост до 37 357 больных в 2015 г. (25,5 на 100 тыс. населения) (рис. 8а).

При этом распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ по федеральным округам Российской Федерации (рис. 8б) сильно отличалась и имела разную динамику.

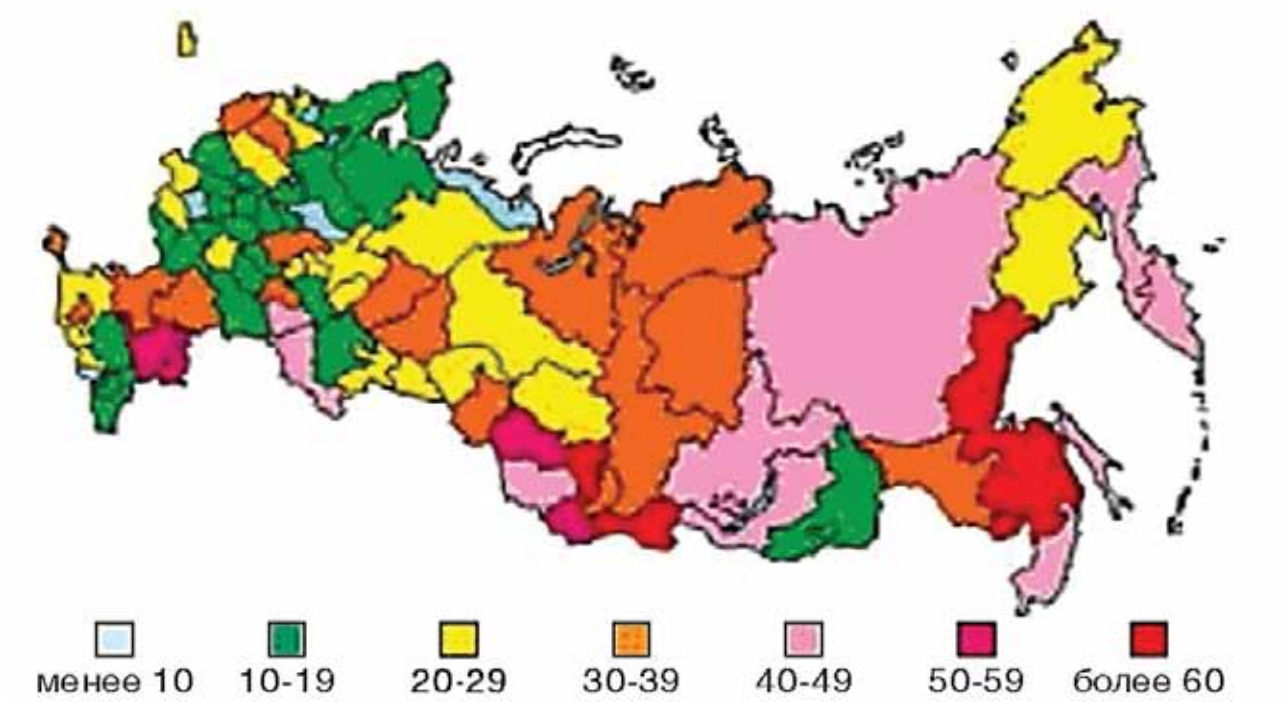


Рис. 9. Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в субъектах Российской Федерации (2015 г., на 100 тыс. населения) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

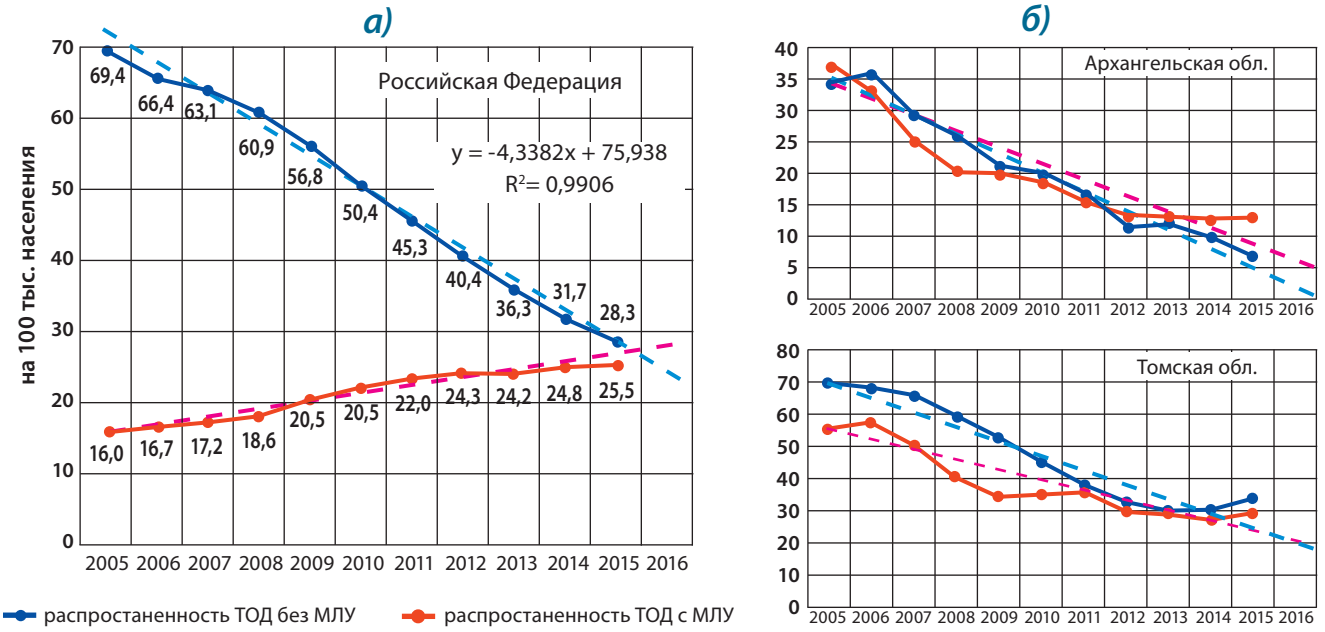


Рис. 10. Распространенность туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением (на 100 тыс. населения) при наличии и отсутствии МЛУ МБТ: а) в Российской Федерации; б) в Архангельской и Томской областях (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Выраженный рост показателя в последние годы происходит на фоне проводимых мероприятий по повышению эффективности работы бактериологической службы.

Дифференцированный анализ динамики распространенности туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением с наличием и отсутствием МЛУ *M. tuberculosis* (рис.10а) подтверждает достоверно разнонаправленную динамику. Однако можно обратить внимание на то, что в Архангельской и Томкой областях прослеживаются многолетние тенденции регрессии распространения туберкулеза органов дыхания как с наличием, так и с отсутствием МЛУ *M. tuberculosis* (рис. 10б). Этот пример показывает, что даже при высокой распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ с ним можно бороться не менее эффективно, чем с туберкулезом с ЛЧ возбудителя [Галкин В.Б. и др., 2017].

В течение последнего десятилетия в Российской Федерации происходит постоянный рост доли случаев туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания (рис. 11), состоящих на учете как бактериовыделители на конец года: с 18,7% в 2005-м до 47,5% в 2014 году. Уточнение этого показателя с расчетом на число обследованных больных показывает, что 50%-ный барьер был пройден уже в 2015 году (рис. 11а).

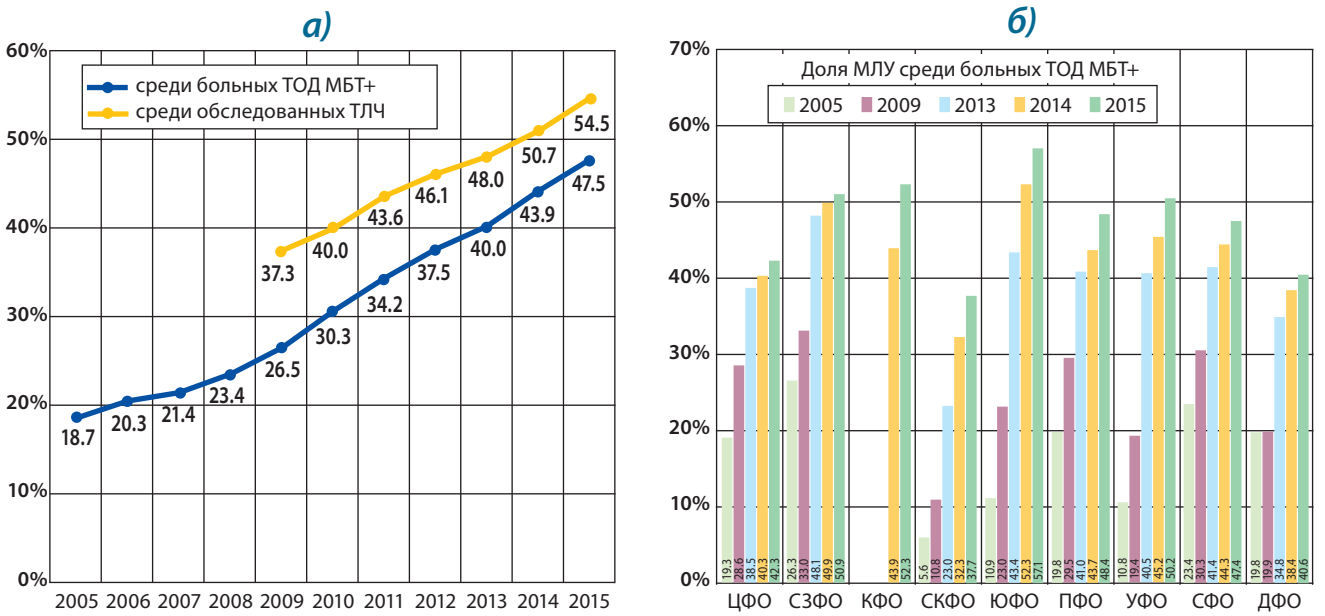


Рис. 11. Доля больных (%) туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ среди больных с бактериовыделением: а) по Российской Федерации в целом; б) по федеральным округам (2005–2015 гг.) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Таблица 5. Туберкулез с МЛУ МБТ в разных регионах Саудовской Аравии (2009–2010 гг.) (по S. Al-Hajoj и соавт., 2013)

Географическая зона	Впервые выявленные больные		Ранее леченные больные		Всего	
	абс.	% МЛУ МБТ (95% ДИ)	*абс.*	% МЛУ МБТ (95% ДИ)	*абс.*	% МЛУ МБТ (95% ДИ)
Центральный	477	1,7 (0,9-3,2)	100	14,0 (9,2-20,7)	577	3,8 (2,6-5,6)
Восточный	323	0,93 (0,3-2,7)	32	3,1 (0,4-19,1)	355	1,1 (0,4-2,9)
Северный	14	0	8	25,0 (4,2-71,9)	22	9,1 (2,0-32,6)
Южный	192	0	49	26,5 (16,5-39,7)	241	5,4 (3,2-9,0)
Западный	603	2,99 (2,0-4,5)	106	16,0 (11,1-22,6)	709	4,9 (3,7-6,6)

Эта неблагоприятная тенденция наблюдается во всех федеративных округах Российской Федерации на протяжении всего десятилетия (рис. 11б). Если в 2005 году в 85% субъектов Российской Федерации доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением на конец года составляла менее 30,0%, в том числе в 55,4% субъектов – менее 20,0% (рис. 12), то в 2010-м число регионов с долей туберкулеза с МЛУ МБТ ниже 20,0% уменьшилось в 7,7 (7,2%) раза, а с долей выше 30,0% – увеличилось в 5 раз (с 14,5 до 74,7%). В 2015 году более 95% регионов имели данный показатель на уровне свыше 30%, в том числе 65% регионов – более 50%, а частоту МЛУМБТ менее 10% уже не определяли.

Можно отметить, что пока доля туберкулеза с МЛУ МБТ в структуре всех случаев туберкулеза органов дыхания едва превысила 20%, но темп ее прироста в последние 10 лет составляет в среднем около 10% в год (в 2005 г. – 8,2%, в 2010 г. – 13,1%, в 2014 г. – 19,1%, в 2015 г. – 20,8%). Следует также учесть, что регистрация МЛУ *M. tuberculosis* «сцеплена» с учетом бактериовыделения, так что реальная доля МЛУ туберкулеза среди больных туберкулезом органов дыхания значительно выше [Галкин В.Б. и др., 2017].

По лабораторным данным, в Пакистане частота обнаружения МЛУ МБТ увеличилась с 28% в 2004 г. до 47% в 2006 г. [Tanveer M. et al., 2008]. Однако качество лабораторной службы в Пакистане невысокое [Hashmi H. et al., 2017].

R. Hasan и соавт. (2009, 2010) констатировали, что в 1990–2007 годах МЛУ *M. tuberculosis* в Пакистане определяли в 3,2% случаев при впервые выявленном и в 35,0% – при ранее леченном туберкулезе. В разных провинциях Пакистана доля туберкулеза с МЛУ МБТ колеблется от 3,5 до 51,0% случаев. За период исследования количество случаев ЛУ МБТ, в том числе МЛУ, до 2003–2004 гг. увеличивалось, в 2005 г. снизилось и в 2005–2007 гг. оставалось на одном уровне.

По данным S. Al-Hajoj и соавт. (2013), в Саудовской Аравии монорезистентность к стрептомицину определена в 8,1% случаев (95%ДИ 7,2–9,1%), изониазиду – 5,4% (95%ДИ 4,7–6,2%), рифампицину – 1,0% (95%ДИ 0,7–1,3%), этамбутолу – 0,8% (95%ДИ 0,5–1,2%), МЛУ туберкулез – в 1,8% (95%ДИ 1,4–2,4%) у впервые выявленных и 15,9% (95%ДИ 15,4–16,5%) ранее леченных больных. При этом определены различия по этим параметрам в разных регионах страны: в частности, МЛУ от 9,0% на Севере до 1,1% на Востоке (табл. 5).

Дети также страдают туберкулезом с МЛУ МБТ [Abubakar I. et al., 2008; Seddon J. et al., 2012(a); Shah N. et al., 2012; WHO, 2014; Jenkins H. et al., 2014; Dodd P. et al., 2016; Smith S. et al., 2017]. В Европе в 2015 году расчетная доля туберкулеза с МЛУ МБТ у детей составила 2,9% (95%ДИ 2,7–3,1%) [Dodd P. et al., 2016].

По данным коллективного исследования [Ködmön C. et al., 2017], с 2007 по 2015 год в 26 странах Европы (Великобритания, Германия, Румыния, Швеция, Литва, Латвия, Болгария, Бельгия,

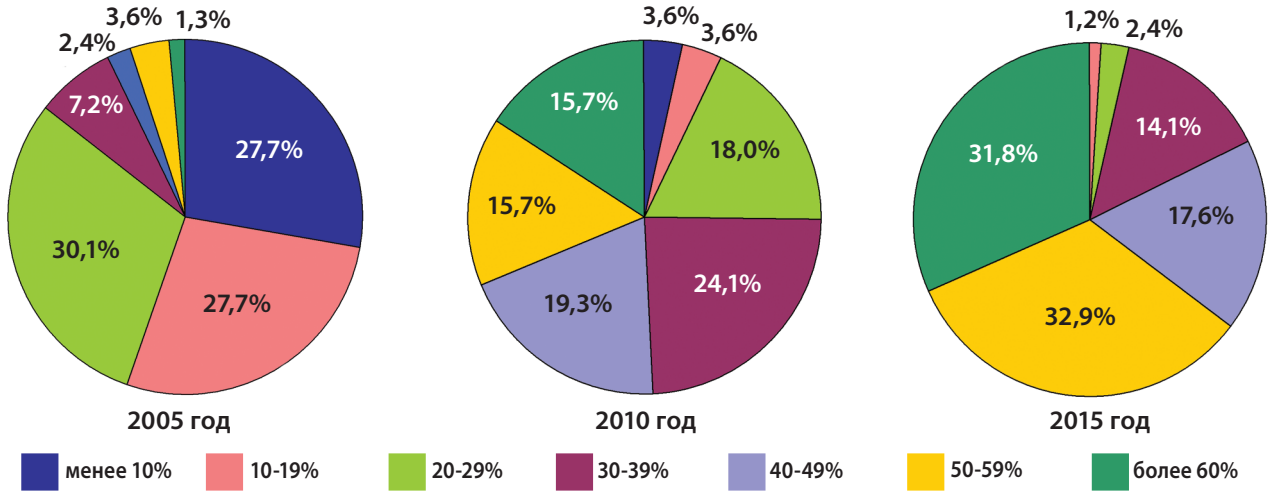


Рис. 12. Доля субъектов Российской Федерации с различным числом (в %) больных туберкулезом с МЛУ МБТ, состоящих на учете как бактериовыделители на конец года (2005, 2010 и 2015 гг.) (по В.Б. Галкину и соавт., 2017)

Таблица 6. Основные показатели по туберкулезу с МЛУ МБТ, г. Москва, 2013–2018 гг., и Российская Федерация, 2018 г. (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

Показатели	г. Москва						РФ*
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018
Все группы населения (постоянное население, лица БОМЖ, прибывшие из других субъектов Российской Федерации и иностранцы)							
Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ (%)	14,3	15,9	19,0	18,8	20,8	17,7	31,9
Впервые выявленные больные туберкулезом легких с МЛУ МБТ (*абс.*)	157	154	193	165	199	152	8588
Доля больных с рецидивами туберкулеза легких с МЛУ МБТ (%)	33,6	31,1	36,2	37,4	47,8	28,7	54,4
Рецидивы туберкулеза легких с МЛУ МБТ (*абс.*)	48	37	55	49	64	35	3034
Постоянное население							
Доля впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ (%)	12,5	13,9	19,4	17,6	21,9	21,5	НД
Впервые выявленные больные туберкулезом легких с МЛУ МБТ (абс.)	95	89	130	107	123	98	НД
Доля больных с рецидивами туберкулеза легких с МЛУ МБТ (%)	30,6	29,7	38,4	38,1	52,0	27,9	НД
Рецидивы туберкулеза легких с МЛУ МБТ (*абс.*)	34	27	48	40	52	24	НД
Доля больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением, состоящих на учете на конец года (контингенты) (%)	30,9	29,3	30,0	33,5	40,5	38,1	55,3
Больные МЛУ МБТ, состоящие на учете на конец года (*абс.*)	573	481	428	418	415	310	34578
Больные МЛУ МБТ, состоящие на учете на конец года, на 100 тыс. населения	4.7	3,9	3,5	3,4	3,4	2,5	23,5

Примечание: * – без данных ФСИН; НД – нет данных.

Норвегия, Голландия, Австрия, Финляндия, Польша, Эстония, Ирландия, Люксембург, Португалия, Кипр, Чешская Республика, Дания, Греция, Венгрия, Мальта, Словакия, Словения, Исландия) было зарегистрировано 18 826 случаев туберкулеза у детей (до 15 лет) – 3,7% (95%ДИ 3,5–3,8%) от всех случаев в год. Среди лабораторно подтвержденных случаев туберкулеза, у которых определяли ЛУ, в 87,8% МБТ были чувствительными к химиопрепаратам, у 7,4% определяли ЛУ к одному препарату, у 1,9% выделяли полирезистентные МБТ, у 2,7% – МБТ с МЛУ и 0,2% – с ШЛУ. Наибольшее количество случаев ЛУ МБТ зарегистрировано в Великобритании, Германии, Румынии, Швеции, Литве. Ряд стран (9 из 26) не сообщали о случаях туберкулеза с МЛУ МБТ у детей. Страны с наибольшим «бременем» туберкулеза с МЛУ МБТ у детей были с большим населением (такие как Великобритания, Германия), с большой пораженностью туберкулезом (такие как Румыния) и с большим количеством мигрантов (например, Швеция). Процент случаев туберкулеза с МЛУ МБТ у детей среди всех заболевших колебался от 0,8% в Португалии до 16,7% в Люксембурге.

Следует подчеркнуть (на это указывают цитированные выше авторы), что не все случаи туберкулеза (особенно у детей) диагностируют, а частота лабораторного подтверждения сильно различается в разных странах (в зависимости от качества лабораторной службы).

Согласно данным С.Е. Борисова с соавт. (2019), среди впервые выявленных в г. Москве больных доля туберкулеза легких с МЛУ МБТ с 2013 по 2015 годы нарастала, затем оставалась примерно на одном уровне до 2017 г. и несколько снизилась в 2018 г. (табл. 6). В принципе, подобным же образом изменялись абсолютные показатели.

Доля больных с МЛУ МБТ среди пациентов с рецидивами увеличилась в 2017 г. и снизилась в 2018 г. (как в абсолютных показателях, так и в процентном соотношении). Доля впервые выявленных больных с МЛУ среди постоянного населения города постепенно увеличивалась до 2017 г., а затем стала снижаться, а среди больных с рецидивами увеличивалась до 2017 г. и снизилась в 2018 г. Среди больных, состоящих на учете на конец года, доля больных с МЛУ МБТ была на одном уровне до 2016 г., а затем увеличивалась в 2017 г. и оставалась на том же уровне в 2018 г. При расчете на 100 тыс. населения число больных с МЛУ МБТ постепенно снижалось (все эти показатели в среднем по Российской Федерации были существенно выше).

Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ в 2018 г. две трети (64,5%) были из постоянного населения города (иногородние – 32,2%, лица БОМЖ – 3,3%)

Уменьшение в 2017–2018 гг. на 25,3% (с 415 до 310) числа больных туберкулезом с МЛУ МБТ определялось преобладанием больных, прекративших бактериовыделение в течение года, – 219 чел., или 52,8% от состоящих на учете на начало года (415 чел.), При этом в 2017–2018 гг. отмечено стабильное число умерших больных туберкулезом с МЛУ МБТ от туберкулеза и небольшой рост числа умерших от других причин. Таким образом, продолжается наблюдаемая с 2012 г. тенденция уменьшения числа состоящих на учете больных туберкулезом

Рис. 13. Распространенность туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ в г. Москве и Российской Федерации (по С.Е. Борисову и соавт., 2018)

с МЛУ МБТ преимущественно за счет абациллирования контингентов.

Снижение численности больных туберкулезом с МЛУ МБТ определило снижение показателя распространенности туберкулезом с МЛУ МБТ среди постоянных жителей Москвы. Его значение после семилетнего снижения достигло 2,5 на 100 тыс. населения – с 7,1 в 2010 г. до 3,4 и 2,5 в 2017–2018 гг. В России значение данного показателя значительно выше – 23,6 в 2018 г. (рис. 13).

Распространенность туберкулеза с бактериовыделением и с МЛУ МБТ из расчета на 100 тыс. населения в г. Москве минимальная в стране (первый ранг по стране, согласно данным Центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации).

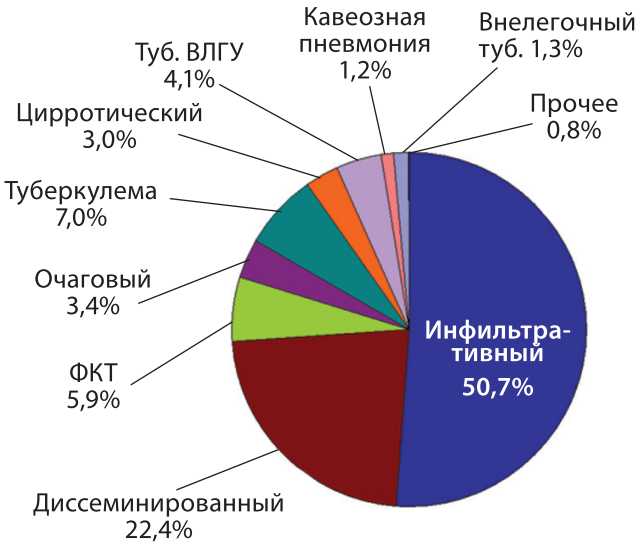


Рис. 14. Клинические формы туберкулеза с МЛУ МБТ у 1089 больных, взятых под наблюдение в г. Москве в 2016–2018 гг., постоянное население города (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

Среди больных туберкулезом с МЛУ МБТ, взятых под наблюдение в 2016–2018 гг., 94,6% имели туберкулез легких, 4,1% – туберкулез ВГЛУ и плевры и 1,3% – туберкулез внелегочной (внеторакальной) локализации (рис. 14). Основными формами у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ были инфильтративный (50,7%) и диссеминированный туберкулез легких (22,4%). Эти две формы ТОД составляли 73,1% всех больных ТБ с МЛУ МБТ.

Из 954 больных с документированым подтверждением наличия МЛУ МБТ 236 пациентов, или 24,7%, имели сочетанную инфекцию ТБ/ВИЧ (рис. 15).

Среди пациентов из когорт 2016–2018 гг. было зарегистрировано 234 больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, или 24,5% (95%ДИ 21,8–27,4%). Среди 417 впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ МБТ доля ШЛУ составляла 15,1% (63 чел.; 95%ДИ 11,8–18,9%).

Так называемая пре-ШЛУ, то есть сочетание МЛУ МБТ с устойчивостью только к инъекционным противотуберкулезным препаратам или только к фторхинолонам, имела место у 13,9% (95%ДИ 11,8–16,3%) и 14,2% (95%ДИ 12,0–16,5%) пациентов с МЛУ МБТ соответственно. Среди впервые выявленных эти спектры устойчивости отмечены соответственно у 14,1% (95%ДИ 10,9–17,9%) и 10,3% (95%ДИ 7,6–13,6%) пациентов.

Сегодня в эпидемиологических исследованиях туберкулеза с МЛУ и ШЛУ широко используют также молекулярно-генетические методы, в первую очередь GeneXpert® MTB/RIF (для оценки распространенности ЛУ) и fingerprint (для изучения передачи МБТ с ЛУ – оценки распределения различных генетических маркеров среди штаммов с ЛУ). С высокой частотой среди штаммов МБТ с МЛУ и ШЛУ определены генотипы Beijing, Harlem и др. [Dymova M. et al., 2014; Dheda K. et al., 2014; Flores-Trevino S. et al., 2014, 2015(a,b); Hu Y. et al., 2015; Tarashi S.

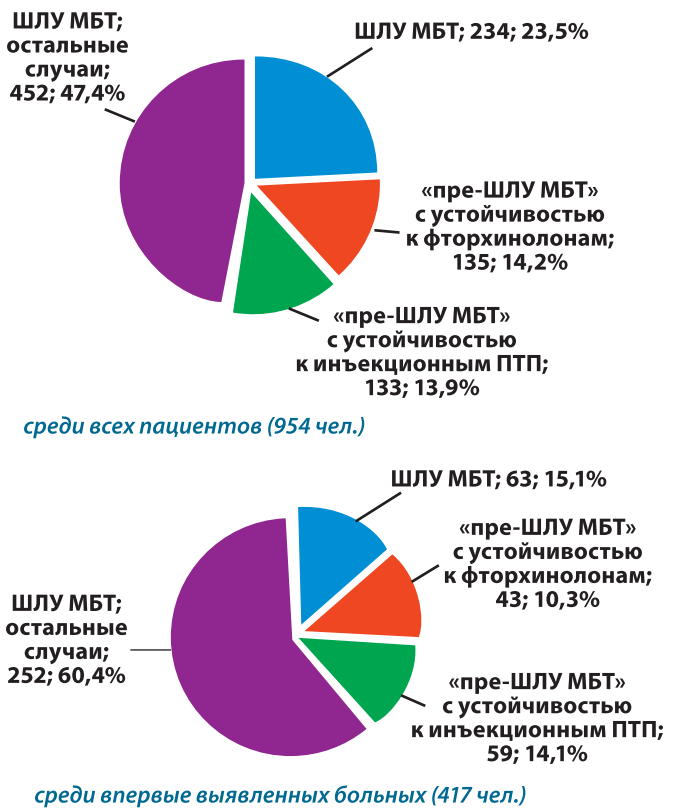


Рис. 15. Больные туберкулезом с ШЛУ МБТ, МЛУ МБТ с устойчивостью к фторхинолонам и МЛУ МБТ с устойчивостью к инъекционным препаратам (пре-ШЛУ) в целом, среди всех пациентов и среди впервые выявленных больных в г. Москве (по С.Е. Борисову и соавт., 2019)

et al., 2017; Liu H. et al., 2018; Huo F. et al., 2018; Hoffner S. et al., 2018].

Так, K. Dheda и соавт. (2014) описали результаты одного такого исследования МЛУ туберкулеза в ряде стран Европы, Азии, Африки и Южной Америки (2011 г.). Они обращают внимание на то, что в большинстве стран, в которых проводили такое исследование, был обнаружен хотя бы один случай туберкулеза с МЛУ МБТ. При этом чаще всего определяли *M. tuberculosis* генотипов Beijing, LAM (и др.) [Ahmed M. et al., 2016] (рис.16). Доля изолятов с определенным генотипом показана на рисунке для Южной Африки, Эфиопии, Аргентины, Португалии, Польши, Ирана, Пакистана, Индии, Непала, Камбоджи, Китая, Тайваня и Японии. Штаммы генотипа Beijing из Южной Африки классифицировали как типичные или нетипичные, LAM – латиноамериканско-средиземноморская семья, CAS – Центрально-Азиатская семья, T – T-семья, EAI – восточно-африканско-индийская семья, U – U-семья, S – S-семья, X – X-семья, H – гарлемская семья.

Частота заболевания туберкулезом с МЛУ МБТ была высока среди мигрантов (в зависимости от заболеваемости в стране первоначального проживания) и у пациентов, ранее получавших лечение [van Ingen J. et al., 2008; Seddon J. et al., 2012(a,b); Hamzaoue N. et al., 2014; Ködmön C. et al., 2017; Sotgiu G. et al., 2017; Walker T. et al., 2018; Nellums L. et al., 2018].

Известно также, что лица без определенного места жительства в десятки раз чаще заболевают туберкулезом, чем другое население страны [Богородская Е.М. и др., 2019; Banzani O. et al., 2016]. Аналогичным образом существенно выше заболеваемость туберкулезом у мигрантов из стран с высокой пораженностью этим заболеванием. В этих группах населения особенно высокой является частота развития туберкулеза с МЛУ МБТ [Васильева И.А. и др., 2017; Богородская Е.М. и др., 2019; van Ingen J. et al., 2008; Sotgiu G. et al., 2017].

По данным S. Hargreaves и соавт. (2017), большинство случаев туберкулеза с МЛУ МБТ в Европе определяется у мигрантов – от 100% в Австрии, Нидерландах и Норвегии, до 0% в Румынии и 2,2% в Литве (это происходит потому, что в последние страны миграция практически отсутствует (табл. 7).

Чрезвычайно важной проблемой фтизиатрии является трансмиссия ЛУ МБТ в семьях и других случаях совместного проживания, больницах, трудовых коллективах. В равной, даже в большей степени это относится и к трансмиссии МБТ с МЛУ и ШЛУ [Богородская Е.М. и др., 2019; Gunter G. et al., 2015;

Таблица 7. Туберкулез и туберкулез с МЛУ МБТ у мигрантов в Европе (по S. Hargreaves и соавт., 2017)

Страны	Год сообщения	Число случаев туберкулеза	Число мигрантов, больных ТБ, *абс.* (%)	Число случаев ТБ с МЛУ МБТ	Число мигрантов, больных ТБ с МЛУ МБТ, *абс.* (%)
Австрия	2014	582	374 (64,3%)	20	20 (100,0%)
Дания	2010	359	216 (60,2%)	2	1 (50,0%)
Франция	2014	4845	2692 (55,6%)	111	99 (89,2%)
Германия	2014	4488	2635 (58,7%)	89	79 (94,0%)
Италия	2010	3249	1809 (5,6%)	87	76 (87,4%)
Литва	2010	1938	47 (2,4%)	506	11 (2,2%)
Нидерланды	2014	823	602 (73,1%)	6	6 (100,0%)
Норвегия	2014	325	302 (92,9%)	10	10 (100,0%)
Португалия	2014	2264	360 (15,9%)	23	5 (21,7%)
Румыния	2010	21 078	38 (0,2%)	502	0
Испания	2014	5018	1446 (28,8%)	35	19 (54,3%)
Великобритания	2014	7077	4890 (69,1%)	52	47 (90,4%)

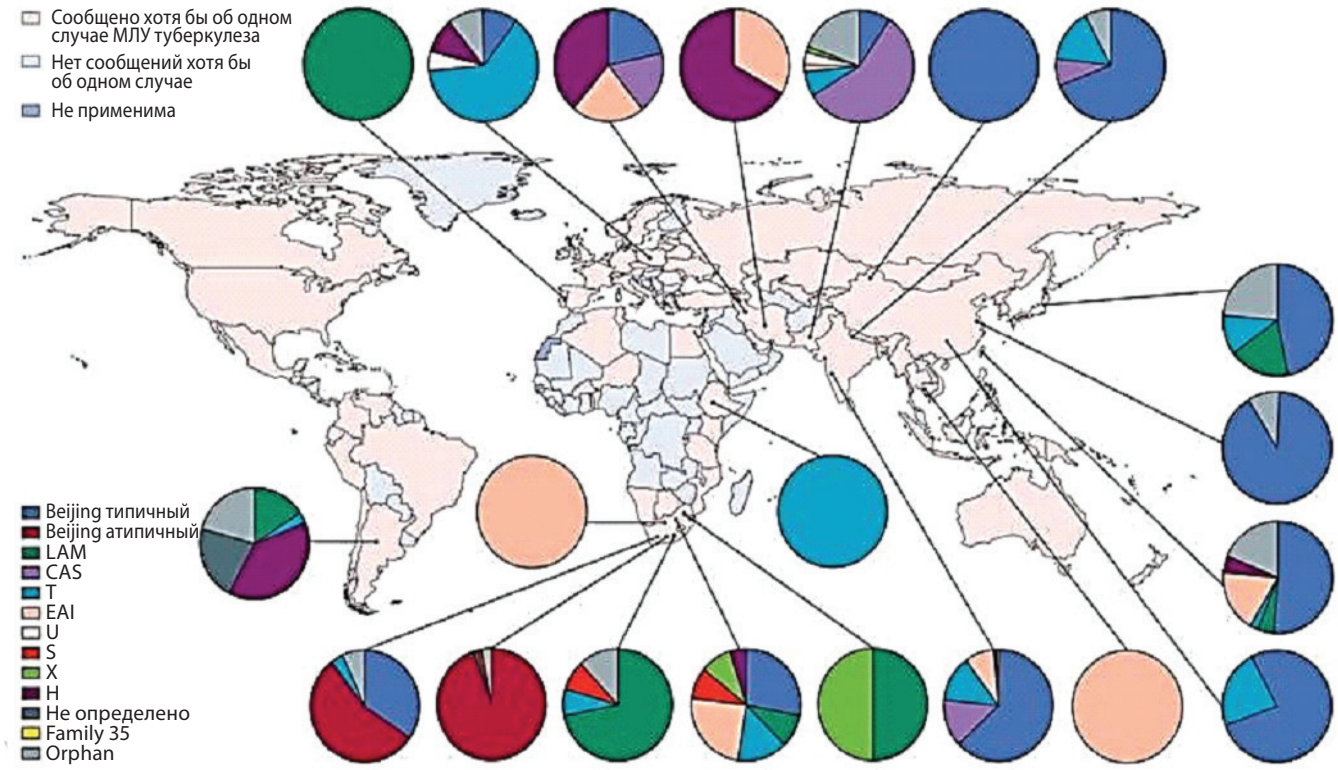


Рис. 16. Глобальное распределение туберкулеза с ЛУ МБТ по их генотипу и странам (по K. Dheda и соавт., 2014)

Dean A. et al., 2016, 2017]. Предположение о том, что это возможно и опасно, существует многие годы, что было доказано с помощью статистических методов, в первую очередь в отношении лиц, находящихся в «домашнем» контакте, или в таких коллективах, как студенты, медработники и др. (в России, США, Канаде, ЮАР, Вьетнаме и ряде других стран) [Богородская Е.М. и др., 2019; Teixeira L. et al., 2001; Palmero D. et al., 2002; Johnston V. et al., 2012; Fox G. et al., 2017; Golla V. et al., 2017; Lu P. et al., 2018].

Однако лишь в последние десятилетия удалось с помощью так называемого кластерного анализа доказать, что МБТ (в т.ч. с МЛУ и ШЛУ) у лиц из контакта с «первичным источником» (больным туберкулезом) чаще других (в определенном кластере – родственники, сослуживцы и др.) имеют один и тот же генотип [Becerra M. et al., 2011; Shah N. et al., 2014, 2017; Grandjean L. et al., 2015].

Значительное количество работ свидетельствует о том, что в развитии ЛЧ (т.ч. МЛУ и ШЛУ) МБТ существенную роль играет первичная передача такого возбудителя домашним контактам [Cohen T. et al., 2011; Seddon J. et al., 2012; Shah N. et al., 2014; Lu P. et al., 2018], в коллективах (медработники, студенты) [Avalos E. et al., 2015; Outhred A. et al., 2017], тюрьмах [Kodama C. et al., 2017; Appelgren A. et al., 2017; Walker T. et al., 2018] и в других ситуациях [Devaux I. et al., 2009; Nodieva A. et al., 2010; Murase Y. et al., 2010; Barry P. et al., 2012; Kendall E. et al., 2015; Dheda K. et al., 2017(a,b); Kodama C. et al., 2017; McBryde E. et al., 2017].

Так, Y. Murase и соавт. (2010) для того, чтобы охарактеризовать особенности передачи МБТ с МЛУ и ШЛУ, провели анализ fingerprint ДНК 55 штаммов МБТ с МЛУ/ШЛУ, выделенных во всей Японии в 2002 г. (табл. 8). 21 (38%) из этих штаммов были классифицированы в девять кластеров разных сполиготипов с географическими связями. При этом штаммы МБТ с ШЛУ были более склонны к кластеризации, чем штаммы только с МЛУ (71% против 24%, $p = 0{,}03$). Это позволяет предположить, что передача играет критическую роль в частоте возникновения новых случаев туберкулеза с ШЛУ МБТ.

Таблица 8. Распределение «семей» M. tuberculosis определенного сполиготипа среди 55 больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ, Япония (по Y. Murase и соавт., 2010)

Сполиготип «семьи»	Число случаев, *абс.* (%)		
	ШЛУ МБТ ($n = 17$)	МЛУ МБТ без ШЛУ ($n = 38$)	Все случаи ($n = 55$)
Beijing	8 (47)	26 (68)	34 (62)
T	2 (12)	5 (13)	7 (13)
LAM	3 (18)	0	3 (5)
Ural	0	1 (3)	1 (2)
EAI	0	1 (3)	1 (2)
X	0	1 (3)	1 (2)
Неклассифицированные	4 (24)	4 (11)	8 (15)

M. Haeili и соавт. (2013) провели исследование генетического разнообразия МБТ, циркулирующих в Иране, и проанализировали связь между генотипом и спектром ЛУ. 291 изолят *M. tuberculosis* был подвергнут сполиготипированию (табл. 9), которое определило 75 различных вариантов. 86,2% изолятов сгруппированы в 35 кластеров, остальные были уникальными.

Таблица 9. Ассоциация между генотипом и лекарственной устойчивостью МБТ (по M. Haeili и соавт., 2013)

Спектр ЛУ	Результаты сполиготипирования; количество штаммов, *абс.* (%) –					
	Ural	CAS	Beijing	Orphan	Другие	Всего
ЛУ к изониазиду	3 (3,0)	0	0	0	1 (0,9)	4 (1,3)
ЛУ к рифампицину	1 (1,0)	0	0	0	1 (0,9)	2 (0,6)
ЛУ к стрептомицину и этамбутолу	12 (12,0)	4 (5,7)	0	0	7 (6,6)	23 (8,0)
МЛУ	5 (5,0)	1 (1,4)	3 (100,0)	0	6 (5,7)	15 (5,0)
Чувствительность ко всем препаратам	79 (79,0)	65 (92,8)	0	13 (100,0)	90 (85,7)	247 (84,8)
Всего	100 (100,0)	70 (100,0)	3 (100,0)	13 (100,0)	105 (100,0)	291 (100,0)

Установлено, что штамм Ural является наиболее преобладающим (34,3%), за ним следует среднеазиатский штамм (CAS – 24,0%), T (18,2%), Manu2 (7,5%) и латиноамериканско-средиземноморский (LAM – 6,1%). К пяти крупнейшим кластерам относятся международный тип Ural (SIT) 127 (15,8%), CAS1/SIT26 (9,2%), T1/SIT53 (6,1%), T1/SIT284 (5,4%) и CAS1/SIT25 (4,4%). Около 5,0% изолятов имели МЛУ, а 10,0% – другие виды ЛУ. МЛУ была в значительной степени связана с пекинскими, но не уральскими штаммами. Это исследование подчеркивает доминирование семей Ural, CAS и T в Иране. Биогеографическая специфика семейств CAS и T для приграничных провинций Ирана позволяет предположить, что штаммы этого семейства были получены из других стран и могут передаваться из этих регионов в другие провинции страны.

N. Shah и соавт. (2017) обследовали 404 больных туберкулезом в Квазулу-Натале (Южная Африка), в большинстве случаев (311 чел. – 77%) ВИЧ-инфицированных. Был проведен анализ штаммов МБТ, выделенных от 386 больных, 280 из которых ранее не получали лечение. Установлено, что 323 (84%) штамма принадлежали к одному из 31 кластера. Кластеры содержали от 2 до 14 штаммов, за исключением одного большого кластера из 212 (55%) штаммов (LAM4/KZN). Эпидемиологические связи (в семьях и больницах) были выявлены в 123 из 404 случаев (30%). Авторы пришли к заключению (вполне обоснованному), что в борьбе с эпидемией туберкулеза с ЛУ МБТ необходимо уделить особое внимание предотвращению передачи *M. tuberculosis* (в первую очередь с ЛУ) (рис. 17, 18).

Большое значение в выявлении, и, соответственно, предотвращении трансмиссии МЛУ и ШЛУ туберкулеза имеет установление у конкретного больного наличия факторов риска «восприимчивости» к такой передаче.

Наиболее важным фактором риска развития МЛУ и ШЛУ туберкулеза является неадекватное лечение. Другие факторы варьируют в зависимости от условий, это возможность госпитализации, пребывание в местах лишения свободы, нарушения иммунитета (ВИЧ-инфекция и др.), плохие условия жизни (питание и др.), предшествующие болезни легких [Seddon J. et al., 2013; Mesfin Y. et al., 2014; Gunter G. et al., 2015; van den Hof S. et al., 2015; Dean A. et al., 2016, 2017; Huai P. et al., 2016; Di Gennaro F. et al., 2017; Kodama C. et al., 2017; Rumende C. et al., 2018].

Так, M. Loutet и соавт. (2018) изучили «эпидемиологию» факторов риска развития приобретенной ЛУ в Англии, Уэльсе и Северной Ирландии (2000–2015 гг.) У больных туберкулезом

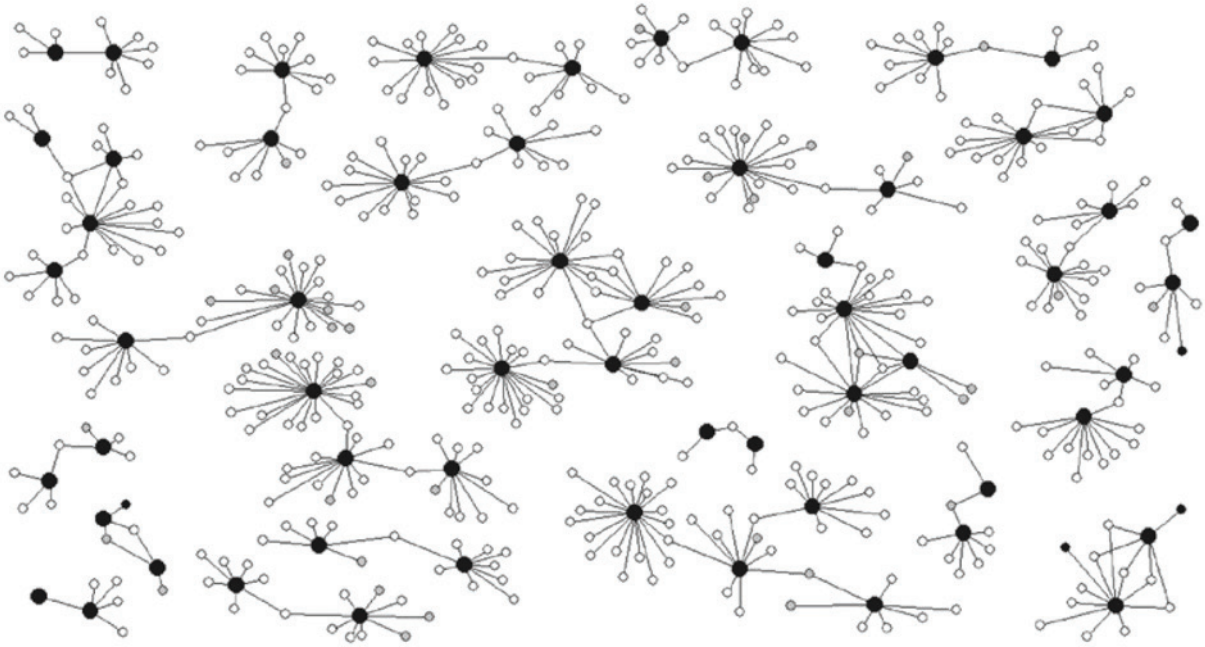


Рис. 17. Социальные «сети» в домах и «общинах» (генотипирование лекарственной устойчивости) (по N. Shah и соавт., 2017)

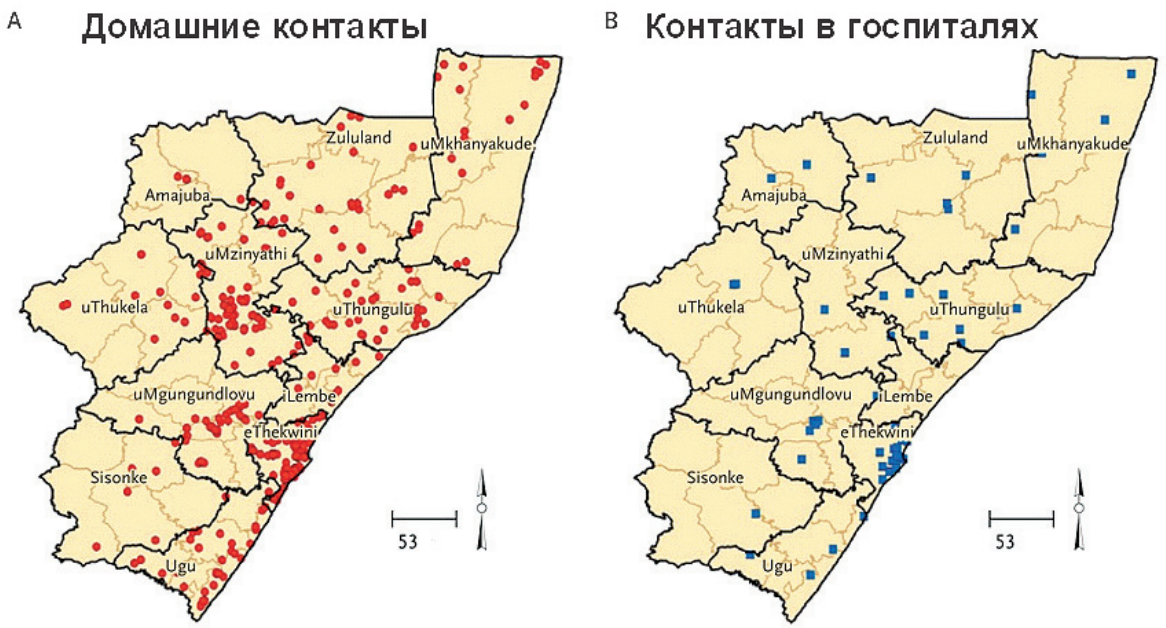


Рис. 18. Геопространственные координаты больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в провинции Квазулу-Натал, Южная Африка: а) дома (красные точки) всех 404 зарегистрированных больных; б) 53 больницы (синие квадраты), куда участники были госпитализированы до или после диагностики туберкулеза с ШЛУ МБТ (по N. Shah и соавт., 2017)

(культурально подтвержденным) ЛУ имела место в 0,2% (158/67 710) случаев. При использовании многомерно логистической регрессии определены основные факторы, способствующие развитию ЛУ: наличие заболеваний легких, ранее перенесенный туберкулез и прибытие из стран с высокой пораженностью туберкулезом (Китай и Южная Африка).

Таблица 10. Механизмы приобретенной лекарственной устойчивости НТМБ (по J. van Ingen и соавт., 2012; B. Brown-Elliott и соавт., 2012, с дополнениями)

Антимикробные препараты	Механизмы
Ингибиторы синтеза белка	
Аминогликозиды	Мутации генов *rpsL, 16S rRNA*
Тетрациклины (тетрациклин, доксициклин) и глицилциклины (тигециклин)	Мутации гена *16S rRNA* Ионные насосы TET, OTR и TAP (гены *tet,otr* и *tap*)
Макролиды и кетолиды	Мутации гена *23S rRNA*
Оксазолидиноны (линезолид)	Мутации гена *23S rRNA*
Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот	
Фторхинолоны	Мутации гена *gyrA*
Рифампицин	Мутации гена *rpoB*
Триметоприм	Мутации гена *dfrA*
Сульфанамиды	Мутации генов *folP1* и *sulI*
Ингибиторы синтеза клеточной стенки	
Карбапенемы (имипенем, меропенем)	Мутации генов пенициллинсвязывающего протеина и d,d-транспептидазы
Цефалоспорины (цефокситин, цефтриаксон)	Мутации генов пенициллинсвязывающего протеина и d,d-транспептидазы
Этамбутол	Мутации генов *embB* и др. оперона Emb
Изониазид	Мутации генов *katG, inhA*

Факторы риска развития МЛУ туберкулеза у детей те же, что и у взрослых, но важно подчеркнуть, что в этих случаях имеются определенные особенности диагностики и лечения [Dean A. et al., 2017].

2. Эпидемиология лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий (НТМБ)

Хорошо известно, что обнаружение *M. tuberculosis* в мокроте, органах и тканях человека является практически 100%-ным указанием на заболевание туберкулезом. Что касается нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), то их обнаружение может свидетельствовать не только о заболевании, но и о колонизации или даже контаминации. Механизмы и генетический контроль естественной и приобретенной ЛУ НТМБ часто сходны, а частично отличаются от таковых *M. tuberculosis* [Behr M., Falkinham Y., 2009; Brown-Elliott B. et al., 2012; van Ingen J. et al., 2012] (табл. 10).

Следует отметить, что эпидемиологические исследования ЛУ НТМБ проводили гораздо реже, чем *M. tuberculosis*, и, как правило, не учитывали выделение НТМБ от больных туберкулезом или то, что они контаминируют в первую очередь дыхательные пути пациента. При этом в абсолютном большинстве исследований приводят данные, полученные в отдельных госпиталях разных городов: в Италии [Manfredi R. et al., 2004, a,b], Израиле [Shitrit D. et al., 2006], Саудовской Аравии [Al-Hajoj S. et al., 2013], в Китае [Zhao X. et al., 2015; Zhang Z. et al., 2015; Luo L. et al., 2016; Zhang J. et al., 2016], Иране [Heidarich P. et al., 2016], Гане [Addo K. et al., 2017], Тайланде [Ananta P. et al., 2018], Тайване [Shiay M. et al., 2016; Lee M. et al., 2017].

Единственное исследование, которое можно в определенной степени считать эпидемиологическим, было проведено

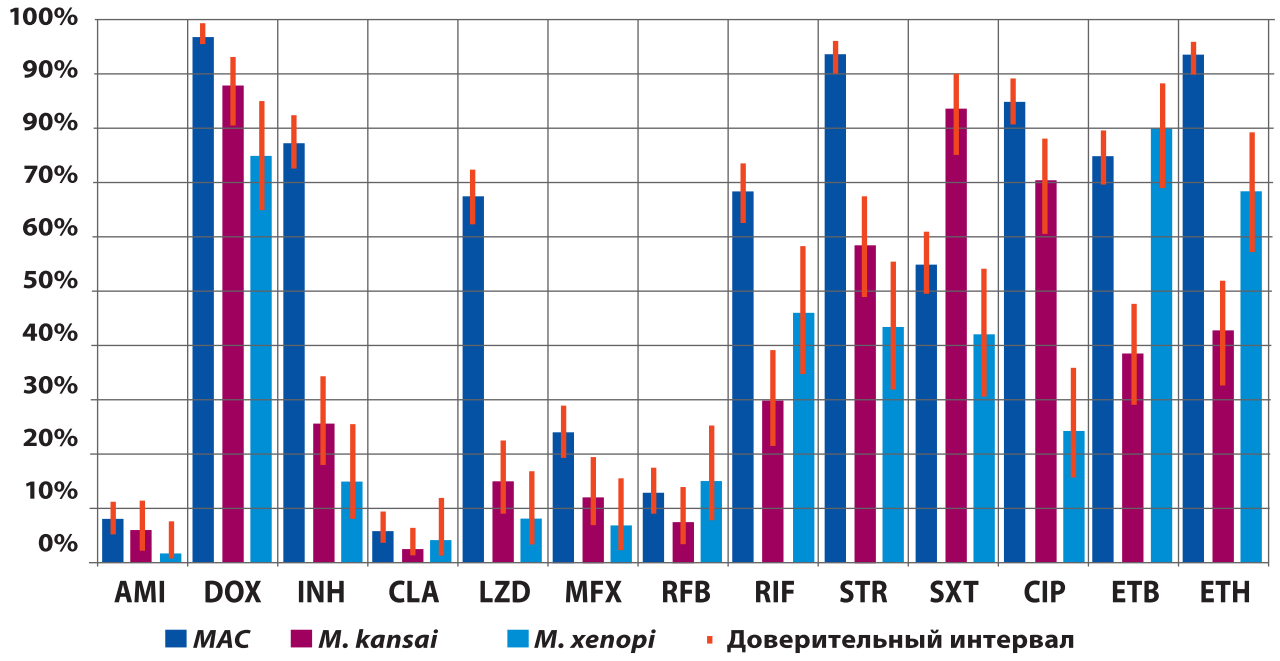


Рис. 19. Число (% и 95%ДИ) устойчивых к антибактериальным препаратам культур медленнорастущих НТМБ (данные МНПЦБТ)

в г. Москве, где в централизованную лабораторию МНПЦБТ поступают культуры НТМБ из всех учреждений города. Изучали ЛЧ наиболее часто встречающихся в городе медленнорастущих и быстрорастущих НТМБ. Сравнивали ЛУ медленнорастущих НТМБ внутри комплекса *M. avium* и *M. intracellularae* (*MAC*), а также *MAC*, *M. kansasii* и *M. xenopi* (табл. 11, рис. 19). Установлено, что *M. avium* чаще были устойчивы к антибактериальным препаратам, чем *M. intracellularae,* а *MAC* чаще устойчивы, чем *M. kansasii* и *M. xenopi*.

Среди быстрорастущих НТМБ (табл. 12, рис. 20) *M. abscessus* чаще были устойчивы к антибактериальным препаратам, чем *M. chelonae*. *M. fortuitum* и *M. peregrinum*, проявляли одинаковую устойчивость к большинству препаратов; *M. chelonae complex* чаще были более устойчивы к триметоприм/сульфаметоксазолу, миноциклину, доксициклину, ципрофлоксацину, а *M. fortuitum complex* к имипенему, кларитромицину, тобрамицину, цефипиму, цефтриаксону.

Заключение

Штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью (в т.ч. МЛУ и ШЛУ) сегодня обнаруживают во всех странах мира, в которых проводили соответствующие исследования. С наибольшей частотой ЛУ определяли в Восточной Европе (в т.ч. в России). Это вполне объяснимо, поскольку в этих странах высокой является пораженность туберкулезом. В странах Африки, Юго-Восточной Азии, где пораженность туберкулезом

Таблица 11. Лекарственная устойчивость (%) медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий (г. Москва, данные МНПЦБТ)

Препарат	Виды НТМБ и статистические показатели					*p*			
	M. avium (*n* = 161) (1)	*M. intracellularae* (*n* = 16) (2)	*MAC* (*n* = 306) (3)	*M. kansasii* (*n* = 112) (4)	*M. xenopi* (*n* = 74) (5)	1-2	3-4	3-5	4-5
Амикацин (AMI)	9,3	6,3	7,5	5,4	1,4	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Доксициклин (DOX)	99,4	93,8	97,4	87,5	75,7	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Изониазид (INH)	84,5	87,5	77,5	25,0	14,9	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Кларитромицин (CLA)	3,7	0,0	5,6	1,8	4,1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Линезолид (LZD)	75,2	37,5	67,3	14,3	8,1	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
Моксифлоксацин (MXF)	24,8	25,0	23,5	11,6	6,8	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05
Рифабутин (RFB)	13,7	6,3	12,4	7,1	14,9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Рифампицин (RIF)	77,0	62,5	68,0	29,5	45,9	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Стрептомицин (STR)	95,0	81,3	93,1	58,0	43,2	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Триметоприм/ Сульфаметоксазол (SXT)	60,9	62,5	55,0	83,0	41,9	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01
Ципрофлоксацин (CIP)	85,7	87,5	85,0	69,6	24,3	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01
Этамбутол (EMB)	86,3	56,3	74,5	37,5	79,7	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01
Этионамид (ETH)	93,8	100,0	93,1	42,0	68,9	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

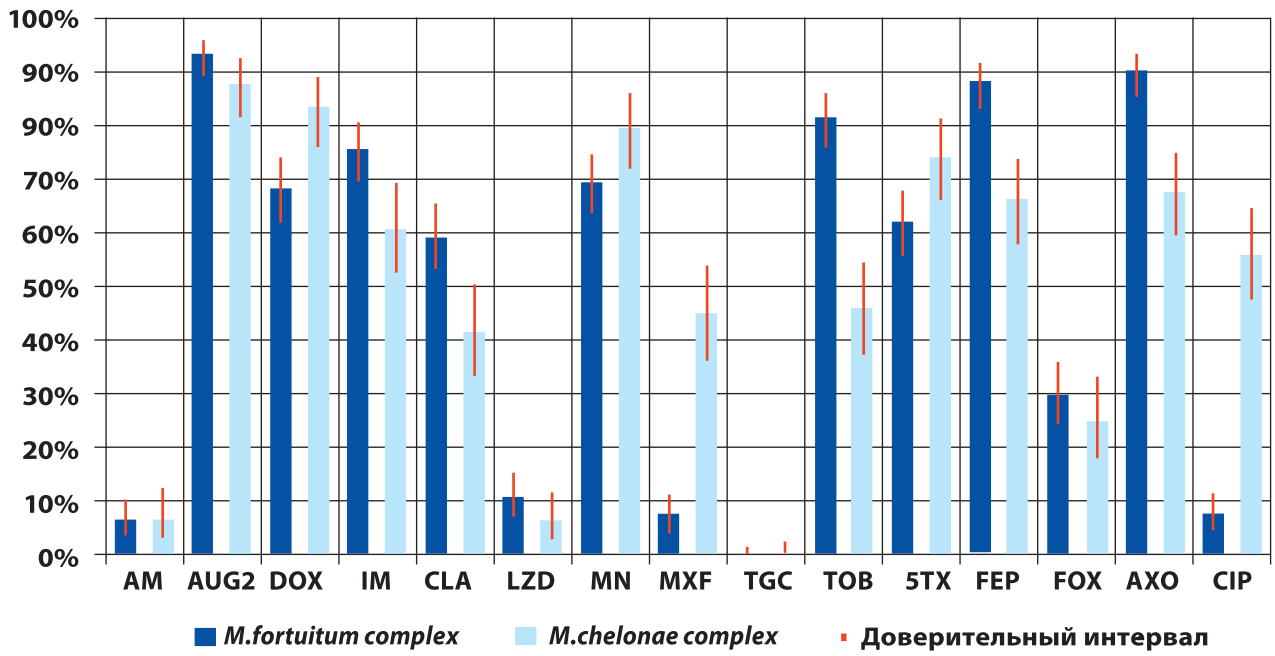


Рис. 20. Число (% и 95%ДИ) устойчивых к антибактериальным препаратам культур быстрорастущих НТМБ и 95%ДИ (данные МНПЦБТ)

Таблица 12. Лекарственная устойчивость (%) быстрорастущих нетуберкулезных микобактерий (г. Москва, данные МНПЦБТ)

Препарат	Виды НТМБ и статистические показатели								
	M. chelonae (*n* = 90)	*M. abscessus* (*n* = 49)	*p*	*M. fortuitum* (*n* = 175)	*M. peregrinum* (*n* = 83)	*p*	*M. fortuitum complex* (*n* = 258)	*M. chelonae complex* (*n* = 139)	*p*
Амикацин (AMI)	5,6	10,2	>0,05	6,9	6,0	>0,05	7,2	6,6	>0,05
Амоксициллин-клавулановая кислота (AUG2)	81,1	100,0	<0,01	92,6	94,0	>0,05	87,8	93,0	>0,05
Доксициклин (DOX)	74,4	100,0	<0,01	66,9	71,1	>0,05	83,5	68,2	<0,01
Имипенем (IMI)	53,3	75,5	<0,05	72,0	83,1	>0,05	61,2	75,6	<0,01
Кларитромицин (CLA)	44,4	36,7	>0,05	60,6	56,6	>0,05	41,7	59,3	<0,01
Линезолид (LZD)	7,8	4,1	>0,05	8,6	15,7	>0,05	6,5	10,9	>0,05
Миноциклин (MIN)	70,0	98,0	<0,01	70,3	67,5	>0,05	79,9	69,4	<0,05
Моксифлоксацин (MXF)	42,2	51,0	>0,05	6,9	8,4	>0,05	45,3	7,4	<0,01
Тигециклин (TGC)	–	–	–	0,0	0,0	–	–	–	–
Тобрамицин (TOB)	50,0	38,8	>0,05	82,3	79,5	>0,05	46,0	81,4	<0,01
Триметоприм/ Сульфаметоксазола (SXT)	66,7	87,8	<0,05	61,7	62,7	>0,05	74,1	62,0	<0,05
Цефипим (FEP)	56,7	83,7	<0,01	87,4	89,2	>0,05	66,2	88,0	<0,01
Цефоксицин (FOX)	18,9	36,7	<0,05	24,0	43,4	<0,01	25,2	30,2	>0,05
Цефтриаксон (AXO)	58,9	83,7	<0,01	90,3	89,2	>0,05	67,6	89,9	<0,01
Ципрофлоксацин (CIP)	44,4	77,6	<0,01	8,6	6,0	>0,05	56,1	7,8	<0,01

еще более значительна, ЛУ МБТ не изучали, да и лечение, в результате которого (в случае если оно неадекватно) происходит развитие ЛУ, в этих странах охватывает лишь небольшие группы населения.

Что касается эпидемиологии ЛУ НТМБ, то на сегодняшний день эта проблема разработана явно недостаточно. Однако данные, полученные в г. Москве, свидетельствуют о том, что назрела необходимость ее основательного изучения.

Литература

1. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д., Рыбка Л.Н. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – Гл. 5. – С. 95-105.

2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5-18.

3. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский П.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №. 3. – С. 5-12.

4. Лабораторные исследования при туберкулезе / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – 342 с.

5. Литвинов В.И., Богородская Е.М., Борисов С.Е. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // М.: МНПЦБТ. – 2014. – 254 с.

6. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2018 г./ Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБТ, 2019. – 216 с.

7. Abubakar I., Laundy M., French C., Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006 // Arch. Dis. Child. – 2008. – Vol. 93. – N. 12. – P. 1017-1021. doi: 10.1136/adc.2008. 139543.

8. Abubakar I., Dara M., Manissero D. et al. Tackling the spread of drug-resistant tuberculosis in Europe // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 21-23.

9. Addo K., Addo S., Mensah G. et al. Genotyping and drug susceptibility testing of mycobacterial isolates from population-based tuberculosis prevalence survey in Ghana // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 743.

10. Ahmed M., Velayati A., Mohammed S. Epidemiology of multidrug-resistant, extensively drug resistant, and totally drug resistant tuberculosis in Middle East countries // Int. J. Mycobacteriol. – 2016. – Vol. 5. – N. 3. – P. 249-256.

11. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 83. – P. 72-76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036.

12. Al-Hajoj S., Varghese B., Shoukri M. et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance in Saudi Arabia: findings of the first national survey // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2013. – Vol. 57. – N. 5. – P. 2161-2166.

13. Ananta P., Kham-Ngam I., Chetchotisakd P. et al. Analysis of drug-susceptibility patterns and gene sequences associated with clarithromycin and amikacin resistance in serial Mycobacterium abscessus isolates from clinical specimens from Northeast Thailand // PLoS One. – 2018. – Vol. 13. – N. 11. – e0208053.

14. Appelgren A., Morquin D., Dufour S. et al. Investigation of pre-XDR Beijing Mycobacterium tuberculosis transmission to a healthcare worker in France, 2016 // J. Hosp. Infect. – 2017. – Vol. 97. – N. 4. – P. 414-417.

15. Barry P., Gardner T., Funk E. et al. Multistate outbreak of MDR TB identified by genotype cluster investigation // Emerging. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 18. – P. 113-116.

16. Becerra M., Lombardía L., Lamas-Maceiras M. et al. Comparative transcriptome analysis of yeast strains carrying slt2, rlm1, and pop2 deletions // Genome. – 2011. – Vol. 54. – N. 2. – P. 99-109. doi: 10.1139/G10-101.

17. Behr M., Falinkham J. Molecular epidemiology of nontuberculous mycobacteria // Future Microbiol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1009–1020.

18. Bloom B., Atun R., Cohen T. et al. Tuberculosis //In: Holmes K.K., Bertozzi S., Bloom B.R., Jha P., editors. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Chapter 11. – Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017.

19. 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.

20. Cohen T., Murray M., Abubakar I. et al. Multiple introductions of multidrug-resistant tuberculosis into households, Lima, Peru // Emerging. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 17. – P. 969-975.

21. Daley C., Caminero J. Management of multidrug-resistant tuberculosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 39. – N. 3. – P. 310-324. doi: 10.1055/s-0038-1661383.

22. Dean A., Cox H., Zignol M. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – Vol. 1019. – P. 209-220.

23. Devaux I., Kremer K., Heersma H. et al. Clusters of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis cases, Europe // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15. – N. 7. – P. 1052-1060.

24. Devaux I., Manissero D., Fernandez de la Hoz K. et al. Surveillance of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe, 2003-2007 // Euro. Surveill. – 2010. – Vol. 15. – N. 11. – pii: 19518.

25. Dheda K., Gumbo T., Gandhi N. et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis // Lancet. Respir. Med. – 2014. – Vol. 2. – N. 4. – P. 321-338.

26. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis // Lancet. Respir. Med. – 2017. – Vol. 5. – N. 4. – P. 291-360. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.

27. Dheda K., Limberis J., Pietersen E. et al. Outcomes, infectiousness, and transmission dynamics of patients with extensively drug-resistant tuberculosis and home-discharged patients with programmatically incurable tuberculosis: a prospective cohort study // Lancet. Respir. Med. – 2017. – Vol. 5. – N. 4. – P. 269-281.

28. Di Gennaro F., Pizzol D., Cebola B. et al. Social determinants of therapy failure and multi drug resistance among people with tuberculosis: A review // Tuberculosis (Edinb). – 2017. – Vol. 103. – P. 44-51.

29. Dodd P., Sismanidis C., Seddon J. et al. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study // Lancet. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – N. 10. – P. 1193-201.
30. Dymova M., Cherednichenko A, Alkhovik O. et al. Characterization of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates circulating in Siberia // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 3. – N. 14. – P. 478.
31. Falzon D., Schünemann H., Harausz E. et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 49. – N. 3. – pii: 1602308. doi: .1183/13993003.02308-2016.
32. Flores-Treviño S., Mendoza-Olazarán S., Garza-González E. Drug resistance and molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Mexico: a systematic review // Salud. Publica. Mex. – 2014. – Vol. 56. – N. 1. – P. 63-77.
33. Flores-Treviño S., Morfín-Otero R., Rodríguez-Noriega E. et al. Characterization of phenotypic and genotypic drug resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from a city in Mexico // Enferm. Infect. Microbiol. Clin. – 2015a. – Vol. 33. – N. 3. – P. 181-185.
34. Flores-Treviño S., Morfín-Otero R., Rodríguez-Noriega E. et al. Genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis from Guadalajara, Mexico and identification of a rare multidrug resistant Beijing genotype // PLoS One. – 2015b. – Vol. 10. – N. 2. – e0118095.
35. Fox G., Anh N., Nhung N. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2017. – Vol. 21. – N. 3. – P. 297-302.
36. Golla V., Snow K., Mandalakas A. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17. – P. 593.
37. Grandjean L., Iwamoto T., Lithgow A. et al. The Association between Mycobacterium Tuberculosis Genotype and Drug Resistance in Peru // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – N. 5. – e0126271.
38. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – N. 3. – P. 409-416.
39. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in 16 European Countries // J. Respir. Crit. Care. Med. – 2018. – Vol. 198. – N. 3. – P. 379-386.
40. Haeili M., Darban-Sarokhalil D., Fooladi A. et al. Spoligotyping and drug resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis isolates from five provinces of Iran // Microbiologyopen. – 2013. – Vol. 2. – N. 6. – P. 988-996.
41. Hargreaves S., Lönnroth K., Nellums L. et al. Response to Letter to the Editor by M. van der Werf, V. Hollo and C. Ködmön concerning 'Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe' // Clin. Microbiol. Infect. – 2017. – Vol. 23. – N. 8. – P. 580. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.022.
42. Hasan R., Jabeen K., Mehraj V. et al. Trends in Mycobacterium tuberculosis resistance, Pakistan, 1990-2007 // Int. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13. – N. 6. – P. 377-382.
43. Hasan R., Jabeen K., Ali A. et al. Extensively drug-resistant tuberculosis, Pakistan // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16., - N. 9. – P. 1473-1475.
44. Hashmi H., Javed H., Jamil N. Emerging epidemic of drug resistant tuberculosis in vulnerable populations of developing countries // Afr. Health. Sci. – 2017. – Vol. 17. – N. 2. – P. 599-602.
45. Heidarieh P., Mirsaeidi M., Hashemzadeh M. et al. In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Nontuberculous Mycobacteria in Iran // Microb. Drug. Resist. – 2016. – Vol. 22. – N. 2. – P. 172-178.
46. Hoffner S., Sahebi L., Ansarin K. et al. Mycobacterium tuberculosis of the Beijing genotype in Iran and the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: a meta-analysis // Microb. Drug. Resist. – 2018. – Vol. 24. – N. 6. – P. 693-698.
47. Hu Y., Mathema B., Zhao Q. et al. Acquisition of second-line drug resistance and extensive drug resistance during recent transmission of Mycobacterium tuberculosis in rural China // Clin. Microbiol. Infect. – 2015. – Vol. 21. – N. 12. – P. 1093.
48. Huai P., Huang X., Cheng J. et al. Proportions and risk factors of developing multidrug resistance among patients with tuberculosis in China: a population-based case-control study // Microb. Drug. Resist. – 2016. – Vol. 22. – N. 8. – P. 717-726.
49. Huo F., Luo J., Shi J. et al. A 10-year comparative analysis shows that increasing prevalence of rifampin-resistant Mycobacterium tuberculosis in China Is associated with the transmission of strains harboring compensatory mutations // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2018. – Vol. 27. – P. 62.
50. Jenkins H., Tolman A., Yuen C. et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – N. 9928. – P. 1572-1579.
51. Johnston J., Admon A., Ibrahim A. et al. Long term follow-up of drug resistant and drug susceptible tuberculosis contacts in a low incidence setting // BMC Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 266.
52. Kendall E., Fofana M., Dowdy D. Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis // Lancet. Respir. Med. – 2015. – Vol. 3. – P. 963-972.
53. Kodama C., Lange B., Olaru I. et al. Mycobacterium tuberculosis transmission from patients with drug-resistant compared to drug-susceptible TB: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 26. – P. 50-54.
54. Ködmön C., van den Boom M., Zucs P. et al. Childhood multidrug-resistant tuberculosis in the European Union and European Economic Area: an analysis of tuberculosis surveillance data from 2007 to 2015 // Euro. Surveill. – 2017. – Vol. 22. – N. 47. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.47.17-00103.

55. Lee M., Sun P., Wu T. et al. Antimicrobial resistance in Mycobacterium abscessus complex isolated from patients with skin and soft tissue infections at a tertiary teaching hospital in Taiwan // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72. – N. 10. – P. 2782-2786.
56. Lee R., Behr M. The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis // Ther. Adv. Infect. Dis. – 2016. - Vol. 3. – N. 2. – P. 47-62. doi: 10.1177/2049936115624630.
57. Liu H., Zhang Y., Liu Z. et al. Associations between Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype and drug resistance to four first-line drugs: a survey in China // Front. Med. – 2018. – Vol. 12. – N. 1. – P. 92-97.
58. Loutet M., Davidson J., Brown T. et al. Acquired resistance to antituberculosis drugs in England, Wales, and Northern Ireland, 2000-2015 // Emerg. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 24. – N. 3. – P. 524-533.
59. Lowenthal P., Lin S., Desmond E. et al. Evaluation of the impact of a sequencing assay for detection of drug resistance on the clinical management of tuberculosis //Clin. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 69. – N. 4. – P. 668-675. https://doi.org/10.1093/cid/ciy937.
60. Lu P., Ding X., Liu Q. et al. Mediating effect of repeated tuberculosis exposure on the risk of transmission to household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2018. – Vol. 98. – N. 2. – P. 364-371.
61. Luo L., Li B., Chu H. et al. Characterization of Mycobacterium Abscessus subtypes in Shanghai of China: drug sensitivity and bacterial epidemicity as well as clinical manifestations // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – N. 3. – e2338.
62. McBryde E., Meehan M., Doan T. et al. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains // Int. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 56. – P. 14-20.
63. Manfredi R., Nanetti A., Morelli S. et al. A decade surveillance study of Mycobacterium xenopi disease and antimicrobial susceptibility levels in a reference teaching hospital of northern Italy: HIV-associated versus non-HIV-associated infection // HIV Clin. Trials. – 2004a. – Vol. 5. – N. 4. – P. 206-215.
64. Manfredi R., Nanetti A., Valentini R. et al. Epidemiological, clinical and therapeutic features of AIDS-related Mycobacterium kansasii infection during the HIV pandemic: an 11-year follow-up study // HIV Med. – 2004b. – Vol. 5. – N. 6. – P. 431-436.
65. Manson A., Cohen K., Abeel T. et al. Genomic analysis of globally diverse Mycobacterium tuberculosis strains provides insights into the emergence and spread of multidrug resistance // Nat. Genet. – 2017. – Vol. 49. – N. 3. – P. 395-402.
66. Matteelli A., Centis R., D'Ambrosio L. et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis // Expert. Rev. Respir. Med. – 2016. – Vol. 10. – N. 9. – P. 991-1002. doi: 10.1080/17476348.2016.1199278.
67. Mesfin Y., Hailemariam D., Biadglign S. et al. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – e82235.
68. Murase Y., Maeda S., Yamada H. et al. Clonal expansion of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, Japan // Emerg. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 16. – N. 6. – P. 948-954.
69. Nellums LB, Thompson H, Holmes A, et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis // Lancet. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 18. – N. 7. – P. 796-811.
70. Nodieva A., Jansone I., Broka L. et al. Recent nosocomial transmission and genotypes of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2010. – Vol. 14. – P. 427-433.
71. Outhred A., Britton P., Marais B. Drug-Resistant tuberculosis – primary transmission and management // J. Infect. – 2017. – Vol. 74. – P. 128-135.
72. Palmero D., Cusmano L., Bucci Z. et al. Infectiousness and virulence of multidrug-resistant and drug susceptible tuberculosis in adult contacts // Medicina (B Aires). – 2002. – Vol. 62. – N. 3. – P. 221-225.
73. Pang Y., Xia H., Zhang Z. et al. Multicenter evaluation of genechip for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Vol. 51. – N. 6. – P. 1707-1713.
74. Rendon A., Centis R., D'Ambrosio L., Migliori G. WHO strategies for the management of drug-resistant tuberculosis // Arch. Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53. – N. 3. – P. 95-97. doi: 10.1016/j.arbres.2016.07.015.
75. Rumende C. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis // Acta. Med. Indones. – 2018. – Vol. 50. – N. 1. – P. 1-2.
76. Sahebi L., Ansarin K., Hoffner S. et al. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis strains in the North-West and West of Iran // Ann. Med. Health. Sci. Res. – 2015. – Vol. 5. – N. 5. – P. 334-339.
77. Seaworth B., Griffith D. therapy of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Microbiol. Spectr. – 2017. – Vol. 5. – N. 2. doi: 10.1128/microbiolspec.
78. Seddon J., Hesseling A., Marais B. et al. The evolving epidemic of drug-resistant tuberculosis among children in Cape Town, South Africa // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012a. – Vol. 16. – N. 7. – P. 928-933.
79. Seddon J., Jordaan A., Victor T. et al. Discordant drug susceptibility for mycobacterium tuberculosis within families // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2012b. – Vol. 31. – N. 7. – P. 783-785.
80. Seddon J., Warren R., Enarson D. et al. Drug-resistant tuberculosis transmission and resistance amplification within families // Emerg. Infect. Dis. – 2012c. – Vol. 18. – N. 8. – P. 1342-1345.

81. Seddon J., Hesseling A., Godfrey-Faussett P. et al. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. - P. 392.
82. Shah I. Multidrug-resistant tuberculosis in children from 2003 to 2005: a brief report // Indian. J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 30. – N. 2. – P. 208-211.
83. Shah N., Yuen C., Heo M. et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 58. – N. 3. – P. 381-391.
84. Shah N., Auld S., Brust J. et al. transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. – N. 3. – P. 243-253.
85. Shiau M., Lee M., Huang T. et al. Mycobacterial prevalence and antibiotic resistance frequency trends in Taiwan of mycobacterial clinical isolates from 2002 to 2014 // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – N. 12. – e2942.
86. Shitrit D., Baum G., Priess R. et al. Pulmonary Mycobacterium kansasii infection in Israel, 1999-2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome // Chest. – 2006. – Vol. 129. – N. 3. – P. 771-776.
87. Smith S., Pratt R., Trieu L. et al. Epidemiology of pediatric multidrug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2014 // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 65. – N. 9. – P. 1437-1443.
88. Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R. et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38. – P. 1221-1223.
89. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – N. 10037. – P. 2486-2487. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30729-2.
90. Tanasescu M., Didilescu C., Marica C. Present and future perspectives for the rapid molecular diagnosis of TB and MDR-TB // Pneumologia. – 2013. – Vol. 62. – N. 4. – P. 198-205.
91. Tanveer M., Hasan Z., Siddiqui A. et al. Genotyping and drug resistance patterns of M. tuberculosis strains in Pakistan // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 24. – N. 8. – P. 171.
92. Tarashi S., Fateh A., Jamnani F. et al. Prevalence of Beijing and Haarlem genotypes among multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Iran: Systematic review and meta-analysis // Tuberculosis (Edinb). – 2017. – Vol. 107. – P. 31-37.
93. Teixeira L., Perkins M., Johnson J. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2001. – Vol. 5. – P. 321-328.
94. van den Hof S., Tursynbayeva A., Abildaev T. et al. HIV and multidrug-resistant tuberculosis: overlapping risk factors // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45. – P. 567-569.
95. van Ingen J., Boeree M., Wright A. et al. Second-line drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases of various origins in the Netherlands // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2008. – Vol. 12. – N. 11. – P. 1295-1299.
96. van Ingen J., Boeree M., van Soolingen D., Mouton J. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria // Drug. Resist. Updat. – 2012. – Vol. 15. – N. 3. – P. 149-161.
97. Walker T., Merker M., Knoblauch A. et al. A cluster of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among patients arriving in Europe from the Horn of Africa: a molecular epidemiological study // Lancet. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 18. – N. 4. – P. 431-440.
98. WHO Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control // Wkly. Epidemiol. Rec. – 2006. – Vol. 81. –P. 430-432.
99. World Health Organization (WHO). Tuberculosis MDR-TB and XDR-TB 2011 progress report. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/factsheet _mdr_progress_march2011.pdf. (Дата обращения 12.09.2019).
100. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 12.09.2019).
101. World Health Organization (2014a). Drug-resistant TB – surveillance and response. Supplement to global tuberculosis report 2014. WHO/HQ/TB/ 2014.12. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_supplement_web_v3.pdf. (Дата обращения 12.09.2019).
102. World Health Organization (2014b). Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational "how-to": practical considerations. – Geneva: WHO, 2014. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789241506700_eng.pdf?sequence=1. (Дата обращения 12.09.2019).
103. World Health Organization (2016) Global tuberculosis report 2015. – Geneva: WHO, 2016. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf. (Дата обращения 12.09.2019).
104. Zhang J., Gou H., Hu X. et al. Status of drug-resistant tuberculosis in China: A systematic review and meta-analysis // Am. J. Infect. Control. – 2016. – Vol. 44. – N. 6. – P. 671-676.
105. 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.

106. Zhao X., Wang Y., Pang Y. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of Mycobacterium intracellulare in China // Methods. Mol. Biol. – 2015. – Vol. 1285. – P. 281-292.

107. Zignol M., Dara M., Dean A., et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data // Drug. Resist. Updat. – 2013a. – Vol. 16. – N. 6. – P. 108-115.

108. Zignol M., Sismanidis C., Falzon D. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children: evidence from global surveillance // Eur. Respir. J. – 2013b. – Vol. 42. – N. 3. – P. 701-707. doi: 10.1183/09031936.00175812

109. Zürcher K., Ballif M., Fenner L. et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. International epidemiology databases to evaluate AIDS (IeDEA) consortium // Lancet Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19. – N. 3. – P. 298-307

Сведения об авторах

Литвинов Виталий Ильич *– научный руководитель ГБУЗ города Москвы «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. 8 (495) 268-04-15
e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: rna68@rambler.ru

Макарова Марина Витальевна *– главный научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «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 8 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

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

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (495) 603-30-33
e-mail: dna77@mail.ru

Синицын Михаил Валерьевич *– и. о. директора ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
e-mail: msinitsyn@mail.ru
Тел. 8 (499) 268-00-05

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

Богородская Елена Михайловна *– профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 10
Тел. +7 (925) 381-02-18
e-mail: El_bogorodskaya@mail.ru

VII ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ «НАУКА XXI ВЕКА В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА», 26–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА

В соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 17.09.2019 № 2974-р ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 26–27 сентября 2019 года VII Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Наука XXI века в практике фтизиатра».

VII Ежегодная конференция московских фтизиатров получила аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, что позволило участникам, присутствовавшим на конференции, получить свидетельство о присвоении 12 баллов (кредитов) за участие в мероприятии.

В программе конференции приоритетное внимание было уделено следующим вопросам: особенности работы противотуберкулезных учреждений в различных эпидемических условиях; проблемы выявления и диагностики туберкулеза; вопросы дифференциальной диагностики и комплексного лечения туберкулеза; диагностика латентной туберкулезной инфекции у взрослых; профилактика туберкулеза; взаимодействие между ведомствами в противотуберкулезной работе; научные исследования во фтизиатрии.

Зал перед началом конференции

Для участия в конференции были приглашены руководители противотуберкулезных учреждений и подразделений, заведующие профильными кафедрами, врачи-фтизиатры и специалисты медицинских организаций общей лечебной сети: терапевты, педиатры, хирурги, пульмонологи, инфекционисты, эпидемиологи, ревматологи и др.

В церемонии торжественного открытия конференции и в качестве членов президиума на пленарном заседании, председателей и докладчиков симпозиумов и образовательных школ приняли участие: заместитель руководителя Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н., профессор Е.М. Богородская, научный руководитель ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», академик РАН В.И. Литвинов, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России, директор ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, д.м.н., профессор И.А. Васильева; главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, д.м.н., профессор В.А. Аксенова; руководитель Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, д.м.н., профессор О.Б. Нечаева; директор ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», д.м.н. профессор А.Э. Эргешов; главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, исполняющий обязанности директора ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» М.В. Синицын; главный внештатный специалист эпидемиолог Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н. И.В. Ноздреватых; заместитель главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы – детский специалист фтизиатр, д.м.н. Т.А. Севостьянова; представители ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России: декан педиатрического факультета, д.м.н., профессор Л.И. Ильенко и заместитель декана лечебного факультета, д.м.н., профессор А.В. Быков.

В рамках церемонии открытия конференции прошло вручение премий Межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров» за 2019 г. за научные работы, представленные на конкурсной основе, в трех традиционных номинациях.

Лауреатом премии за лучшую работу в области профилактики, эпидемиологии и организации борьбы с туберкулезом имени профессора А.Е. Рабухина стала серия публикаций по математическим методам моделирования, оценки и прогнозирования эпидемиологического процесса при туберкулезе коллектива сотрудников ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН» в составе А.А. Романюхи, А.С. Каркача, Т.Е. Санниковой и К.К. Авилова.

Открытие конференции: на трибуне – главный фтизиатр Минздрава России профессор И.А. Васильева, в президиуме – академик РАН В.И. Литвинов, доктор медицинских наук Е.М. Богородская, кандидат медицинских наук М.В. Синицын

Премия за лучшую работу в области диагностики и лечения туберкулеза имени профессора В.Л. Эйниса была присуждена работе «Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» сотрудников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»: Ю.Ю. Гармаш, Т.Н. Иванушкиной, Н.В. Литвиновой, О.В. Родиной, А.В. Филиппову.

Лауреатами премии за лучшую работу в области хирургии имени академика М.И. Перельмана были признаны сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» Д.В. Плоткин и М.Н. Решетников за серию статей и книгу, посвященных описанию, диагностике и дифференциальной диагностике различных форм абдоминального туберкулеза с подробным разбором методов исследования, хирургической и лечебной тактики, за период 2016–2019 гг.

В конференции приняли участие 1139 человек из г. Москвы и еще 36 субъектов Российской Федерации: Санкт-Петербурга, областей: Московской, Астраханской, Белгородской, Волгоградской, Воронежской, Ивановской, Калужской, Кировской, Курской, Мурманской, Нижегородской, Новгородской, Новосибирской, Орловской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Саратовской, Свердловской, Смоленской, Тамбовской, Тульской, Тюменской, Челябинской, Ярославской; Ямало-Ненецкого автономного округа; Камчатского, Краснодарского, Пермского краев; республик: Алтай, Башкортостан, Дагестан, Карелия, Татарстан, Удмуртия (213 иногородних участников). Также в качестве участников зарегистрировались четыре врача-фтизиатра из Приднестровской Молдавской Республики.

Лауреаты премии имени профессора А.Е. Рабухина 2019 года (слева направо): Т.Е. Санникова, А.С. Каркач, профессор А.А. Романюха, К.К. Авилов

Московскую противотуберкулезную службу представляли сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» – 558 человек, ГБУЗ «ТКБ № 3 им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ» – 44 человека, ГБУЗ «ТБ им. А.Е. Рабухина ДЗМ» – 32 человека. Среди участников конференции присутствовало 132 сотрудника медицинских учреждений (поликлиник, больниц и научно-практических центров), находящихся в подчинении Департамента здравоохранения города Москвы. Федеральные научно-исследовательские институты и центры представляли 23 сотрудника ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» и 11 – ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Также присутствовали 26 главных врачей противотуберкулезных учреждений различного уровня, включая 15 главных врачей головных противотуберкулезных учреждений субъектов Российской Федерации; 33 сотрудника профильных кафедр, включая девять заведующих кафедрами; пятеро специалистов территориальных отделений Управления Роспотребнадзора по г. Москве и один сотрудник ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»; два сотрудника ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; один сотрудник ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»; представители медицинских учреждений Минобороны России (18 сотрудников) и ФСИН России (5 сотрудников); 38 студентов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России.

В число докладчиков и участников конференции входили 1 академик РАН, 53 обладателя ученых степеней доктора и 75 – кандидата медицинских, биологических, психологических или физико-математических наук.

Докладчиками на пленарном заседании и симпозиумах конференции, сопредседателями и лекторами на образовательных школах, помимо вышеуказанных специалистов,

Лауреаты премии имени профессора В.Л. Эйниса 2019 года (слева направо): Н.В. Литвинова, А.В. Филлипов, О.В. Родина, Т.Н. Иванушкина, Ю.Ю. Гармаш

Лауреаты премии имени академика М.И. Перельмана сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» Д.В. Плоткин и М.Н. Решетников

были сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина ДЗМ», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ», трех федеральных НИИ туберкулеза (фтизиопульмонологии), ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России, а также руководители и сотрудники противотуберкулезных учреждений отдельных субъектов РФ.

Совместно с сотрудниками профильных кафедр медицинских вузов были проведены: симпозиум и образовательная школа для врачей, посвященные 90-летию кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; школа для врачей по контролю эпидемиологической обстановки по туберкулезу (совместно с кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России); школа кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

26 сентября 2019 г. были проведены еще пять симпозиумов: «Организация противотуберкулезной работы в современных условиях», «Новое в лечении больных туберкулезом», «Лабораторная диагностика туберкулеза», «ВИЧ-инфекция и туберкулез», «Комбинированные противотуберкулезные препараты в профилактике и лечении различных проявлений туберкулезной инфекции».

В рамках конференции 27 сентября 2019 г. были проведены пять тематических образовательных школ для врачей и медицинских сестер: «Контроль эпидемиологической обстановки по туберкулезу: нормативные документы, полицевые регистры, программы сбора и обработки данных», «Первичный туберкулез в различных возрастных группах», «Туберкулез, сочетанный с сопутствующими заболеваниями», «Психологические и социальные аспекты противотуберкулезной помощи в мегаполисе», «Современные подходы к обучению медицинской сестры». Всего в их работе приняли участие 610 человек.

Во время подведения итогов конференции прошло вручение почетных грамот Московского общества фтизиатров за многолетнюю и безупречную работу во фтизиатрии сотрудникам ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина ДЗМ».

А.Г. Дудина

Департамент здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»
Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

НАУКА XXI ВЕКА В ПРАКТИКЕ ФТИЗИАТРА

Материалы VII Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 17.09.2019 № 2974-р ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 26–27 сентября 2019 года VII Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Наука XXI века в практике фтизиатра», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы.

В этом номере журнала мы начинаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, представляя вниманию читателей материалы по эпидемиологии и организации противотуберкулезной работы.

При подготовке публикации проведена только техническая и редакторская правка; термины и дефиниции сохранены в авторской редакции.

Редакционная коллегия

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИСПАНСЕРНОГО СЛЕЖЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ

В.Б. Авдентова, С.Е. Борисов, С.А. Ростовцев, Е.М. Белиловский
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение

Наличие диспансерной системы наблюдения за больными туберкулезом и полицевого компьютерного регистра слежения за регистрацией, диспансерным наблюдением и лечением пациентов позволяет проводить анализ не только выявления, регистрации и исходов лечения больных туберкулезом, но и обработку отдаленных результатов наблюдения за пациентами. Последнее особенно важно для интегральной оценки эффективности и действенности проводимых в регионе противотуберкулезных мероприятий.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ результатов диспансерного наблюдения впервые выявленных больных туберкулезом из постоянного населения, зарегистрированных и взятых на диспансерный учет в городе Москве в 2000–2016 гг.

Материалы и методы исследования

В ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» на основе действующей с 1996 г. системы мониторинга туберкулеза, реализованной на базе полицевых регистров, разработан программный инструмент, позволяющий проводить долговременный анализ результатов диспансерного слежения за больными туберкулезом.

Проводилось ретроспективное когортное исследование с включением трех когорт впервые выявленных больных туберкулезом всех локализаций, относившихся к постоянному населению: 15 710 пациентов, зарегистрированных в 2000–2005 гг. (когорта I), 15 520 пациентов, зарегистрированных в 2006–2011 гг. (когорта II), и 11 337 пациентов, зарегистрированных в 2012–2016 гг. (когорта III).

Рассматривалось наступление следующих событий или исходов: 1) перевод в III ГДУ (клиническое излечение), 2) перевод во II ГДУ (переход туберкулеза в хроническое течение), 3) «пациент выбыл», 4) рецидив туберкулеза и 5) смерть больного (от всех причин, от туберкулеза, от других причин, включая B20.0, B20.7). Оценивали долю больных из каждой когорты, у которой к 1 июля 2019 г. были зафиксированы указанные события или исходы.

Результаты исследования

Полученные результаты приведены в таблице.

Исход «смерть» был достоверно чаще в I и II когорте (24,1% и 24,3% соответственно) по сравнению с III когортой (20,9%, $p < 0,05$). В структуре смертности доля умерших от туберкулеза за время наблюдения постепенно снижалась от 6,8% в I когорте до 4,6% в III когорте ($p < 0,01$). Исход «перевод в группу хронических форм туберкулеза» также существенно снизился – с 30,1% в I когорте до 8,3% в III когорте. Также отмечено увеличение количества переводов в III группу диспансерного учета в связи с клиническим излечением: от 48,3% в когорте I до 73,0–73,8% в II и III когортах. При этом доля события «рецидив туберкулеза» постепенно увеличилась от 11,6%

События /исходы	Когорта I		Когорта II		Когорта III	
	абс.	%	*абс*	%	*абс.*	%
Всего пациентов	15 710	100,0	15 520	100,0	11 337	100,0
Смерть	3798	24,2	3783	24,4	2370	20,9
в т.ч. от туберкулеза	1070	6,8	889	5,7	524	4,6
от других причин (вкл. смерть от B20.0/B20.7)	2728	17,4	2894	18,7	1846	16,3
Перевод во II ГДУ	4742	30,2	2054	13,2	937	8,3
Перевод в III ГДУ	7593	48,3	11334	73,0	8361	73,8
Выбытие	1057	6,7	1246	8,0	770	6,8
Рецидив туберкулеза	1827	11,6	1979	12,8	1493	13,2

в I когорте до 13,7% в III когорте: хотя абсолютное число рецидивов снизилось с 1827 до 1493 (-18,3%), но уменьшение числа впервые выявленных за эти же годы было более существенно (с 15 710 до 11 337, -27,9%).

Заключение

Полученные результаты отражают общую долговременную тенденцию повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий в городе Москве. Особого внимания заслуживает снижение доли больных с хронизацией туберкулезного процесса вследствие неэффективности основного курса лечения. Для обеспечения более корректного и всестороннего сравнения когорт, прежде всего по доле «рецидивов туберкулеза», планируется в дальнейшем ограничить оценку наступления исхода пятью и десятью годами после регистрации пациента в когорте и рассматривать время наступления события или исхода с применением методов теории выживаемости.

***Авдентова Виктория Борисовна**, тел. +7 (910) 970-78-80, e-mail: avdentova@mail.ru*

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Е.И. Афанасьев, О.Е. Русских, П.Г. Сысоев, Е.В. Савинцева

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», кафедра фтизиатрии, г. Ижевск

Актуальность исследования

Внелегочный туберкулез (ВЛТ) является «неудобной» проблемой для организаторов здравоохранения: определение его в разных странах не совпадает, скрининга не существует, диагностика сложна, бактериологическая верификация не превышает 46%, для дифференциальной диагностики часто требуется дорогостоящее оборудование, для лечения – сложные восстановительно-реконструктивные операции, при этом выявляемая доля пациентов с изолированными внелегочными локализациями среди больных туберкулезом невысока. В настоящее время на показатель заболеваемости ВЛТ существенно влияет распространение ВИЧ-инфекции, которая является самым значимым медико-биологическим фактором риска на туберкулез. По данным ряда исследователей, вероятность заболевания туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией в 58,6 раза выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции, ввиду снижения у них иммунологической реактивности и реактивации латентной туберкулезной инфекции. При этом действующая система диспансерного учета, предусматривающая регистрацию случаев туберкулеза по одной (ведущей) локализации (как правило, это туберкулез органов дыхания) не отражает истинного числа пациентов с ВЛТ. Однако не следует забывать, что больные с сочетанными формами туберкулеза, учитываемые как больные туберкулезом легких, тоже нуждаются в лечебно-консультативной помощи специалистов по ВЛТ.

Цель исследования

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

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный сравнительный статистический анализ основных эпидемиологических показателей по туберкулезу внелегочных локализаций. Исследования проводились объективными методами, объектом исследования явились статистические данные по туберкулезу, полученные из материалов официальных годовых отчетов БУЗ УР «РКТБ Минздрава УР» и статистических материалов ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Глубина исследования составила 11 лет (с 2008 по 2018 г.).

Результаты исследования

Охват профилактическими осмотрами на туберкулез составил (в 2018 г.) 72,7% всего населения всеми методами. В период с 2008 по 2018 г. в УР динамика показателей заболеваемости туберкулезом внелегочных локализаций имеет нисходящую направленность с 2,0 до 0,5 на 100 тыс. населения (снижение показателя в 4 раза), в РФ данный показатель за исследуемый период снизился в 2 раза – с 2,7 до 1,3 соответственно. Показатели распространенности (ВЛТ) за последние 11 лет также снижаются: на 90,6% и 59,6% соответственно. Показатель общей смертности от ВЛТ как отдельный показатель не фиксируется, а показатель смертности от туберкулеза в УР снизился в 3 раза – с 16,1 до 5,4 на 100 000 населения, в РФ – с 17,9 до 5,9 (снижение в 2,7 раза) соответственно, данный показатель в настоящее время практически не включает в себя умерших от туберкулеза инфицированных ВИЧ. Структура вновь выявленных клинических форм ВЛТ по УР в среднем за последние 11 лет распределилась следующим образом: мочеполовая система – 33%, кости и суставы – 27%, периферические лимфоузлы – 24%, ЦНС – 8%, брюшина и

мезентериальные лимфоузлы – 6%, др. локализации – 2%. В 57% случаев время, потребовавшееся для постановки окончательного диагноза ВЛТ, составило от 2 до 5 лет, кроме того, практически каждый второй пациент с диагнозом ВЛТ имел ВИЧ-позитивный статус. Больше половины впервые выявленных больных ВЛТ были бактериовыделителями.

Заключение

Охват профилактическими осмотрами на туберкулез в УР находился на высоком уровне (72,7%), однако последние 11 лет показатели распространенности туберкулеза различных внелегочных локализаций существенно снизились, эти данные дают основание полагать, что, с одной стороны, специалисты учреждений первичной медико-санитарной помощи не уделяют необходимого внимания выявлению и диагностике ВЛТ у больных ОЛС. С другой стороны, устойчивое снижение показателя распространенности и заболеваемости ВЛТ может быть подтверждением достоверного улучшения эпидемической ситуации с туберкулезом. Основными органами-мишенями при ВЛТ остаются: органы мочеполовой системы и опорно-двигательная система. В УР и РФ ВИЧ-инфекция оказывает существенное негативное влияние на эпидемический процесс по туберкулезу и туберкулезу внелегочных локализаций, в частности, это отображается ростом туберкулеза периферических лимфатических узлов и ЦНС (до 31% от всех случаев ВЛТ). Необходимо отметить, что время до постановки окончательного диагноза ВЛТ составляет в 57% от 2 до 5 лет, в то время как более половины пациентов являются активными бактериовыделителями и являются распространителями возбудителя. Вместе с тем представленные данные свидетельствуют о необходимости улучшения диспансерного наблюдения и лечения всех состоящих на учете больных туберкулезом, своевременного выявления больных и совершенствование диагностики ВЛТ в учреждениях первичной медико-санитарной помощи населению, а также повышения знаний по диагностике ВЛТ соответствующих специалистов, особенно общей лечебной сети.

***Афанасьев Ефим Иванович**, тел. +7 (982) 995-52-41, e-mail: ya.afanasev-efim@yandex.ru*

СОЦИАЛЬНО–ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ЛИЦ БОМЖ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

О.Н. Афанасьева, Т.В. Матвеева, М.Н. Гоманюк, О.В. Лыжина, О.М. Мамаева

ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы»

Туберкулез как социально значимое инфекционное заболевание является проблемой до сих пор, особенно остро среди лиц без определенного места жительства. Наше отделение работает в том числе и с этой категорией граждан. Учитывая социально-психологические особенности, данный контингент требует особенного внимания и помощи.

Для реализации задач реабилитационного процесса в 1995 году в Туберкулезной больнице им. А.Е. Рабухина был создан кабинет социально-психологической помощи больным туберкулезом, который включал в себя одного специалиста по социальной работе и одного психолога. В 1997 году кабинет был реорганизован в отделение психотерапевтической помощи и социальной реабилитации (ОППСР).

Цели отделения делятся на две категории: социальные – восстановление документов, оформление пенсии, маршрутизация к месту жительства, и психологические – формирование приверженности к лечению, принятие ответственности за собственную жизнь, восстановление социальных связей, формирование адекватной картины болезни.

В свою очередь задачи отделения состоят из:

• Информационно-разъяснительной – устранение недостатка знаний или заблуждений о содержании, порядке и возможности получения социальной и психологической помощи;

• Мотивационной – возможность восстановления документов (соцпомощь), актуализация внутренних мотивов к изменению деструктивного поведения, формированию социальных целей и отказу от употребления ПАВ (помощь психотерапевта и психологов), вовлечение в трудотерапию;

• Коррекционной – смена иррационального поведения на рациональное, формирование новых моделей поведения, способствующих приверженности к лечению от туберкулеза и гармонизации личности. Внимание пациента переводится от эмоциональных переживаний и деструктивных реакций к рациональным действиям, необходимым для длительного противостояния заболеванию и формирования приверженности к противотуберкулезной терапии.

Наши подопечные имеют определенный ряд особенностей, такие как незрелость эмоционально-волевой сферы, перерастание реактивной тревожности в личностную, деформированная самооценка, завышенный уровень притязаний, разнообразные компенсаторные реакции, которые создают большие помехи в социальной адаптации и позитивном изменении жизненной ситуации. Наличие крепкой социальной поддержки и социально-психологической защищенности приводит к успешной адаптации в обществе, скорректированному поведению, личностной стабильности и более эффективному излечению.

Социальная реабилитация в отделении ППСР состоит из последовательности этапов, которые включают в себя сбор данных, позволяющих наметить дальнейшую схему реабилитации: восстановление документов, связь с родственниками или с посольствами, постановка на миграционный учет, оформление пенсии и т.п. При своевременном выявлении туберкулеза и прохождении полного курса лечения прогноз практически всегда благоприятный. Но трудность реабилитации данного контингента в том, что они не имеют материальных возможностей для поддержания нормальных условий жизни и склонны не соблюдать режим лечения из-за наличия очевидных выгод нахождения в лечебном учреждении (крыша над головой, питание). По этим причинам лечебный процесс протекает тяжело и реабилитация затруднительна.

Что касается психологической части реабилитации, при прохождении диагностики выявляются следующие основные психологические проблемы: инфантильность, личностная незрелость, депрессивные состояния и тревожность, отсутствие приверженности к лечению, стрессовое расстройство, непринятия себя. Эти и другие личностные особенности лиц БОМЖ создают большие помехи в социальной адаптации и позитивном изменении жизненной ситуации.

Для редуцирования подобных психологических проблем психологами проводятся соответствующие психокоррекционные мероприятия, направленные на создание благоприятной «почвы» для формирования новых когнитивных и поведенческих стратегий. Психокоррекционные мероприятия направлены также и на получение ощущения поддержки, которое не дает пациентам отчаиваться и опускать руки. Такая работа с личностными особенностями позволяет человеку самому начать предпринимать действия, направленные на улучшение качества своей жизни.

Основные результаты по социальной работе за 2018 год:

- первичное оформление пенсии – у 23 пациентов
- получено медицинских страховых полисов (в том числе временных) – для 35 пациентов
- получено страховых пенсионных свидетельств – для 60 пациентов
- заведено дел по утрате паспорта, собрано комплектов документов – у 44 пациентов
- документировано (паспорта, временные удостоверения личности, свидетельства о рождении) – 46 пациентов
- справки на проезд – оформлены для 108 пациентов
- покупка продуктов, средств личной гигиены, получение посылок и денежных переводов в почтовом отделении – 320 эпизодов.

Работа отделения психотерапевтической помощи и социальной реабилитации является необходимым звеном в ресоциализации пациентов, поскольку мы первая туберкулезная больница, которая стала оказывать и продолжает оказывать такие виды социальной помощи, как помощь при восстановлении документов, оформлении пенсии.

Вся выполняемая нами работа направлена в том числе и на снижение распространения туберкулеза, поскольку мы являемся связующим звеном между пациентом и обществом.

***Афанасьева Ольга Николаевна**, тел. +7 (915) 412-61-37, e-mail: afanasevaolga629@gmail.com*

ВНУТРЕННЯЯ И ВНЕШНЯЯ МИГРАЦИЯ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, М.В. Синицын, А.О. Темлякова, А.Д. Ильченко, М.В. Матвеева

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

Актуальность исследования

Внутренняя и внешняя миграция оказывает существенное влияние на распространение туберкулеза (ТБ) в городе. С 2016 года доля непостоянных жителей среди впервые выявленных случаев ТБ, включая мигрантов и бездомных, превышает 50%. Внутренние мигранты представляют собой приехавших жителей других субъектов РФ, а внешние – жителей других стран, которые в основном представляют собой «трудовую миграцию». Внешнюю миграцию можно разделить на миграцию из стран ближнего зарубежья (страны бывшего СССР) и из дальнего зарубежья. Среди впервые выявленных случаев ТБ из ближнего зарубежья необходимо выделить случаи заболевания, обнаруженные путем скрининга (при профосмотре) в Московском многофункциональном миграционном центре при получении разрешения на работу и случаи ТБ, выявленные при обращении с жалобами в медицинские организации города. Для адекватного распределения ресурсов для борьбы с ТБ в городе необходимо иметь информацию об особенностях и структуре больных туберкулезом, выявленных в указанных группах мигрирующего населения.

Цель исследования

Анализ структуры впервые в жизни выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в разных группах мигрантов.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ данных из регистров городской системы мониторинга туберкулеза о 5704 впервые выявленных больных ТБ, зарегистрированных в 2017–2018 гг. в Москве, которые включали: 1224 (21,5%) пациента из других регионов РФ, 1745 (30,6%) – из ближнего зарубежья, 113 (2,0%) – из дальнего зарубежья и 2622 (46,0%) – постоянных жителей (в качестве контрольной группы). Результаты лечения были изучены на основе данных исходов химиотерапии для двух когорт 2017 года (когорта из 1494 мигрантов и из 1115 постоянных жителей соответственно), не включавших случаи туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

Результаты исследования

В группе мигрантов из стран ближнего зарубежья была отмечена наибольшая доля случаев ТБ, выявленных при профосмотре, – 85,1%, в то время как в группах мигрантов из других регионов РФ, из дальнего зарубежья и постоянных жителей обнаруженные при профосмотрах случаи ТБ составляли 52,0%, 44,4% и 73,1% соответственно.

Доля пациентов, не имеющих работы, из стран ближнего зарубежья, выявленных при профосмотре, составила 90,8%, поскольку скрининг проводили перед трудоустройством. Доля безработных среди больных из стран ближнего зарубежья, выявленных при обращении, составила 75,3%, в группе пациентов из дальнего зарубежья – 44,2%, из других регионов РФ – 51,6%, а из постоянных жителей – 44,9%. Пациенты из граждан стран дальнего зарубежья были учащимися вузов в 40,7% случаев.

Среди впервые выявленных больных ТБ был распространен диссеминированный ТБ легких у 18,9% больных из других регионов РФ, 26,9% больных из стран ближнего зарубежья, выявленных при обращении, 17,0% больных из стран дальнего зарубежья и у 20,4% постоянных жителей. В то же время данная форма туберкулеза легких была зарегистрирована только у 6,0% больных из стран ближнего зарубежья, выявленных при профосмотрах ($p < 0,01$).

Впервые выявленные больные ТБ имели сопутствующие заболевания у 27,6% больных из группы жителей других регионов РФ, у 32,6% больных из группы пациентов из стран ближнего зарубежья, выявленных при обращении, у 17,7% пациентов из стран дальнего зарубежья. При этом сопутствующие заболевания наблюдали только у 2,6% пациентов из группы больных жителей стран ближнего зарубежья, выявленных при профосмотрах, и у 49,7% пациентов из группы постоянных жителей (оба показателя $p < 0,01$ для всех других групп).

Больные сочетанной инфекцией ВИЧ/ТБ составили 13,0% в группе пациентов, жителей других регионов РФ, 10,6% в группе пациентов из стран ближнего зарубежья, выявленных при обращении, 1,8% в группе пациентов из стран дальнего зарубежья. При этом сочетанная инфекция была отмечена только у 0,3% больных из стран ближнего зарубежья, выявленных при профосмотрах, и у 19,6% больных из группы постоянных жителей ($p < 0,01$).

Эффективность лечения для когорты внутренних и внешних мигрантов составила 47,6%, а доля исхода «пациент потерян для наблюдения» – 49,3%, в то время как для постоянных жителей эти показатели составили 88,0% и 2,2% соответственно.

Выводы

Необходимо учитывать, что внутренняя и внешняя миграция в городе включает в себя различные группы пациентов. Эта часть населения, по сравнению с постоянными жителями, является относительно здоровой и молодой, но хуже контролируемой, в связи с чем для работы с ними необходимо проведение соответствующих комплексных мероприятий.

***Белиловский Евгений Михайлович**, тел. +7 (916) 124-04-92, e-mail: belilo5@mail.ru*

СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У СОТРУДНИКОВ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Т.В. Ведешкина, М.А. Кафтаева

ГБУ Рязанской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Рязань

Актуальность исследования

Профилактика синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников особенно актуальна, так как профессиональная деятельность врача предполагает эмоциональную насыщенность, высокую степень факторов, вызывающих стрессовое состояние и психофизическое истощение, что повышает вероятность возникновения «выгорания». Медицинские работники обеспечивают результативность производственной деятельности лечебно-профилактического учреждения, что возможно лишь при высоком потенциале их здоровья. Представители помогающих профессий тесно связаны с межличностным взаимодействием, поэтому медицинские работники вынуждены постоянно находиться в атмосфере чужих эмоций. Длительное пребывание в интенсивных

межличностных отношениях, экстремальность условий и напряженный график работы способствуют развитию синдрома эмоционального выгорания.

Новизна данной программы заключается в организации и проведении работы по профилактике эмоционального выгорания с врачами противотуберкулезного диспансера города Рязани. Программа включает в себя лекции, направленные на повышение психологической грамотности, цикл занятий-тренингов, включающий в себя теоретический и практический блоки.

Практическая значимость

Предложенная программа предназначена для повышения психологической компетентности медицинских работников, для освоения приемов и методов самовосстановления и оказания помощи себе и коллегам, что значительно улучшит самочувствие специалистов, повысит эффективность их труда и качество обслуживания пациентов.

Цель тренинга: формирование умений и навыков по сохранению и укреплению психического здоровья медицинских работников через овладение ими способами психической саморегуляции и активизации личностных ресурсов.

Задачи тренинга: познакомить медработников с понятием «синдрома эмоционального выгорания», его причинами, стадиями, способами профилактики; ознакомить и обучить способам психической саморегуляции; снизить уровень психического выгорания и эмоционального напряжения; содействовать активизации личностных ресурсных состояний; сформировать установку на сохранение и укрепление психического здоровья.

Целевая аудитория: медицинские работники противотуберкулезного учреждения, чья работа связана с повторяющимися ситуациями стресса и большими эмоциональными нагрузками.

Результаты программы

По итогам проведения тренинговых занятий эффективность работы оценивалась при помощи опросника MBI (Maslach Burnout Inventory) для выявления степени «эмоционального выгорания». Опросник имеет три шкалы: «эмоциональное истощение» (9 утверждений), «деперсонализация» (5 утверждений) и «редукция личных достижений» (8 утверждений). Ответы респондента оцениваются по шкале от 0 до 6 баллов, где 0 – утверждение встречается «никогда», 6 баллов – «каждый день». Чем больше сумма баллов по каждой шкале в отдельности, тем больше у респондента выражены различные аспекты «выгорания». В результате занятий удалось снизить показатель эмоционального выгорания медицинских работников, повысить эмоциональную компетентность путем самонаблюдения и обратной связи, отработать ситуационные задачи по разрешению конфликтных ситуаций с применением полученных знаний на практике, развить активную позицию в профессиональной деятельности.

***Ведешкина Татьяна Викторовна**, тел. +7 (999) 760-13-22, e-mail: tatiana.vedesh@gmail.com*

К ВОПРОСУ МОДЕРНИЗАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ В НОВЫХ СОЦИАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Г.К. Гусейнов, В.Ю. Ханалиев, Т.Г. Гиреев, М.А. Муталимов, Х.Ю. Пахиева, А.Р. Салмаханов, А.А. Адзиев, А.М. Абдурахманов, П.И. Тагирова, М.Г. Асхабалиев, А.М. Алибутаева

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУ РД «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздрава Республики Дагестан, г. Махачкала

Введение

За последние два десятилетия в нашей стране произошли существенные позитивные сдвиги в эпидемиологической ситуации по туберкулезу: заболеваемость им в Российской Федерации (РФ) снизилась почти в два раза с 90,7 на 100 тыс. населения в 2000 году до 48,3 в 2018 году, а в Республике Дагестан (РД) – более чем в три раза, с 94,5 до 25,3. Такая же динамика наблюдается и по другим показателям. Естественно, это требует рациональной коррекции противотуберкулезной службы.

Цель исследования

Представить обоснованные соображения для учета при модернизации противотуберкулезной службы в новых социальных и эпидемиологических условиях.

Материалы, методы и результаты исследования

Изучение эффективности профилактических осмотров различных групп населения в РД дали следующие результаты. При флюорографии 848 лиц с ВИЧ-инфекцией выявлено 36 больных туберкулезом – каждый 24-й обследованный. Если исходить из того, что одна флюорография легких в прямой проекции стоит примерно 250 руб. (столько же и бактериоскопия), то выявление одного больного туберкулезом в этой группе обходится в 6000 руб. На втором месте по результативности оказались лица, проживающие в бациллярных очагах: при флюорографии 938 контактов выявлено 11 больных – в среднем один больной на 85 обследованных, стоимость выявления одного больного – 21 250 руб. Далее по результативности

следуют лица, страдающие алкоголизмом и наркоманией, – обследовано 6089, выявлено 6 больных, стоимость диагностики одного больного – 253 750 руб. Больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) обследовано 38 446, выявлено 30 больных, стоимость одного больного туберкулезом – 295 250 руб. Больные язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки – обследовано 15 237, выявлено 10 больных, стоимость 381 000 руб., больных сахарным диабетом обследовано 24 929, выявлен туберкулез у 13, стоимость – 470 500 руб. Что касается массовой флюорографии всего населения, то в 2018 году при обследовании 1 541 060 человек во возрасте 15 лет и старше (охват 68,8% подлежащих осмотру) выявлено 350 больных туберкулезом, один больной на 4403 обследованных, стоимость выявления одного больного – 1 100 750 руб. И цифра эта растет из года в год. Одновременно растет доля больных с поздними рецидивами у лиц с остаточными туберкулезными изменениями среди заболевших – с 7,9 до 10,8% за последние 8 лет. Следует также принять во внимание и то, что из 1396 сельских населенных пунктов РД в течение семи лет в 532 (39,8%) не был выявлен ни один больной туберкулезом ни осмотрами, ни по обращаемости.

Заключение

С улучшением эпидемиологической ситуации по туберкулезу в РД наблюдается устойчивая тенденция снижения рентабельности поголовного флюорографического обследования населения. В связи с этим назрела необходимость, начиная с относительно благополучных регионов с заболеваемостью ниже 30 на 100 тыс. населения, перехода с массовых однотипных и все менее эффективных противотуберкулезных мероприятий на адресные в группах повышенного риска заболевания туберкулезом. К ним в первую очередь относятся дети и подростки, люди, живущие в скудных материально-бытовых условиях, ВИЧ-инфицированные, контакты из бациллярных очагов, лица с выраженными остаточными туберкулезными изменениями и фоновыми заболеваниями – алкоголики, наркоманы, больные сахарным диабетом, ХНЗЛ и язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. Лиц с выраженными остаточными туберкулезными изменениями целесообразно вернуть под наблюдение противотуберкулезных диспансеров. Назрела также необходимость значительного расширения понятия бациллярных очагов с совершенствованием санитарно-просветительной работы и адресными профилактическими мероприятиями в них.

***Ханалиев Висампаша Юсупович**, тел. +7 (926) 842-15-15, e-mail: vis.kh@yandex.ru*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, УМЕРШИХ В СТАЦИОНАРАХ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ПО МАТЕРИАЛАМ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ВСКРЫТИЙ

А.В. Карпов, М.В. Юдицкая

ГОБУЗ «Новгородский клинический специализированный центр фтизиопульмонологии», г. Великий Новгород

Цель исследования

Изучить основные морфологические изменения при туберкулезе органов дыхания в современных эпидемиологических условиях по материалам патологоанатомических вскрытий.

Задачи исследования

1. Установить особенности патоморфологических изменений в органах дыхания при различных формах туберкулеза.

2. Показать структуру умерших больных в стационарах Новгородской области.

3. Выявить корреляции патоморфологических изменений при туберкулезе с лекарственной устойчивостью и лекарственной чувствительностью возбудителя.

Материал и методы исследования

Произведен ретроспективный анализ 33 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших больных с туберкулезом органов дыхания за период 2016–2018 годов. Выявлена частота встречаемости, распределение по полу и возрасту, особенности патологической анатомии туберкулеза, патоморфологические изменения в органах дыхания при лекарственно-чувствительном и лекарственно-резистентном туберкулезе; место туберкулезной инфекции в структуре патологоанатомического диагноза.

Результаты исследования

Туберкулез как причина смерти выявлен в 28,7% от общего числа умерших больных в стационаре. У мужчин он встречался в 87,5%, у женщин – в 12,5% случаев. Из них умерших в возрасте 30–40 лет – 31,2%; 40–50 лет – 25%; 50–60 лет – 21,8%; 60–70 лет – 15,6%, старше 70 лет – 6,25%. На долю больных с МЛУ приходится 15,0%. Среди других причин смерти лидируют заболевания: сердечно-сосудистой системы – 29,41%, ВИЧ-инфекция – 27,45%, заболевания органов дыхания – 6,53%, заболевания желудочно-кишечного тракта – 4,57%, новообразования –

1,96%, заболевания мочевыводящих путей – 0,65%, травма – 0,65%.

Установлено, что основными осложнениями туберкулеза более чем в 90% случаев стали отек легких и головного мозга с дислокацией ствола, тяжелая дистрофия внутренних органов, интоксикация, кахексия, анемия, легочное кровотечение, сердечно-дыхательная недостаточность.

По результатам патоморфологического исследования аутопсийного материала больных туберкулезом без МЛУ макроскопически установлено: легкие обычной формы и величины, ткань уплотнена, безвоздушна, на разрезе темно-серого цвета, с массой белесоватых тяжистых участков, желтовато-серых, сливающихся узлов, с образованием полостей от 2 до 5 см, заполнены жидкими казеозными массами, преимущественно в верхних долях, с очагами нагноения и распада. При наличии гигантских каверн легкое полностью разрушено, сохранная легочная ткань практически отсутствует, имеются лишь стенки каверны, имеющей фиброзные перемычки.

Макроскопически лимфатические узлы увеличены в размерах до 3 см, плотной консистенции, серо-черного цвета, на разрезе мелкие белесоватые очаги по типу казеозного некроза, гранулемы туберкулоидного типа, что способствует быстрой генерализации процесса, сопровождающегося резистентностью к воздействию большинства противотуберкулезных препаратов, что существенно затрудняет эффективность лечения.

Микроскопически обнаружены преимущественно зрелые туберкулезные гранулемы с казеозным некрозом в центре, с признаками распада, лейкоцитарной инфильтрацией, с фиброзом вокруг, наличие грануляционной ткани. Встречаются мелкие очажки отсева казеозного некроза с расплавлением и формированием каверн. Полнокровие сосудов легочной ткани и стаз крови в них с экссудацией в просвет альвеол. В просвете бронхов – десквамированный эпителий, казеозные массы и выраженная гнойная экссудация.

При туберкулезе с МЛУ МБТ нами было установлено, что происходит прогрессирование процесса с преобладанием экссудативной тканевой реакции перифокальных зон и более отдаленных участков. Отмечается поражение сосудов в виде васкулитов; казеозное поражение бронхов; наличие некротических бронхогенных очагов-отсевов без признаков организации и с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, что свидетельствует о преимущественном бронхогенном пути распространения и генерализации специфического воспаления и выраженном иммунодефиците.

Выводы

1. В структуре причин смерти на долю туберкулеза приходится 28,7% от общего количества умерших в стационаре за период 2016–2018 годов. Наибольшее количество умерших выявлено в возрасте 30–40 лет.

2. По результатам вскрытий умерших от туберкулеза с МЛУ патоморфологические проявления свидетельствуют о тяжелом злокачественном, остром, прогрессирующем туберкулезе, при котором обнаруживаются многочисленные инфильтративные очаги, сливающиеся между собой, с нагноением и распадом, и формированием каверн, заполненных казеозными массами.

3. Результаты морфологических исследований у больных туберкулезом, умерших в стационарах Новгородской области за последние 3 года, напоминают туберкулезные процессы, происходящее до начала появления противотуберкулезных препаратов.

4. Значительные и существенные изменения в органах дыхания при патоморфологическом вскрытии больных с МЛУ и без МЛУ отсутствуют. Именно сам туберкулезный процесс у больных с резистентностью к терапии и у больных с сохраненной чувствительностью в обоих случаях имеет тяжелое прогрессивное течение и является основной причиной смерти больных туберкулезом.

5. Данные факты подтверждают концепцию о необходимости раннего выявления туберкулеза в первичном звене здравоохранения, повысив эффективность дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, сделав упор на региональные программы по снижению смертности от туберкулеза.

***Христофорова Елена Леонидовна**, тел. +7 (905) 137-73-40, e-mail: celene@yandex.ru*

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В КРУГЛОСУТОЧНЫЕ СТАЦИОНАРЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

А.Н. Марков, Е.М. Белиловский, В.Ю. Глебова, Л.М. Туктарова, С.Е. Борисов, М.В. Матвеева
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Госпитализация больных туберкулезом в городе Москве связана с определенными особенностями организации лечения пациентов в мегаполисе, обладающем большим числом специализированных медицинских организаций, многопрофильными стационарами и возможностью применения разнообразных лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациентов, как страдающих туберкулезом различных локализаций, так и нуждающихся в диагностике заболевания. При этом среди пациентов столичных стационаров велика доля лиц из групп высокого риска заболевания туберкулезом, в том числе и из числа непостоянного населения (иногородних, иностранцев и лиц БОМЖ).

Для обеспечения в этих условиях эффективного контроля использования коечного фонда в МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ были разработаны методические рекомендации по показаниям к госпитализации пациентов в различные медицинские организации противотуберкулезного профиля города. В 2014–2019 гг. проведен мониторинг показаний к госпитализации на основе разработанной на базе СУБМД Barclay 8.0 специализированной компьютерной программы.

Цель исследования

Анализ результатов мониторинга показаний для госпитализаций в противотуберкулезные стационары города Москвы и оценка эффективности организации стационарной помощи больным туберкулезом в городе.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ показаний для 32 824 госпитализаций пациентов в круглосуточные стационары противотуберкулезных учреждений города Москвы для взрослых за пять лет – с 1 июля 2014 г. по 1 июля 2019 г. Сведения взяты из базы данных показаний к госпитализации, разработанной в МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ в 2014 г. на основе указанных методических рекомендаций. Информация в базу данных вводилась на основании утвержденных данными рекомендациями учетных форм, которые заполняли при поступлении пациентов во все круглосуточные противотуберкулезные стационары города. База данных содержит информацию о 90–98% случаев госпитализации в стационарные отделения клиник и филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, а также до 75% госпитализаций в Туберкулезную клиническую больницу им. Г.А. Захарьина ДЗМ и 30–40% госпитализаций в Туберкулезную больницу им. А.Е. Рабухина ДЗМ.

Результаты исследования

Среди госпитализированных пациентов было 64,8% постоянных жителей города, 18,9% – жителей субъектов Российской Федерации, включая жителей Московской области (3,7%), 8,2% – граждан других государств и 8,1% – лиц БОМЖ.

На каждый отдельный случай госпитализации имелось от 1 до 12 различных показаний (медиана – 2, межквартильный размах – от 2 до 4).

На госпитализацию пациентов направляли в основном из учреждений туберкулезного профиля города Москвы (76,6%), причем эта доля была достоверно выше у постоянных жителей города (80,1%, $p < 0{,}01$) и сравнительно невысокой у лиц БОМЖ (56,9%), из которых 19,4% госпитализировали из больниц общего профиля.

В целом из 32 824 случаев госпитализации в стационары 73,9% (95%ДИ 73,4–74,3%) имели показания, связанные с туберкулезным процессом, в 48,2% (47,7–48,8%) показания были связаны с наличием сопутствующих заболеваний и состояний, требующих стационарного лечения и/или серьезно отягощающих течение туберкулеза, в 29,0% (28,5–29,5%) – с необходимостью диагностического обследования, а в 32,9% (32,4–33,4%) – с эпидемиологическими и социальными факторами. При этом проведение диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания требовалось в 22,7% случаев, а внелегочного туберкулеза – в 6,7% госпитализаций.

Показания, связанные с сопутствующими заболеваниями, достоверно чаще, чем у пациентов из постоянного населения (49,2%), отмечены у лиц БОМЖ (71,5%) и достоверно реже ($p < 0{,}01$) – у прибывших из других субъектов Российской Федерации и иностранцев (43,1% и 27,6% соответственно).

Лица БОМЖ и иностранные граждане реже, чем пациенты из постоянных жителей города и иногородних, госпитализировались с наличием показаний к проведению диагностического процесса: 15,6% и 20,4%, против 36,5% и 29,1% соответственно ($p < 0{,}01$).

Отметим, что доля госпитализаций, в которых показания были связаны и с туберкулезным процессом, и/или с необходимостью диагностического обследования, составляло в различные годы от 93 до 95%.

У лиц БОМЖ и иностранных жителей достоверно чаще ($p < 0,01$) отмечали показания, связанные с эпидемиологическими причинами: 76,5% и 44,2% соответственно, при 26,6% у постоянных жителей и 30,7% у иногородних.

Среди основных причин госпитализации, связанных с туберкулезным процессом, было наличие распространенного туберкулеза органов дыхания (49,8% от общего числа госпитализаций), наличие распада в легочной ткани (35,8%) и бактериовыделения (28,0%), а также необходимость индивидуального подбора химиотерапии (21,3%).

Основными причинами госпитализации взрослых в круглосуточные стационары, связанными с сопутствующими заболеваниями, были наличие ВИЧ-инфекции и алкоголизма – 14,5% и 10,1% от общего числа госпитализаций; у лиц БОМЖ эти доли достигали 22,5% и 30,3% соответственно.

Из показаний к госпитализации, связанных с эпидемиологическими и социальными причинами, чаще всего встречались случаи проживания в одной квартире с детьми до 14 лет включительно – 12,1%. В 7,8% случаев одной из причин госпитализации стал статус пациента как лица БОМЖ.

Анализ показаний к госпитализации больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез выявил, что у этих пациентов достоверно чаще ($p < 0,01$) имеют место показания, связанные с распространенными процессами в легких (62,4% против 47,6% у остальных пациентов) и индивидуальным подбором режима химиотерапии (31,7% против 19,5%). Значительно более часто у них в качестве показаний к госпитализации указывали наличие алкоголизма и наркомании (13,2% и 33,4% против 9,6% и 1,6% соответственно). У больных с коинфекцией чаще, чем у других пациентов, указывали в качестве одной из причин госпитализации также и то, что они уклоняются от лечения (7,6% против 2,6%), и то, что они являются лицами БОМЖ (11,8% против 7,1%).

Выводы

Пятилетний анализ данных мониторинга показаний к госпитализации показал высокую степень обоснованности назначения стационарного этапа ведения пациентов, поступающих на обследование, диагностику и лечение в противотуберкулезные учреждения города, а также необходимость оказания пациентам поликомпонентной медицинской помощи.

Марков Александр Николаевич, *тел. + 7 (499) 268-70-33, e-mail: markov-an@mnpcbt.ru*

МОНИТОРИНГ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ ПАЦИЕНТОВ В ТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СТАЦИОНАРЫ ГОРОДА МОСКВЫ: ОПЫТ 2018 ГОДА

А.Ф. Мейснер[1], В.Ю. Глебова[1], Н.В. Галыгина[1], Ю.В. Жидких[1], А.В. Кузьмин[1], Н.А. Мацегора[1], А.Н. Наумова[1], А.В. Дергачев[2]

Актуальность исследования

Для повышения эффективности использования коечного фонда противотуберкулезных учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, обеспечения более высокого качества и доступности медицинской помощи больным туберкулезом, в 2013 г. в ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (Центр) был создан отдел госпитализации для управления потоками пациентов в туберкулезные стационары мегаполиса, взаимодействия с учреждениями общей лечебной сети и Станцией скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова. Исходя из поставленной цели, отдел осуществляет: сбор и анализ информации о наличии свободных мест, прием заявок на плановую госпитализацию, показаний к госпитализации, взаимодействие с врачами-консультантами, ведение учетной и отчетной документации. Врач-фтизиатр отдела должен обладать достаточным практическим опытом и коммуникабельностью для экспертной оценки полученных данных при госпитализации больных в туберкулезные стационары.

Цель исследования

Разработать систему мониторинга госпитализации пациентов в стационары туберкулезного профиля города Москвы.

Материалы исследования

Проведен анализ 9799 случаев госпитализации за 2018 г., 83,6% из которых были зарегистрированы в электронном журнале.

Результаты исследования

В 2018 г. было госпитализировано: пациентов из нетуберкулезных стационаров – 16,8%, из филиалов Центра – 70,7%, переводы между туберкулезными стационарами составили 12,1%, прочие случаи госпитализации (из МВД, СИЗО, специального учреждения временного содержания иностранных граждан Сахарово и других ведомств) – 0,4%. Среди госпитализированных москвичей было 60,6%, постоянных жителей других регионов Российской Федерации – 18,2%, иностранных

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва.

граждан – 10,1%, лиц БОМЖ – 11,1%. Основное место занимала плановая госпитализация по направлению филиалов Центра (81,2% – москвичей, 64,3% – постоянных жителей других регионов Российской Федерации и 73,5% – иностранцев). Среди пациентов 65,5% случаев относились к наиболее работоспособному возрасту – от 25 до 54 лет.

Отказы в плановых госпитализациях в туберкулезный стационар были следствием наличия у пациентов «малых» форм туберкулезного процесса в 0,12% случаев. Отказы при необходимости дообследования больного или проведения дополнительной консультации для установления диагноза (в основном при переводе из стационаров нетуберкулезного профиля) составили 0,9% от всех заявок на госпитализацию.

Проведенный анализ отказов от госпитализации показал, что в стационарах медицинских организаций нетуберкулезного профиля не всегда проводится в полном объеме обследование больных с подозрением на туберкулез: отсутствуют исследования мокроты и других биологических жидкостей на микобактерии методом прямой микроскопии, молекулярно-генетическими методами на микобактерии туберкулезного комплекса (ПЦР на видоспецифический фрагмент ДНК МБТ), не исследуется плевральная жидкость; при дифференциальной диагностике не назначаются дополнительные рентгенологические исследования или консультации профильных специалистов. Выявлены случаи, когда участковые врачи-фтизиатры не направляют пациентов в городской клинико-диагностический центр на консультацию к врачу-специалисту по внелегочному туберкулезу, считая, что обследование и подтверждение подобного диагноза необходимо проводить только в стационаре.

Для совершенствования оперативности и качества мониторинга госпитализаций в туберкулезные стационары города и расширения возможностей анализа данных в Центре была разработана электронная база данных на основе Системы управления базами медицинских данных (СУБМД) Barclay SW (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2019661941 от 12 сентября 2019 г.), ввод данных в которую осуществляется в два этапа:

– первичный оперативный ввод заявок на госпитализацию врачами отдела, при котором основная информация вводится в структурированные вопросы на основе разработанного справочника, а текстовая информация – в поля-примечания для дальнейшей интерпретации,

– вторичный ввод данных, дополнение записей сотрудниками-«экспертами» в остальные структурированные вопросы на основе первичного анализа введенной в примечания текстовой информации.

Наличие сохраняемой кодированной информации на случаи госпитализации позволяет проводить широкий анализ и оперативное управление процессом госпитализации и обеспечить эффективную загрузку коечного фонда.

Выводы

Сведения о госпитализированных пациентах, поступающие в отдел госпитализации и оперативного управления на основе системы мониторинга Barclay SW позволяют оперативно изучить маршрутизацию больного, получить контроль по госпитализации больных из мигрирующего населения, анализировать причины отказов, оценивать обоснованность госпитализации больных в зависимости от формы и тяжести заболевания, прогнозировать загруженность коечного фонда и расходы материально-технических средств на лечение больного.

***Мейснер Александр Федорович**, тел. + 7 (905) 776-89-67, e-mail: alexandr.meissner@gmail.com*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ИЗ ГРУПП РИСКА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ, НАБЛЮДАЕМЫХ В ГОРОДСКИХ ПОЛИКЛИНИКАХ ТиНАО ГОРОДА МОСКВЫ

Н.В. Мусаткина, Л.В. Мохирева, А.В. Солдатенко

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

Актуальность исследования

На основании приказа Минздравсоцразвития от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменений в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 № 109» и приказа Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» в медицинских организациях муниципального уровня, а также в областных (краевых, окружных, республиканских) медицинских организациях субъекта Российской Федерации рекомендована диагностическая

проба с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении» (далее АТР).

Цель исследования

Оценить роль диагностической пробы с АТР в повышении качества выявления и диагностики туберкулезной инфекции среди лиц из групп риска взрослого населения присоединенной к Москве территории Троицкого и Новомосковского округов (ТиНАО).

Материалы и методы исследования

В целях совершенствования выявления и диагностики туберкулезной инфекции приказами ДЗМ от 17.04.2015 № 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» внедрена кожная проба с АТР в медицинских организациях ТиНАО. В соответствии с данным приказом охвачены основные группы риска по туберкулезу среди взрослого населения – это лица, перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами; лица из окружения беременных женщин и новорожденных; лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию, при обращении в медицинские организации за медицинской помощью; декретированные контингенты при профилактических медицинских осмотрах. В работе использованы методические рекомендации «Применение кожной пробы с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» для выявления туберкулезной инфекции у детей и взрослых в городе Москве», 2015 г., «Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых», 2017 г., в которых указан алгоритм обследования пациентов с учетом результата кожной пробы с препаратом АТР. Взрослым лицам, у которых впервые отмечена сомнительная или положительная реакция пробы с АТР, проведено клинико-рентгенологическое обследование на туберкулез в филиале ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по ЮЗАО. По результатам обследования, при отсутствии признаков локального туберкулеза, пациенту показано наблюдение у фтизиатра в группе риска («0» группа диспансерного учета) и проведение превентивной химиотерапии по показаниям.

Результаты исследования

В городских поликлиниках присоединенной к Москве территории ТиНАО с 2016 по 2018 г. в группах риска взрослого населения по заболеванию туберкулезом поставлено 20 516 проб с препаратом АТР (2016 г. – 6180 проб, 2017 г. – 12 215 проб, 2018 г. – 2121 проба). Из них у 348 (1,7%) пациентов пробы были положительными (289 чел. – 83%) и сомнительными (59 чел. – 17%). Среди пациентов с положительными и сомнительными пробами мужчин и женщин было по 50%. В обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 60 до 69 лет (63 и 69% соответственно). Положительные и сомнительные пробы были выявлены в следующих группах: лица из окружения беременных женщин и новорожденных –8 чел. (2,3%), из них 7 (87,5%) чел. с положительными пробами и сомнительными – 1 (12,5%); лица, попавшие в трудную жизненную ситуацию, – 202 (58,1%) чел., из них 163 (80,7%) чел. с положительными пробами и сомнительными 39 (19,3%) чел.; декретированные контингенты при профилактических медицинских осмотрах – 62 (17,8%) чел., из них 50 (80,6%) чел. с положительными пробами и сомнительными 12 (19,4%) чел., работники медицинских и аптечных организаций государственной системы здравоохранения города Москвы при прохождении предварительных и периодических медицинских осмотров – 65 (18,7%) чел., из них 59 (90,8%) чел. с положительными пробами и сомнительными 6 (9,2%) чел.; лица перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами – 1 чел. (0,3%) с положительной пробой; лица, принимающие иммуносупрессорные препараты, – 5 (1,4%) чел, из них 4 (80%) чел. с положительными пробами и сомнительными – 1 (20%) чел.; больные при снятии с диспансерного учета – 5 (1,4%) чел. с положительной пробой.

Все 348 пациентов с положительными и сомнительными пробами с АТР из медицинских организаций ТиНАО г. Москвы направлены в филиал ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» по ЮЗАО, из них закончили обследование 290 чел. (83,3%), 257 чел. (88,6%) – с положительной и 33 чел. (11.4%) – с сомнительной пробой. На диспансерный учет в «0 А» ГДУ были взяты 288 пациентов (82,8%) с латентной туберкулезной инфекцией, из них имели положительную пробу – 255 чел. (88,5%) и сомнительную – 33 чел. (11,5%), в I А ГДУ – 2 чел. (0,6%), все с положительной пробой с АТР. Выявляемость ЛТИ в вышеуказанных группах в ТиНАО составила 1,4 на 1000 обследованных, выявляемость локальных форм туберкулеза – 0,1 на 1000 обследованных. Превентивная химиотерапия назначена 242 чел. (94,9%) с положительными пробами, закончили лечение 202 чел. (83,5%). В течение 1,5–2 лет наблюдения заболеваний локальными формами туберкулеза среди 202 пациентов из поликлинических групп риска с положительными пробами с препаратом АТР, получивших превентивную химиотерапию, не было зарегистрировано.

Заключение

Указанные результаты по использованию кожной пробы с препаратом АТР в группах риска по заболеванию туберкулезом взрослого населения ТиНАО г. Москвы подтверждают необходимость применения данного метода с целью выявления латентной туберкулезной инфекции в группах высокого риска по заболеванию туберкулезом и предупреждения возможности развития локальных форм туберкулеза.

***Мусаткина Надежда Валерьевна**, тел. +7 (925) 480-09-84, e-mail: vsemenjaetsja@yandex.ru*

ОПЫТ ОЦЕНКИ ЗАТРАТ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ

Н.Ю. Николенко, О.В. Кривцова, С.Е. Борисов

ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Туберкулез – одна из мировых проблем здравоохранения. В 2015 г. заболели 10,4 млн чел. и 1,8 млн чел. умерли от туберкулеза (WHO. The Global TB Report, 2017). Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и следствие ее амплификации – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – считаются основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая и Россию.

Применение противотуберкулезных препаратов II ряда недостаточно эффективно, требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 месяцев) и сопровождается выраженными побочными эффектами. В подобной ситуации необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП, стала общепризнанной. Этот подход реализован в новых рекомендациях ВОЗ по лечению больных с МЛУ/ШЛУ МБТ (2019). Однако литературные данные об экономической эффективности режимов этиотропного лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя достаточно ограничены, а в части предложенных ВОЗ новых режимов (где основными препаратами являются бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин, циклосерин/теризидон и клофазимин) – практически отсутствуют. В отечественной литературе вопросам экономической оценки новых режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ посвящена всего одна работа И.А. Васильевой с соавт. (2018). Исследование построено в методическом плане в полном соответствии с последними требованиями, однако отсутствие указаний на пути рекрутирования 175 больных, разделенных на четыре подгруппы, и малое число пациентов, получавших режим химиотерапии, соответствующий последним рекомендациям ВОЗ (21 чел.), позволяют предположить, что учтены не все аспекты эффективности и переносимости лечения в условиях реальной клинической практики (*real-life*).

Учитывая особенно высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, а также пациентов с высоким риском амплификации ЛУ МБТ из-за невозможности реализации у них полноценных режимов химиотерапии, является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловливают необходимость проведения фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований для подтверждения экономической эффективности новых режимов химиотерапии туберкулеза. Первым этапом фармакоэкономического исследования должен стать простой анализ «затраты/эффективность» при различных режимах этиотропной терапии больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Цель исследования

Определить затраты на этиотропное лечение больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от режима химиотерапии.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое обсервационное динамическое ретроспективное когортное исследование больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, получавших лечение в соответствии с режимами, предписанными Национальными клиническими рекомендациями (2014) или основанными на комбинации новых противотуберкулезных препаратов, одобренной в последних рекомендациях ВОЗ (2019). Больные туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ объединены в две когорты (IV 2013 – IV 2016) с зарегистрированными исходами на конец 24-го месяца лечения или лечения и наблюдения (при лечении в течение менее 24 мес.) Когорты не различались достоверно по половой и возрастной структуре и частоте сопутствующих заболеваний. 1093 больных получали химиотерапию по оптимизированному базисному режиму (ОБР) Cap [Km/Am] Lev [Mox Spr] Z Cs/Trd Pt [PAS] [E], 294 больных – по режиму, аналогичному рекомендациям ВОЗ от 2018 г. Bdq Lz Mox [Lev] Cs/Tz [Z] [Pt] [PAS] [E]. Длительность интенсивной фазы (стационарного этапа) лечения принята в среднем за 9 месяцев, средняя длительность амбулаторного лечения (фаза продолжения) – за 12 месяцев. Основным критерием эффективности был исход «успешное лечение» (в соответствии с определениями ВОЗ – исходы «пациент излечен» и «лечение полностью завершено») (таблица).

Результаты исследования

Средняя стоимость 1 койко-дня без затрат на ПТП составила 3608,72 руб. (в т.ч. немедицинские расходы – 1189,23 руб.) и от

Таблица. Доля пациентов с исходом «успешное лечение» в анализируемых когортах

Когорты и субкогорты	Оптимизированный базисный режим			Новый режим		
	n	Эффективное лечение		*n*	Эффективное лечение	
		абс.	95%ДИ		*абс.*	95%ДИ
Объединенная IV 2013 – IV 2016	1093	567	48,9–54,8	294	201	63,0–73,7
Субкогорты						
I ГДН	744	466	59,2–66,1	180	142	72,9–84.9
II А ГДН	165	67	33,1–48,2	50	35	57,0–83,0
II Б ГДН	184	34	12,8–24,1	64	24	25,4–49,6
Только МЛУ МБТ	838	454	50,8–57,6	133	96	64,5–79,9
Только ШЛУ МБТ	197	78	32,7–46,5	162	106	58,1–72,8
Только CV+	774	351	41,8–48,9	251	163	59,0–70,9

режима химиотерапии не зависела, поэтому проведено сравнение только расходов на противотуберкулезные препараты.

Затраты на противотуберкулезную химиотерапию составили в среднем на одного пациента при оптимизированном базисном режиме 368 595,7 руб., при применении «нового» режима – 629 230,0 руб. При этом в целом затраты на одного пациента с исходом «эффективное лечение» составили при ОБР 710 538,1 руб., а при более дорогом новом режиме – 920 366,3 руб.

Затраты на химиотерапию на одного излеченного больного с деструктивным процессом составили 812 800,7 руб. при использовании ОБР и 968 937,0 руб. при лечении по новому режиму, а при наличии ШЛУ МБТ – соответственно 930 940,4 руб. и 961 653,4 руб. На одного излеченного пациента с МЛУ/ШЛУ МБТ из IIА ГДН затраты на химиотерапию составили 907 735,7 руб. при ОБР и 898 900,0 руб. при новом режиме, а на одного излеченного из IIБ ГДН – соответственно 1 994 753,2 руб. и 1 677 946,7 руб.

Заключение

Следует указать на определенные ограничения данного исследования. Анализ затраты/эффективность проведен только по одному критерию – зарегистрированному исходу лечения/наблюдения через 24 месяца. Не учтены эффекты от более быстрого прекращения бактериовыделения и общего снижения риска распространения эпидемически наиболее опасных штаммов МБТ, от возможности сокращения длительности лечения в условиях стационара, снижения смертности и проч. За рамками данного фрагмента исследования остался и анализ частоты рецидивов туберкулеза у пролеченных больных, а главное – затраты на повторные курсы лечения неэффективно пролеченных пациентов. Тем не менее уже при первом приближении доказана экономическая эффективность применения новых противотуберкулезных препаратов у наиболее опасных в эпидемическом отношении пациентов с ШЛУ МБТ и при хроническом течении заболевания.

***Николенко Николай Юрьевич**, тел. +7 (916) 970-61-16, e-mail: nynikolenko@generium.ru*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ России», г. Саратов

К медицинским группам риска по развитию туберкулеза (ТБ) относятся лица, состоящие на диспансерном учете с такими заболеваниями, как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ХОБЛ, психические заболевания, алкоголизм, наркомания, ВИЧ-инфекция и другие. Среди этой категории пациентов заболеваемость и выявляемость ТБ значительно выше, чем в популяции, а специфический процесс характеризуется более тяжелым течением и более низкой эффективностью лечения. Нам представляется целесообразным изучение особенностей циркуляции генотипов микобактерий туберкулеза у больных ТБ, развившимся на фоне тяжелой сопутствующей патологии.

Цель исследования

Изучить распространенность *M. tuberculosis* (МБТ) с разными генотипами у больных туберкулезом с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта).

Материалы и методы исследования

Обследовано 408 больных ТБ легких, из них: мужчин – 328 (80,4%), женщин – 80 (19,6%) в возрасте от 21 до 67 лет. Больные находились на стационарном обследовании и лечении в Саратовском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2014–2018 гг. Среди обследованных пациентов впервые выявленный ТБ легких диагностирован у 379 (92,9%), рецидивы – у 29 (7,1%) чел. Больные были распределены на 4 группы. Группу 1 составили 70 больных ТБ в сочетании с ХОБЛ, группу 2 – 30 больных с сочетанием ТБ и сахарного диабета, группу 3 – 36 больных ТБ и хроническим гепатитом. В группу 4 включены 272 пациента с ТБ без сопутствующей патологии (контрольная группа). Исследование генотипа МБТ проводили в образцах мокроты методом сполиготипирования и гибридизации на биологическом микрочипе. Использовали набор реагентов «Сполиго-биочип» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва). Учет реакции проводили на аппарате «Чипдетектор-01» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Москва) с применением программы «ImaGeWare®», позволяющей проводить сравнение сполиготипа с профилем базы данных SpolDB4 (http:www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_myco.html). Определение лекарственной устойчивости к изониазиду и рифампицину (МЛУ) или только к рифампицину (Р) проводили молекулярно-генетическими методами (методом «Биочип», XpertMTB/Rif®), методом Bactec/MGIT960 и методом абсолютных концентраций при посеве на твердые питательные среды.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Использовали критерий соответствия χ^2. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты исследования

Среди всех больных ТБ Саратовской области циркулируют 11 генетических семейств МБТ (Beijing, Haarlem, Ural, LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu). Генотип *Beijing* выявлен в группе 1 у 18/70 (25,7%), в группе 2 – у 21/30 (70%), в группе 3 – у 12/36 (35,3%), в группе 4 – у 96/272 (35,3%) пациентов (p_{1-4} = 0,1547, p_{2-4} = 0,0002, p_{3-4} = 0,8130). МБТ генотипа *Haarlem* и *Ural* наиболее часто выявлялись в группе 1 – у 28/70 (40%), реже в группе 2 – у 3/30 (10%), в группе 3 – у 10/36 (27,8%) и в группе 4 – у 57/272 (21%) пациентов (p_{1-4} = 0,0012, p_{2-4} = 0,1532, p_{3-4} = 0,3400). Генотип Т регистрировали примерно в равном числе случаев во всех 4 группах: 14/70 (20%) в группе 1, 6/30 (20%) – в группе 2, в группе 3 – 6/36 (16,7%), в группе 4 – 79/272 (29,1%) (p_{1-4} = 0,1320, p_{2-4} = 0,2988, p_{3-4} = 0,1311). Другие генотипы (LAM, T, Microti, Rus 1, EAI, Canetti, Cas, Manu) встречались во всех группах в единичных случаях. МЛУ/Р была обнаружена у пациентов группы 1 в 34/70 (48,6%) случаев, в группе 2 – у 15/30 (50%), в группе 3 – у 6/36 (16,7%) пациентов и в контрольной 4-й группе – в 32/272 (11,8%) случаев.

Выводы

1. У больных ТБ в сочетании ХОБЛ доминирующими генотипами были *Haarlem* и *Ural*, которые достоверно чаще встречались у больных ТБ/ХОБЛ – 40% по сравнению с контрольной группой – 21% (p = 0,0012) и пациентами с сочетанием ТБ и сахарного диабета – 10% (p = 0,0037).

2. У пациентов с сочетанием ТБ и сахарного диабета доминирующим генотипом МБТ был *Beijing* (70%), которые достоверно чаще встречались у больных ТБ/сахарный диабет по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии 35,3%, (p = 0,0002).

3. Самый высокий уровень МЛУ/R был обнаружен в группах пациентов ТБ/ХОБЛ и ТБ/сахарный диабет – 48,6 и 50% соответственно против 16,7% в группе ТБ/заболевания желудочно-кишечного тракта и 11,8% в контрольной группе.

***Салина Татьяна Юрьевна**, тел. 8 (917) 209-68-51, e-mail: SalinaTU@rambler.ru*

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

С.А. Стерликов, С.Н. Лисовский, Д.А. Кучерявая, А.В. Гордина, А.В. Дергачев

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

Минувшее десятилетие характеризовалось переходом эпидемической ситуации по туберкулезу от стабильно неблагоприятной к прогрессивно улучшающейся. Это было результатом ряда преобразований, происходивших как в социальной сфере, так и в медицинском обеспечении противотуберкулезной работы. Вместе с тем не все компоненты заболеваемости туберкулезом улучшались одинаково быстро.

Цель исследования

Провести анализ возрастно-половых особенностей заболеваемости туберкулезом, а также заболеваемости населения из отдельных его социальных групп.

Материалы и методы исследования

Анализировали сведения формы № 8 Росстата. Для расчета возрастно-половых особенностей заболеваемости, а также

стандартизованной заболеваемости использовали программу (Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Леонов С.А.; http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/Stand_incidence.zip).

Результаты исследования

Начиная с 2009 г. показатель заболеваемости туберкулезом снизился практически вдвое: с 82,6 до 44,4 на 100 тыс. населения (в 1,9 раза). Наибольший темп снижения показателя заболеваемости отмечался в 2016–2017 гг. – 9,4%, наименьший – в 2014–2015 гг. (3,0%), что связано с вхождением в состав Российской Федерации Республики Крым и г. Севастополя. Стандартизованный показатель заболеваемости в силу особенностей возрастной структуры населения Российской Федерации ниже регистрируемого показателя. В период с 2009 по 2018 г. он снизился в 1,8 раза – с 76,0 до 41,3 на 100 тыс. населения, стандартизованного по мировому стандарту населения. Заболеваемость городского населения снизилась в 1,8 раза (с 78,9 до 43,1), сельского населения – в 1,9 раза (с 92,7 до 48,4). Традиционно более высокая заболеваемость сельского населения связана с более низким уровнем жизни сельских жителей, меньшей доступностью специализированной медицинской помощи.

Гендерная структура заболеваемости не оставалась постоянной: доля мужчин среди больных туберкулезом снизилась с 69,5% в 2009 г. до 62,4% в 2018-м; во многом это связано со снижением вклада в заболеваемость туберкулезом учреждений ФСИН (см. далее). Возрастная структура показателя заболеваемости также подвергалась изменениям: в 2009 г. максимальная заболеваемость отмечалась в группе 25–34 года (141,2 на 100 тыс. населения в возрасте 25–34 года), когда на данную возрастную группу приходилось 28,4% всех случаев заболевания. В 2018 году максимальная заболеваемость приходилась на возрастную группу 35–44 года (90,4% на 100 тыс. населения в возрасте 35–44 года), на которую приходится 30,3% всех случаев заболевания активным туберкулезом. Данное смещение возрастной структуры заболеваемости более выражено у мужчин, чем у женщин. У мужчин в 2009 г. заболеваемость в возрастной группе 18–24 года составила 116,0 на 100 тыс. мужчин соответствующего возраста (11,9% всех случаев заболевания мужчин), в группе 25–34 года – 182,0 (28,3%), в возрастной группе 18–24 года – 186,0 (21,4%), в возрастной группе 35–44 года – 64,4 (17,8%). В 2018 г. заболеваемость мужчин в возрасте 18–24 года составила 41,2 (4,7%), 25–34 года – 87,5 (23,8%), 35–44 года – 117,6 (32,4%). У женщин в 2009 г. заболеваемость в возрастной группе 18–24 года составила 71,5 на 100 тыс. женщин соответствующего возраста (16,3% всех случаев заболевания женщин), в группе 25–34 года – 92,7 (28,6%), в возрастной группе 18–24 года – 71,5 (16,3%), в возрастной группе 35–44 года – 64,4 (17,8%). В 2018 г. заболеваемость мужчин в возрасте 18–24 года составила 29,3 (6,8%), 25–34 года – 49,3 (26,8%), 35–44 года – 48,7 (26,0%). В структуре числа зарегистрированных случаев заболевания выросла доля детей в возрасте 0–4 года – с 1,0% в 2009 г. до 1,4% в 2018 г., что вызвано прежде всего ростом населения данной возрастной группы.

Число случаев туберкулеза с бактериовыделением выросло с 42,8 до 48,2%, что может быть связано с внедрением современных методов микробиологической диагностики туберкулеза с использованием жидких питательных сред и финансированием обеспечения субъектов Российской Федерации средствами для микробиологической диагностики туберкулеза.

Число случаев туберкулеза легких практически не изменилось и составляло в разные годы от 89,9 (2014, 2015 гг.) до 90,7% (2009 г.). Также не изменялась существенно доля туберкулеза мозговых оболочек и центральной нервной системы (0,2–0,3%), костей и суставов (1,0–1,2%), периферических лимфатических узлов (0,5–0,6%), однако отмечалось снижение доли мочеполового туберкулеза – с 1,0% в 2009 г. до 0,6 в 2018 г.

Среди отдельных категорий больных туберкулезом отмечается рост в структуре больных доли иностранных граждан – с 1,9 в 2009 г. до 3,2% в 2018 г.; максимальная их доля отмечалась в 2015 г., что связано с событиями на территории Украины.

Доля больных туберкулезом, зарегистрированных в учреждениях ФСИН России, снизилась с 12,0% в 2009-м до 7,6% в 2018 г. Тем не менее следует отметить, что в настоящее время более половины случаев туберкулеза во ФСИН выявляется в следственных изоляторах, что свидетельствует о сохранении неблагоприятной эпидемической ситуации среди социально неблагополучных слоев населения. Об этом же свидетельствует и рост доли лиц без определенного места жительства с 1,8% в 2009-м до 2,5% в 2018 году, хотя в абсолютном выражении их число сократилось в 1,3 раза – с 2148 до 1641.

Несмотря на совершенствование мероприятий по раннему выявлению туберкулеза, проводимому массово среди населения, доля больных туберкулезом, выявленных посмертно, существенно не снизилась, составляя в разные годы от 1,8 до 1,6%.

Заключение

Данные мониторинга подтверждают позитивные тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу, что выражается как в величине показателя заболеваемости, так и в его структуре: смещение заболеваемости в старшие возрастные группы, рост в структуре выявленных больных доли мигрантов. Тем не менее улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди социально неблагополучных слоев населения идет медленнее, чем среди всего населения. Необходимы комплексные мероприятия по их социальной адаптации и оздоровлению.

***Стерликов Сергей Александрович**, тел. +7 (925) 507-82-21, e-mail: sterlikov@list.ru*

СОЦИАЛЬНО–ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ *M. TUBERCULOSIS* У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ В ГОРОДЕ МОСКВЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.О. Темлякова, С.Г. Сафонова, Ю.Д. Михайлова, М.А. Краснова, А.А. Хахалина, И.В. Перетокина, Г.Е. Фрейман, Е.М. Белиловский

ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Город Москва входит в пятерку субъектов Российской Федерации, имеющих наиболее благополучные эпидемиологические показатели по туберкулезу. В то же время случаи туберкулеза, выявленные среди внутренних мигрантов (жителей других российских субъектов), внешних мигрантов (граждан других стран) и бездомных, составляют более 50% впервые выявленных случаев туберкулеза (ТБ), что оказывает существенное влияние на эпидемиологию туберкулеза в городе в целом. В столице, как и по всей стране, распространение туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми (ЛУ) микобактериями (МБТ), и прежде всего МБТ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), по-прежнему является серьезной проблемой (в 2018 году МЛУ МБТ была обнаружена у 17,7% у впервые выявленных пациентов и в 38,1% случаев повторного лечения). Изучение взаимосвязи между социально-демографическими факторами и ЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных как среди постоянного населения, так и среди иногородних и лиц БОМЖ, будет способствовать получению необходимой оценки распространения данных штаммов среди различных слоев населения и в конечном итоге выбору адекватных схем лечения.

Цели исследования

Оценить распространение ЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве и определить взаимосвязь социально-демографических факторов и ЛУ МБТ у впервые выявленных больных туберкулезом.

Материалы и методы исследования

Исследование включало тест на лекарственную чувствительность и результаты молекулярно-генетических тестов для препаратов I и II ряда, проведенных для 189 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от всех 189 новых случаев ТБ с бактериовыделением и наличием выделенной до начала лечения культуры, которые были зарегистрированы за 6 месяцев 2017 года в 5 из 12 административных округов Москвы.

Результаты исследования

ЛУ МБТ к препаратам I ряда варьировалась от 18% (95%ДИ 12,8–24,2%) для этамбутола до 47,1% (95%ДИ 39,8–54,5%) для стрептомицина и 42,3% (95%ДИ 35,2–49,7%) для изониазида. ЛУ МБТ к препаратам II ряда варьировала от 0% (95%ДИ 0,0–1,9%) для линезолида до 14,8% (95%ДИ 10,1–20,7%) для канамицина и 22,2% (95%ДИ 16,5–28,8%) для этионамида. Доля культур МЛУ МБТ составила 28,6% (95%ДИ 22,3–35,6%), а с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) – 4,2% (95%ДИ 1,8%–8,2%).

Среди пациентов возрастной группы 18–27 лет была выявлена значительно меньшая доля штаммов с ЛУ к рифампицину (p = 0,0046), этамбутолу (p = 0,0141), пиразинамиду (p = 0,0085) и этионамиду (p = 0,0051), чем среди других возрастов. С другой стороны, пациенты возрастной группы 28–37 лет имели значительно более высокую долю устойчивых штаммов к этамбутолу (p = 0,0411) и этионамиду (p = 0,0120).

Доля пациентов, устойчивых к стрептомицину, была значительно выше среди постоянного населения (p = 0,0394). У пациентов с ТБ/ВИЧ выявлена значительная доля штаммов, устойчивых к левофлоксацину (p = 0,0184), а также к офлоксацину (p = 0,0185). Выявлена связь между фактом наличия ВИЧ-инфекции и принадлежностью пациента к возрастному диапазону 35–44 года и фактом ограниченной социальной активности, который включал отсутствие работы либо наличие инвалидности или статуса пенсионера.

Шанс развития МЛУ МБТ в возрастной группе 35–44 года был в 2,1 раза выше (95%ДИ 1,1–4,2), чем в других возрастах. Связь с МЛУ МБТ с наличием сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ и состоянием ограниченной социальной активности не была подтверждена многомерным анализом, влияние этих факторов обусловлено фактором определенного возрастного интервала.

Наибольшая доля мутаций в гене *rpoB* была выявлена в возрастной группе 35–44 года – 47,4% (95%ДИ 34,0–61,0%, p = 0,0099), тогда как в возрастной группе 18–27 лет эта мутация встречается значительно реже, чем в других возрастах, – 1,8% (95%ДИ 0,04–9,4%, p = 0,00167).

Выводы

Результаты исследования, полученные на сравнительно репрезентативной выборке, отражают спектр лекарственной устойчивости, распространенной в Москве, и могут быть использованы для разработки схем эмпирического лечения препаратами первого и второго ряда.

***Темлякова Александра Олеговна**, тел. +7 (926) 627-80-16, e-mail: alexandra.temlyakova@gmail.com*

СЕЗОННОСТЬ РЕГИСТРАЦИИ ЗАБОЛЕВШИХ И УМЕРШИХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С НАЛИЧИЕМ ВИЧ–ИНФЕКЦИИ И ПРИ ЕЕ ОТСУТСТВИИ

О.В. Чижова, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, М.В. Синицын

Актуальность исследования

Туберкулез, как и многие инфекционные заболевания, носит сезонный характер. Несмотря на то что имеет место достаточное число работ по изучению сезонности заболевания туберкулезом во многих странах, природа этой зависимости до конца не объяснена. Это, в частности, связано с неопределенностью момента начала заболевания и сложностью определения того, что имеет место: новый случай заболевания или реактивация инфекции, полученной организмом значительно ранее. Менее изучена сезонность смертности от туберкулеза, при этом, в отличие от даты начала заболевания, дата смерти, как правило, точно известна. В обоих случаях особый интерес может представлять сравнительное изучение сезонности заболевания и смерти больных туберкулезом с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции (соответственно ТБ/ВИЧ+ и ТБ/ВИЧ-), учитывая возможные различия в процессе развития болезни в данных случаях. Это может помочь понять природу этих сезонных различий.

Цель исследования

Сравнение сезонных колебаний смертности, ассоциированной с туберкулезом, и заболеваемости туберкулезом у больных с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ данных по датам смерти больных туберкулезом (а не по дате регистрации смерти) из постоянного населения г. Москвы за шесть лет (2013–2018 гг.) по причине туберкулеза (основная причина смерти – A15-A19 по МКБ-10) и ВИЧ-инфекции (основная причина смерти – B20.0, B20.7), а также даты обращения за медицинской помощью впервые зарегистрированных больных туберкулезом, выявленных по обращению в указанные годы, раздельно для ТБ/ВИЧ- и ТБ/ВИЧ+. Необходимость рассмотрения при анализе даты обращения, а не даты регистрации заболевания и только случаев, выявленных по обращению с жалобами, опуская случаи, выявленные при профосмотрах, связана с необходимостью исключения влияния организационной составляющей и изменений в процессе регистрации заболевания.

Информация была получена из регистров системы эпидемиологического мониторинга больных туберкулезом, действующих в МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. Изучены ежемесячное число умерших от туберкулеза и число больных туберкулезом, умерших от ВИЧ-инфекции, всего 1050 и 926 чел. соответственно, а также ежемесячные количества первого обращения за медицинской помощью впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ- и ТБ/ВИЧ+ (2352 и 827 чел. соответственно).

Основой для сравнений был взят индекс сезонности – процентное отношение среднего значения числа событий (смертей или первичных обращений по поводу заболевания) за определенный месяц к общему среднему по всем месяцам за все исследуемые годы.

Для проверки достоверности сезонных колебаний данные по месяцам за 6 лет суммировали, затем полученное распределение событий сравнивали с теоретическим равномерным распределением, которое предполагало вероятность попадания для каждого случая в один из месяцев, равную 1/12, или 0,0833. Сравнения проводили помесячно и за различные периоды.

Для исключения влияния комплекса внешних факторов, связанных с особенностями пребывания мигрантов в городе, были рассмотрены данные о смертности и заболеваемости только для постоянного населения.

Результаты исследования

Для ***умерших***, основной причиной смерти которых был туберкулез, выявлены два периода, которые имели достоверные отличия ($p = 0{,}0098$).

1. Январь-апрель – увеличение на 16,3% числа умерших (407 смертей из 1050, или 38,7%, 95%ДИ 35,8–41,8%) по сравнению с расчетным значением (350 чел., или 33,3%).

2. Май-декабрь – снижение на 8,14% по сравнению с расчетным значением.

В первом периоде наблюдали высокие значения сезонного индекса – 104,0–126,8% с максимальным значением в январе. В остальные месяцы года значения данного показателя были ниже – от 77,7 до 101,7 от расчетных при минимальном значении в ноябре.

Распределение числа больных туберкулезом, умерших от ВИЧ-инфекции, по месяцам было более равномерным. Достоверные отличия ($p < 0{,}05$) были найдены только в мае, когда наблюдали увеличение доли умерших на 10,5% по сравнению с теоретически определенным числом.

Для ***впервые выявленных больных туберкулезом*** выделены такие же достоверно различающиеся периоды, как для умерших от туберкулеза: за первые четыре месяца число впервые выявленных больных было выше расчетного в среднем на 8,8% ($p = 0{,}035$), а в остальные месяцы года –

ниже ожидаемого на 4,4%. В первом периоде было выявлено 853 больных (36,3% при теоретической частоте 33,3%). Индекс сезонности в январе-апреле составлял от 102,6 до 122,5% с пиком в марте, а во втором периоде – от 80,6 до 103,6%, с минимумом в сентябре.

Анализ числа впервые выявленных больных ТБ/ВИЧ+ по месяцам и более длительным периодам не выявил достоверных различий. Индекс сезонности колебался в пределах 84,2–119,0%, достигая минимума в декабре, а максимума – в январе, что, вероятно, связано с организационными моментами работы противотуберкулезной службы.

Заключение

Показана достоверная сезонность как смертности, так и заболеваемости туберкулезом при отсутствии сопутствующей ВИЧ-инфекции с максимумом числа изучаемых событий, приходящимся на первые четыре месяца года. Одновременно показано отсутствие сезонности случаев смерти и заболевания туберкулезом у больных ТБ/ВИЧ+. Эти факты могут быть объяснены общим ослаблением организма пациента, заразившегося туберкулезом, или уже больного туберкулезом в зимние и весенние месяцы, в то время как у больных ТБ/ВИЧ+ наличие ВИЧ-инфекции оказывает отрицательное воздействие на здоровье пациента более или менее равномерно в течение всего года, производя преобладающее ослабляющее воздействие на организм.

В условиях низких значений показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза все большее влияние на колебания показателей может приобретать сезонный фактор, который необходимо учитывать при планировании противотуберкулезных мероприятий с акцентом на особый контроль и интенсивность как специфического, так и неспецифического лечения в первые месяцы года.

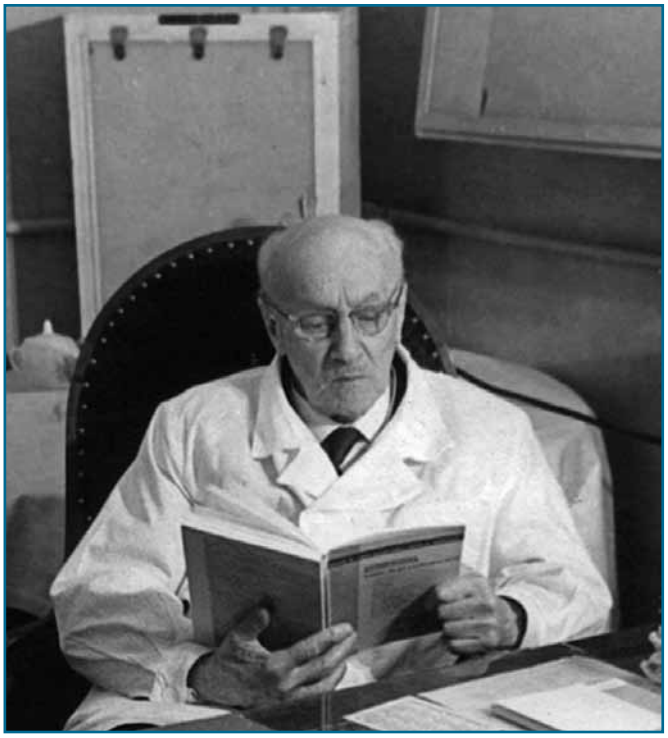
***Чижова Ольга Викторовна**, тел. +7 (925) 822-00-22, e-mail: ptisa@mail.ru*

КАФЕДРЕ ФТИЗИАТРИИ РОССИЙСКОГО НАУЧНО–ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. Н.И. ПИРОГОВА – 90 ЛЕТ

Среди высших медицинских школ России РНИМУ им. Н.И. Пирогова занимает особое место, так как именно в этих стенах одними из первых в стране стали преподавать фтизиатрию как отдельную дисциплину. Это началось более чем 90 лет назад.

Внедрение фтизиатрии как самостоятельной науки в педагогический процесс в нашем вузе связано с именем выдающегося российского педиатра А.А. Киселя, заведовавшего кафедрой детских болезней Московских высших женских курсов. Под его председательством начала работать первая научная комиссия по туберкулезу, на деятельность которой полностью опирался созданный в 1918 году туберкулезный отдел Наркомздрава. Эта комиссия, функционировавшая фактически как первое научное общество, стояла у истоков истории борьбы с детским туберкулезом в нашей стране и подготовила плодотворную почву для основания советской диспансерной системы противотуберкулезной работы и развития современной фтизиатрии.

Кафедра туберкулеза начала свое существование в клинике госпитальной терапии, на базе больницы для престарелых им. Медведниковых (ныне – ЦКБ Святителя Алексия Московской Патриархии), на тот момент возглавляемой выдающимся терапевтом, профессором М.П. Кончаловским.



Профессор Владимир Львович Эйнис,1970 год

С начала нового учебного года, с 1 сентября 1926 года, по инициативе М.П. Кончаловского была учреждена штатная доцентура при госпитальной терапии по курсу туберкулеза, на которую доцентом утвердили Владимира Львовича Эйниса. Так студенты впервые начали изучать в обязательном порядке курс по туберкулезу. В 1927 году под руководством В.Л. Эйниса была разработана первая программа преподавания туберкулеза в высших медицинских учебных заведениях нашей страны. Через два года доцентский курс реорганизовали в кафедру туберкулеза, заведующим которой избрали профессора В.Л. Эйниса.

Владимир Львович Эйнис (1890–1978) – советский фтизиатр, доктор медицинских наук (1934), профессор (1929), заслуженный деятель науки РСФСР (1958). Профессор В.Л. Эйнис – известный ученый, один из видных организаторов практического здравоохранения, проработавший во 2-м МОЛГМИ до 1952 г. Одновременно с 1928 по 1956 г. Владимир Львович руководил Московским городским научно-исследовательским туберкулезным институтом, созданным при его непосредственном участии (городской туберкулезный диспансер № 1 Главного управления здравоохранения Мосгорисполкома, в настоящее время – ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»).

Важнейшим направлением деятельности коллектива кафедры с момента ее организации и по настоящее время является учебно-методическая работа. Первая программа преподавания туберкулеза в медицинских вузах страны была разработана под непосредственным руководством В.Л. Эйниса. В последующие годы программы и типовые планы занятий по туберкулезу со студентами на различных факультетах института неоднократно перерабатывались. В 1934 г. опубликован учебник по туберкулезу под редакцией В.Л. Эйниса, выдержавший шесть изданий.

Особое внимание В.Л. Эйниса и его сотрудников уделялось разработке физиологического обоснования функциональных нарушений при туберкулезе, изучению компенсаторных механизмов и реадаптации к труду, вопросам комплексного лечения больных туберкулезом.

Кафедре туберкулеза принадлежит инициатива в разработке функциональных методов исследования, изучение вопросов кислородной терапии при туберкулезе (В.Л. Эйнис, Б.Я. Садогурский) и определения активности туберкулезного

Профессор Ирина Еремеевна Кочнова, 1953 год

процесса с помощью туберкулиноэозинофильной пробы (Ф.А. Михайлов). В.Л. Эйнис много работал по созданию современной классификации туберкулеза.

Новым витком в развитии кафедры стал приход профессора И.Е. Кочновой, возглавлявшей кафедру в 1952–1984 гг.

Ирина Еремеевна Кочнова (1908–1984) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель председателя Всероссийского научного общества фтизиатров, заместитель председателя и член Проблемной комиссии по туберкулезу Минздрава СССР и РСФСР, член президиума правления Всесоюзного научного общества фтизиатров, член Международного противотуберкулезного союза, член редакционной коллегии журнала «Советская медицина», ректор Народного университета медицинских знаний. Депутат Московского городского Совета. Награждена двумя орденами Трудового Красного Знамени, шестью медалями, значком «Отличник здравоохранения».

В 1952 г. кафедра туберкулеза переезжает на базу городской клинической больницы № 5, а в 1970 г. – в пятиэтажный корпус нового противотуберкулезного диспансера № 4, обслуживавшего население Москворецкого района столицы. Основным направлением научно-исследовательской работы кафедры становится изучение патогенеза туберкулеза, что неразрывно связано с проблемой диагностики, раннего выявления, терапии ранних форм, профилактики и излечения туберкулеза.

Методы раннего выявления туберкулеза неразрывно связаны с туберкулинодиагностикой. Сотрудниками кафедры и ГИСК им. Л.А. Тарасевича проведены совместные исследования и клинические испытания 10 видов туберкулина, и была создана «туберкулиновая марка» для выработки отечественного стандарта туберкулина, адекватного по качеству международному. Всесторонне изучались вопросы изменения туберкулиновой чувствительности при различных видах туберкулина и различных методах его введения, испытание различных серий туберкулина, что способствовало быстрейшему созданию национального стандарта туберкулина в СССР.

Под руководством И.Е. Кочновой коллективом кафедры и врачами, окончившими 2-й МОЛГМИ или аспирантуру при кафедре, разрабатывалась химиотерапия различных проявлений туберкулеза, особенно «ранних» его форм.

С Институтом антибиотиков и Всесоюзным научно-исследовательским химикофармакологическим институтом кафедра проводила клинические испытания новых лекарственных средств – бекантила, этоксида, виомицина, циклосерина, пассомицина, метазида, салюзида, дигидрострептомицина, стрептосалюзида, этамбутола и др. Вопросы эффективности химиотерапии разрабатывались в аспекте патогенетической сущности туберкулезного процесса, в зависимости от чувствительности и резистентности микобактерий туберкулеза к антибиотикам и химиопрепаратам, а также в связи с состоянием и функцией бронхов, в зависимости от иммунобиологического состояния больного, в т.ч. и от состояния обменных процессов.

Большое внимание уделялось изучению активности остаточных изменений, формирующихся на различных этапах излечения туберкулеза. Этому вопросу посвящены многолетние исследования

Сотрудники 2-го МОЛГМИ и Городской клинической больницы № 5, начало 1960-х годов. Профессор И.Е. Кочнова – в центре, в первом ряду, за ней стоит В.П. Сухановский, справа от него – В.Б. Нефедов, а справа о него – доцент В.Ф. Разумовская. Справа от И.Е. Кочновой – доцент Г.М. Николаева. Слева от И.Е. Кочновой – профессор Валентин Сергеевич Маят, Герой Социалистического Труда, заслуженный деятель науки РСФСР, Лауреат Государственной премии СССР, заведующий кафедрой госпитальной хирургии 2-го МОЛГМИ

Профессор И.Е. Кочнова на знаменитой трибуне в конференц-зале Московского центра борьбы с туберкулезом, ул. Стромынка, 10. 1971 год

и наблюдения И.Е. Кочновой, диссертационные исследования О. Ченцовой, В.Ф. Разумовской, В.П. Сухановского, Н.Н. Ильяш, Л.Л. Кацилло и др. Сотрудники кафедры активно участвовали во внедрении современных диагностических методов: рентгенологического, трахеобронхоскопии, исследования промывных вод бронхов, цитологического исследования, в т.ч. при биопсии и пункциях, туберкулинодиагностики, различных биохимических методик и тестов, аллергологических и ферментативных реакций, необходимых для определения активности туберкулеза. Были внедрены методики определения инактивации препаратов группы ГИНК, концентрации антибиотиков и химиопрепаратов в крови больных, что дало возможность индивидуализировать лечение. В оценке состояния сердечно-сосудистой системы, в тесном содружестве терапевтической и хирургической клиник используются электро- и фонокардиография, оксигемометрия, механокардиография и др.

В схеме лечения у пациентов широко применяли различные методы антибактериальной, патогенетической терапии, коллапсотерапевтические и хирургические вмешательства. Опубликована серия работ, посвященных вопросам эффективности различных методов вакцинации, а также особенностям течения туберкулеза у вакцинированных, развитию и характеру поствакцинальной аллергии, которые послужили базой для обоснования внедрения в практику современного метода вакцинации и ревакцинации и составления инструкции о методах специфической профилактики.

Огромное внимание на кафедре всегда уделялось научно-исследовательской работе студентов и молодых ученых. Воспитано не одно поколение кружковцев, многие из которых стали фтизиатрами, работают как в практическом здравоохранении, так и в научно-исследовательских институтах фтизиатрического профиля. По инициативе кафедры туберкулеза и под непосредственным руководством профессора И.Е. Кочновой были проведены Всероссийские и Всесоюзные конференции научных студенческих обществ медицинских и фармацевтических институтов РФ, посвященные вопросам диагностики, лечения и профилактики туберкулеза.

Преподавание фтизиатрии студентам педиатрического факультета длительное время осуществлялось совместно сотрудниками кафедры туберкулеза и кафедры госпитальной педиатрии. С 1965 г. преподавать детский туберкулез на кафедре туберкулеза начала доцент Н.Н. Ильяш. Через год, 1 сентября 1966 года, при кафедре был организован курс детского туберкулеза, что позволило более дифференцированно проводить преподавание туберкулеза студентам педиатрического факультета. Заведовал курсом детского туберкулеза с момента его основания в 1966 по 1989 год доцент Валерий Павлович Сухановский. Вместе с ним преподавание детского туберкулеза вела Н.Н. Ильяш. Они проводили интенсивную научно-педагогическую работу, сочетая ее с большой лечебно-консультативной помощью детям города Москвы. Впоследствии работу со студентами педиатрического факультета курировал доцент Александр Анатольевич Гаврилов, выпускник 2-го МОЛГМИ, долгое время проработавший на кафедре факультетской педиатрии.

Профессор И.Е. Кочнова и излеченный маленький пациент со счастливой мамой. 1982 год

Профессор Николай Алексеевич Васильев, 1988 год

С 1985 по 1999 год кафедру возглавлял профессор **Николай Алексеевич Васильев** (1929–2000).

В этот период на кафедре была разработана программа по туберкулезу для студентов педиатрического факультета, совместно с 1-м МОЛГМИ, составлены методические указания по подготовке интернов-фтизиатров. Издано большое количество методических разработок и учебных пособий. Под редакцией Н.А. Васильева изданы учебники «Туберкулез» (1990) и «Фтизиопульмонология» (1996). Основным направлением научных исследований оставалось изучение особенностей клиники, диагностики и лечения туберкулеза в различных возрастных группах в современных условиях. С этого периода времени на кафедре огромное внимание стало уделяться совершенствованию иммунодиагностики и иммунотерапии больных туберкулезом. В лечении пациентов применяли различные патогенетические средства как специфической, так и неспецифической иммунотерапии. Изучались особенности клинических проявлений туберкулеза органов дыхания, методы ранней диагностики активности туберкулезного процесса с постановкой в динамике ряда иммунологических тестов, цитологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости и материала, полученного при щеточной биопсии бронхов с целью дифференциальной диагностики туберкулеза.

Традиционным направлением деятельности кафедры являлась и проблема профилактики туберкулеза. В этой связи разработаны тесты для раннего выявления периода первичного инфицирования, определены причины поствакцинальных осложнений у детей раннего возраста, разработана система раннего выявления и специфической профилактики туберкулеза. Кроме того, на кафедре проведено изучение особенностей туберкулезного процесса у детей раннего возраста в изменившихся социально-экономических условиях, а также сочетания туберкулеза с различными сопутствующими заболеваниями у взрослых. Эти исследования позволили разработать совершенно новый раздел фтизиопатологии – патоморфоз туберкулеза в клиническом аспекте.

На базе московской туберкулезной клинической больницы № 7 по инициативе и при активном участии сотрудников кафедры был открыт консультативно-диагностический центр для детей раннего и дошкольного возраста. Большое практическое и теоретическое значение имеют работы коллектива кафедры по углубленному изучению аллергии и иммунитета при туберкулезе у различных контингентов, подвергшихся и не подвергшихся вакцинации БЦЖ.

С 2000 года кафедру возглавляет **Владимир Анатольевич Стаханов**, прошедший путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой, доктора медицинских наук, профессора.

В последующие годы на кафедре изучали проблемы патогенеза, раннего выявления и излечения туберкулеза в различных возрастных группах, в том числе у больных с сопутствующими заболеваниями; разрабатывались критерии активности специфического процесса в легких. Большое внимание на кафедре уделяется научно-исследовательской деятельности. Научные исследования сотрудников нашли свое отражение в девяти монографиях, выполненных и защищенных диссертациях. Сотрудниками опубликовано свыше 500 статей и тезисов докладов на конференциях, съездах, симпозиумах в нашей стране и за рубежом.

Исследования последних лет позволили предложить минимальный комплекс аллергологического обследования для выявления лекарственного антигена у лиц с побочными реакциями на туберкулостатики, диагностировать у этих больных латентную аллергию, усовершенствовать патогенетическую терапию при туберкулезе.

Постоянное и длительное сотрудничество кафедры с ведущими научно-исследовательскими учреждениями (Центральный НИИ туберкулеза РАМН, ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, ФГБУ «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» – ныне ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, ФГБУ «Национальный

Профессор Владимир Анатольевич Стаханов

Профессор В.А. Стаханов проводит клинический разбор со студентами и ординаторами. 2009 год. Крайний слева – А.М. Шибанов, в настоящее время – заведующий диагностическим отделением Туберкулезной клинической больницы № 3 им. проф. А.Г. Захарьина, кандидат медицинских наук

Коллектив кафедры в 2019 году. Слева направо: в первом ряду – доктор медицинских наук Т.А. Севастьянова, профессор В.А. Стаханов, кандидат медицинских наук Н.А. Каторгин, кандидат медицинских наук О.К. Киселевич, доктор медицинских наук О.П. Фролова; во втором ряду – Е.Д. Зубова, кандидат медицинских наук Н.Г. Ершова, Д.Е. Кондур (клинический ординатор), кандидат медицинских наук А.Н. Юсубова, кандидат медицинских наук М.Г. Кобулашвили, кандидат медицинских наук Т.И. Шаркова, А.А. Темурзаева (клинический ординатор), З.С. Васильева (клинический ординатор), А.В. Киселевич (лаборант)

исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»), а также рядом кафедр РНИМУ им. Н.И. Пирогова позволяет проводить научные, в т.ч. диссертационные, исследования на высоком современном уровне.

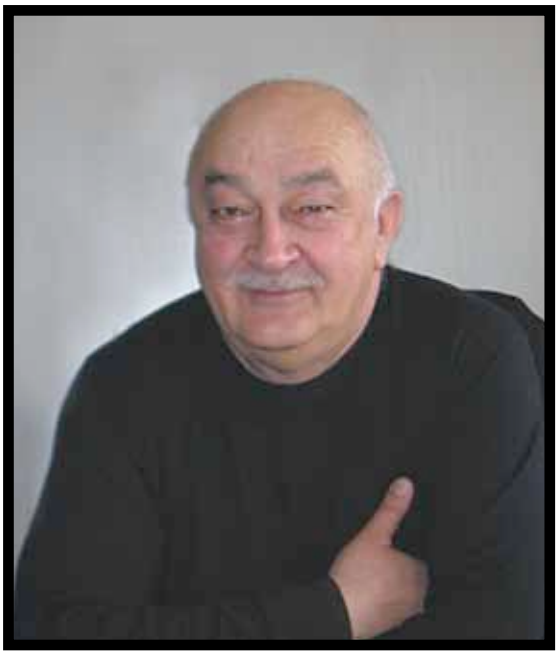
С 2000 г. ответственной за детский туберкулез становится О.К. Киселевич. С 2003 г. для занятий со студентами по разделу «Туберкулез у детей и подростков» кафедра расширяется за счет присоединения новой клинической базы – ЦНИИТ РАМН, а с 2014 года присоединилась еще одна база – филиал «Детское отделение» ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом».

Ежегодно на кафедре проходят обучение по фтизиатрии помимо студентов клинические ординаторы по фтизиатрии для практических учреждений г. Москвы и других регионов. Сотрудники кафедры повышают уровень знаний по фтизиатрии среди врачей-терапевтов и педиатров, читая лекции в рамках национального проекта «Здоровье» во многих учреждениях здравоохранения. На кафедре обучаются слушатели ФПК РГМУ из различных областей РФ. Сотрудниками кафедры осуществляется консультативная работа в клиниках РГНИМУ и других лечебных учреждениях Москвы.

Регулярно кафедра пополняется молодыми кадрами, в соответствии с современными требованиями постепенно улучшается ее оснащение, осуществляется выпуск учебно-методических материалов, выполняются диссертационные исследования. Все это вселяет надежду на дальнейшее развитие кафедры фтизиатрии в структуре университета и укрепление ее позиций в отечественной фтизиатрии.

В.А. Стаханов
О.К. Киселевич

«ЧЕЛОВЕК-СОЛНЦЕ»



Умер наш коллега, фтизиатр, организатор здравоохранения, просто очень хороший и добрый человек…

В Москве на 71-м году жизни скончался **Анатолий Цараевич Албегов.**

Родился Анатолий Цараевич в 1949 году в Гудермесе в семье железнодорожников. Отец Анатолия Цараевича прошел всю Великую Отечественную войну, дошел до Берлина и расписался на здании рейхстага.

В 14 лет Анатолий Цараевич переболел туберкулезным плевритом, что и определило его дальнейшую профессиональную судьбу. Немалую роль в определении профессии сыграла и тетя Анатолия Цараевича – Дзэраса Владимировна Албегова, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Северо-Осетинского медицинского института. В 1972 году Анатолий Цараевич окончил Северо-Осетинский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». Дальнейшая профессиональная судьба А.Ц. Албегова сложилась следующим образом.

1972–1974 гг. – служба в Советской Армии в должности начальника лазарета в Московском военном округе.

1974–1979 гг. – врач-ординатор городской клинической больницы № 53 г. Москвы.

1979–1981 гг. – обучение в клинической ординатуре по специальности «внутренние болезни» в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей (г. Москва).

1981–1984 гг. – заведующий терапевтическим отделением Городской клинической больницы № 53 г. Москвы.

1984–2013 гг. – главный врач противотуберкулезного диспансера № 5 Южного административного округа г. Москвы. С момента постройки здания диспансера на улице Речников и до 2013 года Анатолий Цараевич много и упорно трудился, заботился обо всех пациентах и сотрудниках. Благодаря его активной работе много пациентов улучшили свои жилищные условия. Он помогал всем. Работу под руководством Анатолия Цараевича вспоминают сотрудники и отзываются о нем очень тепло.

2013–2014 гг. – заведующий филиалом по ЮАО Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы.

Труд А.Ц. Албегова был неоднократно отмечен грамотами и благодарностями Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, префектуры Южного административного округа, районной управы «Нагатинский Затон». Он был награжден значком «Отличник здравоохранения» и медалью «850-летие города Москвы», был кавалером общественной награды Российской Федерации – ордена «За возрождение России».

Анатолий Цараевич Албегов являлся одним из активных членов осетинской общины в Москве, постоянно участвовал во многих ее мероприятиях. Высокие профессиональные знания и организаторские способности позволяли ему охватить значительное количество членов осетинской общины для проведения профилактической работы, выявления пациентов, склонных к специфическим заболеваниям с последующим их обследованием, стационарно-амбулаторным лечением и наблюдением.

В семье Анатолия Цараевича всегда говорили о том, что человек должен жить, как солнце, обогревать и хороших, и плохих. Этого принципа он придерживался всю свою жизнь.

Будем всегда вспоминать его только добрым словом!

Московское общество фтизиатров

Коллектив ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Редакционная коллегия журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания»