ISSN 2413-0346

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1_2019

Научно-практический журнал

№ 1_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 «РМАНПО 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 Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи*

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 Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, заведующий кафедрой молекулярной и клинической биологии ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный 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 ФГБОУ ДПО «РМАНПО 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 ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» по научной работе, заведующая лабораторией протективных антигенов*

Плавунов Н.Ф. – *д.м.н., 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 «РНИМУ 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., зав. 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 «РМАНПО 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 РМАНПО 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

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

4 Диагностика туберкулеза в стационарах общего профиля: миф и реальность
Л.Е. Петрова, Т.Б. Власова, А.М. Шибанов, Я.А. Кочетков, А.Л. Собкин

12 Особенности туберкулеза органов дыхания у белорусских и иностранных студентов Республики Беларусь
Г. Л. Бородина

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ

19 Количественная оценка чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к линезолиду
Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, Д.А. Кудлай, И.В. Перетокина, С.Г. Сафонова, Н.В. Литвинова, Л.Ю. Крылова

25 Сравнительное изучение лекарственной чувствительности медленнорастущих микобактерий (*M. kansasii* и *M. xenopi*)
М.В. Макарова, Д.А. Кудлай, Е.Н. Хачатурьянц, Л.Д. Гунтупова, Ю.Д. Михайлова, Г.Е. Фрейман, В.И. Литвинов

32 Характеристика лекарственной чувствительности клинических штаммов грибов – возбудителей криптококкоза и редких дрожжевых инфекций, выделенных во фтизиатрической клинике
А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

37 Комплексное хирургическое лечение больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий с применением внутривенного иммуноглобулина пентаглобина
С.Н. Пенаги, М.А. Багиров, Г.Н. Можокина, А.Э. Эргешова, Р.Н. Пенаги

42 Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе
А.В. Филиппов, И.Н. Мельникова, С.А. Косенков, Е.П. Кубракова, А.И. Титомер, А.И. Казаков

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

50 Двойная инфекция ВИЧ/туберкулез. Особенности распространения на Северо-Западе России
З.М. Загдын

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

58 Сложный случай дифференциальной диагностики диссеминированного процесса в легких у пациентки, страдающей системной красной волчанкой
Е.А. Бараниченко, М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, Р.Г. Ковалева, П.Ю. Евсеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

65 Квантовая терапия при туберкулезе легких
Ю.Г. Григорьев, В.Ю. Мишин, А.Ю. Григорьев

МАТЕРИАЛЫ VI ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «Противотуберкулезный диспансер будущего»

72 Клиника и диагностика туберкулеза

ЮБИЛЕИ

92 Профессор Б.С. Кибрик
95 Профессор В.Ю. Мишин

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 616.24–002.5:616.079.4

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В СТАЦИОНАРАХ ОБЩЕГО ПРОФИЛЯ: МИФ И РЕАЛЬНОСТЬ

Л.Е. Петрова, Т.Б. Власова, А.М. Шибанов, Я.А. Кочетков, А.Л. Собкин
ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

TUBERCULOSIS DIAGNOSTIC IN THE GENERAL PRACTICE IN-PATIENT CLINICS: MYTHS AND REALITY

L.E. Petrova, T.B. Vlasova, A.M. Shibanov, Ya.A. Kochetkov, A.L. Sobkin

Изучены данные о больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» в 2016-2917 гг. Из них 861 больной принадлежал к иммунокомпетентным контингентам (группа А), а у 431 была диагностирована ВИЧ-инфекция. Проведен анализ демографических и социальных характеристик пациентов, а также полноты выполнения установленных приказом Минздрава России алгоритмов обследования больных при подозрении на туберкулез в стационарах общего профиля.

Выявлено, что объем обследования пациентов перед консультацией фтизиатра в подавляющем большинстве не соответствует утвержденным алгоритмам: КТ органов грудной клетки проведена менее чем у 50% пациентов, попытки подтверждения диагноза микробиологическими или молекулярно-генетическими методами предпринимают лишь в 30% случаев у больных с ВИЧ-инфекцией и 20% – у ВИЧ-негативных пациентов. Иммунологические же тесты для диагностики туберкулеза используют меньше чем 4% случаев. Результатом является гипердиагностика туберкулеза в стационарах общего профиля: до 40% у иммунокомпетентных пациентов и 12% у больных ВИЧ-инфекцией. Среди пациентов, переведенных из стационаров общего профиля для подтверждения диагноза туберкулеза, умерло 9,5% пациентов группы А (72% из них – от туберкулеза) и 23,5% пациентов группы Б (73% – от ВИЧ-инфекции).

Подчеркнута необходимость более широкого применения методов лабораторной этиологической диагностики.

***Ключевые слова**: туберкулез, диагностика, стационары общего профиля*

The data on patients referred to the TB in-patient from general practice hospital in Moscow, 2016-2017, evaluated; include 861 immunocompetent patients and 431 HIV-positive. Demography and social status were analyzed, and the exact follow up the Russian guidelines in TB suspected patients management was checked.

The examination before TB-physician consultation was insufficient in the most part of patients: chest CT performed in less than 50%, sputum microscopy and/or DNA-tests in 30% HIV-positive and in 20% of HIV-negative. The immunological tests for TB diagnostic used less than 4% cases. As the result – the hyperdiagnosis of TB in general practice hospitals up to 40% in immunocompetent patients and 12% in HIV-infected.

In patients transmitted in TB hospital from other in-patient clinics for diagnosis confirmation the death rate was 9.5% (72% due to the TB progression) in HIV-negative and 23,5% in HIV-positive (73% due to the HIV-infection).

The essential wide implementation of the etiological confirmation of TB diagnosis pointed out.

***Key words**: tuberculosis, diagnostic, general practicle in-patient clinics*

Введение

Несмотря на достигнутые результаты по снижению заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации за последние пять лет, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается напряженной. Одним из основных условий снижения заболеваемости туберкулезом является ранняя и своевременная его диагностика.

Вопросы диагностики туберкулеза в стационарах общего профиля представляют актуальную проблему, так как именно в них происходит выявление туберкулеза у лиц, госпитализированных по неотложным и экстренным показаниям [4, 6]. При этом отсутствие патогномоничных симптомов и синдромов, характерных для туберкулеза, недостаточное использование этиологических методов диагностики, сходство рентгенологической картины, недоучет клинических данных и данных анамнеза, краткость пребывания в стационаре способствуют «быстрой» и порой неправильной диагностике легочных заболеваний как в сторону гипердиагностики, так и гиподиагностики туберкулеза [1, 2]. Только правильно организованный диагностический процесс и использование современных методов лучевой и лабораторной диагностики позволяют верифицировать диагноз туберкулеза в минимальные сроки.

Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» содержит в себе алгоритмы диагностики туберкулеза органов дыхания в медицинских организациях различного уровня. Обязательными исследованиями при подозрении на туберкулез являются: исследования мокроты методом световой микроскопии на наличие кислотоустойчивых микроорганизмов, молекулярно-генетические исследования на наличие маркеров ДНК МБТ, обзорная рентгенография органов грудной клетки, диагностическая проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении. При невозможности исключения туберкулеза и лихорадящим больным ВИЧ-инфекцией предписано выполнять КТ органов грудной клетки. При подозрении на туберкулез проводится консультация врача-фтизиатра и принимается решение о переводе больного в специализированный стационар [3].

Согласно приказу Управления Роспотребнадзора по г. Москве от 23 декабря 2014 года № 138 «О порядке специального учета инфекционных и паразитарных заболеваний в Москве», при выявлении больного с впервые установленным диагнозом активного туберкулеза или при подозрении на него медицинская организация обязана в течение 12 часов с момента постановки диагноза передать информацию в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» посредством информационной системы АИС «ОРУИБ». Заполненная учетная форма № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза и с рецидивом туберкулеза» в трехдневный срок должна быть направлена в территориальный противотуберкулезный диспансер (филиал МНПЦ борьбы с туберкулезом) по месту постоянной регистрации (проживания) больного [5].

В целях организации диспансерного наблюдения, а также контроля за проведением противоэпидемических мероприятий в стационарах нетуберкулезного профиля, в которых был выявлен больной туберкулезом, информация о больных, поступивших переводом из стационаров общего профиля, после подтверждения диагноза врачебной комиссией в течение 24 часов передается в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

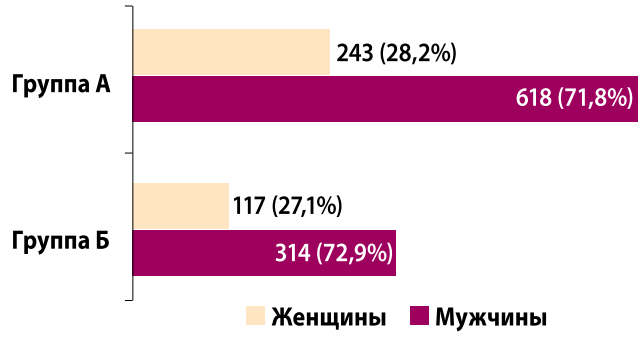


Рис. 1. Распределение больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ», по полу (абс. и %)

Цель исследования

Анализ полноты и своевременности диагностики туберкулеза у больных, переведенных из стационаров общего профиля г. Москвы в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. А.Г. Захарьина Департамента здравоохранения Москвы» (далее – ТКБ № 3 ДЗМ) для подтверждения диагноза и лечения туберкулеза в 2016–2017 гг.

Материалы и методы исследования

Всего за 2016–2017 гг. в ТКБ № 3 ДЗМ было госпитализировано 4657 пациентов. Из них 1292 чел. (27,7%) поступили переводом из стационаров общего профиля для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения.

Для данного исследования все больные, поступившие переводом из стационаров общего профиля, были распределены на две группы: группа А – иммунокомпетентные пациенты без установленного диагноза ВИЧ-инфекции и группа Б – пациенты с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. Анализировали данные анамнеза жизни и настоящего заболевания, результаты клинического, лабораторного, рентгенологического обследования.

Результаты исследования

В 2016 г. в ГБУЗ ТКБ № 3 ДЗМ госпитализировано переводом из стационаров общего профиля 684 чел., из них пациентов группы А – 457 чел. (66,8%), группы Б – 227 чел. (33,2%). В 2017 г. таких пациентов было 608 чел., из них пациентов группы А – 404 чел. (66,4%), группы Б – 204 чел. (33,6%). В целом за 2016–2017 гг. пациентов группы А было 861 чел. (66,6%), пациентов группы Б – 431 чел. (33,4%).

Из числа переведенных 78 чел. (6,0%) уже имели подтвержденный диагноз туберкулеза и состояли под диспансерным наблюдением в филиалах ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». В стационары общего профиля такие больные поступали по поводу острых заболеваний и травм, а также в связи с декомпенсацией сопутствующих заболеваний.

Среди переведенных в 2016–2017 гг. больных группы А мужчины составили 618 чел. (72,1%), женщины – 243 чел. (27,9%). Среди больных группы Б мужчин было 314 чел. (73,4%), женщин – 117 чел. (26,6%). Существенной разницы по данному параметру в обеих группах не наблюдалось (рис. 1).

Для пациентов группы А (без ВИЧ-инфекции) характерно достаточно равномерное распределение по возрастным категориям от 20 до 70 и более лет (колебания в пределах 12,2–17,9%) (рис. 2), причем пациенты трудоспособных возрастов составили 72,1%, а лица 60 лет и старше – 27,9%.

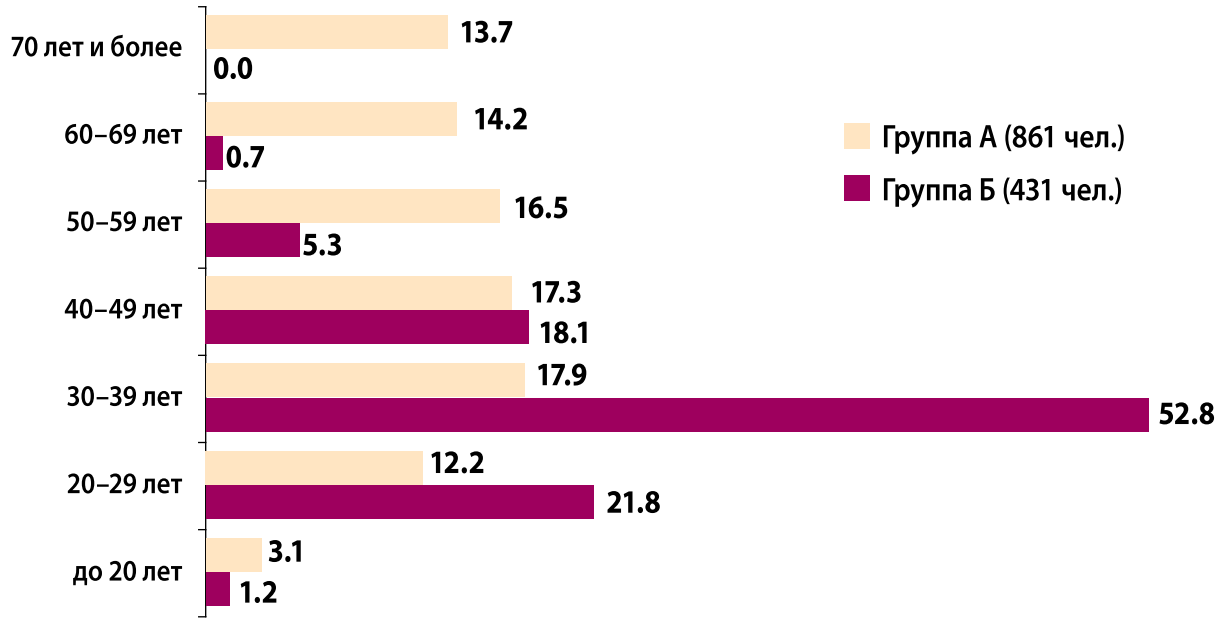


Рис. 2. Распределение больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в «ГБУЗ ТКБ № 3» ДЗМ, по возрасту (%)

В группе Б пациентов 60 лет и старше было достоверно меньше – всего 0,7%, а лиц трудоспособного возраста было более 99%, причем более половины пациентов (52,9%) были в возрасте 30–39 лет, а 94,0% – в возрасте моложе 50 лет.

В социальном отношении группа А закономерно (с учетом возрастной структуры) отличалась достоверно большей долей пенсионеров (22,3% против 2,6% в группе Б) и инвалидов (соответственно 17,0% и 7,0%). Неработающие лица трудоспособного возраста превалируют в обеих группах, но в группе Б их доля выше почти в два раза: 70,9% против 39,6%. Количество рабочих, служащих и учащихся в обеих группах было практически одинаковым.

По статусу пребывания в столице существенных различий между группами выявлено не было. По территориальной принадлежности в обеих группах превалировали жители города Москвы: 69,0% в группе А и 71,5% в группе Б, еще около одной четверти составляли постоянные жители иных субъектов Российской Федерации (24,5% в группе А и 25,5% в группе Б). Иностранные граждане составили 5,2% в группе А и 1,2% в группе Б, лиц БОМЖ было 1,3% в группе А и 1,8% в группе Б. За два года в группе А отмечена тенденция к увеличению доли прибывших из других регионов России на 6,0% и уменьшение доли иностранных граждан и лиц БОМЖ; в группе Б за последние два года различий по данному показателю не отмечено.

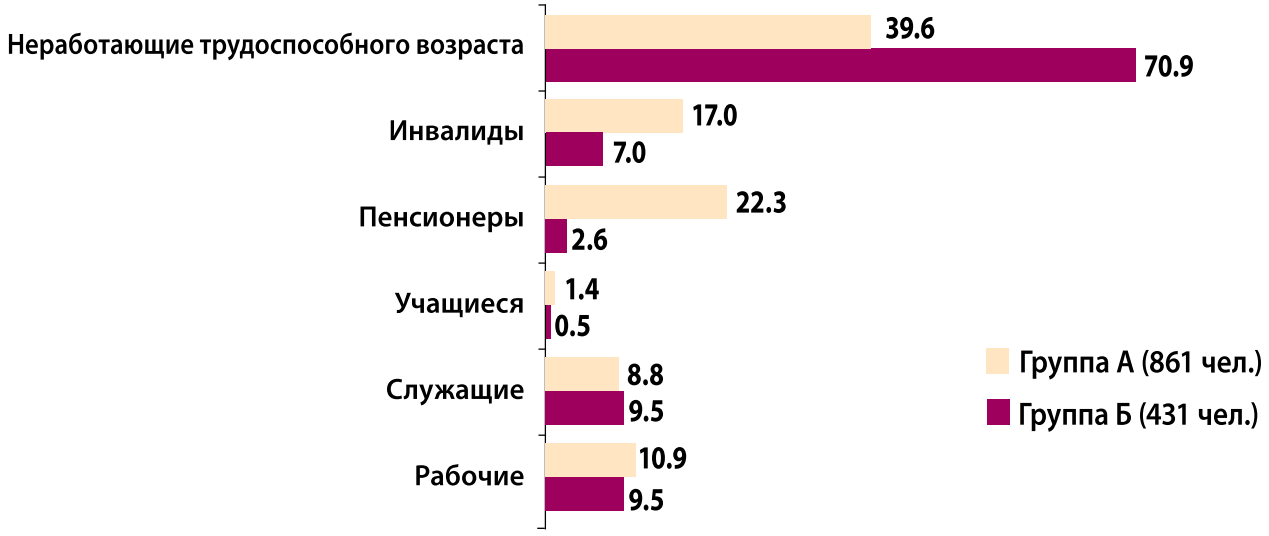


Рис. 3. Социальный состав больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» (%)

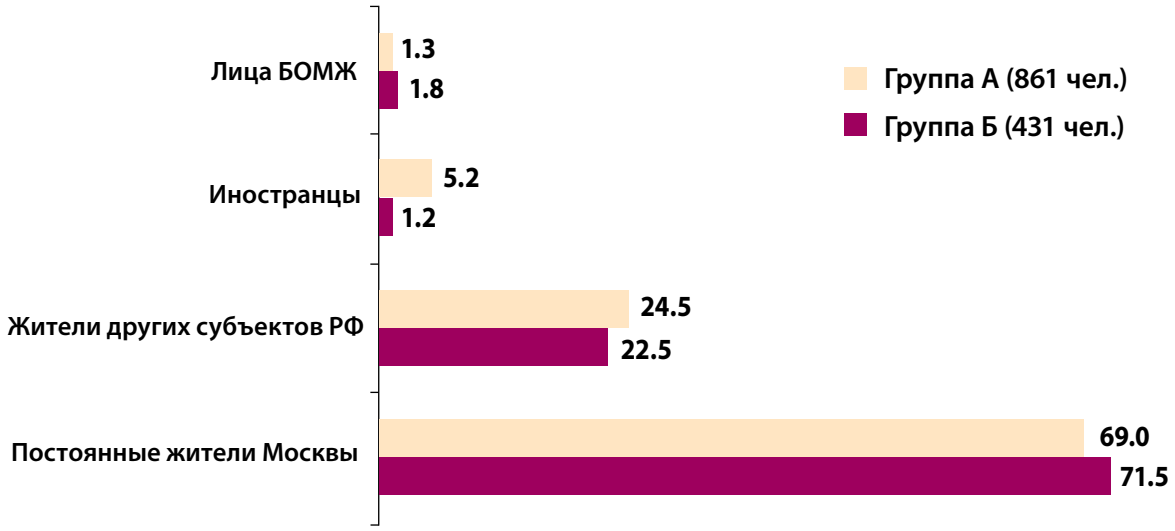


Рис. 4. Распределение больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в «ГБУЗ ТКБ № 3 ДЗМ», по месту жительства (%)

Проведен анализ выполнения стандартных методов обследования при подозрении на туберкулез в стационарах общего профиля (рис. 5).

В группе А рентгенологические обследования были проведены 100% пациентов, однако компьютерные томографические исследования (КТ) были проведены только 41,1% пациентов. Микроскопия мокроты методом люминесцентной микроскопии и с окраской по Цилю-Нельсену на наличие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) проведена у 18,1% пациентов. Исследование мокроты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ДНК МБТ проведено у 5,8%. Иммунологическая диагностика (проба Манту с 2 ТЕ, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) проведена только у 3,4% пациентов. Гистологическое исследование различного диагностического материала было проведено только в 1% случаев. При этом врачом-фтизиатром проконсультировано 90,0% пациентов, а информация о предварительном диагнозе «туберкулез» передана в АИС «ОРУИБ» 48,7% пациентов.

Необходимо отметить, что за период 2016–2017 гг. количество обследованных пациентов на туберкулез не увеличилось, а количество зарегистрированных в АИС «ОРУИБ» даже уменьшилось.

В группе Б пациенты были обследованы на туберкулез более тщательно: КТ исследования проведены у 49,2%, мокрота исследована на КУМ методом люминесцентной микроскопии у 20,4% больных и у 28,3% – методом ПЦР на наличие ДНК МБТ. Однако иммунологические пробы (проба Манту с 2 ТЕ, проба

Рис. 5. Методы диагностики туберкулеза в стационарах общего профиля у больных, впоследствии переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» (%)

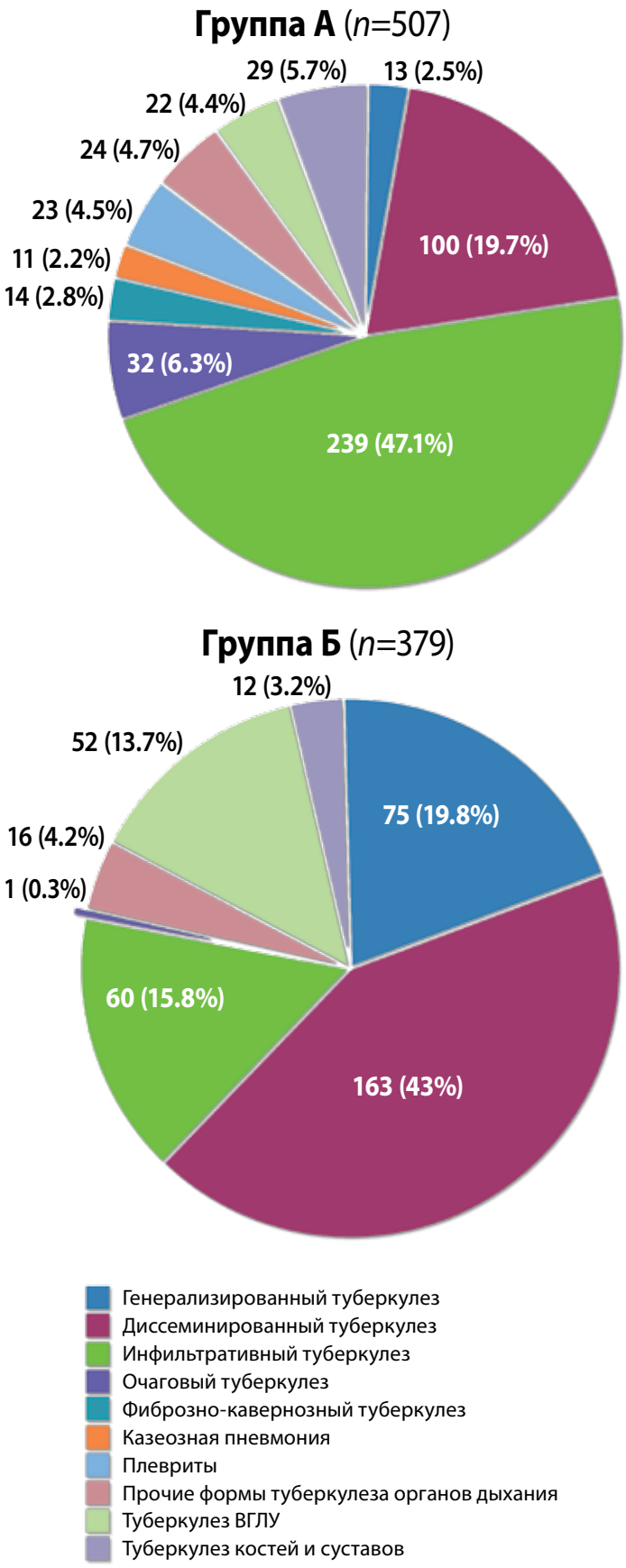


Рис. 6. Структура клинических форм туберкулеза у больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ», с подтвержденным диагнозом (абс. и %)

с АТР) проведены только у 2,3%. Гистологические исследования патологического материала проведены в 2,0% случаев. Проконсультированы врачом-фтизиатром до перевода в профильный стационар 404 чел. (93,7%). В АИС «ОРУИБ» было зарегистрировано 323 чел. (74,9%) с предварительным диагнозом «туберкулез».

Таким образом, предположения о туберкулезе возникают в основном на основании рентгенологической симптоматики и попытки подтверждения диагноза микробиологическими или молекулярно-генетическими методами предпринимают лишь в 30% случаев у больных с ВИЧ-инфекцией и 20% – у ВИЧ-негативных пациентов. Иммунологические же тесты для диагностики туберкулеза используют практически меньше чем у каждого 25-го больного. Таким образом, консультант-фтизиатр в большей части случаев вынужден действовать в условиях явной нехватки информации, что ведет к гипердиагностике туберкулеза.

В ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» пациенты, переведенные из стационаров общего профиля, госпитализировались, как правило, в диагностическое отделение. Использовали следующие методы подтверждения диагноза туберкулеза: компьютерная томография (в том числе с контрастным усилением), исследование биологического материала методом ПЦР для выявления ДНК МБТ, исследование биологического материала методами люминесцентной микроскопии, посевы на жидкие и твердые питательные среды, проба с АТР, эндоскопические исследования (в том числе с взятием материала для цитологического и гистологического исследования), видеоторакоскопия, трансторакальная пункция, диагностическая торакотомия, диагностические операции на позвоночнике с взятием послеоперационного материала для гистологического исследования.

В результате проведенных в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» обследований диагноз туберкулеза был подтвержден у 507 (58,9%) пациентов группы А и у 379 (87,9%) пациентов группы Б.

Среди пациентов группы А с установленным диагнозом туберкулеза бактериовыделение было установлено в 44,7% случаев (223 чел.); у 284 пациентов (55,3%) МБТ обнаружены не были. У больных без установленного бактериовыделения диагноз туберкулеза подтверждали следующими методами: по результатам молекулярно-генетических исследований – 42,2% случаев (120 чел.), по результатам эндоскопических исследований с последующей морфологической верификацией – 8,0% (22 чел.), по результатам диагностических хирургических вмешательств с последующей морфологической верификацией – 27,0% (77 чел.). По клинико-рентгенологическим данным (с учетом результатов тест-терапии у пациентов 0 группы диспансерного учета) диагноз туберкулеза установлен 65 чел. – 22,8% пациентов без бактериовыделения.

Таблица. Структура заболеваний, установленных у больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ», после исключения диагноза туберкулеза

Диагноз	Количество больных			
	Группа А (*n* = 354)		**Группа Б** (*n* = 52)	
	абс.	%	*абс.*	%
Неспецифическая пневмония	238	67,2	20	38,5
Злокачественные новообразования	41	11,6	3	5,8
Микобактериоз	9	2,5	13	25,0
Неспецифические поражения позвоночника, костей и суставов	37	10,5	10	19,2
Другие нозологии	23	8,2	6	11,5
Всего	**354**	**41,1**	**52**	**12,1**

Среди пациентов группы Б бактериовыделение было установлено в 41,2% случаев (у 156 чел.), а у 58,2% (223 чел.) оно отсутствовало. У больных без установленного бактериовыделения диагноз туберкулеза был подтвержден следующими методами: по результатам молекулярно-генетических исследований – в 25,1% случаев (56 чел.), по результатам эндоскопических исследований с последующей морфологической верификацией – в 15,2% (34 чел.), по результатам диагностических хирургических вмешательств с последующей морфологической верификацией – в 13,9% (31 чел.). По клинико-рентгенологическим данным (с учетом результатов тест-терапии) диагноз туберкулеза был установлен почти половине больных без бактериовыделения из группы Б (45,7% – 102 чел.).

В структуре клинических форм туберкулеза у пациентов группы А (рис. 6) преобладал инфильтративный туберкулез – 47,1% (239 чел.), диссеминированный туберкулез диагностирован у 19,7% (100 чел.), очаговый туберкулез – у 6,3% (32 чел.), ТВГЛУ – 22 чел. (4,3%). Туберкулез позвоночника, костей и суставов диагностирован у 29 чел. (5,7%).

В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов группы Б (рис. 6) превалировал диссеминированный туберкулез – 163 чел. (43,0%) и туберкулезные поражения множественных локализаций – 75 чел. (19,8%); инфильтративный туберкулез легких занимал лишь третье место по частоте – 60 чел. (15,8%). Специфическое поражение позвоночника, костей и суставов подтверждено у 12 (3,2%) пациентов.

Все случаи подтвержденного впервые выявленного туберкулеза и/или рецидива туберкулеза были зарегистрированы в АИС «ОРУИБ», регистрационные номера сообщены в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» с указанием медицинской организации, откуда был переведен пациент, для контроля за проведением противоэпидемических мероприятий.

Диагноз туберкулеза не был подтвержден у 354 (41,1%) пациентов группы А и у 52 (12,1%) пациентов группы Б (таблица).

Среди больных группы А с неподтвержденным диагнозом туберкулеза наиболее часто встречались пневмонии (67,2%), злокачественные новообразования (11,6%) и неспецифические поражения позвоночника, костей и суставов (10,5%).

У больных группы Б с неподтвержденным диагнозом туберкулеза наиболее часто встречались пневмонии (38,5%), микобактериоз (25,0%) и неспецифические поражения позвоночника, костей и суставов (19,2%).

При анализе нетуберкулезных заболеваний за два года отмечена тенденция к уменьшению числа случаев злокачественных новообразований и увеличению числа случаев микобактериоза среди пациентов группы А. Среди пациентов

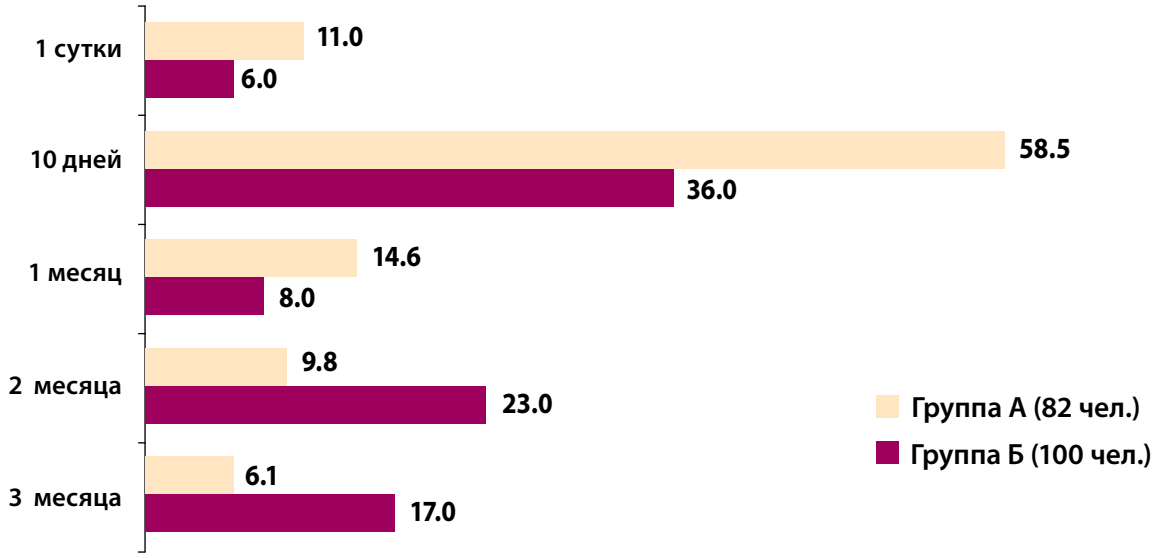


Рис. 7. Сроки нахождения в стационаре до момента смерти у умерших больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров г. Москвы в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» (%)

группы Б также отмечается тенденция к увеличению числа случаев микобактериоза.

Среди пациентов, переведенных из стационаров общего профиля для подтверждения диагноза туберкулеза, умерло за два года 182 чел. (14%), в том числе 82 (9,5%) пациента группы А и 100 (23,5%) пациентов группы Б. При этом умерли в первые сутки госпитализации 15 пациентов (группа А – 9 чел., группа Б – 6 чел.), до 10 суток – 84 чел. (группа А – 48, группа Б – 36). 70% от числа всех умерших переведенных больных умерли в первые две недели после перевода. Это прежде всего свидетельствует о тяжести, распространенности, а порой и поздней диагностике легочных заболеваний (рис. 7).

У пациентов группы А основной причиной смерти являлся туберкулез – 71,9% (59 чел.), значительно реже это были пневмонии (8,5% – 7 чел.) и рак (7,3% – 6 чел.). У пациентов группы Б основной причиной смерти была ВИЧ-инфекция с развитием вторичных заболеваний: туберкулеза – 73,0% (73 чел.), пневмоний различной этиологии (бактериальной, пневмоцистной, кандидозной, ЦМВ) – 13% (13 чел.), генерализованного микобактериоза – 7,0% (7 чел.), злокачественных новообразований – 6,0% (6 чел.).

Выводы

1. При подозрении на туберкулез в стационарах общего профиля г. Москвы большинству пациентов проводится явно недостаточное обследование, заключающееся в обзорной рентгенографии органов грудной клетки и консультации врача-фтизиатра. КТ органов грудной клетки проводят менее чем у 50% больных, а микроскопию мокроты на КУМ – менее чем 20% пациентов.

2. У каждого третьего пациента, переведенного из стационаров общего профиля для подтверждения диагноза туберкулеза или его лечения, наблюдается гипердиагностика туберкулеза. При обследовании в специализированном фтизиатрическом стационаре диагноз туберкулеза у них не подтверждается.

3. Избежать ошибок при переводе пациентов в специализированный фтизиатрический стационар и сократить риск пребывания пациентов с нетуберкулезной патологией в контакте с больными туберкулезом позволят следующие действия при подозрении на туберкулез: уточнение принадлежности больного к группе риска по туберкулезу, проведение анализа клинической и рентгенологической картины в динамике после назначения антибактериальной терапии, проведение анализов мокроты на КУМ и ПЦР-диагностика ДНК МБТ в патологическом материале.

4. Высокая доля летальности диагностических больных в первые две недели после перевода в специализированный стационар (40–60% от всего числа умерших больных, переведенных для подтверждения диагноза туберкулеза и лечения из стационаров общего профиля) свидетельствует о тяжести, распространенности и поздней диагностике легочных заболеваний в учреждениях общей лечебной сети.

5. Регистрация пациентов после установления предварительного диагноза туберкулеза осуществляется в основном у больных с ВИЧ-инфекцией (в 74,9% случаев) и только у половины пациентов без ВИЧ-инфекции, что является нарушением действующих нормативных актов в части регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний в Москве.

Литература

1. Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице // Пульмонология. – 2000. – № 1. – С. 35–41.

2. Краснов В.А., Лаушкина Ж.А. Особенности нетуберкулезных заболеваний легких, выявленных во фтизиатрических стационарах // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 7 – С. 38-42.

3. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания (утв. приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951). [Электронный ресурс]. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/ (Дата обращения 01.02.2019 г.)

4. Налиткина А.А., Дворецкий Л.И., Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза органов дыхания в многопрофильном стационаре // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 3. – С. 9-15.

5. О порядке специального учета инфекционных и паразитарных заболеваний в Москве (вместе с Инструкцией о порядке регистрации инфекционных и паразитарных болезней в г. Москве, Перечнем инфекционных и паразитарных болезней, подлежащих индивидуальной регистрации в АИС «ОРУИБ» г. Москвы): приказ Управления Роспотребнадзора по г. Москве от 23.12.2014 г. № 138. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=162270#02625067276185553. (Дата обращения 01.02.2019 г.)

6. Шмелев Е.И. Туберкулез в практике терапевта (введение в проблему) // Болезни дыхательных путей. – 2015. – № 18. – С. 1121-1127.

Сведения об авторах

***Петрова Лидия Егоровна** – заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29
Тел. + 7 (926) 953-02-12
e-mail: tkb3@zdrav.mos.ru

***Власова Татьяна Борисовна** – заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29
e-mail: tkb3@zdrav.mos.ru

***Шибанов Алексей Михайлович** – заведующий диагностическим отделением ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29
e-mail: tkb3@zdrav.mos.ru

***Кочетков Яков Андреевич** – заведующий приемным отделением ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29
e-mail: tkb3@zdrav.mos.ru

***Собкин Александр Лазаревич** – главный врач ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29
e-mail: tkb3@zdrav.mos.ru

УДК 616-002.5-053.2-07(476.5):313.13

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У БЕЛОРУССКИХ И ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Г.Л. Бородина
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN BELARUSIAN AND FOREIGN STUDENTS OF THE REPUBLIC OF BELARUS

H.L. Baradzina
Belarusian State Medical University, Minsk

Статья посвящена анализу структуры заболеваемости, особенностей диагностики, клинического течения туберкулеза и уровня инфицированности микобактериями туберкулеза иностранных и белорусских студентов в вузах республики. Проведено сплошное ретроспективное исследование по анализу особенностей туберкулеза у 22 белорусских и 22 иностранных студентов белорусских вузов в 2010–2016 гг., и оценка результатов тестов на латентную туберкулезную инфекцию у практически здоровых студентов (35 белорусских и 24 иностранных). В 22,8% случаев туберкулез у студентов развился вследствие семейного контакта и часто сопровождался множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Среди иностранных студентов туберкулез всегда диагностировался при профилактических осмотрах преимущественно в первые два года пребывания в стране (63,1%), что объясняется стрессовой ситуацией в начальный период обучения и проблемами адаптации. Во всех случаях диагностирован вторичный туберкулез с относительно редкой множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

***Ключевые слова**: туберкулез, студенты, выявление, диагностика, лечение*

The article is devoted to the analysis of the structure of the incidence, features of diagnosis, the clinical course of tuberculosis and the level of Mycobacterium infection with tuberculosis of foreign and Belarusian students of Belarusian universities. A complete retrospective study was conducted to analyze the characteristics of tuberculosis in 22 Belarusian and 22 foreign students of Belarusian universities in 2010–2016 and the results of tests for latent tuberculosis infection in practically healthy students (35 Belarusian and 24 foreign) were evaluated. In 22.8% of cases, tuberculosis in students developed as a result of family contact and was often accompanied by multiple drug resistance of the pathogen. Among foreign students, tuberculosis is an always diagnosed during preventive examinations mainly in the first two years of stay in the country (63.1%), which is explained by the stressful situation in the initial period of study and adaptation problems. In all cases, secondary tuberculosis is a diagnosed with a relatively rare multidrug-resistant pathogen.

***Key words**: tuberculosis, students, detection, diagnosis, treatment*

Введение

Туберкулез остается актуальной проблемой здравоохранения всего мира. В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала туберкулез самым опасным и тяжелым инфекционным заболеванием наших дней, превосходящим по своим негативным медицинским и социальным последствиям инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [9].

В Республике Беларусь за последние годы удалось достигнуть позитивной динамики основных эпидемиологических показателей. В 2018 г. заболеваемость туберкулезом составила 19,6 на 100 тыс. населения, снизившись на 16,8% по сравнению с 2017 г. Смертность от туберкулеза снизилась до уровня 2,6 на 100 тыс. населения. В целом, по сравнению с 1970 г., заболеваемость туберкулезом снизилась более чем в четыре раза, а смертность – более чем в шесть раз. Несмотря на явные позитивные тенденции, уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза в Республике Беларусь является одним из самых высоких во всем мире [9]. Среди вновь выявленных случаев туберкулеза легких доля случаев с МЛУ МБТ в 2017 г. составила 36,7%, а среди случаев повторного лечения – достигла уровня 66,3%.

Инфицированность населения микобактериями туберкулеза (МБТ) является важным эпидемиологическим показателем,

характеризующим распространение микобактерий в популяции и вероятность развития эпидемии туберкулеза. Известно, что уровень инфицированности коррелирует с показателем заболеваемости туберкулезом, но зависит от многих других факторов: условий жизни, общей и санитарной культуры населения, активности борьбы с туберкулезом в стране и т.д. Эксперты ВОЗ предлагают рассматривать уровень инфицированности подростков (не более 1%) в качестве одного из критериев ликвидации туберкулеза как широко распространенного заболевания. По данным ВОЗ, МБТ инфицировано 2/3 населения всего мира, но данные по странам и регионам сильно различаются [9]. Во многих странах показатель инфицирования в возрастной группе до 40 лет составляет 80–90% населения [11].

В обстановке стабилизации заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь важно оценить не только уровень заболеваемости туберкулезом отдельных групп населения, но и уровень их инфицированности. Заболеваемость и особенности детского туберкулеза широко анализируются в печати [2, 4, 10], в то время как вопросам туберкулеза у взрослых пациентов молодого возраста и студентов в медицинской литературе уделяется значительно меньше внимания [1, 5, 7]. Известно, что одним из главных факторов распространения туберкулезной инфекции является широкая миграция населения [3, 6, 8]. В Республике Беларусь на протяжении многих лет обучаются иностранные студенты из разных стран, причем экспорт образовательных услуг быстро растет. В связи с этим анализ эпидемической ситуации по туберкулезу среди студентов является актуальной задачей.

Цель исследования

Анализ особенностей выявления и течения туберкулеза у студентов высших учебных заведений Республики Беларусь.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 469 медицинских карт пациентов с впервые диагностированным туберкулезом органов дыхания, проходивших курс стационарного лечения в хирургическом или терапевтическом отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в 2010–2016 гг. Проведено сплошное ретроспективное клиническое исследование по анализу выявления и течения туберкулеза у студентов. Выделены все случаи заболевания (44 чел.), и проведен сравнительный анализ групп белорусских (22 чел.) и иностранных (22 чел.) студентов, у которых был впервые диагностирован туберкулез органов дыхания.

Критерии исключения:

1) внелегочный туберкулез;

2) рецидив туберкулеза.

Результаты сравнивали также с общей группой пациентов с впервые выявленным туберкулезом (425 чел., 314 мужчин и 111 женщин, средний возраст 39,2 ± 4,8 года).

Дополнительно проведено исследование инфицированности студентов МБТ по результатам пробы Манту с 2 ТЕ. Сформированы группы из 24 иностранных (14 мужчин и 10 женщин, средний возраст – 24,2 ± 3,1 года) и 35 белорусских студентов 4-го и 6-го курсов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) (15 мужчин и 20 женщин, средний возраст: 21,2 ±1,4 года).

Критерии исключения:

1) противопоказания к постановке пробы Манту;

2) отказ от включения в исследование.

Анализ динамики числа иностранных студентов, обучающихся в белорусских вузах, а также структуры экспорта образовательных услуг Республики Беларусь проведен по данным государственного учреждения образования «Республиканский институт высшей школы» (РИВШ).

Статистическая обработка материалов исследований выполнена с помощью пакета Statistica 6.0 for Windows, Biostat 4.03 for Windows. В качестве порогового уровня статистической значимости принимали $p = 0,05$.

Результаты исследования

Анализ особенностей выявления туберкулеза у студентов Республики Беларусь

В Республике Беларусь отношение студентов к общей численности населения – одно из самых высоких в Европе. Ежегодный выпуск специалистов составляет около 80 тыс. человек. В настоящее время в республике обучаются 284,3 тыс. человек, среди которых значительную часть составляют иностранные студенты (рис. 1).

Анализ динамики количества иностранных студентов белорусских вузов показал, что с 2010/2011 учебного года число иностранных студентов выросло почти в два раза и достигло в 2016/2017 учебном году 20 170 человек.

В Республике Беларусь обучаются студенты практически со всех континентов (107 государств), но основная часть (62,5%)

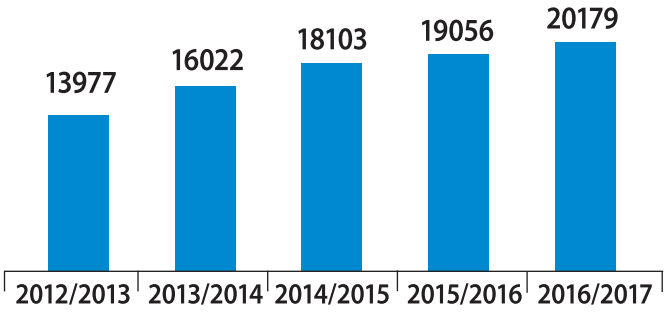


Рис. 1. Динамика количества иностранных студентов, обучающихся в Республике Беларусь (абс. число по учебным годам)

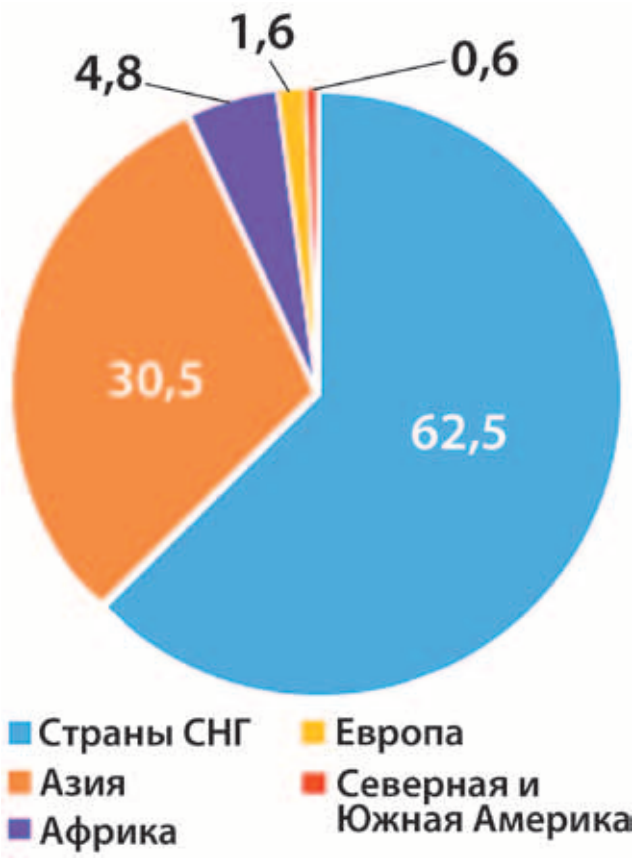


Рис. 2. Структура экспорта образовательных услуг Республики Беларусь (% от числа студентов)

приехала из стран Содружества независимых государств (СНГ). Второе место по численности занимают студенты из стран Азии – 30,5 % (рис. 2).

Более подробный анализ экспорта образовательных услуг по отдельным странам показал, что среди иностранных студентов доминируют граждане Туркменистана и Китая (рис. 3).

В 2016 г. число студентов из Туркменистана и Китая составило более половины общего числа приехавших на обучение. Таким образом, преимущественно на учебу в Республику Беларусь приезжают студенты из стран с высоким уровнем распространения туберкулеза. При сравнительном анализе структуры экспорта образовательных услуг и географии стран, граждане которых заболели туберкулезом, оказалось, что в обеих значительно преобладает Туркменистан, а вторую позицию занимает Китай (рис. 4). Доля студентов из Туркменистана среди обучающихся составила 42,6%, а среди заболевших туберкулезом была еще выше – 59,1%. Помимо граждан Туркменистана и Китая в числе заболевших были студенты из Нигерии, ЮАР, Ирака и Российской Федерации.

Единичные случаи туберкулеза наблюдались в 18 разных вузах Республики Беларусь, но преимущественно в технических (рис. 5).

Больше всего случаев туберкулеза было диагностировано у белорусских студентов Белорусского национального технического университета (БНТУ) (18,2%) и Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники (БГУИР) (13,6%), а среди иностранных – у студентов Белорусского государственного университета (БГУ) (22,7%) и Белорусского национального технического университета (БНТУ) (22,7%).

Большинство (68%) заболевших туберкулезом иностранных студентов были лицами мужского пола, так же как среди обучающихся в Беларуси и общей группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом (73,9%, p = 0,731). В то же время среди белорусских студентов незначительно преобладали девушки – 12 из 22 (55%). Таким образом, выявлены статистически достоверные различия по половому признаку между группой белорусских студентов и общей группой пациентов с впервые выявленным туберкулезом (p = 0,008).

Рис. 3. Количество иностранных студентов, обучавшихся в Республике Беларусь в 2016 году (абс. число)

Рис. 4. Распределение иностранных студентов, заболевших туберкулезом, по странам (доля в %)

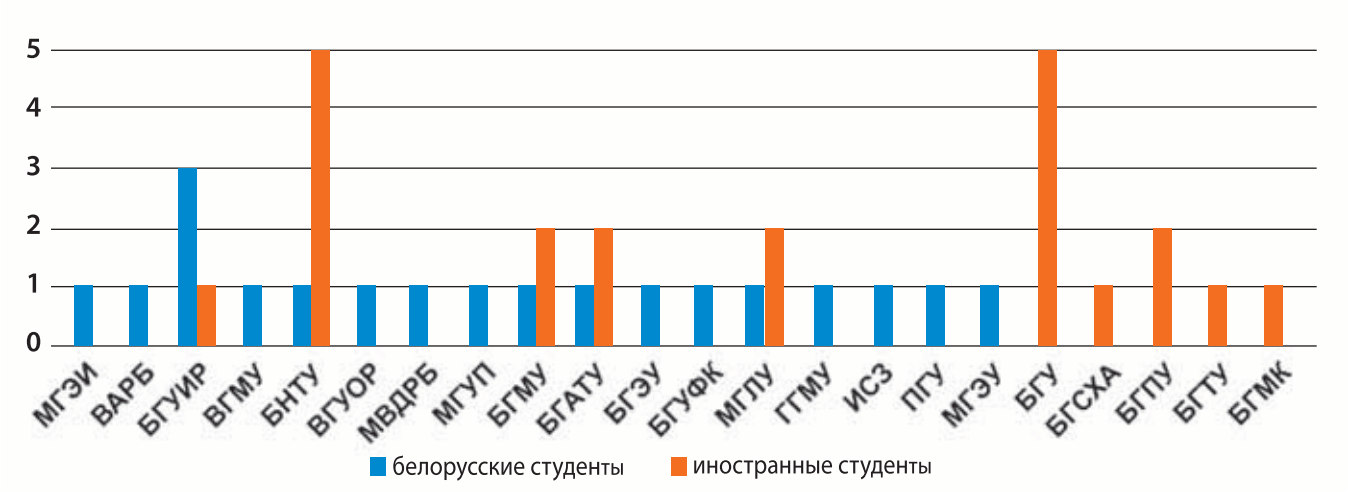


Рис. 5. Число заболевших туберкулезом студентов (абс. число) из разных университетов

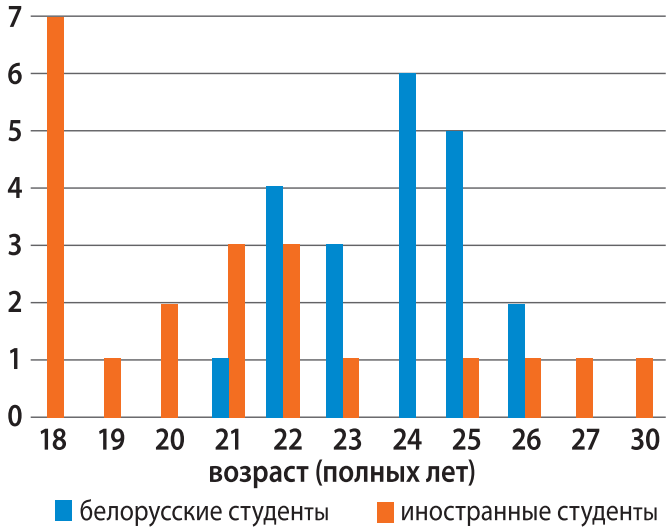


Рис. 6. Распределение заболевших туберкулезом студентов по возрасту (абс. число)

Почти 40% белорусских студентов учились на 2-м курсе университета. Обращало на себя внимание то, что среди заболевших не было лиц моложе 21 года, а медиана возраста составила 24 [22; 25] года, хотя 50% из них учились на 1-м и 2-м курсах. Это объясняется тем, что большинство заболевших туберкулезом студентов поступили в университеты не сразу после окончания школы, а имели стаж предшествующей работы (рис. 6).

Иностранные студенты, заболевшие туберкулезом, в основном были моложе белорусских, практически каждому третьему из них исполнилось только 18 лет. Медиана возраста заболевших туберкулезом иностранных студентов составила 21 год [19;23]. Заболевшие туберкулезом иностранные студенты учились преимущественно на подготовительном отделении (27,3%) и 1-м курсе университетов (36,8%). На старших курсах доля заболевших студентов быстро уменьшается и составляет на 4-м и 5-м курсах 5,3%. Ни одного случая заболевания туберкулезом иностранных студентов 6-го курса выявлено не было (рис. 7).

ВИЧ-статус был отрицательным у всех пациентов, среди серьезных заболеваний, которые могли способствовать развитию туберкулеза, только у одного студента был отмечен сахарный диабет. Таким образом, у студентов сопутствующие заболевания не оказывали значительного влияния на развитие заболевания. Среди вредных привычек 8 из 44 студентов отметили курение. Хотя это высокий показатель для студентов (18,4%), при сравнении с общей группой пациентов с туберкулезом (336 из 425 чел., 79%) выявлено, что уровень курения студентов достоверно ниже, чем в целом у пациентов с туберкулезом ($p = 0{,}016$).

Все без исключения случаи заболевания среди иностранных студентов были выявлены при профилактическом флюорографическом обследовании. Контактов с больными туберкулезом у иностранных учащихся не было. Большинство белорусских студентов также были выявлены при профилактических осмотрах, что подтверждает важность рентгенологических методов обследования. Но 22,8% студентов имели семейный контакт с больными туберкулезом, что является статистически значимо более частым, чем в целом у пациентов с туберкулезом (46 из 425 чел., $p = 0{,}045$; рис. 8).

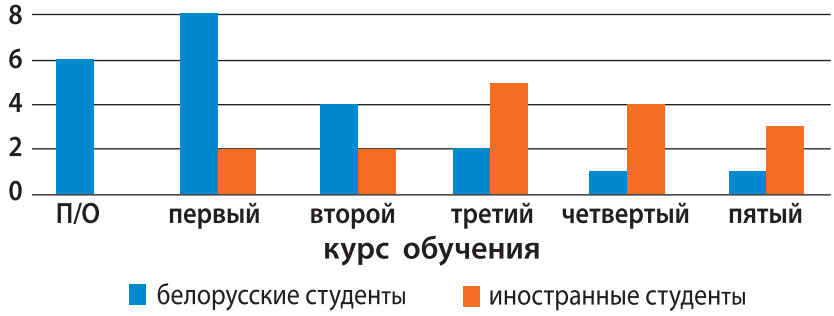


Рис. 7. Распределение студентов, заболевших туберкулезом, по курсу обучения (абс. число)

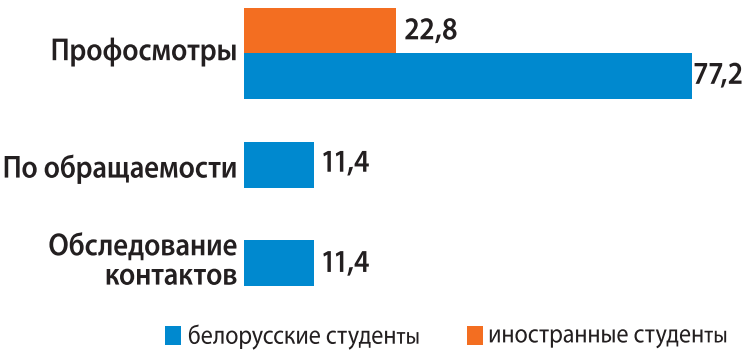


Рис. 8. Методы выявления туберкулеза у студентов (доля в %)

Нам представлялось важным выявить и проанализировать особенности развития заболевания у белорусских студентов в зависимости от наличия контакта с больным туберкулезом. Несмотря на небольшую численность пациентов, удалось выявить тенденции, заслуживающие внимания.

Белорусские студенты, не имеющие семейного контакта с туберкулезом (17 чел.), учились преимущественно на 2-м курсе технических вузов, в 52,9% случаев были лицами мужского пола, проживали в общежитии (35,3%), имели собственные семьи (35,3%), ребенка (5,9%), совмещали учебу с работой (79,6%) и являлись курильщиками (23,5%). Можно предположить, что трудности адаптации к учебе в другом городе, особенно при совмещении учебы с работой, способствовали эндогенной реактивации возбудителя и развитию заболевания.

Белорусские студенты, у которых был выявлен контакт с туберкулезом (5 чел.), учились на разных курсах в различных университетах и в среднем были моложе студентов первой подгруппы. Среди них только 20% были мужского пола, никто не курил, не состоял в браке, не работал, все проживали с родителями.

Изучение уровня инфицированности микобактериями туберкулеза

Инфицированность населения МБТ является важным эпидемиологическим показателем, характеризующим распространение микобактерий в популяции и вероятность развития эпидемии туберкулеза. Известно, что уровень инфицированности коррелирует с показателем заболеваемости туберкулезом, но зависит и от многих других факторов: условий жизни, общей и санитарной культуры населения, активности борьбы с туберкулезом в стране и т.д. Эксперты ВОЗ предлагают рассматривать уровень инфицированности подростков (не более 1%) в качестве одного из критериев ликвидации туберкулеза как широко распространенного заболевания. В то же время во многих странах показатель инфицирования в возрастной группе до 40 лет составляет 80–90% населения [11].

При анализе результатов пробы Манту у практически здоровых студентов выявлено, что большинство (71,2%) белорусских студентов инфицированы МБТ, а уровень инфицированности иностранных студентов, напротив, довольно низкий – 6 из 24 студентов (23%, $p = 0{,}029$). Это свидетельствует об отсутствии как предшествующего контакта с микобактериями, так и, соответственно, противотуберкулезного иммунитета (рис. 9).

Поскольку уже было показано, что большинство обучающихся в Республике Беларусь студентов приезжают из стран с развивающейся экономикой и высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, то можно было ожидать высокого уровня инфицированности МБТ, однако у 75% иностранных студентов отмечена отрицательная реакция Манту. Эти результаты можно объяснить тем, что приезжающие на учебу иностранные студенты не являются репрезентативной группой, характеризующей население своей страны в целом: обычно они принадлежат к слоям общества с высоким уровнем дохода и не имеют частых контактов с социально дезадаптированными группами населения.

Анализ особенностей течения туберкулеза у студентов Республики Беларусь

Хотя для иностранных студентов было характерно отсутствие инфицирования МБТ, ни одного случая первичного туберкулеза выявлено не было. У всех заболевших был выявлен вторичный туберкулез, что свидетельствует о заболевании в результате эндогенной реактивации МБТ, а не при первичном инфицировании в результате контакта с больным туберкулезом.

Рис. 9. Результаты пробы Манту у здоровых студентов БГМУ (доля в %)

Рис. 10. Клинические формы туберкулеза у студентов (доля в %)

Среди клинических форм вторичного туберкулеза доминировал инфильтративный туберкулез (91%) с локализацией в верхних долях легких, чаще правого, в остальных случаях имел место очаговый туберкулез. Запущенных случаев туберкулеза не наблюдали (рис. 10).

У белорусских студентов туберкулез в основном также протекал типично, без выраженных клинических проявлений. В 77,3% случаев наблюдали инфильтративный туберкулез. В большинстве случаев у пациентов были выявлены малые формы туберкулеза, и, хотя частота деструкций легочной ткани была высокой (50%), они были небольшого размера. При сравнительном анализе с общей группой пациентов с туберкулезом статистически значимых различий по клиническим формам туберкулеза (p = 0,816) и частоте бактериовыделения (p = 0,348) не выявлено. В целом у двух из трех белорусских студентов (14 из 22 чел. – 63,6%) имел место туберкулез с МЛУ МБТ, в то время как у иностранных студентов – только у пяти из 22 пациентов (22,7%, p = 0,015).

У белорусских студентов в подгруппе без указания на туберкулезный контакт МЛУ МБТ выявили в 52,9% случаев, а при наличии семейного контакта МЛУ МБТ имела место у 4 из 5 студентов, что соответствовало данным «индексного пациента», по контакту с которым студент был обследован (p = 0,792).

Эффективность лечения туберкулеза у студентов

В целом, несмотря на высокий уровень МЛУ МБТ, результаты лечения туберкулеза у студентов были хорошими. Терапию проводили в соответствии с действующим национальным клиническим руководством по диагностике и лечению туберкулеза. В результате курса химиотерапии была достигнута положительная рентгенологическая динамика, все пациенты были абациллированы преимущественно в первые 2–3 месяца химиотерапии. Исходом заболевания у 91% пациентов явились малые остаточные посттуберкулезные изменения в виде плотных очагов. В двух случаях (9,0%) при наличии туберкулемы в лечении использовали хирургические методы (резекция верхней доли правого легкого). Наибольшей эффективности лечения способствовали молодой возраст пациентов, отсутствие тяжелого коморбидного фона, высокая приверженность к лечению, хорошее взаимодействие с медицинским персоналом.

Заключение

1. У белорусских студентов туберкулез развивается редко, в основном у студентов II курса технических вузов, имеющих стаж работы до поступления в университет. Этому способствует стрессовая ситуация в начальный период обучения, особенно при совмещении учебы с работой. Большинство пациентов выявляют активно при профилактических осмотрах, что подтверждает важность рентгенологических методов обследования для раннего выявления туберкулеза. В 22,8% случаев туберкулез у студентов развился вследствие семейного контакта с больным туберкулезом, что определило частое наличие МЛУ МБТ.

2. Иностранные граждане, прибывающие на учебу в Республику Беларусь, являются группой риска по туберкулезу, чему способствуют смена климата и образа жизни, большая учебная нагрузка. Наибольшее количество случаев заболевания наблюдается среди граждан Туркменистана (29,5% от общего числа заболевших) и Китая (9,1%). Среди заболевших иностранных студентов преобладают юноши (68%), обучающиеся на подготовительном отделении и I курсе (63,1%) университетов, что объясняется стрессовой ситуацией в начальный период обучения и проблемами адаптации в чужой стране.

3. Все случаи туберкулеза у иностранных студентов были своевременно выявлены активно при профилактических рентгенологических осмотрах. Анализ сроков выявления заболевания у иностранных учащихся указывает на возможность заболевания туберкулезом еще до приезда в Республику Беларусь. В связи с этим все приезжающие на учебу до начала занятий в университетах проходят обязательное ежегодное медицинское обследование на территории Республики Беларусь.

4. Уровень инфицирования МБТ иностранных студентов вузов республики ниже, чем белорусских (25% и 71,2%, $p = 0{,}029$). У всех заболевших был выявлен вторичный туберкулез (преимущественно инфильтративный), что свидетельствует о заболевании в результате эндогенной реактивации микобактерий, а не при первичном инфицировании.

5. Результаты исследования способствуют оптимизации комплекса мероприятий по диагностике туберкулеза органов дыхания у студентов белорусских вузов и предотвращению распространения инфекции.

Литература

1. Корецкая Н.М., Большакова И.А. Характеристика туберкулеза и его выявление у студентов медицинского вуза // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2011. – Т. 13. – № 2. – С. 277.

2. Король О.И., Лозовская М.Е. Клинические особенности туберкулеза у детей раннего возраста (обзор литературы) / В кн. Туберкулез среди детей и подростков: руководство / Под. ред. О.И. Король. – СПб.: Питер, 2005. – 432 с.

3. Лесник В.Е., Жуков А.В., Нигулеану А.В. Значение миграции и других факторов риска в развитии туберкулеза // Смоленский мед. альманах. – 2016. – № 4. – С. 44-47.

4. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Подкопаева Т.Г. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 92-95.

5. Ракишева А.С., Репина Ю.В., Дуйсебаева Г.А. и др. Алгоритм выявления и диагностики туберкулеза у студентов // Вестник КазНМУ. – 2014. – Т. 2. – № 2. – С. 236-237.

6. Чумоватов Н.В., Черных П.Е., Стаханов В.А. Анализ заболевания туберкулезом иностранных учащихся вузов // Смоленский мед. альманах. – 2016. – № 4. – С. 107-110.

7. García-Basteiro A.L., Schaaf H.S., Diel R. et al. Adolescents and young adults: a neglected population group for tuberculosis surveillance // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51. – N. 2: 1800176. DOI.org/10.1183/13993003.00176-2018.

8. Eiset A.H., Wejse C. Review of infectious diseases in refugees and asylum seekers-current status and going forward // Public Health Rev. – 2017. – Vol. 38: 22. DOI: 10.1186/s40985-017-0065-4.

9. Global Tuberculosis Report 2018 – World Health Organization, 2018.
[Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Дата обращения 01.03.2019).

10. Snow K., Sismanids C., Denholm J. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51. – N. 2: 1702352.

11. Tuberculosis: A teaching manual in English / I.T. Pyatnochka, S.I. Kornaha, L.A. Hryshchuk, V.I. Pyatnochka. – Ternopil: Ukrmedknyha, 2005. – 248 p.

Сведения об авторе

Бородина Галина Львовна *– заведующая кафедрой фтизиопульмонологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук, доцент*

Адрес: 220040, Республика Беларусь, г. Минск, ул. М. Богдановича, д. 114, кв. 92

Тел. +375 296-45-23-96

e-mail: baradzina@tut.by

УДК 57.083.1:[615.015.8+616.24-002.5]

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* К ЛИНЕЗОЛИДУ

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, Д.А. Кудлай, И.В. Перетокина, С.Г. Сафонова, Н.В. Литвинова, Л.Ю. Крылова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

QUANTITATIVE DRUG SUSCEPTIBILITY TESTING OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FOR LINEZOLID

Yu.D. Mikhailova, M.V. Makarova, D.A. Kudlay, I.V. Peretokina, S.G. Safonova, N.V. Litvinova, L.Yu. Krilova

В последнее время в микобактериологии существенное значение приобретает количественный метод, позволяющий иметь более детальные сведения о чувствительности микобактерий туберкулеза к лекарственным препаратам.

В статье представлены данные определения МИК линезолида методом серийных микроразведений в отношении 219 клинических штаммов M. tuberculosis, преимущественно с МЛУ. Установлено, что большинство штаммов (85,8%) подавляли концентрации от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение МИК$_{50}$ составило 0,5 мкг/мл, а МИК$_{90}$ – 1,0 мкг/мл.

В ходе анализа был выявлен высокий уровень (95,0%) корреляции результатов определения чувствительности к линезолиду клинических штаммов M. tuberculosis с помощью метода серийных микроразведений и автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (референс-метод). Большинство исследованных штаммов при использовании обоих методов оказались чувствительными к линезолиду (90,4%) и только 4,6% были оценены как устойчивые.

При возможном увеличении частоты развития устойчивости к линезолиду установление степени (уровня) чувствительности/устойчивости M. tuberculosis методом серийных микроразведений будет иметь существенное практическое значение для микобактериологии и клиники туберкулеза.

***Ключевые слова**: линезолид, метод серийных микроразведений, минимальная ингибирующая концентрация, микобактерии туберкулеза, определение лекарственной чувствительности*

Recently, the quantitative of drug susceptibility testing (DST) has become essential in mycobacteriology as the more informative method. We established MIC of linezolid against 219 strains of Mycobacterium tuberculosis most of them were MDR-MTB strains. It was found that 85.8% of strains were inhibited by linezolid concentrations limited from 0.25 to 1.0 μg/ml; values of MIC$_{50}$ and MIC$_{90}$ were 0.5 μg/ml, and 1.0 μg/ml consequently. We revealed a strong correlation (95,0%) between the results of DST performed by the serial microdilution method and BD BD BACTEC™MGIT™ 960 used as a reference method. Most of the investigated strains (90.4%) were susceptible and only 4.6% were resistant to linezolid.

In case of spreading of linezolid-resistant MTB strains, detection of the level of susceptibility/resistance of MTB by the serial microdilution method will have essential practical importance in mycobacteriology and treatment of TB.

***Key words**: linezolid, serial microdilution method, minimum inhibitory concentration, Mycobacterium tuberculosis, determination of drug susceptibility*

Введение

Эффективность лечения туберкулеза зависит от многих факторов, среди которых одним из главных является наличие устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя необходимы новые эффективные ПТП. Создание новых ПТП – чрезвычайно сложная, длительная и дорогостоящая задача, поэтому для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя сегодня широко применяют препараты, первоначально предназначенные для терапии других инфекционных заболеваний – например, фторхинолоны и аминогликозиды [10, 15, 20, 22, 24, 31, 33, 36].

Линезолид относится к фармакологической группе оксазолидинонов. Препарат связывается с бактериальными рибосомами и предотвращает образование функционального

инициирующего комплекса 70S – важного компонента процесса трансляции при синтезе белка. Он активен в отношении аэробных грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных бактерий [2].

Активность линезолида в отношении *Mycobacterium tuberculosis* была продемонстрирована в исследованиях *in vitro*: значения минимальных ингибирующих (подавляющих) концентраций (МИК) для большинства штаммов определены в диапазоне от 0,125 до 4,0 мкг/мл [6, 7, 11, 18, 23, 28, 30, 35].

Имеются данные об эффективности этого препарата, полученные на экспериментальных моделях [25]. Хорошие результаты линезолид показал при его применении в комплексном лечении туберкулеза [9, 15, 33], в том числе с МЛУ и ШЛУ возбудителя [1, 5, 17, 19, 27, 37, 39]. Охарактеризована фармакокинетика линезолида у больных, получавших его в рамках лечения [8].

Линезолид также активен и в отношении нетуберкулезных микобактерий *in vitro*, и при лечении вызываемой ими патологии – микобактериоза [12, 13, 14, 28, 34, 40].

Резистентность микроорганизмов к линезолиду развивается медленно и происходит с частотой менее чем 10^{-9}–10^{-11} [2]. В настоящее время известны некоторые мутации, ответственные за резистентность *M. tuberculosis* к этому препарату [38, 41]. Вероятно, что в процессе применения линезолида для лечения туберкулеза со временем будет увеличиваться число устойчивых к нему микобактериальных штаммов. В связи с этим необходимо иметь эффективные и быстрые методы для оценки и контроля устойчивости *M. tuberculosis* к линезолиду.

На сегодняшний день определять чувствительность *M. tuberculosis* к линезолиду можно с применением различных культуральных методов: метода пропорций на агаровых средах *Middlebrook 7H10/7H11* и метода с использованием жидкой питательной среды *Middlebrook 7H9* в автоматизированной системе BACTEC™MGIT™ 960 (BACTEC 960) [16, 32]. Во всех этих методах для оценки чувствительности применяют одну концентрацию препарата – критическую, и, по сути, они являются качественными методами.

В последнее время в микобактериологии существенное значение приобретает метод серийных разведений (количественный метод), позволяющий иметь более детальные сведения о степени чувствительности микобактерий к лекарственным препаратам [3, 4, 21, 26, 29]. Тестирование проводят одновременно к нескольким концентрациям препарата с определением МИК для конкретного штамма МБТ.

Цель исследования

Определить чувствительность *M. tuberculosis* к линезолиду методом серийных микроразведений и провести сравнительную оценку результатов, полученных с помощью данного метода и автоматизированной системы BACTEC 960.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ в 2016–2018 гг.

Бактериальные штаммы. Из лабораторной коллекции методом случайной выборки было отобрано 219 клинических штаммов *M. tuberculosis*, выделенных из респираторного материала 219 больных туберкулезом органов дыхания. Все исследуемые штаммы были устойчивы к изониазиду и/или рифампицину. Количество штаммов с МЛУ к ПТП составило 89,5% (196/219).

Для постановки тестов использовали субкультуры *M. tuberculosis*, полученные в жидкой среде *Middlebrook 7H9* (BACTEC 960) или на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

В каждом эксперименте в качестве контрольного использовали чувствительный лабораторный референс-штамм *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$.

Лекарственный препарат и его концентрации. Для проведения исследований *in vitro* использовали фармакопейную чистую субстанцию линезолида (Sigma-Aldrich PZ0014-25MG). В соответствии с данными, указанными в производственном сертификате, активность препарата составляла ≥ 98%. Навеску препарата растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) с добавлением стерильной дистиллированной воды. Полученные основные растворы препарата (1000 мкг/мл) хранили при температуре -20°С в тщательно закрытых стерильных полипропиленовых пробирках не более 6 месяцев. Непосредственно перед исследованием аликвоты основного разведения размораживали (однократно) при комнатной температуре и использовали для приготовления рабочих разведений. Рабочие растворы испытуемого препарата готовили, используя метод двукратных серийных разведений.

При выборе концентраций линезолида для тестирования штаммов методом серийных микроразведений в первую очередь учитывали рекомендованную ВОЗ в 2014 г. критическую концентрацию препарата 1,0 мкг/мл для исследования в жидкой питательной среде с помощью автоматизированной системы BACTEC 960 и диапазоны МИК, ранее установленные другими авторами и иными культуральными методами в отношении «диких», с МЛУ и ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* [6, 18, 28, 35]. Также принимали во внимание максимальную концентрацию этого препарата, достигаемую в сыворотке крови после его приема в рекомендованных для лечения туберкулеза дозах [8].

Таким образом, концентрации, использованные для определения МИК линезолида *in vitro* в настоящем исследовании, составили: 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 и 8,0 мкг/мл.

Краткое описание методики определения чувствительности M. tuberculosis методом серийных микроразведений. Из культур готовили суспензии, плотностью соответствующей

0,5-му стандарту мутности McFarland. Оставляли пробирки с суспензией на 15 минут для осаждения крупных частиц. Затем переносили по 100 мм^3 суспензии в пробирку с обогащенной средой *Middlebrook 7H9* (10 мл), перемешивали и с помощью многоканальной пипетки вносили по 100 мм^3 в лунки микротитрационного планшета. Для тестирования одной культуры использовали восемь лунок 96-луночного планшета (7 двукратно увеличивающихся концентраций линезолида и одна для контроля), один планшет требовался для изучения 12 культур *M. tuberculosis*. Предварительно во все лунки планшета, за исключением контрольных, вносили по 10 мм^3 раствора линезолида в необходимой концентрации. Каждый засеянный планшет инкубировали в термостате в течение 14 дней при температуре 37° С. По истечении указанного срока визуально проводили учет результатов при наличии обильного роста микобактерий в контрольных лунках. МИК линезолида считали наименьшую концентрацию, которая полностью подавляла видимый рост *M. tuberculosis* в лунке; МИК$_{50}$ – МИК препарата, подавляющую рост 50% исследованных штаммов, а МИК$_{90}$ – 90%. Культуру считали чувствительной к линезолиду, если МИК препарата была меньше либо равна 1,0 мкг/мл.

Параллельно все культуры *M. tuberculosis* были изучены модифицированным методом пропорций в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием автоматизированной системы BACTEC 960. В настоящем исследовании данный метод являлся референс-методом. Исследование проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя по определению чувствительности к препаратам основного ряда. Критическая концентрация линезолида составила 1,0 мкг/мл, согласно рекомендациям ВОЗ (2014 г.).

Статистическая обработка данных. С применением программного обеспечения Epi Info 7.1.4.0 определяли диагностическую точность метода серийных микроразведений; чувствительность – способность обнаружить истинную устойчивость; специфичность – способность обнаружить истинную чувствительность; эффективность – способность правильно определить лекарственную чувствительность; положительную прогностическую ценность (вероятность наличия устойчивости, если результат теста показал устойчивость) и отрицательную прогностическую ценность (вероятность наличия чувствительности, если результат теста показал чувствительность). При расчете характеристик метода серийных микроразведений и доли совпадения результатов лекарственной чувствительности, полученных двумя методами, вычисляли 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ).

Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе исследования определены МИК линезолида методом серийных микроразведений с использованием 96-луночного планшета (табл. 1). Рост большинства культур *M. tuberculosis* (85,8%) ингибировали концентрации линезолида от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение МИК$_{50}$ составило 0,5 мкг/мл, а МИК$_{90}$ – 1,0 мкг/мл.

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) линезолида в отношении клинических штаммов M. tuberculosis при использовании метода серийных микроразведений

МИК линезолида (мкг/мл)	Количество штаммов	
	абс.	%
≤ 0,125	13	5,9
0,25	58	26,5
0,5	91	41,6
1,0	39	17,8
2,0	9	4,1
4,0	5	2,3
≥ 8,0	4	1,8
Всего	**219**	**100,0**

Значение МИК линезолида в отношении контрольного штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ при неоднократном тестировании было равно 0,5 и 1,0 мкг/мл.

На следующем этапе исследования, при интерпретации значений МИК линезолида, тестируемые штаммы разделили на две категории: чувствительные и устойчивые. Затем полученные результаты сопоставили с данными системы BACTEC 960. В ходе анализа большинство исследованных клинических штаммов *M. tuberculosis* при использовании обоих методов оказались чувствительными (90,4%) к линезолиду и только 4,6% были оценены как устойчивые. В работах, проведенных в других странах и другими методами, в ряде случаев показатели частоты обнаружения чувствительных и устойчивых штаммов сходны с вышеприведенными, в некоторых других – отличаются [6, 7, 23, 30].

Совпадение результатов, полученных с помощью двух методов, имело место в 95,0% (95%ДИ 91,2–97,2%) случаев, несовпадения – в 11 (5,0%) случаях (табл. 2).

Восемь штаммов, чувствительных к линезолиду в системе BACTEC 960, были оценены как устойчивые при использовании метода серийных микроразведений (МИК 2,0 мкг/мл). Три штамма, устойчивых в системе BACTEC 960, оценены как чувствительные при применении метода серийных микроразведений (МИК – 0,5 и 1,0 мкг/мл). Значения МИК, установленные для этих штаммов, находились рядом со значением, выбранным в качестве оценочного критерия (1,0 мкг/мл). Подобные штаммы обладают т.н. «промежуточной чувствительностью» (т.е. находятся на границе чувствительных и устойчивых штаммов). Получить воспроизводимый результат исследования лекарственной чувствительности таких «проблемных» штаммов с использованием критической концентрации, даже при повторном тестировании одного и того же инокулята в тот же день одним и тем же специалистом,

Таблица 2. Сопоставление данных о чувствительности к линезолиду клинических штаммов M. tuberculosis при исследовании в системе BACTEC™MGIT™ 960 и методом серийных микроразведений

Метод исследования (абс. число штаммов)				Совпадение результатов
BACTEC™ MGIT™ 960		Метод серийных микроразведений		
Чувствительные	206	чувствительные	198	95,0%
		устойчивые	8	
Устойчивые	13	чувствительные	3	
		устойчивые	10	
Характеристика метода серийных микроразведений				95%ДИ
Чувствительность		76,9%		49,7–91,8
Специфичность		96,1%		92,5–98,0
Эффективность		95,0%		91,2–97,2
Положительная прогностическая ценность		55,6%		33,7–75,4
Отрицательная прогностическая ценность		98,5%		95,7–99,5

очень сложно. Это является одной из причин несовпадения результатов определения лекарственной чувствительности. Другая причина состоит в том, что нет точного эквивалента критической концентрации линезолида для метода серийных микроразведений. В данном случае можно предположить, что используемое значение МИК – 1,0 мкг/мл является низким для интерпретации результатов, полученных методом микроразведений. В перспективе необходимо проведение детального исследования по установлению критериев оценки чувствительности *M. tuberculosis* для данного метода. При статистическом анализе чувствительность метода микроразведений соответствовала 76,9% (95%ДИ 49,7–91,8%), специфичность – 96,1% (95%ДИ 92,5–98,0%), эффективность – 95,0% (95%ДИ 91,2–97,2%), положительная прогностическая ценность – 55,6% (95%ДИ 33,7–75,4%) и отрицательная прогностическая ценность – 98,51% (95%ДИ 95,7–99,5%) (табл. 2).

В настоящем исследовании 89,5% штаммов *M. tuberculosis* анализируемой выборки имели МЛУ. Чувствительность к линезолиду в изученной выборке характеризовалась достаточно высоким значением (90,8%), что соответствует и данным других авторов [5, 6, 15, 20, 31].

Заключение

Количественный метод серийных микроразведений в жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием 96-луночного планшета позволяет получить данные о МИК линезолида в отношении штаммов *M. tuberculosis*. Проведенное исследование показало, что большинство изученных штаммов (85,8%) ингибировали концентрации от 0,25 до 1,0 мкг/мл, при этом значение $МИК_{50}$ составило 0,5 мкг/мл, а $МИК_{90}$ – 1,0 мкг/мл.

В ходе анализа был выявлен высокий уровень (95,0%) корреляции результатов определения чувствительности к линезолиду клинических штаммов *M. tuberculosis* с помощью метода серийных микроразведений и автоматизированной системы BACTEC 960. Большинство исследованных штаммов при использовании обоих методов оказались чувствительными к линезолиду (90,4%) и только 4,6% были оценены как устойчивые.

Необходимо отметить, что с применением одного микротитрационного 96-луночного планшета возможно проводить определение МИК линезолида одновременно в отношении 12 штаммов, что при использовании автоматизированной системы BACTEC 960 выполнить технически сложно и экономически затратно.

При использовании линезолида в режимах химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя возможно увеличение частоты развития устойчивости к нему, поэтому необходимы надежные методы тестирования лекарственной чувствительности. Определение МИК (степени чувствительности/устойчивости) *M. tuberculosis* предупреждает клинициста, что штаммы, определенные технически как чувствительные, могут находиться «на стыке» групп чувствительных и устойчивых штаммов. В таком случае у пациента высок риск развития лекарственной устойчивости возбудителя и необходим особо тщательный клинический и микробиологический контроль. Метод серийных микроразведений будет иметь существенное практическое значение в такой ситуации для микобактериологии и клиники туберкулеза.

Литература

1. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 34-41.

2. Инструкция по применению лекарственного препарата (Линезолид). [Электронный ресурс] URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3005.htm. (Дата обращения 15.01.2019).

3. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов M. tuberculosis с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre MycoTB (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – М. – 2016. – № 2. – С. 38-43.
4. Abuali M., Katariwala R., LaBombardi V. A comparison of the Sensititre® MYCOTB panel and the agar proportion method for the susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 31. – N. 5. – P. 835-839.
5. Agyeman A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2016. – Vol. 15. – N. 1. – P. 41.
6. Ahmed I., Jabeen K., Inayat R., Hasan R. Susceptibility testing of extensively drug-resistant and pre-extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis against levofloxacin, linezolid, and amoxicillin-clavulanate // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2013. – Vol. 57. – N. 6. – P. 2522-2525.
7. Alcalá L., Ruiz-Serrano M., Pérez-Fernández Turégano C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2003. – Vol. 47. – N. 1. – P. 416-417.
8. Alffenaar J., van Altena R., Harmelink I. et al. Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients // Clin. Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 49. – N. 8. – P. 559-565.
9. Brown A., Drusano G., Adams J. et al. Preclinical evaluations to identify optimal linezolid regimens for tuberculosis therapy // MBio. – 2015. – Vol. 6. – N. 6. – e:01741-15.
10. Cassir N., Rolain J., Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics // Front. Microbiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 551.
11. Cavanaugh J., Jou R., Wu M. et al. Susceptibilities of MDR Mycobacterium tuberculosis isolates to unconventional drugs compared with their reported pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72. – N. 6. – P. 1678-1687.
12. Cavusoglu C., Soyler I., Akinci P. Activities of Linezolid against nontuberculous mycobacteria // New Microbiol. – 2007. – Vol. 30. – N. 4. – P. 411-414.
13. Chetchotisakd P., Anunnatsiri S. Linezolid in the treatment of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in anti-interferon-gamma autoantibody-positive patients // Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health. – 2014. – Vol. 45. – N. 5. – P. 1125-1131.
14. Cho E., Huh H., Song D. et al. Differences in drug susceptibility pattern between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare isolated in respiratory specimens // J. Infect. Chemother. – 2018. – Vol. 24. – N. 4. – P. 315-318.
15. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2014.11. – Geneva: WHO, 2014. – 447 p.
16. 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.
17. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16. – N. 4. – P. 447-454.
18. Erturan Z., Uzun M. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 26. – N. 1. – P. 78-80.
19. Fortún J., Martín-Dávila P., Navas E. et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 56. – N. 1. – P. 180-185.
20. Ginsberg A. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – Vol. 90. – N. 3. – P. 162-167.
21. Hall L., Jude K., Clark S. et. al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the Mycobacterium tuberculosis complex against First- and Second-Line Agents // J. Clin. Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.
22. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. – Boca Raton – Ann Arbor – Boston – London: CRC Press, 2000. – 212 p.
23. Huang T., Liu Y., Sy C. et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis complex isolated in Taiwan over 10 years // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2008. – Vol. 52. – N. 6. – P. 2226-2227.
24. Jacobson K., Tierney D., Jeon C. et al. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51. – N. 1. – P. 6-14.
25. Leach K., Brickner S., Noe M., Miller P. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 1222. – N. 1. – P. 49-54.
26. Lee J., Armstrong D., Ssengooba W. et al. Sensititre MYCOTB MIC plate for testing Mycobacterium tuberculosis susceptibility to first- and second-line drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2014. – Vol. 58. – N. 1. – P. 11-18.
27. Lee M., Lee J., Carroll M. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – N. 16. – P. 1508-1518.
28. Molicotti P., Ortu S., Bua A. et al. In vitro efficacy of linezolid on clinical strains of Mycobacterium tuberculosis and other mycobacteria // New Microbiol. – 2006. – Vol. 29. – N. 4. – P. 275-80.
29. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.
30. Pang Y., Zong Z., Huo F. et al. In vitro drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2017. – Vol. 61. – N. 10. – pii: e00900-17. DOI: 10.1128/AAC.00900-17.
31. Shim T., Jo K. Medical treatment of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis // Infect. Chemother. – 2013. – Vol. 45. – N. 4. – P. 367-374.
32. Technical report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis. WHO/CDS/TB/2018.5. – Geneva: WHO, 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/handle/10665/260470 (Дата обращения 15.01.2019 г.)
33. Treatment of Tuberculosis: guidelines. – 4th ed. – WHO/HTM/TB/2009.420. – Geneva: WHO, 2009. – 147 p.
34. Wallace R., Brown-Elliott B., Ward S. et al. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2001. – Vol. 45. – N. 3. – P. 764-767.
35. Weiss T., Schönfeld N., Otto-Knapp R. et al. Low minimal inhibitory concentrations of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis strains // Eur. Respir. J. – 2015. – Vol. 45. – N. 1. – P. 285-287.

36. van der Werf M., Langendam M., Huitric E., Manissero D. Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 39. – N. 6. – P. 1511-1519.
37. Xu H., Jiang R., Li L., Xiao H. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2012. – Vol. 16. N. 3. – P. 358-363.
38. Zhang S., Chen J., Cui P. Mycobacterium tuberculosis mutations associated with reduced susceptibility to linezolid // Antimicrob. Agents Chemother. – 2016. – Vol. 60. – N. 4. – P. 2542-4.
39. Zhang X., Falagas M., Vardakas K. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // J. Thorac. Dis. – 2015. – Vol. 7. – N. 4. – P. 603-615.
40. Zhang Z., Lu J., Song Y., Pang Y. In vitro activity between linezolid and other antimicrobial agents against Mycobacterium abscessus complex // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 90. – N. 1. – P. 31-34.
41. Zimenkov D.V., Nosova E.Y., Kulagina E.V. et al. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region // J. Antimicrob. Chemother. – 2017. – Vol. 72. N. 1. – P. 1901-1906.

Сведения об авторах

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, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: juliaisaeva81@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. 8 (916) 688-98-25, тел./факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук*
Адрес: г. Москва, Москворечье-Сабурово, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2
Тел. 8 (499) 311-67-78

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, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: iraperetokina@yandex.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

Литвинова Наталья Витальевна *– ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела 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) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru

Крылова Людмила 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 биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-70-33, тел./факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: luda.yurievna2017@yandex.ru

УДК 579.873.21:615.015.9

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕДЛЕННОРАСТУЩИХ МИКОБАКТЕРИЙ (*M. kansasii* и *M. xenopi*)

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

A COMPARATIVE STUDY OF DRUG SUSCEPTIBILITY OF SLOW-GROWING MYCOBACTERIA (*M. KANSASII* AND *M. XENOPI*)

M.V. Makarova, D.A. Kudlay, E.N. Khachaturiants, L.D. Guntupova,
Yu.D. Mikhailova, V.I. Litvinov

Метод серийных микроразведений (Sensititre® SlowMyco) позволяет получить количественные данные о степени чувствительности/устойчивости микобактерий. При изучении лекарственной чувствительности M. kansasii и M. xenopi установлено, что большинство культур этих видов были устойчивы к противотуберкулезным и чувствительны к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этими нетуберкулезными микобактериями. Вместе с тем M. kansasii были более устойчивыми к триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину, а M. xenopi – к этамбутолу и этионамиду. При этом следует подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам определена значительная часть (> 10%) штаммов M. kansasii и M. xenopi с промежуточной чувствительностью, что создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя.

***Ключевые слова**: лекарственная чувствительность, M. kansasii и M. xenopi, Sensititre, метод серийных микроразведений*

The broth microdilution method (Sensititre® SlowMyco) allows to obtain quantitative data of the degree of susceptibility/resistance of mycobacteria strains. In the study of the drug sensitivity of M. kansasii and M. xenopi, most cultures of these species were found to be resistant to antituberculosis and to other antibacterial drugs used for the treatment of diseases caused by these non-tuberculosis mycobacteria. However, M. kansasii was more resistant to trimetho-Prim/sulfamethoxazole and ciprofloxacin, and M. xenopi to ethambutol and ethionamide. It should be emphasized that a significant part (> 10%) of the strains of M. kansasii and M. kopi with intermediate sensitivity to many studied antibacterial drugs, which creates a certain reserve for the use of these drugs in the treatment of mycobacteriosis with a high degree of drug resistance of the pathogen.

***Key words**: drug sensitivity, M. kansasii and M. xenopi, Sensititre, serial method*

Введение

Микобактерии *M. kansasii* и *M. xenopi* в большинстве стран Европы (в т.ч. в России) и в США обнаруживаются и вызывают патологию – микобактериоз с довольно высокой частотой (среди медленнорастущих нетуберкулезных микобактерий – каждый из этих видов в 5–15% случаев, чаще – только микобактерии *M. avium-intracellulare complex*) [3, 5, 7, 10, 12, 14, 19, 26, 27, 36, 37, 39]. Эти микобактерии могут быть этиологическим фактором заболеваний с поражениями легких, лимфатических узлов, костей и суставов, а также одновременно нескольких органов и тканей и диссеминированных процессов [5, 7, 13, 22, 23, 35, 38, 40]. Важно отметить, что заболевания, вызываемые данными нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), имеют клинико-рентгеноморфологические проявления, в значительной степени сходные с таковыми при туберкулезе [2, 5, 13, 22, 23, 31, 40, 41].

Для лечения микобактериоза, вызванного как *M. kansasii*, так и *M. xenopi*, рекомендуют использовать ряд противотуберкулезных препаратов (ПТП), так как к ним данные виды НТМБ сохраняют чувствительность. Но в последние годы из-за случаев, связанных с неэффективностью терапии только ПТП, довольно широко стали применять и другие антибактериальные препараты, в частности, аминогликозиды и фторхинолоны [5, 7, 10, 23, 30, 37, 42]. Их эффективность зависит от фармакокинетики и фармакодинамики препарата [20, 21].

Как и при туберкулезе, для назначения адекватной эффективной терапии больным микобактериозом чрезвычайно важным является исследование лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя к применяемым антибактериальным препаратам. В настоящее время имеется довольно значительное количество работ по изучению ЛЧ НТМБ, в которых использовали методы с применением плотных питательных

сред – абсолютных концентраций, пропорций (среды Левенштейна-Йенсена, *Миддлбрука 7H10, 7H11* и др.) и жидких питательных сред (в автоматизированных системах BACTEC™ 460, 960) [4, 9, 15, 24, 26, 27, 29, 40, 41, 43]. Следует отметить, что в жидкой среде существенно сокращается длительность инкубации, лекарственные препараты подвергаются меньшей деградации и адсорбции, соответственно, достоверность полученных результатов выше [4, 15, 26, 27].

Институт клинических и лабораторных стандартов [18] рекомендует для оценки ЛЧ медленнорастущих НТМБ к антимикробным препаратам применять метод серийных разведений в жидкой питательной среде. На сегодняшний день существует коммерческая стандартизированная тест-система *Sensititre SLOMyco* (*TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания*), основанная на использовании этого метода в микроформате, позволяющая более детально изучить степень ЛЧ микобактерий. Работы с использованием этого метода касаются главным образом определения ЛЧ *M. tuberculosis*, сведения о чувствительности *M. kansasii* и *M. xenopi* к различным антибактериальным препаратам ограничены и довольно противоречивы [1, 6, 8, 11, 16, 17, 25, 32, 33, 34].

Цель исследования

Сравнительное изучение ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* к антибактериальным препаратам, используемым для лечения патологии, вызываемой этими видами нетуберкулезных микобактерий.

Материалы и методы исследования

Всего было исследовано 112 культур *M. kansasii* и 74 – *M. xenopi*, выделенных из респираторного материала, полученного от пациентов, находившихся на лечении в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом (МНПЦ БТ), проходивших обследование в его филиалах или консультативно-диагностическом центре в 2010–2016 гг. В случаях, когда культуры НТМБ одного вида выделяли от пациента повторно, для исследования использовали одну первичную. Культуры были выделены как на плотной яичной среде Левенштейна-Йенсена, так и в жидкой – *Миддлбрука 7H9* в системе BACTEC™ MGIT™ 960.

Лекарственную чувствительность *M. kansasii* и *M. xenopi* изучали количественным методом двукратных серийных микроразведений в тест-системе *Sensititre SLOMyco* (*TREK Diagnostic Systems Ltd., Великобритания*). Тестирование проводили к нескольким концентрациям (6–11) 13 антибактериальных препаратов: амикацин (AMI) – 1,0–64,0 мкг/мл, доксициклин (DOX) – 0,12–16,0 мкг/мл, изониазид (INH) – 0,25–8,0 мкг/мл, кларитромицин (CLA) – 0,06–64,0 мкг/мл, линезолид (LZD) – 1,0–64,0 мкл/мл, моксифлоксацин (MXF) – 0,12–8,0 мкг/мл, рифабутин (RFB) – 0,25–8,0 мкг/мл, рифампицин (RIF) – 0,12–8,0 мкг/мл, стрептомицин (STR) – 0,5–64,0 мкг/мл, триметоприм/сульфаметоксазол (SXT) – 0,12/2,4–8,0/152,0 мкг/мл, ципрофлоксацин (CIP) – 0,12–16,0 мкг/мл, этамбутол (EMB) – 0,5–16,0 мкг/мл, этионамид (ETH) – 0,3–20,0 мкг/мл.

Определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) вышеуказанных препаратов в отношении каждой культуры *M. kansasii* и *M. xenopi,* $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ (минимальные концентрации препаратов, подавляющие рост 50% и 90% исследованных штаммов соответственно). На основании полученных значений МИК изоляты были классифицированы на три категории для каждого препарата: чувствительные, обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивые, согласно оценочным критериям CLSI [18].

Статистическую обработку результатов проводили с применением программного обеспечения Epi Info 7.1.4.0, использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, 95%-ный доверительный интервал. Для сравнительной оценки профилей ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* применен непараметрический log-rank критерий и метод построения кривых выживания Каплана-Мейера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

В таблицах 1–3 и на рисунках 1–2 представлены сведения о результатах изучения лекарственной чувствительности *M. kansasii* и *M. xenopi* к антибактериальным препаратам, полученные с помощью тест-системы *SLOMyco*.

При сопоставлении значений $МИК_{50}$ и $МИК_{90}$ исследованных антибактериальных препаратов, установленных в отношении штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* (табл. 1), можно констатировать, что $МИК_{50}$ амикацина, доксициклина, стрептомицина, триметоприм/сульфаметоксазола, ципрофлоксацина и $МИК_{90}$ амикацина, линезолида, моксифлоксацина и ципрофлоксацина были выше в отношении *M. kansasii*, а $МИК_{50}$ рифампицина, этамбутола, этионамида и $МИК_{90}$ кларитромицина, рифабутина и рифампицина – выше в отношении *M. xenopi.* Это свидетельствует о том, что к данным препаратам более устойчивы соответствующие виды НТМБ.

На основании установленных в ходе исследования значений МИК антибактериальных препаратов и в соответствии с оценочными критериями, предложенными CLSI [18], все исследованные штаммы *M. kansasii* и *M. xenopi* были разделены на три категории: чувствительные, обладающие промежуточной чувствительностью и устойчивые (табл. 2).

При сравнительном анализе профилей лекарственной чувствительности изолятов *M. kansasii* и *M. xenopi* к ряду антибактериальных препаратов различий не обнаружено. Было установлено, что большая часть штаммов как *M. kansasii*, так и *M. xenopi* проявляли чувствительность к амикацину, изониазиду, кларитромицину, линезолиду, моксифлоксацину, рифабутину и устойчивость к доксициклину. В чувствительности

Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК$_{50}$ и МИК$_{90}$) антибактериальных препаратов для штаммов M. kansasii и M. xenopi

Препараты	МИК$_{50}$		МИК$_{90}$	
	M. kansasii	*M. xenopi*	*M. kansasii*	*M. xenopi*
Амикацин	8,0	4,0	32,0	16,0
Доксициклин	16,0	8,0	16,0	16,0
Изониазид	1,0	1,0	8,0	8,0
Кларитромицин	0,5	0,06	4,0	16,0
Линезолид	4,0	4,0	32,0	16,0
Моксифлоксацин	0,5	0,5	4,0	2,0
Рифабутин	0,25	0,25	2,0	8,0
Рифампицин	0,25	1,0	2,0	4,0
Стрептомицин	16,0	8,0	64,0	64,0
Триметоприм/Сульфаметоксазол	8,0	2,0	8,0	8,0
Ципрофлоксацин	4,0	1,0	16,0	8,0
Этамбутол	4,0	8,0	16,0	16,0
Этионамид	2,5	5,0	20,0	20,0

к остальным изученным антибактериальным препаратам отмечены следующие различия:

• к рифампицину, этамбутолу, этионамиду число чувствительных штаммов было больше среди штаммов *M. kansasii*;

• к стрептомицину, триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину число чувствительных штаммов было больше среди штаммов *M. xenopi*.

Следует также подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам у значительной части (> 10%) штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* определена промежуточная чувствительность. Это создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя (табл. 2).

Для выявления достоверных различий в профилях устойчивости к изученным антибактериальным препаратам *M. kansasii* и *M. xenopi* был проведен статистический анализ полученных данных. Для сравнения рассчитывали 95%-ДИ и использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса (табл. 3, рис. 1).

При сопоставлении числа устойчивых к исследованным препаратам культур установлено, что в отношении большинства из них показатели не отличались. Достоверные различия ($p < 0{,}01$, $p < 0{,}05$) были выявлены для пяти препаратов: к рифампицину, этамбутолу, этионамиду чаще были устойчивы *M. xenopi*, а к триметоприму/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину – *M. kansasii*.

Для статистической оценки различий в профилях ЛЧ изолятов *M. kansasii* и *M. xenopi* также был применен метод построения кривых выживания Каплана-Мейера. Для сравнения был взят непараметрический log-rank-критерий. Выживаемость рассчитывали от начала контакта с антибактериальным препаратом

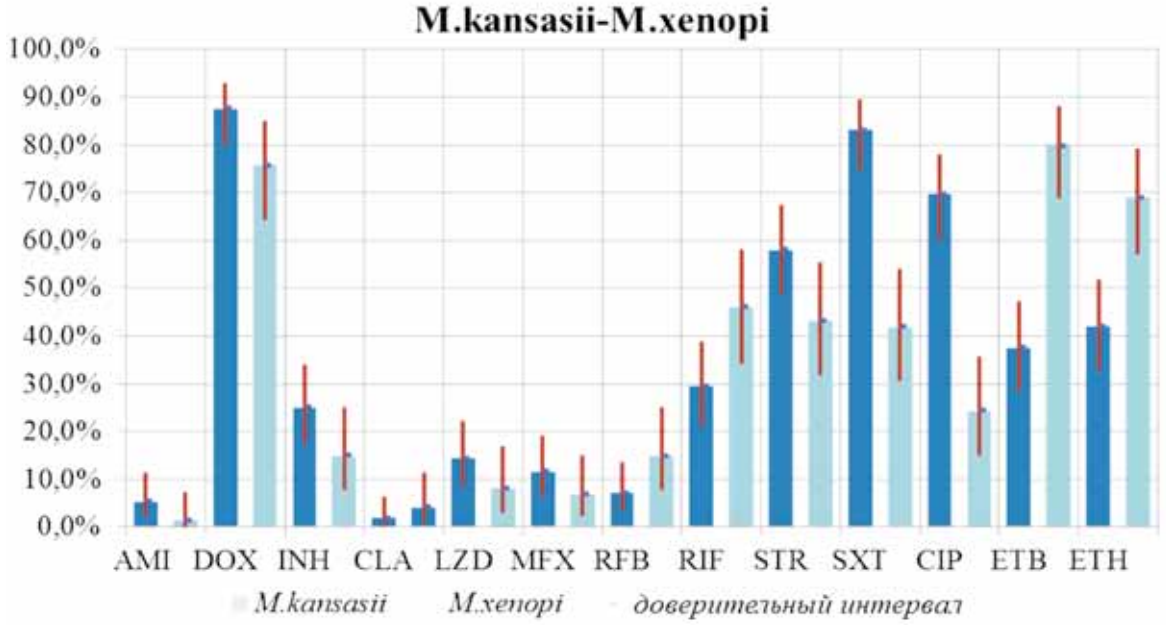


Рис. 1. Доля (%) устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов M. kansasii и M. xenopi и 95%-ный доверительный интервал (%)

Таблица 2. Частота (%) разной степени лекарственной чувствительности штаммов M. kansasii и M. xenopi

Характеристика штаммов	НТМБ, препараты							
	M. kansasii		*M. xenopi*		*M. kansasii*		*M. xenopi*	
	n = 112		*n* = 74		*n* = 112		*n* = 74	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%
	Амикацин				**Доксициклин**			
устойчивые	6	5,4	1	1,4	98	87,5	56	75,7
промежуточные	13	11,6	4	5,4	10	8,9	8	10,8
чувствительные	93	83	69	93,2	4	3,6	10	13,5
	Изониазид				**Кларитромицин**			
устойчивые	28	25	11	14,9	2	1,8	3	4,1
промежуточные	11	9,8	11	14,9	2	1,8	7	9,5
чувствительные	73	65,2	52	70,3	108	96,4	64	86,5
	Линезолид				**Моксифлоксацин**			
устойчивые	16	14,3	6	8,1	13	11,6	5	6,8
промежуточные	6	5,4	7	9,5	18	16,1	8	10,8
чувствительные	90	80,4	61	82,4	81	72,3	61	82,4
	Рифабутин				**Рифампицин**			
устойчивые	8	7,1	11	14,9	33	29,5	34	45,9
промежуточные	6	5,4	3	4,1	24	21,4	19	25,7
чувствительные	98	87,5	60	81,1	55	49,1	21	28,4
	Стрептомицин				**Триметоприм/Сульфаметоксазол**			
устойчивые	65	58	32	43,2	93	83	31	41,9
промежуточные	20	17,9	21	28,4	4	3,6	10	13,5
чувствительные	27	24,1	21	28,4	15	13,4	33	44,6
	Ципрофлоксацин				**Этамбутол**			
устойчивые	78	69,6	18	24,3	42	37,5	59	79,7
промежуточные	18	16,1	16	21,6	49	43,8	9	12,2
чувствительные	16	14,3	40	54,1	21	18,8	6	8,1
	Этионамид							
устойчивые	47	42	51	68,9				
промежуточные	15	13,4	13	17,6				
чувствительные	50	44,6	10	13,5				

in vitro до наступления полного подавления роста микобактериальной популяции. Анализ проводили с использованием увеличивающейся концентрации препарата вместо переменной времени.

Кривые выживания показали разную динамику ответа *M. kansasii* и *M. xenopi* на воздействие увеличивающихся концентраций амикацина, доксициклина, триметоприм/сульфаметоксазола, ципрофлоксацина – выживаемость изолятов *M. kansasii* была выше, чем изолятов *M. xenopi*. В отношении этамбутола и этионамида – напротив, выживаемость изолятов *M. xenopi* была выше, чем изолятов *M. kansasii* ($p < 0{,}01$). Различий в реакции микобактерий, изученных в данном исследовании видов, на остальные антибактериальные препараты выявлено не было.

В качестве примера (рис. 2) приведены кривые выживания для четырех антибактериальных препаратов, где в отношении амикацина и ципрофлоксацина были выявлены достоверно значимые различия в реакции *M. kansasii* и *M. xenopi* на их воздействие ($p < 0{,}01$), а для кларитромицина и линезолида – нет. Динамика реакции на увеличение концентраций кларитромицина обоих изученных видов микобактерий не отличалась и характеризовалась резким снижением показателя выживаемости даже при низких концентрациях препарата. Кривые выживания при воздействии линезолида демонстрируют равномерное снижение вероятности выживания *M. kansasii* и *M. xenopi* при увеличении концентраций препарата.

Можно констатировать, что проведенное исследование по сравнительному изучению ЛЧ разных видов медленнорастущих НТМБ (*M. kansasii* и *M. xenopi*) выявило достоверные различия в отношении ряда препаратов, что нужно учитывать при лечении микобактериозов, вызванных разными видами микобактерий, – для этого при постановке диагноза «микобактериоз» необходимо осуществлять идентификацию выделенной культуры возбудителя до вида.

Полученные данные в основном совпадают с результатами работ других исследователей (применявших, как правило, другие методы изучения ЛЧ НТМБ) [15, 26, 27, 41, 43]. Сопоставление полученных данных и сведений, имеющихся в литературе, свидетельствует о том, что имеются различия в ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* с *M. tuberculosis* и другими видами НТМБ

Таблица 3. Число (%) устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов и 95%-ный доверительный интервал

Препарат	Микобактерии				*p*
	M. kansasii (*n* = 112)		*M. xenopi* (*n* = 74)		
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	
Амикацин	5,4	2,0–11,3	1,4	0,0–7,3	>0,05
Доксициклин	87,5	79,9–93,0	75,7	64,3–84,9	>0,05
Изониазид	25	17,3–34,1	14,9	7,7 – 25,0	>0,05
Кларитромицин	1,8	0,2–6,3	4,1	0,8–11,4	>0,05
Линезолид	14,3	8,4–22,2	8,1	3,0–16,8	>0,05
Моксифлоксацин	11,6	6,3–19,0	6,8	2,2–15,1	>0,05
Рифабутин	7,1	3,1–13,6	14,9	7,7–25,0	>0,05
Рифампицин	29,5	21,2–38,8	45,9	34,3–57,9	<0,05
Стрептомицин	58	48,3–67,3	43,2	31,8–55,3	>0,05
Триметоприм/Сульфаметоксазол	83	74,8–89,5	41,9	30,5–53,9	<0,01
Ципрофлоксацин	69,6	60,2–78,0	24,3	15,1–35,7	<0,01
Этамбутол	37,5	28,5–47,1	79,7	68,8–88,2	<0,01
Этионамид	42	32,7–51,7	68,9	57,1–79,2	<0,01

[5, 15, 18, 26, 27, 43]. Однако следует подчеркнуть, что с помощью использованного в настоящей работе метода серийных разведений в жидкой питательной среде удается получить более детальные (количественные) данные о степени ЛЧ микобактерий, позволяющие вносить коррективы в схемы лечения больных.

Заключение

Таким образом, метод серийных микроразведений (*Sensititre SlowMyco*) позволяет получить количественные данные о степени чувствительности/устойчивости микобактерий (в т.ч. изученных видов). При изучении ЛЧ *M. kansasii* и *M. xenopi* установлено, что большинство культур этих видов были устойчивы к противотуберкулезным и чувствительны к другим антибактериальным препаратам, применяющимся для лечения патологии, вызываемой этими НТМБ. Вместе с тем *M. kansasii* были более устойчивыми к амикацину, доксициклину (по данным «кривых выживания»), триметоприм/сульфаметоксазолу и ципрофлоксацину (по всем показателям), а *M. xenopi* – к этамбутолу и этионамиду (по всем показателям). При этом следует подчеркнуть, что ко многим исследованным антибактериальным препаратам определена значительная часть (> 10%) штаммов *M. kansasii* и *M. xenopi* с промежуточной чувствительностью, что создает определенный резерв для использования этих препаратов в терапии микобактериоза при высокой степени лекарственной устойчивости возбудителя.

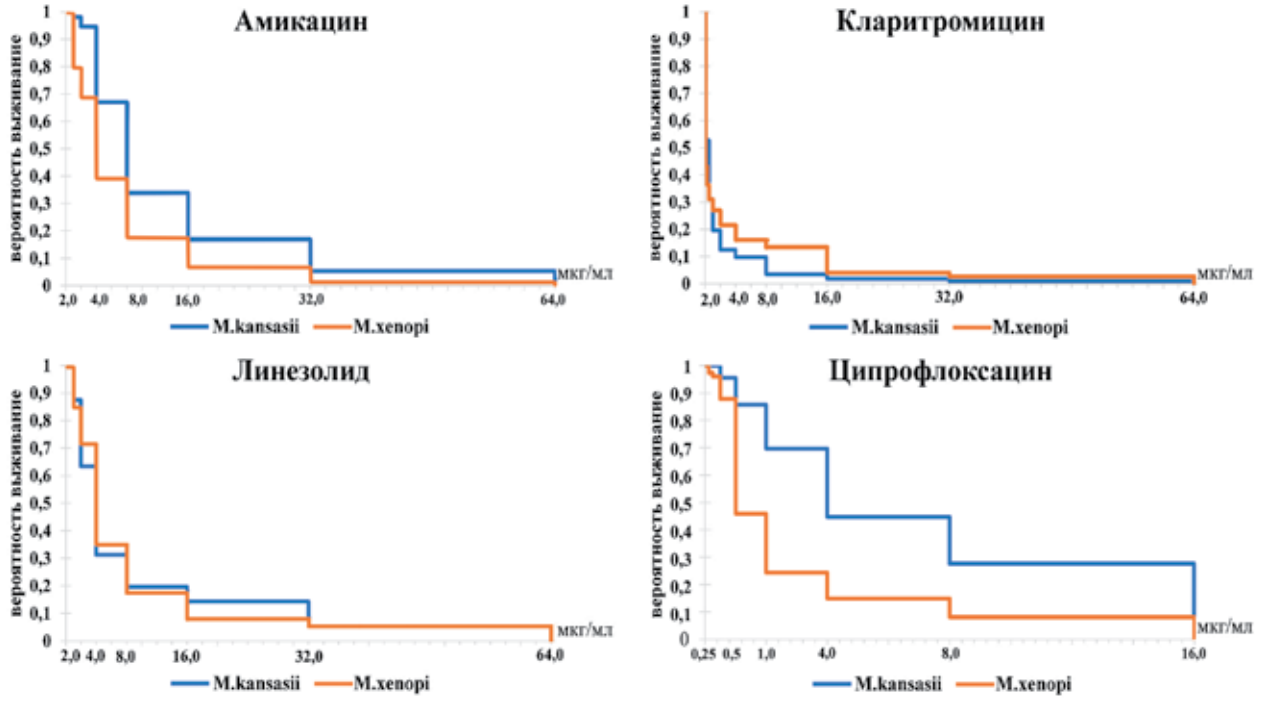


Рис. 2. Варианты кривых выживания, отражающих спектр МИК отдельных препаратов в отношении M. kansasii и M. xenopi

Литература

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

2. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Соловьева И.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика микобактериозов легких // Архив патологии. – 2011. – Т. 73. – № 5. – С. 12-16.

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

4. Литвинов В.И., Мороз А.М. (титул. ред.) Лабораторные исследования при туберкулезе. – М.: МНПЦБТ. – 2013. – 342 с.

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

6. Макарова М.В., Крылова Л.Ю., Носова Е.Ю., Литвинов В.И. Характеристика штаммов M. tuberculosis с широкой лекарственной устойчивостью с помощью тест-системы Sensititre MycoTB (предпосылки для внесения корректив в лечение больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя) // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 38-43.

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

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

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

10. Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 251-256.

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

12. Brode S., Daley C., Marras T. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2014. – Vol. 18. – N. 11. – P. 1370-1377.

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

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

15. 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.

16. Cavusoglu C., Gurpinar T., Ecemis T. Evaluation of antimicrobial susceptibilities of rapidly growing mycobacteria by Sensititre RAPMYCO panel // New Microbiol. – 2012. – V. 35. – N. 1. – P. 73-76.

17. Chakravorty S., Lee J., Cho E. et al. Genotypic susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis isolates for amikacin and kanamycin resistance by use of a rapid sloppy molecular beacon-based assay identifies more cases of low-level drug resistance than phenotypic Lowenstein-Jensen testing // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53. – N. 1. – P. 43-51.

18. CLSI. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard – second edition // CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

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

20. Deshpande D., Srivastava S., Meek C. et.al. Moxifloxacin pharmaco-kinetics/pharmacodynamics and optimal dose and susceptibility breakpoint identification for treatment of disseminated Mycobacterium avium infection // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2010. – Vol. 54. – N. 6. – P. 534-539.

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

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

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

24. Guna R., Muñoz C., Domínguez V. et al. In vitro activity of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin against clinical isolates of Mycobacterium kansasii // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55. – N. 6. – P. 950-953.

25. Hall L., Jude K. P., Clark S.L. et al. Evaluation of the Sensititre MycoTB Plate for Susceptibility Testing of the Mycobacterium tuberculosis complex against First- and Second-Line Agents // J. Clin.Microbiol. – 2012. – Vol. 50. – N. 11. – P. 3732-3734.

26. Heifets L. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections // CRC Press. Boca Raton Ann Arbor Boston. London, 2000. – P. 212.

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

28. Hoefsloot W., van Ingen J., Andrejak C. et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – N. 6. – P. 1604-1613.

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

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

31. Jenkins P., Campbell I. Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment // Respir. Med. – 2003. – Vol. 97. – N. 4. – P. 439-444.

32. Jubulis J., Dionne K., Osterhout G. Mycobacterium tuberculosis resistance in pulmonary TB patients in Cameroon: a phenotypic susceptibility assay // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – Vol. 19. – N. 7. – P. 823-827.

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

34. Mpagama S., Houpt E., Stroup S. et al. Application of quantitative second-line drug susceptibility at a multidrug-resistant tuberculosis hospital in Tanzania // BMC Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13. – P. 432-441.

35. Park C., Kwon Y. Respiratory review of 2014: tuberculosis and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). – 2014. – Vol. 77. – N. 4. – P. 161-166.

36. Prevots D., Marras T. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 13-34.
37. Stout J., Koh W., Yew W. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria // Int. J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 45. – P. 123-134.
38. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15. – N. 10. – P. 906-910.
39. van der Werf M., Ködmön C., Katalinić-Janković V. et al. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 62. Supplementary files.
40. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – N. 1. – P. 103-109.
41. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease // Clin. Chest. Med. – 2015. – Vol. 36. – N. 1. – P. 43-54.
42. Varadi R., Marras T. Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2009. – Vol. 13. – N. 10. – P. 1210-1218.
43. Woods G. Susceptibility testing for mycobacteria // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – N. 5. – P. 1209-1215.

Сведения об авторах

Макарова Марина Витальевна *– ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-исследовательский центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (916) 688-98-25
Факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: makarova75@yandex.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

Хачатурьянц Елена Николаевна *– врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (915) 302-15-43
Факс 8 (495) 964-86-37
e-mail: hen65b@mail.ru

Гунтупова Лидия Доржиевна *– заведующая отделением легочного туберкулеза клинико-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 267-57-92
e-mail: mnpcbtlv@yandex.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, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: 8 (499) 268-70-33; факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru

Фрейман Георгий Ефимович *– заведующий Централизованной бактериологической лаборатории 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

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

УДК 615.015.8

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ ГРИБОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КРИПТОКОККОЗА И РЕДКИХ ДРОЖЖЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А.Б. Кулько, С.Г. Сафонова

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

DRUG SUSCEPTIBILITY PATTERNS OF CLINICAL FUNGAL STRAINS, WHICH CAUSE CRYPTOCOCCOSIS AND RARE YEAST INFECTIONS, ISOLATED IN A TB HOSPITAL

A.B. Kulko, S.G. Safonova

Определены уровни чувствительности к лекарственным препаратам клинических штаммов дрожжевых грибов из родов Cryptococcus (два вида), Geotrichum (один вид), Hanseniaspora (один вид), Saccharomyces (один вид), Saprochaete (один вид), Rhodotorula (два вида), выделенных при диагностике бронхолегочных микозов и криптококкоза центральной нервной системы. Установлено, что наибольшую активность против исследованных возбудителей глубоких микозов проявляли амфотерицин В и вориконазол. Чувствительность к триазольным препаратам коррелировала с видовой принадлежностью штамма; низкая чувствительность ко всем триазолам была характерна для Rhodotorula spp. Активность препаратов группы эхинокандинов проявлялась в отношении аскомицетов (Geotrichum, Hanseniaspora, Saccharomyces, Saprochaete) и была низкой в отношении базидиомицетов (Cryptococcus, Rhodotorula). Даны рекомендации по целесообразности проведения тестирования чувствительности in vitro к основным антимикотикам у возбудителей криптококкоза и редких дрожжевых инфекций, в зависимости от установленного уровня их исходной чувствительности.

***Ключевые слова**: чувствительность патогенных дрожжевых грибов к противогрибковым препаратам, диагностика и терапия микозов, вызванных дрожжевыми грибами*

We determined the levels of drug susceptibility of clinical strains of yeasts of the genera Cryptococcus (two species), Geotrichum (one species), Hanseniaspora (one species), Saccharomyces (one species), Saprochaete (one species), Rhodotorula (two species), isolated at diagnosing bronchopulmonary mycoses and central nervous system cryptococcosis. We established that amphotericin B and voriconazole were most active against fungi, which caused advanced mycoses. Susceptibility to triazoles correlated with strain species; low susceptibility to all triazoles was typical for Rhodotorula spp. Echinocandins activity was high against the ascomycetes (Geotrichum, Hanseniaspora, Saccharomyces, Saprochaete) and low against the basidiomycetes (Cryptococcus, Rhodotorula). We recommend performing in vitro susceptibility tests to major antimycotics for causative agents of cryptococcosis and rare yeast infections based on the established levels of initial susceptibility.

***Key words**: susceptibility of pathogenic yeasts to antimycotics, diagnosis and treatment of mycoses caused by yeasts*

Введение

К вероятным возбудителям вторичных глубоких (бронхолегочных и диссеминированных) микозов у ряда пациентов фтизиатрических клиник относятся различные по таксономической принадлежности патогенные дрожжевые грибы из отделов *Ascomycota* (*Geotrichum spp., Saccharomyces spp., Saprochaete spp.* и др. виды [1, 4, 5, 7]) и *Basidiomycota* (*Cryptococcus spp., Malassezia spp., Rhodotorula spp., Trichosporon spp.* и др. виды [1, 3, 10, 11, 14]). Данные микроорганизмы способны заселять слизистые оболочки дыхательных путей, вызывая бронхолегочные инфекции у лиц с ослабленной иммунной системой [1, 4, 5]; возможно также развитие диссеминированных микозов, в первую очередь катетер-ассоциированной фунгемии [1, 2, 13, 14]. Вызванный *Cryptococcus neoformans* микоз легких может протекать с одновременным поражением центральной нервной системы – главным образом у ВИЧ-инфицированных

пациентов с развитием СПИД [1, 2, 6, 9]. Имеющиеся в литературе лабораторные сведения о чувствительности этой группы возбудителей микозов к антимикотикам ограничены и нуждаются в проверке.

Цель исследования

Анализ уровней чувствительности к применяющимся для лечения глубоких микозов лекарственным препаратам штаммов дрожжевых грибов из родов *Cryptococcus, Geotrichum, Hanseniaspora, Rhodotorula, Saccharomyces и Saprochaete*, выделенных при диагностике микозов различной локализации у больных туберкулезом в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили:

– 27 клинических штаммов дрожжевых аскомицетовых грибов родов *Geotrichum* (*G. candidum* – 14 штаммов), Hanseniaspora (H. uvarum – один штамм), *Saccharomyces* (*Sacch. cerevisiae* – 10 штаммов), *Saprochaete* (*Sapr. capitata* – 2 штамма);

– 31 штамм дрожжевых базидиомицетовых грибов родов *Cryptococcus* (*Cr. laurentii* – 3 штамма; *Cr. neoformans* – 12 штаммов), *Rhodotorula* (*Rh. glutinis* – 4 штамма; *Rh. mucilaginosa* – 12 штаммов).

Исследованные штаммы были выделены от больных туберкулезом из спинномозговой жидкости (СМЖ) (*Cr. neoformans* – 7 штаммов), содержимого легочной полости (*Cr. neoformans* – один штамм, *G. candidum* – 2 штамма), содержимого плевральной полости (по одному штамму *G. candidum и Rh. mucilaginosa*), бронхиального смыва (*Rh. mucilaginosa* – 3 штамма и один штамм *Sacch. cerevisiae*), мокроты (42 штамма). Все штаммы *Cr. neoformans* из СМЖ и штамм Cr. neoformans из полости плевры были обнаружены у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Определение чувствительности 58 клинических штаммов дрожжей к антифунгальным препаратам (азолам – флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол , эхинокандинам – анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин и амфотерицину В) проводили методом микроразведений в бульоне со средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл с помощью системы Sensititre (колориметрический тест YeastOne), TREK Diagnostics Systems.

Критерии клинической интерпретации результатов определения чувствительности исследованных восьми видов дрожжевых грибов к антимикотикам не установлены. Согласно имеющимся рекомендациям, к устойчивым к флуконазолу штаммам были отнесены штаммы рода *Cryptococcus* с МПК препарата ≥ 16 мкг/мл [12]. Как вероятно устойчивые к эхинокандинам расценивали штаммы протестированных видов дрожжей с МПК препарата ≥ 8 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Обобщенные результаты тестирования чувствительности к антимикотикам штаммов дрожжевых грибов представлены в таблицах 1 и 2.

Установлено, что исследованные болезнетворные дрожжевые грибы заметно отличаются по уровням чувствительности к азольным препаратам (табл. 1).

Среди четырех триазольных препаратов наибольшую активность против аскомицетовых и базидиомицетовых видов дрожжей проявлял вориконазол. Высокая чувствительность к вориконазолу (с МПК препарата ≤ 0,5 мкг/мл) была обнаружена у всех клинических штаммов из родов *Cryptococcus, Geotrichum, Hanseniaspora, Saccharomyces, Saprochaete*. Штаммы с вероятной устойчивостью к вориконазолу (с МПК в диапазоне ≥ 4 мкг/мл) были выявлены только у видов дрожжей Rhodotorula: у Rh. glutinis (2 из 4 протестированных штаммов; 50,0%) и у Rh. mucilaginosa (7 из 12 штаммов; 58,3%); нижняя граница интервала МПК вориконазола для *Rhodotorula spp.* составляла 0,5 мкг/мл.

Обнаруженная чувствительность к итраконазолу и позаконазолу варьировала у разных видов от относительно высокого уровня (*Cr. neoformans, Cr. laurentii, G. candidum, H. uvarum, Sacch. cerevisiae, Sapr. capitata*) до вариативного и в целом низкого уровня, с устойчивыми штаммами (*Rh. glutinis, Rh. mucilaginosa*). Устойчивость к итраконазолу с максимально высоким значением МПК >16 мкг/мл была выявлена у 4 штаммов *Rh. mucilaginosa* (33,3%) и штамма *Rh. glutinis* (25,0%). Устойчивость к позаконазолу с максимально высоким значением МПК > 8 мкг/мл была выявлена у 4 штаммов *Rh. mucilaginosa* (33,3%).

Чувствительность протестированных дрожжевых грибов к флуконазолу была наиболее вариативной и в целом ниже по сравнению с чувствительностью к вориконазолу, итраконазолу и позаконазолу. Было установлено, что флуконазол не активен против базидиомицетов *Rh. glutinis* (МПК > 256 мкг/мл) и *Rh. mucilaginosa* (МПК от 256 до > 256 мкг/мл) и, напротив, проявлял активность против базидиомицета *Cr. neoformans* с МПК от 2 до 16 мкг/мл. В интервал МПК ≥ 16 мкг/мл для вероятно устойчивых к флуконазолу штаммов возбудителей криптококкоза [12] попадали один штамм *Cr. neoformans* (8,3%) с МПК 16 мкг/мл и два штамма *Cr. laurentii* (66,7%) с МПК 16 и 32 мкг/мл.

Среди клинических штаммов группы аскомицетовых видов (*G. candidum, H. uvarum, Sacch. cerevisiae, Sapr. capitata*) преобладали изоляты с вероятной чувствительностью к флуконазолу. Штаммы с относительно высокими значениями МПК флуконазола в диапазоне 16–32 мкг/мл были обнаружены у двух из четырех видов: у *G. candidum* (6 штаммов; 42,9%) и *Sapr. capitata* (один штамм, 50,0%).

Было обнаружено, что полиеновый препарат амфотерицин В высоко активен против всех 8 видов протестированных видов

Таблица 1. Сравнительная активность препаратов группы азолов против клинических штаммов восьми видов грибов из родов Cryptococcus, Geotrichum, Hanseniaspora, Rhodotorula, Saccharomyces, Saprochaete (тест-система Sensititre)

Вид и число тестированных штаммов (*n*)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол
Cr. laurentii 3	Диапазон	2–32	0,12	0,06–0,5	0,12–1
	$МПК_{50}$	16	0,12	0,12	0,25
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Cr. neoformans 12	Диапазон	2–16	0,03–0,5	0,015–0,25	0,03–0,25
	$МПК_{50}$	4	0,06	0,03	0,12
	$МПК_{90}$	8	0,12	0,06	0,12
G. candidum 14	Диапазон	2–32	0,06–0,5	0,015–0,25	0,03–1
	$МПК_{50}$	8	0,25	0,12	0,25
	$МПК_{90}$	32	0,5	0,25	1
H. uvarum 1	Диапазон	8	0,5	0,25	1
	$МПК_{50}$	—	—	—	—
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Rh. glutinis 4	Диапазон	>256	0,5–>16	1–4	1–4
	$МПК_{50}$	>256	1	2	1
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Rh. mucilaginosa 12	Диапазон	256–>256	0,5–>16	0,5–8	1–>8
	$МПК_{50}$	>256	1	4	2
	$МПК_{90}$	>256	>16	8	>8
Sacch. cerevisiae 10	Диапазон	0,5–8	0,06–1	0,015–0,25	0,06–1
	$МПК_{50}$	4	0,25	0,06	0,5
	$МПК_{90}$	8	0,5	0,12	1
Sapr. capitata 2	Диапазон	8–16	0,06–0,25	0,12–0,25	0,25–0,5
	$МПК_{50}$	8	0,06	0,12	0,25
	$МПК_{90}$	—	—	—	—

Примечание: FZ – флуконазол, IZ – итраконазол, VOR – вориконазол, PZ – позаконазол.
МПК – минимальная подавляющая концентрация, $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

грибов [со значениями МПК от 0,12 до 2 мкг/мл; относительно высокая величина МПК препарата 2 мкг/мл выявлена только у одного из 58 штаммов (*G. candidum*)]. Полученные результаты предполагают использование амфотерицина В для терапии глубоких микозов, обусловленных данными возбудителями, без предварительного тестирования чувствительности.

Препараты группы эхинокандинов проявляли достаточно выраженное фунгицидное действие в отношении штаммов аскомицетовых видов дрожжей (*Geotrichum, Hanseniaspora, Saccharomyces, Saprochaete*; преобладали низкие и средние значения МПК препаратов в системе Sensititre) и не были активны против штаммов базидиомицетовых видов (*Cryptococcus, Rhodotorula*; преобладали высокие и максимально высокие значения МПК препаратов в системе Sensititre).

Согласно полученным результатам (диапазоны МПК, показатели $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$), чувствительность *G. candidum, H. uvarum, Sacch. cerevisiae и Sapr. capitata* к анидулафунгину и микафунгину следует характеризовать как относительно высокую. Установленную активность каспофунгина против *G. candidum* и *Sapr. capitata* следует оценивать как вариативную. У этих грибов были обнаружены штаммы с вероятной устойчивостью к каспофунгину: штамм *G. candidum* с МПК 16 мкг/мл (7,1%) и штамм *Sapr. capitata* с МПК 8 мкг/мл (50,0%). Уровень активности каспофунгина против штаммов *H. uvarum* и *Sacch. cerevisiae* был выше, что, возможно, отражает их более высокую природную чувствительность к данному препарату.

Вероятная устойчивость к анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину (МПК ≥ 8 мкг/мл – вероятная устойчивость) была обнаружена у всех протестированных штаммов *Cr. neoformans, Rh. mucilaginosa, Rh. glutinis* и у 2 из 3 штаммов *Cr. laurentii*. Установленные для видов *Cryptococcus* и *Rhodotorula* показатели $МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина в диапазоне ≥ 8 мкг/мл характерны для устойчивых к эхинокандинам возбудителей (табл. 2). Полученные данные подтверждают сведения о том, что клеточная стенка дрожжевых базидиомицетовых грибов является, предположительно, плохой мишенью для препаратов группы эхинокандинов [1, 8].

Таблица 2. Сравнительная активность препаратов группы эхинокандинов и амфотерицина В против клинических штаммов восьми видов грибов из родов Cryptococcus, Geotrichum, Hanseniaspora, Rhodotorula, Saccharomyces, Saprochaete (тест-система Sensititre)

Вид и число тестированных штаммов (*n*)	Значения МПК	МПК (мкг/мл) для препарата			
		анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
Cr. laurentii 3	Диапазон	0,5–>8	1–16	0,25–>8	0,25–1
	$МПК_{50}$	>8	8	>8	1
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Cr. neoformans 12	Диапазон	>8	16	>8	0,25–1
	$МПК_{50}$	>8	16	>8	0,5
	$МПК_{90}$	>8	16	>8	1
G. candidum 14	Диапазон	≤0,015–2	0,06–16	0,015–0,5	0,25–2
	$МПК_{50}$	0,06	0,25	0,03	0,5
	$МПК_{90}$	0,5	2	0,5	1
H. uvarum 1	Диапазон	0,03	0,06	0,015	1
	$МПК_{50}$	—	—	—	—
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Rh. glutinis 4	Диапазон	>8	16	>8	0,5–1
	$МПК_{50}$	>8	16	>8	0,5
	$МПК_{90}$	—	—	—	—
Rh. mucilaginosa 12	Диапазон	>8	8–>16	>8	0,12–0,5
	$МПК_{50}$	>8	16	>8	0,25
	$МПК_{90}$	>8	16	>8	0,5
Sacch. cerevisiae 10	Диапазон	0,12–0,25	0,06–0,5	0,06–0,25	0,25–1
	$МПК_{50}$	0,12	0,25	0,12	0,5
	$МПК_{90}$	0,25	0,5	0,12	1
Sapr. capitata 2	Диапазон	0,25–2	1–8	0,12–0,5	0,5–1
	$МПК_{50}$	0,25	1	0,12	0,5
	$МПК_{90}$	—	—	—	—

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация,
$МПК_{50}$ и $МПК_{90}$ – минимальные значения МПК, необходимые для подавления роста 50% и 90% штаммов.

Таблица 3. Оценка необходимости тестирования чувствительности in vitro к семи противогрибковым препаратам у возбудителей микозов из родов Cryptococcus, Geotrichum, Rhodotorula, Saccharomyces, Saprochaete

Вид	Обнаруженные значения МПК в клинической интерпретации или диапазон МПК (мкг/мл) для препарата						
	флуконазол	итраконазол	вориконазол	анидулафунгин	каспофунгин	микафунгин	амфотерицин В
Cr. laurentii	**Т** 2-32	**(т)** 0,12	**(т)** 0,06–0,5	**Т** 0,5–>8	**Т** 1–16	**Т** 0,25–>8	**—** 0,25–1
Cr. neoformans	**Т** 2–16	**(т)** 0,03–0,5	**(т)** 0,015–0,25	**— R** >8	**— R** 16	**— R** >8	**—** 0,25–1
G. candidum	**Т** 2–32	**(т)** 0,06–0,5	**(т)** 0,015–0,25	**(т)** ≤0,015–2	**Т** 0,06–16	**(т)** 0,015–0,5	**—** 0,25–2
Rh. glutinis	**— R** >256	**Т** 0,5–>16	**Т** 1–4	**— R** >8	**— R** 16	**— R** >8	**—** 0,5–1
R. mucilaginosa	**— R** 256–>256	**Т** 0,5–>16	**Т** 0,5–8	**— R** >8	**— R** 8–>16	**— R** >8	**—** 0,12–0,5
S. cerevisiae	**Т** 0,5–8	**(т)** 0,06–1	**(т)** 0,015–0,25	**(т)** 0,12–0,25	**(т)** 0,06–0,5	**(т)** 0,06–0,25	**—** 0,25–1
Sapr. capitata	**Т** 8–16	**(т)** 0,06–0,25	**(т)** 0,12–0,25	**(т)** 0,25–2	**Т** 1–8	**(т)** 0,12–0,5	**—** 0,5–1

Примечание: **R** – виды с природной устойчивостью к препарату.
Т – необходимо определять чувствительность до начала лечения;
(т) – определять чувствительность следует в случае клинической неэффективности терапии;
— – определять чувствительность не требуется.

Заключение

Таким образом, чувствительность клинических штаммов восьми патогенных видов дрожжевых грибов к триазольным препаратам в значительной мере коррелировала с их видовой принадлежностью, а к препаратам группы эхинокандинов – с принадлежностью к грибам *Ascomycota* (вероятная чувствительность у грибов родов *Geotrichum, Hanseniaspora, Saccharomyces, Saprochaete*) или *Basidiomycota* (вероятная устойчивость у грибов родов *Cryptococcus, Rhodotorula*).

Для клинических штаммов грибов *Rh. glutinis* и *Rh. mucilaginosa* (красные базидиомицетовые дрожжи) были характерны устойчивость ко всем препаратам группы эхинокандинов, низкая чувствительность к триазольным препаратам (устойчивость к флуконазолу; наличие у части штаммов перекрестной устойчивости к флуконазолу, итраконазолу, вориконазолу и позаконазолу) и высокий уровень чувствительности к амфотерицину В. Препарат амфотерицин В обладал высокой фунгицидной активностью против всех протестированных клинических штаммов аскомицетовых и базидиомицетовых дрожжевых грибов.

Спектр препаратов, обладающих активностью против главного возбудителя криптококкоза *Cr. neoformans* (протестированы штаммы возбудителей криптококкоза центральной нервной системы и легких) включал амфотерицин В, вориконазол, флуконазол (у отдельных штаммов вероятно наличие устойчивости *in vitro*), итраконазол и позаконазол.

У клинических штаммов видов дрожжевых грибов с установленной вариативной чувствительностью к одному или нескольким лекарственным препаратам целесообразно определять чувствительность *in vitro* к антимикотикам до начала проведения терапии (табл. 3).

Литература

1. *Диагностика и лечение микозов / Под ред. Д.Р. Хоспентала, М.Дж. Ринальди / Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 448 с.*
2. *Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.*
3. *Кулько А.Б., Максимова И.А. Риск развития криптококкоза у больных туберкулезом органов дыхания // Успехи медицинской микологии. – Т. 16. – М.: Национальная академия микологии, 2016. – С. 24-27.*
4. *Кулько А.Б., Максимова И.А. Исследование свойств клинических штаммов дрожжевого гриба Hanseniaspora uvarum (Kloeckera apiculata), способного колонизировать дыхательные пути у больных туберкулезом органов дыхания // Успехи медицинской микологии. – Т. 18. – М.: Национальная академия микологии, 2018. – С. 395-398.*
5. *Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов: Пер. с англ. – М.: Мир, 2001. – 468 с.*
6. *Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином, 2008. – 480 с.*
7. *Atici S., Soysal A., Karadeniz Cerit K. al. Catheter-related Saccharomyces cerevisiae fungemia following Saccharomyces boulardii probiotic treatment: in a child in intensive care unit and review of the literature. // Med. Mycol. Case Rep. – 2017. – Vol. 15. – P. 33-35.*
8. *Denning D.W. Echinocandin antifungal drugs // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1142-1151.*
9. *Maziarz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2016. – Vol. 30. – N. 1. – P. 179-206.*
10. *Mitchell T.G., Perfect J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS: 100 years after the discovery of Cryptococcus neoformans // Clinical Microbiology Reviews. – 1995. – Vol. 8 – P. 515-548.*
11. *Perfect J.R., Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now // Fungal Genet Biol. – 2015. – Vol. 78. – P. 49-54.*
12. *Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – N. 3. – P. 291-322.*
13. *Tuon F.F., Costa S.F. Rhodotorula infection. A systematic review of 128 cases from literature // Rev. Iberoam. Micol. – 2008. – Vol. 25. – N. 3. – P. 135-140.*
14. *Vazquez J.A. Rhodotorula, Malassezia, Trichosporon, and other yeast-like fungi // Clinical Mycology / Eds W.E. Dismukes, P.G. Pappas, J.D. Sobel. – New York: Oxford University press, 2003. – P. 206-217.*

Сведения об авторах

Кулько Александр Борисович *– 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 (499) 268-70-33, тел/факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: kulko-fungi@yandex.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

УДК 616.89-02-089:[616.24-002.5+615.015.8]

КОМПЛЕКСНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПЕНТАГЛОБИНА

С.Н. Пенаги[1], М.А. Багиров[1], Г.Н. Можокина[2], А.Э. Эргешова[1], Р.Н. Пенаги[1]

COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH WIDESPREAD DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE OF MYCOBACTERIA USING INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PENTAGLOBIN

S.N. Penagi, M.A. Bagirov, G.N. Mozhokina, E.V. Krasnikova, R.N Penagi

Сорока пяти больным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, перенесшим пневмонэктомию, в раннем послеоперационном периоде в комплексе с антибиотикотерапией и продолжением химиотерапии назначали внутривенный иммуноглобулин пентаглобин с целью профилактики бронхолегочных осложнений. Осложнения в виде эмпиемы плевральной полости без формирования свища наблюдались у двух человек (4,4%), которым успешно были выполнены этапные операции торакостомии и торакомиопластики. У 45 больных из группы сравнения, которым в раннем послеоперационном периоде пентаглобин не вводили, осложнения возникали чаще (28,8%) и носили более тяжелый характер. Наибольший удельный вес среди осложнений пришелся на несостоятельность культи главного бронха и развитие эмпиемы плевры (46,7%), для устранения которых потребовались этапные операции. У двух (13,3%) пациентов началось прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком, что привело их к смерти. Летальным исходом в течение первой недели после операции закончилась послеоперационная пневмония единственного легкого у трех из четырех больных. В результате треть пациентов (33,3%) с наиболее тяжелыми осложнениями погибла в течение первого месяца после операции.

Таким образом, применение пентаглобина в комплексном хирургическом лечении больных туберкулезом в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии позволило существенно снизить частоту осложнений и избежать летальных исходов.

***Ключевые слова**: туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя, хирургическое лечение, пневмонэктомия, бронхолегочные осложнения, профилактика осложнений, пентаглобин*

45 patients with pulmonary multidrug-resistant pulmonary tuberculosis who had pulmonectomy in the early postoperative period, in combination with the continuation of chemotherapy and antibiotic therapy, administered intravenous immunoglobulin pentaglobin to prevent broncho-pulmonary complications. Complications in the form of empyema of the pleural cavity without fistula formation were observed in two people (4.4%), who successfully performed step-by-step operations of thoracostomy and thoracomyoplasty.

In 45 patients from the comparison group, who were not administered in the early postoperative period, complications occurred more often (28.8%) and were more severe. The largest proportion among complications was attributed to the inconsistency of the stump of the main bronchus and the development of pleural empyema (46.7%), for the elimination of which stage operations were required. In 2 (13.3%) patients' progression of the tuberculosis process in a single lung started, which led to their death. The fatal outcome within the first week after the operation resulted in the postoperative pneumonia of the single lung in 3 of 4 patients. As a result, one third of patients (33.3%) with the most severe complications died within 1 month after the operation.

Thus, the use of pentaglobin in the complex surgical treatment of patients with tuberculosis in the early postoperative period after pneumonectomy allowed significantly reducing the incidence of complications and avoiding deaths.

***Key words**: drug-resistant tuberculosis, surgical treatment, pneumonectomy, bronchopulmonary complications, prophylaxis of complications, Pentaglobin*

[1] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России.

Введение

Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ). В основе успеха хирургического лечения лежат принципы оптимальной предоперационной подготовки, в первую очередь соблюдение непрерывного режима химиотерапии с продолжением в послеоперационном периоде. Повышению эффективности хирургического лечения способствует использование в предоперационной подготовке различных иммунотропных препаратов, направленных на восстановление нарушенных параметров иммунитета, характерных для больных распространенными деструктивными формами туберкулеза, которые могут усугубляться в результате обширной операционной травмы и выраженной кровопотери [9]. Применение в комплексной предоперационной подготовке Ронколейкина® [1] или Глутоксима® [11] позволило улучшить непосредственные результаты хирургического лечения в плане уменьшения частоты специфических и неспецифических послеоперационных плевролегочных осложнений.

Наиболее частыми осложнениями инфекционного характера, которые наблюдаются в раннем послеоперационном периоде у больных после пневмонэктомии, являются послеоперационная пневмония единственного легкого, прогрессирование туберкулезного процесса в оставшемся легком, эмпиема плевры [3, 4, 6, 9]. Группу риска по развитию послеоперационных осложнений составляют больные, у которых, несмотря на комплексную предоперационную подготовку, сохраняются бактериовыделение МЛУ/ШЛУ микобактерий и нарушения в иммунной системе.

С целью профилактики ранних послеоперационных осложнений при хирургическом лечении тяжелых инфекций для пассивной иммунотерапии используют препараты внутривенных иммуноглобулинов (ВИ), среди которых наиболее эффективным является Пентаглобин®.

Пентаглобин в 32 раза активнее других ВИ в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов благодаря высокому содержанию IgM (12%), успешно применяется для лечения больных с раневой инфекцией, ожогами, перитонитом [2, 8].

Цель исследования

Оценить влияние ВИ пентаглобина на частоту и характер ранних послеоперационных осложнений у больных, перенесших пневмонэктомию по поводу прогрессирующего деструктивного МЛУ ТБ легких.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 90 больных туберкулезом, оперированных в хирургическом отделении Центрального НИИ туберкулеза и Университетской клинической больнице фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Основными критериями при отборе больных для исследования были:

– форма туберкулеза (фиброзно-кавернозный, цирротический, казеозная пневмония);

– распространенность процесса в легком, являющаяся показанием к пневмонэктомии;

– наличие бактериовыделения с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Критерии исключения пациентов из исследования:

– обострение специфического воспалительного процесса;

– декомпенсация сопутствующей патологии;

– ВИЧ-инфекция;

– наличие инфильтративного туберкулеза трахеи и главных бронхов.

Из 90 пациентов мужчин было 55 (61%), женщин – 35 (39%). Преобладали больные трудоспособного возраста (25–45 лет) – 63,3%. Почти четверть пациентов (24,4%) составляли лица в возрасте от 18 до 25 лет. Продолжительность предшествующей химиотерапии у 67% пациентов была более трех лет. По клиническим формам преобладали больные фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) (85,5%, причем у 12,5% процесс был двусторонний). Больных казеозной пневмонией (КП) было 8,9%, с цирротическим поражением легкого – 5,6%. Все пациенты были бактериовыделителями, из них у 82 (91%) микобактерии имели МЛУ или ШЛУ. У восьми (9%) больных (в основном с казеозной пневмонией) микобактерии сохраняли чувствительность к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I ряда.

Пациентов разделили слепым методом на основную группу и группу сравнения по 45 чел. в каждой. По возрасту, полу, длительности заболевания, наличию сопутствующей патологии группы были сопоставимы. Возрастной диапазон с преобладанием среднего работоспособного возраста был характерен для обеих групп. В основной группе было 60% мужчин и 40% женщин; в группе сравнения – 62% и 38% соответственно. Длительное течение заболевания (три года и более) отмечено у 67% больных основной группы и у 68,8% из группы сравнения. У всех пациентов основной группы и 86,6% из группы сравнения выделены МБТ с МЛУ/ШЛУ. По клиническим формам в обеих группах преобладали больные ФКТ (89% и 82,2% соответственно).

Тактика предоперационной подготовки больных обеих групп была одинаковой. Все пациенты получали противотуберкулезную химиотерапию (ХТ) по IV–V режиму с учетом чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам, в соответствии с приказом Минздрава России № 951 от 29.12.2014 г. Наряду с ХТ проводили симптоматическую и патогенетическую терапию. Всем больным при наличии сопутствующей патологии назначали консультации специалистов

и соответствующую терапию. При наличии туберкулеза бронха пациенты получали ингаляционную терапию и лечебные фибробронхоскопии (ФБС). С целью иммунокоррекции, в соответствии с показателями иммунного статуса, назначали иммунотропные препараты. Чаще использовали препарат глутоксим по рекомендованной М.В. Синицыным схеме [11]: 3% раствор глутоксима вводили внутримышечно по 2 мл в течение 21 дня. Операцию пневмонэктомии проводили по стандартам хирургического лечения больных туберкулезом.

Различие между пациентами основной группы и сравнительной заключалось в назначении первым ВИ пентаглобина в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии в дополнении к проводимым послеоперационным мероприятиям. Ведение послеоперационного периода у пациентов группы сравнения было стандартным.

В раннем послеоперационном периоде всем больным продолжали ХТ, дополнительно проводили ингаляционную терапию (муколитики, ПТП, антибиотики), санационные и лечебные ФБС выполняли по показаниям. Послеоперационное ведение плевральной полости не различалось у всех оперированных больных. Пациентам в основной группе в раннем послеоперационном периоде начиная со вторых суток после пневмонэктомии назначали препарат ВИ пентаглобин. Препарат вводили в объеме 200–250 мл 5% раствора внутривенно капельно со скоростью 0,4 мл/кг массы тела/час. Введение препарата повторяли через день. Суммарная доза препарата составляла от 500 до 1200 мл в зависимости от массы тела. В течение 20 мин после окончания вливания за пациентами наблюдали непрерывно.

Методы обследования больных

Всем больным проводилось стандартное комплексное обследование по общепринятой методике с применением современных лучевых, эндоскопических, функциональных и лабораторных методов исследований в динамике. Исследование иммунного статуса проводили пациентам обеих групп перед операцией, через 1–2 дня и через месяц после операции. Определяли популяции лимфоцитов с использованием моноклональных антител на проточном цитофлуориметре Facs Calibur (Becton Dickinson, США). Содержание иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Уровень ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы) выявляли по методу преципитации с полиэтиленгликолем.

Статистические методы. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение и стандартную ошибку (M ± m). Различия между изучаемыми показателями считали по критерию Стьюдента. Межгрупповые различия по критерию соответствия (χ^2 Пирсона) считали статистически значимыми с 95% вероятностью безошибочного прогноза.

Результаты исследования

Анализ данных комплексного обследования пациентов в обеих группах в предоперационном периоде позволил выделить ряд факторов риска развития ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии:

– сохранение бактериовыделения МБТ с МЛУ или ШЛУ;

– сохранение неспецифической микрофлоры с преобладанием *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*;

– сохранение активности воспалительного процесса (высокий уровень СОЭ, лейкоцитоз, лимфопения);

– наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хронические формы бронхита, панкреатита, вирусного гепатита);

– дисбаланс показателей клеточного и гуморального звена иммунитета.

Из 45 пациентов **основной группы** только у двух человек после операции пневмонэктомии на фоне применения ВИ пентаглобина развилась эмпиема плевральной полости без формирования свища. Этим пациентам потребовались дополнительные этапные операции – торакостомия и торакомиопластика. У 43 пациентов послеоперационный период протекал гладко, отмечена быстрая реабилитация. Таким образом, эффективность комплексного лечения в послеоперационном периоде с использованием пентаглобина составила 95,6%. Частота осложнений в виде эмпиемы плевральной полости составила 4,4%.

У больных из г**руппы сравнения** в раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 13 человек (28,9%). У 7 из 13 (53,8%) больных развилась эмпиема плевральной полости, причем у 6 из них – с бронхиальным свищом культи главного бронха (46,2%). В 15,5% случаев потребовались дополнительные этапные операции торакостомии, торакомиопластики. У двух (13,3%) пациентов прогрессирование туберкулезного процесса в единственном легком привело к смерти в течение первого месяца. Летальным исходом в течение первой недели после операции закончилась послеоперационная пневмония в единственном легком у трех из четырех больных. В результате 33,3% пациентов с наиболее тяжелыми осложнениями погибли в течение первого месяца после операции.

Таким образом, по эффективности хирургического лечения (72,1%), по частоте осложнений (28,9%) группа пациентов, не получавшая дополнительного введения пентаглобина, статистически значимо ($p < 0{,}01$) отличалась от основной группы пациентов.

Анализ результатов исследования иммунного статуса у пациентов **основной группы** перед операцией показал, что содержание Т-зрелых (Т-з лф), Т-хелперов (Т-х) и Т-цитотоксических (Т-ц) лимфоцитов было в пределах нормы у большинства больных (соответственно показателям – у 66,7%, 57,7% и 57,7%). Низкое содержание Т-з и Т-х было у 8,9% больных;

у 24,4% снижено содержание Т-ц лимфоцитов. У трети больных было повышенное содержание Т-х, у 15,5% – Т-ц лимфоцитов. В раннем послеоперационном периоде содержание Т-з и Т-х лимфоцитов оставалось в пределах нормы у большинства (62,2%) больных, а у 37,8% пациентов – сниженным. Низкое содержание этих показателей было у значительно большего числа пациентов, чем до операции ($p < 0,01$). Перед операцией содержание иммуноглобулинов всех классов было повышенным либо в пределах нормы. В раннем послеоперационном периоде у 24,4% пациентов наблюдали снижение IgM и IgA.

У пациентов **группы сравнения** до операции содержание Т-з лимфоцитов было нормальным у половины (51,1%) больных, у 24,4% больных – ниже нормы, у остальных – выше нормы. Содержание Т-х и Т-ц лимфоцитов до операции было нормальным только у 20% больных, у половины больных (51,2%) было повышенным, а у четверти пациентов (24,4%) – сниженным. Таким образом, в группе сравнения до операции было статистически значимо больше пациентов, имевших сниженное содержание Т-з и Т-х лимфоцитов ($p < 0,01$), чем в основной группе. В послеоперационном периоде у большинства пациентов (66,6%) содержание Т-з и Т-х было в пределах нормы, а у 33,4% больных – ниже нормы, что практически не отличалось от пациентов основной группы. Содержание Т-ц лимфоцитов у половины (51,2%) пациентов было нормальным, у другой половины (48,8%) – повышенным. Уровень иммуноглобулинов всех классов перед операцией был повышенным у большинства больных. В послеоперационном периоде у 16,7% больных содержание IgM было ниже нормы, а у 33,3% больных было низким IgG.

Через месяц после операции у большинства пациентов, получавших ВИ пентаглобин, наблюдалось более быстрое восстановление до нормы показателей клеточного иммунитета: содержание Т-з и Т-х – у 100% и 80% пациентов соответственно, Т-ц лимфоцитов – 91,1% пациентов. В этой группе не было случаев низкого содержания IgM и IgG, а нормальный уровень IgA отмечался у большинства пациентов.

В группе сравнения восстановление субпопуляций Т-лимфоцитов наблюдалось у 65% пациентов, что было статистически значимо ниже, чем в основной группе. У трети пациентов этой группы оставался низким уровень IgG.

Обсуждение результатов исследования

Современное лечение хирургических больных основано на выполнении квалифицированного оперативного пособия и рациональной профилактики развития инфекционных осложнений. Вместе с антимикробной, симптоматической терапией показано использование иммунотропных препаратов для профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, больших по объему очагов повреждения и травматичности операций [5, 7].

Результаты проведенного исследования показали, что больные распространенным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, которым показана операция пневмонэктомии, составляют группу риска по развитию в раннем послеоперационном периоде угрожающих жизни осложнений: прогрессирование ТБ, пневмония в единственном легком, эмпиема плевральной полости. По данным ряда авторов, частота эмпиемы плевральной полости без свища после пневмонэктомий составляет от 5,8 до 12% [10]; эмпиема плевры с бронхиальным свищом наблюдается с частотой от 13,3 до 23% случаев при летальности – от 20 до 50% [9, 10, 12]. В нашем исследовании частота развития эмпиемы плевры с бронхиальным свищом в группе сравнения составила 13,3%, что сопоставимо с данными литературы. Летальности от данного осложнения в группах не наблюдалось. По данным литературы, летальность после пневмонэктомии у больных туберкулезом составляет от 8–12 до 5% [6, 9, 10]. По результатам нашего исследования показатель летальности после пневмонэктомии среди всех оперированных больных (90 чел.) составил 5,5%, а среди больных из группы сравнения – 11%. Применение препарата ВИ пентаглобина в раннем послеоперационном периоде позволило в шесть раз снизить частоту послеоперационных осложнений и более полноценно восстановить иммунологические показатели.

Заключение

Применение препарата из группы внутривенных иммуноглобулинов – пентаглобина – в комплексном хирургическом лечении больных распространенным деструктивным туберкулезом легких с целью профилактики ранних послеоперационных осложнений после пневмонэктомии позволяет избежать грозных осложнений, которые могут привести к смерти больного, существенно повысить эффективность лечения и уменьшить материальные затраты на последующее лечение, несмотря на высокую стоимость самого препарата.

Литература

1. Басек Т.С. Предоперационная иммунокоррекция рекомбинантным IL-2 (Ронколейкин) больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 20 с.

2. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И., Евстифеева О.В. и др. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции // Хирургия. – 2004. – Т. 6. – № 2. – С. 13-17.

3. Гиллер Д.Б., Шайхаев А.Я., Токаев К.В. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С.18-22.

4. Гордон А.А., Викторова И.Б. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 39-42.

5. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии // Поликлиника. – 2009.– № 3. – С.7-9.

6. Елькин А.В., Титаренко О.Т., Эсмедляева Д.С. и др. Оценка риска послеоперационных инфекционных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 5. – С. 31-34.

7. Кранин, Д.Л., Федоров А.Ю., Назаров Д.А., Ткачев Е.В. и др. Опыт применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения (пентаглобин) при оперативном лечении инфекционного эндокардита // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 21-24.

8. Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова Л.Ж. Применение внутривенных иммуноглобулинов (пентаглобина) при инфекционных заболеваниях // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 2. – С. 29-31.

9. Мамедбеков Э.Н., Алиев К.А., Шукюрова Р.Р. Оценка специфичности и чувствительности предикторов послеоперационных осложнений у больных деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 12. – С. 25-28.

10. Сабиров Ш.Ю., Нематов О.Н., Маюсупов Ш.Э. и др. Новые подходы к обширным резекциям легких и пульмонэктомии при распространенном и лекарственно-устойчивом туберкулезе // Молодой ученый. – 2017. – № 5.2 (139.2). – С. 49-51.

11. Синицын М.В. Применение тиопоэтинов в комплексном лечении туберкулеза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2007. – 29 с.

12. Трусов В.Н., Некрасов Е.В., Файзуллин Д.Р., Семенов Г.И. Остеопластическая торакомиопластика, сохраняющая каркасность грудной стенки, как вариант хирургического лечения пациентов с эмпиемой остаточной плевральной полости после пневмонэктомии // Туберкулез и социально- значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 13-17.

Сведения об авторах

Пенаги Сурхаб Ниджат-Алиевич *– заведующий III хирургическим отделением ГБУ «Буйнакский противотуберкулезный диспансер Министерства здравоохранения Республики Дагестан», аспирант ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»*

Адрес: 368222, Республика Дагестан, г. Буйнакск, ул. Ломоносова, д. 77
Тел. + 7 (87237) 2-21-30
e-mail: penagi79@gmail.com

Багиров Мамед Адилович *– руководитель хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук*

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел: 8 (499) 785-90-60
e-mail: bagirov60@gmail.com

Можокина Галина Николаевна – ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
e-mail: mojokina@mail.ru

Эргешова Ануш Эдуардовна *– врач-хирург хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»*

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: dr.akhachatryan@mail.ru

Пенаги Рамиль Ниджат-Алиевич *– младший научный сотрудник хирургического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»*

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
e-mail: ramilpenagi@gmail.com

УДК 616.24-002.5:616-082.3

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ К ЛЕЧЕНИЮ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГРАДУИРОВАННОЙ ШКАЛЫ НА СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПЕ

А.В. Филиппов, И.Н. Мельникова, С.А. Косенков, Е.П. Кубракова, А.И. Титомер, А.И. Казаков
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

EVALUATION OF THE TREATMENT ADHERENCE IN TB-PATIENTS: EXPERIENCE OF THE GRADUATED SCALE IN THE IN-PATIENT CLINIC

A.V. Filippov, I.N. Melnikova, S.A. Kosenkov, E.P. Kubrakova, A.I. Titomer, A.I. Kazakov

Разработана шкала оценки уровня приверженности больных туберкулезом к лечению для индивидуальной оценки на ранних этапах лечения. Использована пятибалльная шкала с последующим разделением на две основные группы: пациенты, приверженные к лечению, и пациенты со сниженной приверженностью.

Шкала валидирована на 185 пациентах противотуберкулезных стационаров МНПЦ борьбы с туберкулезом по критериям досрочной выписки из стационара в связи с нарушением режима и по прекращению бактериовыделения. Изучена чувствительность, специфичность и прогностическая значимость оценки приверженности на основании использования шкалы. Полученные результаты чувствительности и специфичности на уровне 70–75% по обоим критериям свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований в этом направлении.

Шкалу оценки приверженности пациентов к лечению предполагается использовать для прогнозирования низкой эффективности лечения у пациентов с низким уровнем приверженности и разработки индивидуальной программы мероприятий, направленных на его повышение.

Ключевые слова: *туберкулез, приверженность к лечению*

The scale for assessing the level of adherence of tuberculosis patients to treatment for individual assessment in the early stages of treatment was developed. A five-point scale was used, followed by division into two groups: patients with a high degree of adherence to treatment and patients with a low degree of adherence.

The scale was validated in 185 patients with tuberculosis in accordance with the criteria: 1. early discharge from the hospital due to a violation of the regimen; 2. The conversion rate of culture. An assessment was made of the sensitivity, specificity and prognostic value of assessing adherence based on a scale. The results of sensitivity and specificity at the level of 70-75% for both criteria indicate the desirability of further research.

It is assumed that the assessment scale of the patient's adherence to treatment allows to predict the cases with low effectiveness of treatment and develop an individual program to improve it.

Key words: *tuberculosis, treatment adherence*

Введение

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом является одной из приоритетных задач международной стратегии «End TB» [3, 14]. После появления высокоэффективных режимов химиотерапии, основанных на новых противотуберкулезных препаратах [6], важнейшим препятствием на пути повышения эффективности лечения остается низкая приверженность пациентов к лечению [1, 2, 5, 7, 9].

Приверженность к лечению (*англ.* adherence to treatment), по сформулированному ВОЗ в 2003 году определению [12], – это «степень, в которой поведение человека – прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни соответствуют согласованным рекомендациям поставщика медицинских услуг».

Существует значительное число методов определения приверженности пациента к лечению, и все они имеют свои сильные стороны и недостатки.

В противотуберкулезных программах, реализуемых под эгидой ВОЗ, закрепился метод определения приверженности к лечению в виде двух вариантов: популяционного и индивидуального [13]. Первый заключается в оценке доли пациентов в составе когорты, прервавших лечение на срок 2 и более месяцев; второй – в оценке доли принятых пациентом доз из числа назначенных врачом в составе курса химиотерапии [1]. Оба подхода основаны на оценке курса лечения по его завершении и позволяют судить об организации противотуберкулезной программы, реализуемой в определенной стране или регионе. Однако составить суждение о приверженности конкретного пациента к лечению с целью возможного прогнозирования исхода лечения и организации персонально ориентированных воздействий для улучшения результата в рамках данной парадигмы не представляется возможным.

При разработке метода оценки приверженности к лечению конкретного пациента нами был избран метод субъективной

оценки уровня приверженности пациента к лечению. Мнение ряда авторов о том, что этот метод дает оценку приверженности, смещенную в сторону завышения [8, 11], было учтено при применении оценочной шкалы.

Цель работы

Разработать способ оценки приверженности пациента к лечению, позволяющий врачу корректировать индивидуальное взаимодействие с пациентом на ранних этапах лечения для повышения эффективности последнего.

Материалы и методы исследования

Для определения уровня приверженности к лечению больного туберкулезом использован метод экспертной оценки. Формализацию мнения экспертов проводили на основании оценки уровня приверженности к лечению конкретного пациента по пятибалльной шкале. Шкала была разработана с использованием метода Delphi [10], с привлечением психологов и фтизиатров-клиницистов высокой квалификации, сотрудников МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Оценочная шкала формировалась по следующему алгоритму:

1. Сформулированы две крайние точки, характеризующие наивысший и наименьший уровень приверженности.
2. Определено число градации.
3. Выделены наиболее значимые факторы, определяющие степень приверженности к лечению.
4. Сформулированы ключевые положения, наиболее емко отражающие уровень приверженности к лечению.
5. Проведена валидация шкалы и ее апробация в условиях реальной клинической практики с коррекцией формулировок и алгоритма применения.

Разработанная шкала предполагает отнесение пациента по уровню приверженности к одной из пяти категорий, для каждой из которых дается краткая характеристика:

5 – пациент активно сотрудничает, заинтересован в приеме лекарственных препаратов, активно интересуется очередным приемом;

4 – пациент склонен к сотрудничеству, заинтересован в излечении, может пропустить прием по собственной небрежности или стечению обстоятельств;

3 – пациент декларирует готовность сотрудничать, однако на деле индифферентно относится к приему препаратов и без должного внешнего контроля может пропустить прием без видимых оснований;

2 – пациент стремится уклоняться от приема препаратов по причинам, которые не раскрывает, но и не настаивает на отказе от лечения; однако при должном контроле и психологическом сопровождении возможен прием необходимого числа доз;

1 – пациент активно противодействует лечению, отказ от лечения носит открытый характер, сопровождается действиями, не совместимыми с пребыванием в лечебном учреждении.

Валидацию шкалы приверженности проводили на пациентах круглосуточных стационаров МНПЦ борьбы с туберкулезом, в качестве экспертов привлекали наиболее квалифицированных фтизиатров со стажем не менее 5 лет. Уровень приверженности пациента независимо оценивали два эксперта, имеющие отношение к процессу его лечения, – лечащий врач и заведующий отделением. В случае расхождений в оценке заключительное суждение об уровне приверженности принимали *ex consilio*. Заключительное суждение об уровне приверженности отдельных пациентов вносили в обезличенную базу данных, в которой персональные данные пациентов были закодированы; обработку результатов проводили также в обезличенной форме, в первичную документацию сведения об оценке уровня приверженности в соответствии с предложенной шкалой не вносили. Всего в валидации шкалы приняли участие 14 врачей: со стажем от 5 до 10 лет – 5 чел., от 10 до 15 лет – один, от 15 до 20 лет – 3 чел. и более 20 лет – 5 чел.

Приверженность к лечению оценена у 185 пациентов: 102 мужчин и 83 женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом – 111 чел. (59,4%), существенно меньше было пациентов с диссеминированным (28 чел. – 15,0%) и очаговым (12 чел. – 6,4%) туберкулезом, остальные клинические формы (туберкулема, фиброзно-кавернозный, цирротический туберкулез) не превышали 5% каждая. Кроме того, три пациента проходили курс лечения после операций по поводу туберкулем, у четырех пациентов имел место генерализованный процесс с туберкулезным менингоэнцефалитом, у одного – казеозная пневмония. У 103 (55,7%) пациентов установлен распад легочной ткани, а у 106 (57,3%) на момент поступления в стационар выявлено бактериовыделение, подтвержденное методом посева.

Все пациенты состояли на диспансерном учете в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом. В IA группе диспансерного наблюдения (ГДН) состояли 156 пациентов, выявленных в срок от 1,5 до 16 месяцев до момента обследования, 11 пациентов с рецидивом туберкулеза наблюдали в IБ ГДН, во IIA ГДН состояли 11 человек, а семь пациентов наблюдали во IIБ ГДН.

Оценку приверженности пациентов к лечению давали после месяца пребывания в стационаре, когда особенности поведения пациентов были уже достаточно точно определены. При этом исходили из личного опыта общения эксперта с пациентом, информации, полученной от медицинского персонала, в том числе дежурного, анамнестических сведений и сведений, полученных от близких родственников больного. Лечащий врач и заведующий отделением давали оценку независимо и не были осведомлены об оценке другого эксперта. Обработку результатов проводили без их участия, при расхождении

результатов проводили второй этап оценки, когда расхождения обсуждали эксперты с участием координатора исследования и противоречия снимали в ходе обсуждения с достижением консенсуса.

Статистическую обработку (дескриптивная статистика, определение 95%-ных доверительных интервалов) провели с помощью программы Microsoft Excel в соответствии с современными требованиями [4].

Результаты исследования и обсуждение

По результатам оценки, выполненной ***лечащим врачом*** (табл. 1) на первом этапе, общий уровень приверженности больных к лечению достаточно высок и составляет в среднем 4,25 (медиана 4,0, мода 5,0); около половины пациентов (90 чел. – 48,6%) оценены по уровню приверженности на 5 баллов, еще треть (62 чел. – 33,5%) получила оценку 4 балла. Однако у части пациентов уровень приверженности оценен только в один и два балла (у одного и девяти пациентов соответственно), оценка в 3 балла дана 23 (12,4%) пациентам.

Таблица 1. Результаты оценки уровня приверженности пациентов к лечению

Уровень приверженности в баллах	Оценка					
	лечащего врача			заведующего отделением		
	абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ
1 балл	1	0,5	0,0–1,6	0	0,0	0,0–0,0
2 балла	9	4,9	1,7–8,0	6	3,2	0,7–5,8
3 балла	23	12,4	7,6–17,2	33	17,8	12,3–23,4
4 балла	62	33,5	26,7–40,4	74	40,0	32,9–47,1
5 баллов	90	48,6	41,4–55,9	72	38,9	31,8–46,0

Оценки приверженности рассматриваемой группы пациентов, данные ***заведующим отделением*** (табл. 1), несколько отличались от оценок лечащего врача (различия по отдельным пациентам будут рассмотрены ниже); средняя оценка составила 4,15 (медиана 4,0, мода 4,0). На один балл не оценен никто, на 2 балла – 6 чел. (3.2%), на 3 балла – 33 (17,8%), на 4 и 5 баллов – 74 (40,0%) и 72 чел. (38,9%) соответственно. Статистически значимых различий долей оценок разного уровня между лечащим врачом и заведующим отделением не выявлено.

Анализ различий оценки уровня приверженности к лечению конкретного больного двумя экспертами (лечащим врачом и заведующим отделением) проводили, вычитая из оценки лечащего врача оценку заведующего отделением. Если лечащий врач переоценивал приверженность пациента к лечению, то разница была положительной, если приверженность переоценивал заведующий отделением – отрицательной (рис. 1).

Полное совпадение оценок имело место у 107 пациентов (57,8%), разница в один балл – у 73 пациентов: у 45 (24,3%) была выше оценка лечащего врача, а у 28 (15,1%) – заведующего отделением. Различия в оценке в 2 балла констатированы только у 5 пациентов (2,7%), у троих приверженность переоценена лечащим врачом и у двоих – заведующим отделением; следует отметить, что такие различия в оценке отмечены у пациентов с наиболее коротким пребыванием в стационаре (не более полутора месяцев).

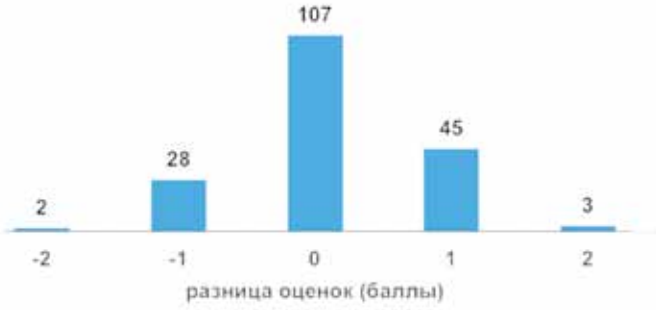


Рис. 1. Различия в оценке уровня приверженности двумя экспертами (лечащим врачом и заведующим отделением) (абс. число пациентов)

При различиях в оценке пациента окончательное суждение выносили на основании достигнутого при обсуждении консенсуса; чаще всего в качестве заключительной принимали оценку, соответствующую более низкому уровню приверженности. При этом учитывали мнение S.E. Norell [11] и M.R. Di Matteo, D.D. Di Nicola [8], отметивших склонность медицинских работников завышать уровень приверженности пациентов к лечению.

Учитывая наличие значительного числа разночтений в оценке с разницей в один балл (39,4% пациентов), для упрощения интерпретации и практического применения результатов оценки было принято решение разделить пациентов на две группы. Первую составили пациенты с достаточно высоким уровнем приверженности и вторую – пациенты с низким уровнем приверженности к лечению. Граница между группами прошла по медиане: оценки 4 и 5 баллов признаны соответствующими достаточной приверженности, оценки 1, 2 и 3 балла – низкой. Таким образом, из 185 пациентов, включенных в исследование, у 135 (73,0%) уровень приверженности был оценен как достаточный (I группа), а у 50 (27,0%) – как низкий (II группа).

Характеристика групп с разным уровнем приверженности пациентов к лечению

В I группе пациентов (приверженные к лечению) мужчины составили менее половины: 60 чел., или 44,4% (95%ДИ 36,0–52,9%) против 75 женщин (55,6%; 95%ДИ 47,1–64,0%); во II группе (недостаточно приверженные) девять женщин составили всего 18,0% пациентов (95%ДИ 7,1–28,9%), а мужчин было в четыре раза больше – 41 чел. (82,0%; 95%ДИ 71,1–92,9%). Таким образом, группы достоверно различались по половому составу.

Средний возраст пациентов в группе приверженных к лечению составил 38,3 года (медиана 35,0), в группе с низкой

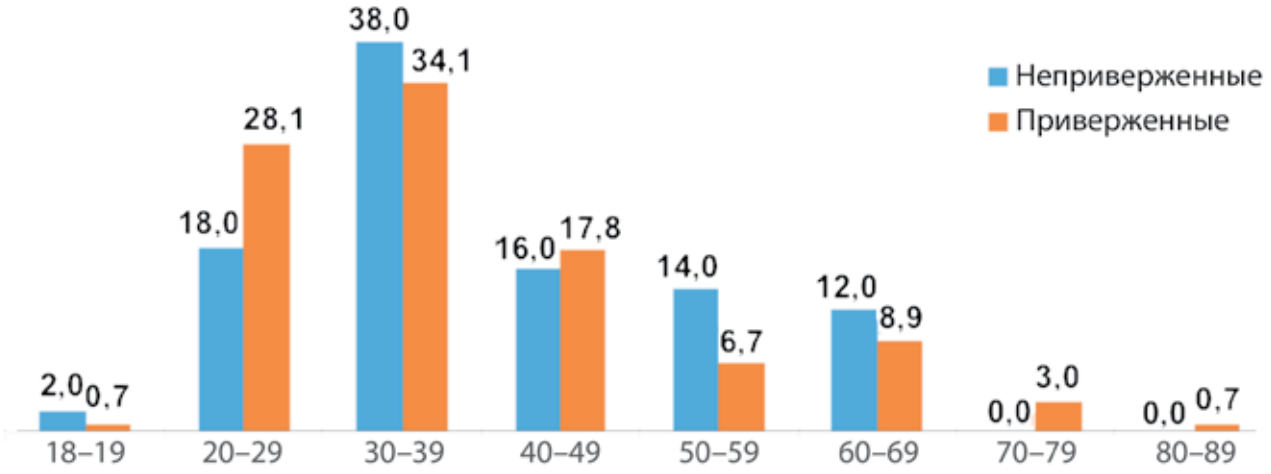


Рис. 2. Распределение пациентов с разным уровнем приверженности к лечению по возрастным группам (доля в %)

приверженностью средний возраст был несколько выше (41,0 год, медиана 38,0). Доли возрастных категорий пациентов двух групп представлены на рис. 2. Следует отметить, что во II группе не было лиц старше 70 лет (самому старшему пациенту было 67 лет), тогда как в группе приверженных к лечению самому старшему было 80 лет, а возраста 70 лет и старше достигли 5 чел. (3,7%). Самой многочисленной в обеих группах была категория 30–39 лет: 19 чел. (38,0%) в группе с низкой приверженностью и 46 чел. (34,1%) в группе приверженных к лечению, следом за ней по численности была группа 20–29 лет: 9 (18,0%) и 38 (28,1%) пациентов соответственно.

Характеристика пациентов с разным уровнем приверженности по клиническим формам туберкулеза приведена в таблице 2.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с низким уровнем приверженности к лечению не было пациентов с туберкулемами, менингитом и состоянием после оперативного вмешательства, меньше было пациентов с очаговым и инфильтративным туберкулезом, а пациентов с диссеминированным, фиброзно-кавернозным и цирротическим туберкулезом было больше, хотя различия и не были статистически достоверными.

В группе приверженных к лечению, по сравнению с пациентами с низкой приверженностью, достоверно больше было впервые выявленных пациентов – 89,6% (95%ДИ 84,4–94,8%) (табл. 3), доля пациентов, наблюдавшихся с рецидивом туберкулеза, была в обеих группах сопоставимой: 6,7% (95%ДИ 2,4–10,9%) в группе приверженных и 4,0% (95%ДИ 0,0–9,6%) в другой группе. Доля пациентов с хроническим течением туберкулеза в группе с низкой приверженностью была достоверно выше, чем в группе приверженных к лечению 26,0% (95%ДИ 13,5–38,5%) и 3,7% (95%ДИ 0,6–6,8%) соответственно. Исходя из этого, можно предположить, что низкая приверженность к лечению является одним из факторов хронизации туберкулезного процесса.

Бактериовыделение при поступлении в стационар чаще (но статистически недостоверно) отмечали в группе с низкой приверженностью к лечению в 70,0% случаев (95%ДИ 57,0–83,0%) в сравнении с 52,6% (95%ДИ 44,1–61,1%) в группе приверженных.

Таким образом, пациенты с низким уровнем приверженности представляют собой несколько иную группу больных туберкулезом по сравнению с приверженными к лечению. Эти отличия касаются как демографических характеристик,

Таблица 2. Клинические формы туберкулеза у больных с разной приверженностью к лечению

Клиническая форма туберкулеза	Приверженность к лечению					
	достаточная			низкая		
	абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ
Туберкулезный менингит	4	3,0	0,1–5,8	–	–	–
Диссеминированный	17	12,6	6,9–18,2	11	22,0	10,2–33,8
Очаговый	10	7,4	2,9–11,9	2	4,0	0,0–9,6
Инфильтративный	84	62,2	54,0–70,5	27	54,0	39,8–68,2
Казеозная пневмония	1	0,7	0,0–2,2	–	–	–
Туберкулема	9	6,7	2,4–10,9	–	–	–
Фиброзно-кавернозный	3	2,2	0,0–4,7	6	12,0	2,8–21,2
Цирротический	4	3,0	0,1–5,8	4	8,0	0,3–15,7
Состояние после операции	3	2,2	0,0–4,7	–	–	–
Всего	**135**			**50**		

Таблица 3. Распределение пациентов по группам диспансерного наблюдения

Группа диспансерного наблюдения	Приверженность к лечению					
	достаточная			низкая		
	абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ
IА	121	89,6	84,4–94,8	35	70,0	57,0–83,0
IБ	9	6,7	2,4–10,9	2	4,0	0,0–9,6
II ГДН (А+Б)	5	3,7	0,6–6,8	13	26,0	13,5–38,5
в т. ч.						
IIА	3	2,2	0,0–4,7	8	16,0	5,6–26,4
IIБ	2	1,5	0,0–3,5	5	10,0	1,5–18,5
Всего	**135**	**100,0**		**50**	**100,0**	

так и особенностей туберкулезного процесса. В группе с низкой приверженностью достоверно преобладали мужчины, не было лиц старше 70 лет, однако средний возраст был выше на 2,7 года, а медиана возраста – на 3 года.

В группе с низкой приверженностью больных чаще выявляли бактериовыделение при поступлении в стационар. Несмотря на отсутствие достоверных отличий в долях клинических форм туберкулеза, в этой группе было больше пациентов с диссеминированным, фиброзно-кавернозным и цирротическим туберкулезом. В группе с низкой приверженностью достоверно больше было пациентов с хроническим течением туберкулеза, наблюдаемых в соответствующих группах диспансерного учета. Очевидно, что отсутствие должной приверженности к лечению является лишь частичным проявлением общей пониженной мотивации к сохранению здоровья, что проявилось и более поздним выявлением туберкулеза.

Валидация оценки уровня приверженности пациентов к лечению

В основу валидации положен принцип расчета чувствительности и специфичности новых диагностических тестов. Как известно, результаты любого нового диагностического теста сравнивают с так называемым «золотым стандартом» диагностики – методом, результаты которого дают наиболее точный результат. В нашем случае «золотого стандарта», по сути, не существует [5, 9], поскольку индивидуальная оценка приверженности пациента к лечению в настоящее время не используется в широкой практике в текущем режиме. В связи с этим в качестве «золотого стандарта» был взят модифицированный критерий «отрыва от лечения».

Таблица 4. Причины выписки из стационара в зависимости от уровня приверженности к лечению (абс. число больных)

Оценка приверженности	Причина выписки из стационара		Всего
	Выписка по плану	Досрочная выписка за нарушение режима	
Достаточная	131	4	135
Низкая	39	11	50
Всего	170	15	185

Валидацию оценки уровня приверженности к лечению проводили на основании результата пребывания пациента в стационаре. Основным критерием объективной оценки уровня приверженности были причины выписки из стационара (табл. 4). По этому критерию учитывали плановую выписку на основании клинических критериев (1) и досрочную выписку в связи с нарушением пациентом режима стационара или самовольным уходом пациента из стационара (2) с прерыванием лечения любой продолжительности (не только свыше 2 месяцев, но и более краткого перерыва). Следует признать, что этот критерий является достаточно грубым в оценке индивидуальной приверженности и не учитывает ряд особенностей поведения пациента, потенциально оказывающих влияние на исход лечения, поэтому кроме описанного критерия использовали дополнительный, отражающий клинический результат лечения. В качестве дополнительного критерия оценки приверженности к лечению был выбран критерий неэффективности лечения по сохранению бактериовыделения методом посева на момент выписки из стационара (табл. 4).

Под *чувствительностью* нашего метода определения приверженности к лечению по основному критерию валидации понимали долю пациентов с низкой приверженностью к лечению среди всех пациентов, выписанных за нарушение режима, в нашем исследовании она составила 73,3% (95%ДИ 49,0–97,7%), под *специфичностью* – долю пациентов, оцененных как приверженные к лечению, среди выписанных из стационара в плановом порядке – 77,1% (95%ДИ 70,7–83,4%). Прогностическая значимость отнесения пациента к не приверженным к лечению в плане досрочного выбывания из стационара составила 22,0% (95%ДИ 10,2–33,8%), что позволяет утверждать, что один из 4–5 пациентов, оцененных как недостаточно приверженные к лечению, будет выписан из стационара за нарушение режима. В то же время прогностическая значимость оценки пациента как приверженного к лечению для завершения стационарного этапа лечения по плану составила 97,0% (95%ДИ 94,2–99,9%). *Диагностическая эффективность* предлагаемого метода составила 76,8% (95%ДИ 70,6–82,9%), что можно признать достаточным для целей прогнозирования дальнейшего отношения пациента

к лечению и оперативного планирования мероприятий по повышению уровня приверженности.

Согласно литературным данным, досрочное прерывание лечения в качестве критерия оценки уровня приверженности пациента к лечению является несомненным, но достаточно грубым и не позволяет учитывать ряд важных аспектов, влияющих на эффективность лечения (соблюдение режима дозирования, своевременность обследования, наличие отягощающих поведенческих факторов и вредных привычек, нарушение режима и т.п.). В связи с этим оценена диагностическая значимость оценки уровня приверженности в прогнозировании эффективности и неэффективности стационарного этапа лечения.

При использовании дополнительного критерия, который охватывает несколько иной аспект лечения, а именно его эффективность, были получены сходные результаты. Чувствительность, понимаемая как отношение пациентов, выписанных с бактериовыделением и оцененных как неприверженные, ко всем выписанным с бактериовыделением составила 66,7% (95%ДИ 45,3–88,0%), а специфичность – как отношение выписанных с прекращением бактериовыделения и оцененных как приверженные ко всем прекратившим бактериовыделение на стационарном этапе лечения – 72,5% (95%ДИ 64,8–80,3%). Прогностическая значимость недостаточной приверженности к лечению для сохранения бактериовыделения при выписке составила 28,6% (95%ДИ 15,7–41,5%), что предполагает, что один из 3–4 бактериовыделителей, оцененных как недостаточно приверженный, при выписке из стационара сохранит высокую эпидемическую опасность. Прогностическая значимость оценки пациента как приверженного к лечению для прекращения бактериовыделения составила 93,0% (95%ДИ 87,9–98,0%). Диагностическая эффективность метода оценки приверженности к лечению для прогнозирования результатов лечения по прекращению бактериовыделения на стационарном этапе лечения составила 71,7% (95%ДИ 64,4–79,0%), что также можно признать полезным для организации стационарного этапа лечения.

С целью выявления возможных причин ошибочных суждений об уровне приверженности к лечению, в том числе связанных с тенденцией к завышению этого уровня, проведен анализ результатов по группам диспансерного наблюдения в которых пациенты состояли на момент оценки уровня приверженности (табл. 6 и 7).

Таблица 5. Состояние бактериовыделения на момент выписки из стационара в зависимости от уровня приверженности (абс. число больных)

Оценка приверженности	Бактериовыделение при выписке		Всего
	прекратилось	сохраняется	
Достаточная	66	5	71
Низкая	25	10	35
Всего	91	15	106

При анализе принадлежности пациентов с разным уровнем приверженности к различным группам диспансерного наблюдения (ГДН) и результатам стационарного этапа лечения были отмечены различия между пациентами, выявленными впервые, и пациентами с хроническим течением туберкулеза. В группе приверженных только четыре пациента досрочно прекратили стационарный этап лечения, и все они наблюдались в IА ГДН, причем у троих срок наблюдения не превышал 1,5 месяца, чем отчасти может быть объяснена неверная интерпретация уровня приверженности этих пациентов экспертами.

В группе недостаточно приверженных к лечению досрочно прекратили лечение только 5 из 33 впервые выявленных пациентов (15,2%, 95%ДИ 2,5–27,9%), тогда как из пациентов с хроническим течением туберкулеза досрочно выбыли почти 40% больных (5 из 13 – 38,5%, 95%ДИ 9,3–67,6%).

Среди приверженных к лечению бактериовыделение сохранялось при выписке только у 5 пациентов, все они были выявлены впервые, а эффективность лечения среди них по показателю прекращения бактериовыделения составила 92,9% (95%ДИ 86,7–99,0%), у пациентов с низкой приверженностью – 84,0% (95%ДИ 68,9–99,1%), а эффективность лечения по этому показателю между группами достоверно отличалась: у приверженных составила 93,0% (95%ДИ 86,9–99,0%), а в другой группе – 71,4% (95%ДИ 55,9–86,9%).

Наименьшая эффективность лечения установлена у пациентов, наблюдавшихся по IIБ ГДН и получивших низкую оценку

Таблица 6. Распределение пациентов с различным уровнем приверженности и результатом стационарного лечения по группам диспансерного наблюдения

ГДН	Приверженные				Не приверженные			
	Всего	Выписаны за нарушение режима			Всего	Выписаны за нарушение режима		
	абс.	*абс.*	%	95%ДИ	*абс.*	*абс.*	%	95%ДИ
IА	123	4	3,3	0,1–6,4	33	5	15,2	2,5–27,9
IБ	9	–	–	–	2	1	50,0	0,0–100,0
IIА	3	–	–	–	8	3	37,5	0,0–77,0
IIБ	2	–	–	–	5	2	40,0	0,0–96,3
II (А+Б)	5	–	–	–	13	5	38,5	9,3–67,6
Всего	**137**	**4**	**2,9**	**0,1–5,8**	**48**	**11**	**22,9**	**10,7–35,1**

Таблица 7. Распределение пациентов с различным уровнем приверженности и статусом бактериовыделения на момент выписки из стационара по группам диспансерного наблюдения

Группа наблюдения	Приверженные				Не приверженные			
	Всего МБТ (+)	МБТ(-) на момент выписки			Всего МБТ (+)	МБТ(-) на момент выписки		
	абс.	*абс.*	%	95%ДИ	*абс.*	*абс.*	%	95%ДИ
IA	70	65	92,9	86,7–99,0	25	21	84,0	68,9–99,1
IБ	–	–	–	–	2	1	50,0	0,0–100,0
IIA	–	–	–	–	3	2	66,7	0,0–100,0
IIБ	1	1	100,0	100,0–100,0	5	1	20,0	0,0–66,0
II (А+Б)	1	1	100,0	100,0–100,0	10	4	40,0	5,5–74,5
Всего	**71**	**66**	**93,0**	**86,9–99,0**	**35**	**25**	**71,4**	**55,9–86,9**

уровня приверженности к лечению, причем эта оценка совпадала у лечащего врача и заведующего отделением во всех случаях кроме одного, в котором оценка заведующего отделением была выше на один балл.

В процессе валидации разработанной шкалы получены данные, свидетельствующие об уровне диагностической ценности этого метода оценки приверженности пациентов к лечению, превышающем 70%, в плане прогнозирования досрочного прекращения стационарного этапа лечения и низкой эффективности лечения на этом этапе. Предлагаемый метод оценки приверженности к лечению позволяет прогнозировать с высокой вероятностью благоприятный исход лечения у пациентов, у которых уровень приверженности оценен как высокий.

Заключение

Важность такой характеристики пациента, как его приверженность к лечению, не вызывает сомнений, но в настоящее время по преимуществу определяется *post factum* и не оказывает влияния на конечный результат. В то же время, заложенный в основной международной стратегии по борьбе с туберкулезом – «End TB» персонально ориентированный подход к пациенту требует новых подходов к оценке приверженности.

Разработанная шкала оценки приверженности к лечению позволяет на ранних этапах лечения пациента оценить уровень его приверженности и учитывать эту оценку в дальнейшей работе врача с пациентом.

Оценка уровня приверженности с использованием предложенной шкалы продемонстрировала достаточно высокий уровень чувствительности и специфичности при использовании достаточно грубых критериев в качестве «золотого стандарта». Нельзя исключить, что у пациентов, получивших низкую оценку уровня приверженности к лечению и выписанных из стационара в плановом порядке и с прекращением бактериовыделения, проявления низкой приверженности на стационарном этапе дадут себя знать позднее – на последующих этапах диспансерного наблюдения.

Встает также вопрос: насколько можно преодолеть выявленное снижение мотивации к лечению при использовании различных мероприятий социально-экономического плана [1, 2, 7]? Однако это требует дальнейшего изучения, и работа в этом направлении продолжается.

Предполагается, что формализация представлений о приверженности пациента к лечению позволит сосредоточить внимание врача на отдельных аспектах общения с пациентом с целью повлиять на приверженность к лечению, а также прогнозировать результат лечения, в частности, отрыв от лечения в связи с нарушением больничного режима и т. д. Кроме того, оценка уровня приверженности – первый шаг на пути разработки индивидуализированных мероприятий по повышению приверженности к лечению конкретного пациента для достижения наилучшего результата всего курса.

Литература

1. Богородская Е.М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Пробл. туберкулеза. – 2009. – Т. 86. – № 9. – С. 3-10.

2. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.А. Организационные аспекты лечения больных туберкулезом в современных социально-экономических условиях. – М.: ООО «НЬЮ-ТЕРРА», 2011. – 216 с.

3. ВОЗ. Московская декларация по ликвидации туберкулеза. – 2017. [Электронный ресурс]. URL: https: //www.who.int/tb/features_archive/Russian_MoscowDeclarationtoEndTB.pdf. (Дата обращения 01.12.2018 г.).

4. Методология и организация доказательных научно-медицинских исследований во фтизиатрии / Под ред. И.А. Васильевой. – М.: ООО «НЬЮ ТЕРРА», 2017. – 176 с.

5. Addington W. Patient compliance: the most serious remaining problem in the control of tuberculosis in the United States // Chest. – 1979. – Vol. 76. – P. 741-743.

6. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol 49. – N. 5: 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017.

7. Jakubowiak W.M., Bogorodskaya E.M., Borisov S.E., Danilova I.D., Lomakina O.B., Kourbatova E.K. Impact of socio-psychological factors on treatment adherence of TB patients in Russia // Tuberculosis (Edinb.). – 2008. – Vol. 88. – N. 5. – P. 495-502. DOI: 10.1016/j.tube.2008.03.004.

8. Di Matteo M.R., Di Nicola D.D. Achieving patient compliance. – NY: Pergamon Press, 1982. – 335 p.

9. Fox W. The problem of self-administration of drugs: with particular reference to pulmonary tuberculosis // Tubercle. –1958 – Vol. 39. – P. 269–274.

10. Linstone H.A., Turoff M. The Delphi Method: Techniques and Applications. – Newark, NJ: New Jersey Institute of Technology, 2002. [Электронный ресурс]. URL: https://web.njit.edu/~turoff/pubs/delphibook/delphibook.pdf. (Дата обращения 01.12.2018 г.).

11. Norell S.E. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff in determining medication compliance // Social Science & Medicine. – Part E, Medical Psychology. – 1981. – Vol. 15. – P. 57-61.

12. Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. –Geneva: World Health Organization, 2003. – 198 p. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf. (Дата обращения 01.12.2018 г.).

13. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17 (Suppl A). –P. 8–15.

14. WHO Global TB Programme. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. [Электронный ресурс]. URL: //www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf. (Дата обращения 01.12.2018 г.).

Сведения об авторах

Филиппов Алексей Вениаминович *– старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 269-14-10, факс 8 (499) 785-20-82
e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru

Мельникова Ирина Николаевна *– заведующая туберкулезным легочным отделением филиала по СЗАО ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 38
Тел. 8 (499)193-74-11
e-mail: melnikova_arischa@mail.ru

Косенков Сергей Александрович *– врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения №1 Клиники №1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-61
e-mail: kosenkov_sergey@bk.ru

Кубракова Елена Петровна *– заведующая туберкулезным легочным отделением № 1 Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-61
e-mail: docepk75@mail.ru

Титомер Артур Игоревич *– врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1 Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. 8 (499) 268-08-61
e-mail: ar.titomer@yandex.ru

Казаков Алексей Игоревич *– заведующий туберкулезным легочным отделением филиала по САО ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 125438, г. Москва, ул. Михалковская, д. 65, корп. 1, стр. 1
Тел. 8 (495) 450-13-77
e-mail: enot8106@yandex.ru

УДК 616-036.22:[578.828-76+616.24-002.5]

ДВОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ

З.М. Загдын

ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

HIV/TB COINFECTION. ITS SPREAD FEATURES IN THE NORTH-WEST REGION OF RUSSIA

Z. Zagdyn

С целью изучения распространения сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в Северо-Западном федеральном округе проведен описательный эпидемиологический анализ по данным отчетных форм Росстата с 2007 до 2017 года. Несмотря на снижение основных показателей в последние годы, ситуация по ВИЧ/туберкулезу на Северо-Западе России остается сложной с неравнозначным распространением сочетанной инфекции в регионах округа. Наименее благоприятными территориями являются Ленинградская область, Санкт-Петербург, где сконцентрирована преобладающая часть случаев ВИЧ/туберкулеза. Настораживают ускоренные темпы прироста заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-позитивной популяции в Архангельской, Мурманской, Новгородской областях и Республике Коми. К благоприятным регионам относятся Ненецкий автономный округ, где за обзорный период не было выявлено ни одного случая сочетанной инфекции, и Калининградская область, которая за анализируемый период вышла из числа территорий с высоким бременем ВИЧ/туберкулеза.

***Ключевые слова**: заболеваемость, распространенность коинфекции ВИЧ/туберкулез, смертность*

With the aim to study, the spread of HIV/TB coinfection in the North-West Federal Region, a descriptive epidemiological analysis was provided according to the Rosstat reporting forms from 2007–2017. Despite the decline in key indicators in recent years, the HIV/TB situation in North-West of Russia remains complicated with the uneven territorial co-infection prevalence. The least favorable regions are the Leningrad oblast and Saint Petersburg, where the most of HIV/TB cases are concentrated. The accelerated growth rates of tuberculosis incidence among HIV-positive population in the Arkhangelsk, Murmansk, Novgorod oblasts and the Komi Republic are alarming. Favorable regions includes the Nenets Autonomous Region, where during the survey period was not notified a single coinfection case and the Kaliningrad oblast, which came out of the high HIV/TB burden territories in survey period.

To improve the HIV/TB epidemic in the North-West of Russia, it is necessary to strengthen tuberculosis control measures among people living with HIV, and to strengthen intersectoral interactions.

***Key words**: HIV/TB incidence and prevalence, TB mortality among HIV-positive people, North-West Region of Russia*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез в мире до настоящего времени остается ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний, опережая ВИЧ/СПИД [4]. Как и во многих странах, в России все большую роль в высоком распространении туберкулеза и смертности от него продолжает играть рост заболеваемости туберкулезом лиц с ВИЧ-инфекцией [3, 20]. Наличие ВИЧ – самый высокий риск развития туберкулеза [8]. В связи с этим Первая Глобальная Министерская конференция ВОЗ в ноябре 2017 года приняла Московскую декларацию по стратегии «Остановить туберкулез», где Россия, обладая сильными ресурсами, большим опытом и традициями в борьбе с туберкулезом, становится ведущей страной в международной борьбе с туберкулезом [7]. На национальном уровне принята государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [9].

Особенностью ВИЧ-инфекции как эпидемического процесса является способность потенцировать возникновение других инфекционных заболеваний, прежде всего туберкулеза [16, 19]. Влияние эпидемии ВИЧ-инфекции на распространение туберкулеза очевидно, и различные аспекты этого явления широко обсуждаются [2, 5, 13, 17, 18].

Между тем исследования, проводимые в настоящее время по сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез, преимущественно носят клинический уклон [6, 10, 11], чаще освещают проблемы в пределах одного региона [12, 15]. Комплексные исследования с оценкой эпидемического процесса по сочетанной инфекции проводились более пяти лет назад и не могут полностью решать задачи сегодняшнего дня [14].

Цель исследования

Определение тенденций распространения сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) за период с 2007 до 2017 года, что позволит провести противотуберкулезные мероприятия среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), адекватно ситуации в каждой территории.

Материалы и методы исследования

Основой эпидемиологического анализа стали формы ФГСН: № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», № 33 «Сведения о больных туберкулезом», № 8 «Сведения о больных активным туберкулезом». Оценку эпидемиологических показателей производили в сравнительном аспекте между территориями Северо-Запада, в том числе в долевом соотношении и с данными в целом по России. Статистическую достоверность определяли по коэффициенту углового преобразования Фишера (критерий Фишера).

Результаты исследования и обсуждение

Показатели заболеваемости и распространенности туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на Северо-Западе России в 2007–2017 гг. вначале непрерывно увеличивались, но в последние два года начали снижаться (рис. 1).

Регистрируемое снижение показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ/туберкулеза в СЗФО началось на год ранее, чем в целом по России, и по интенсивности оно было более выраженным. В СЗФО заболеваемость сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез снизилась с 10,1 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 6,6 и 7,3 в 2016 и 2017 гг. соответственно. Распространенность ВИЧ/туберкулеза за аналогичный период снизилась с 29,2 на 100 тыс. населения до 14,1 и 17,2 в 2016 и 2017 гг. соответственно. В России заболеваемость ВИЧ/туберкулезом снизилась с 10,0 до 9,7, распространенность сочетанной инфекции – с 25,0 до 23,9 в 2016 и 2017 гг.

Тем не менее среди постоянного населения СЗФО доля пациентов с ВИЧ-инфекцией в структуре впервые выявленных случаев туберкулеза, а также среди лиц, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях, и среди умерших от всех причин пациентов с туберкулезом ежегодно растет, увеличившись за обзорный период в 3–4 раза (рис. 2).

В СЗФО в 2017 г. среди постоянного населения почти каждый пятый впервые выявленный случай туберкулеза (19,3%) и столько же случаев среди лиц, состоящих на диспансерном учете (ДУ) в противотуберкулезных организациях (20,5%), были инфицированы ВИЧ. Более $^1/_3$ умерших от всех причин пациентов с туберкулезом также были ВИЧ-позитивны (37,4%).

На территориях Северо-Запада, по данным 2017 г., среди постоянного населения сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез более всего была распространена в регионах с высокой плотностью ВИЧ-позитивной популяции: Ленинградской обл. (Лен) и г. Санкт-Петербурге (СПб) (рис. 3).

В Ленинградской обл. каждый третий впервые выявленный случай туберкулеза имел сочетание с ВИЧ-инфекцией (35,1%), такая же частота лиц с ВИЧ-инфекцией отмечена и среди состоящих на ДУ пациентов с туберкулезом (32,0%). В г. Санкт-Петербурге почти каждый четвертый впервые выявленный случай туберкулеза (23,7%) и почти каждый третий пациент, состоящий на учете в противотуберкулезной организации (29,8%), является ВИЧ-позитивным. Калининградская обл. (Клг) (16,6–13,9%), в отличие от г. Санкт-Петербурга и Ленинградской обл., вышла из числа территорий с высокой долей ВИЧ-инфекции в структуре общей заболеваемости и распространенности туберкулеза среди постоянного населения.

Наименьшая доля ВИЧ-позитивных лиц среди впервые выявленных случаев и пациентов, состоящих на ДУ в противотуберкулезных организациях из постоянного населения, зарегистрирована в Архангельской (Арх) (4,0% и 2,2%), Псковской (Псков) (5,1 % и 4,3%), Вологодской (Вол) (7,1% и 4,7%) областях и Республике Карелия (Кар) (7,3% и 6,2%). В Ненецком автономном округе (НАО) за весь обзорный период не было выявлено ни одного случая коинфекции ВИЧ/туберкулез. На других территориях доля ВИЧ-инфекции в структуре впервые выявленного туберкулеза и среди пациентов, состоящих на ДУ

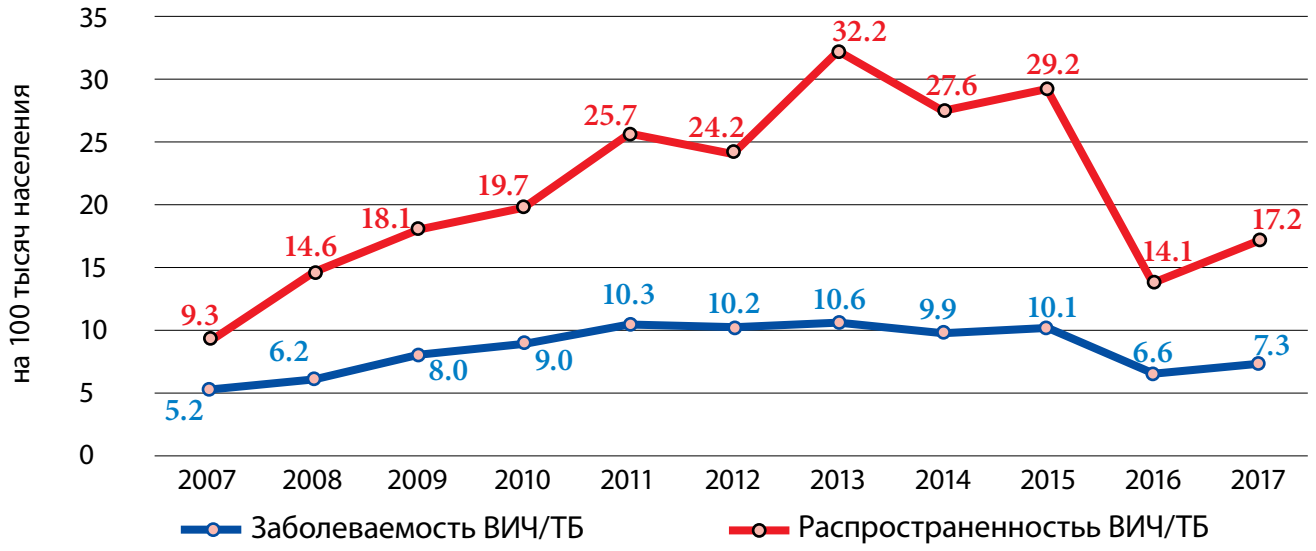


Рис. 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией на Северо-Западе России (на 100 тыс. населения, ф. 61)

Рис. 2. Доля ВИЧ-позитивных лиц в структуре впервые выявленных, состоящих на учете и умерших от всех причин пациентов с туберкулезом среди постоянного населения Северо-Запада России (%, ф. № 33)

в противотуберкулезных диспансерах (ПТД), составила соответственно в Новгородской обл. (Нов) 20,0% и 18,7%, в Мурманской обл. (Мурм) – 15,6% и 14,6%, в Республике Коми (Коми) – 11,7% и 10,7%.

Среди постоянного населения СЗФО (37,4%), равно как и в России в целом (36,4%), более $^1/_3$ умерших пациентов с туберкулезом имели сочетание с ВИЧ-инфекцией, а в г. Санкт-Петербурге (55,6%) и Ленинградской обл. (54,1%) доля таковых оказалась самой высокой, составив более половины от всех умерших больных туберкулезом.

В Калининградской обл. (25,0%) доля коинфекции среди умерших больных туберкулезом была в два и более раз меньше, чем в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской обл. ($p < 0{,}01$). Однако в сравнении с Мурманской обл. (22,4%) и другими территориями – выше ($p > 0{,}05$). Самая низкая доля ВИЧ-инфекции среди всех умерших пациентов с туберкулезом отмечена в Архангельской (2,6%) и Вологодской (4,1%) областях. В других регионах эта доля составила от 7,5% в Псковской обл. до 14,7% в Новгородской обл.

На Северо-Западе заболеваемость туберкулезом ВИЧ-позитивных постоянных жителей многократно превосходит таковую у постоянного ВИЧ-негативного населения (рис. 4), составив в 2010 г. 1146,7 против 41,1 и 950,5 против в 21,2 – в 2017 г. ($p < 0{,}001$). В динамике это соотношение ежегодно возрастало до 2014 г. (превышение в 46,7 раза), с последующим наметившимся снижением до 44,8 раза в 2017 г.

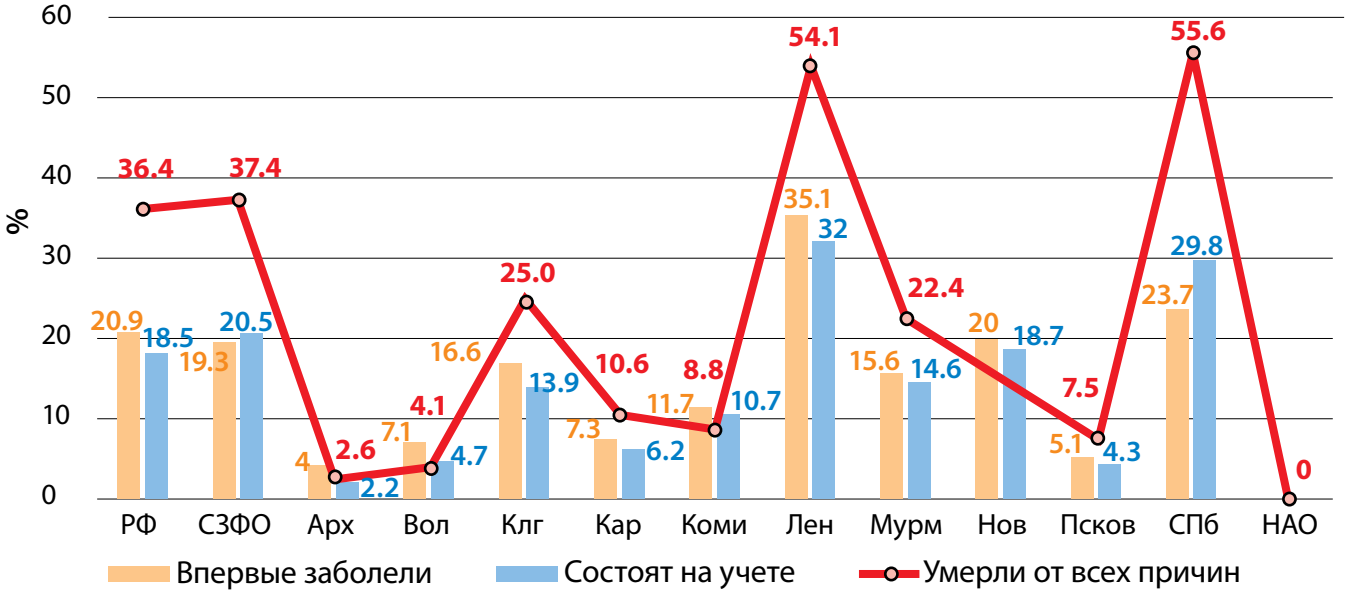


Рис. 3. Доля ВИЧ-позитивных лиц в структуре впервые выявленных, состоящих на учете и умерших от всех причин пациентов с туберкулезом среди постоянного населения территорий Северо-Запада России в 2017 г. (%, ф. № 33 и ф. № 61)

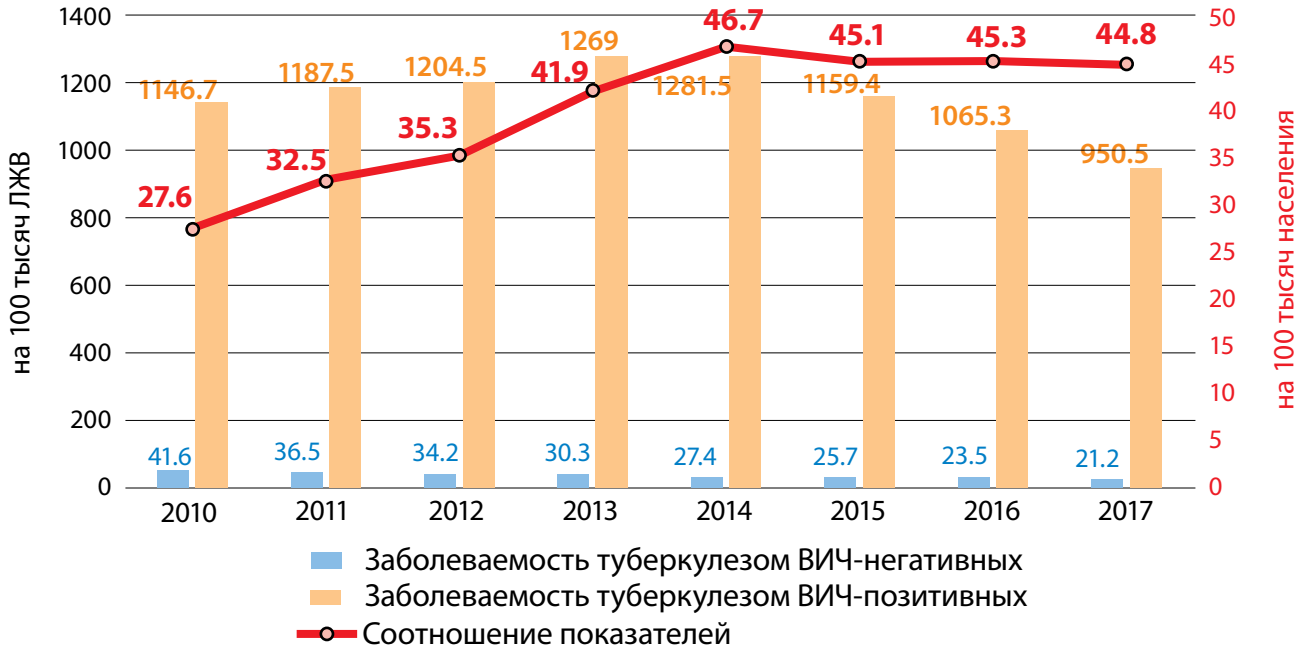


Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного постоянного населения на Северо-Западе России (на 100 тыс. ВИЧ-позитивных и на 100 тыс. населения, ф. № 33)

По данным 2017 г., на территориях СЗФО заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-позитивного населения превосходит таковую среди ВИЧ-негативного постоянного населения ($p < 0,05$) и наибольшая разница между двумя показателями отмечена в Ленинградской обл. (1542,7 и 20,7 на 100 тыс. постоянного населения) с кратностью в 74,6 раза (рис. 5). Значительный разрыв между этими двумя показателями наблюдается в Новгородской обл. (1463,6 и 26,4), Республике Коми (1593,8 и 31,5), г. Санкт-Петербурге (696,5 и 15,0) и Вологодской обл. (680,6 и 15,6), что свидетельствует о ведущей роли ВИЧ-инфекции в распространении туберкулеза среди общего населения на указанных территориях. В других регионах СЗФО заболеваемость среди ВИЧ-позитивных людей превышала заболеваемость туберкулезом постоянного населения без ВИЧ-инфекции не более чем в 40 раз. К этой группе территорий относится и Калининградская обл. (954,5 и 26,2), где кумуляция ВИЧ-позитивных случаев в последние годы значительно снизилась.

Туберкулезом и ВИЧ-инфекцией преимущественно заболевает наиболее трудоспособная и фертильная категория населения в возрасте 25–44 лет (рис. 6). Доля лиц в этом возрастном интервале среди впервые заболевших туберкулезом на Северо-Западе РФ в 2017 г. составила 55,6%, а среди впервые зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции – 72,1%. Население в возрасте 18–24 лет подвержено туберкулезу (5,3%) и ВИЧ-инфекции (5,9%) почти в равной степени. Подобная ситуация наблюдается и в возрастной категории 45–54 лет, где доля заболевших туберкулезом составила 15,1%, ВИЧ-инфекцией – 13,8%. Население старшего возраста, начиная с 55 лет, туберкулезом заболевает чаще (19,0%), нежели ВИЧ-инфекцией (6,9%).

Туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией, как правило, развивается при глубоком иммунодефиците, наступающем на поздних стадиях заболевания (IVБ, IVB и V – по В.В. Покровскому и III-IV класс – по ВОЗ). По этой причине очевидна взаимосвязь между ростом числа лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и увеличением количества новых случаев сочетания ВИЧ/туберкулез. В СЗФО количество пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции за обзорный период увеличилось почти в 8 раз, с 3331 чел. в 2007 г. до 25 580 чел. в 2017 г. Соответственно вырос показатель заболеваемости сочетанной патологией: с 5,2 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 10,1 в 2015 г., с последующим снижением до 7,3 в 2017 г.

Территориально преобладающая часть пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции сконцентрирована в двух регионах Северо-Запада (рис. 7): в г. Санкт-Петербурге (66,9%) и в Ленинградской обл. (15,2%), общая доля которых за обзорный период составила 82,1%. Суммарная доля остальных территорий была равна лишь 17,9%, в том числе Калининградской обл. – 8,7% ($p < 0,02$).

Согласно территориальному распределению случаев поздних стадий ВИЧ-инфекции, доля впервые выявленного ВИЧ/туберкулеза за 2007–2017 гг. закономерно преобладала в г. Санкт-Петербурге (53,0%) и Ленинградской обл. (20,6%) с суммарной частотой 73,6%. На других территориях эта доля суммарно составила 26,4%, в том числе в Калининградской обл. – 8,4%.

Уровень заболеваемости сочетанной инфекцией и доля поздних стадий ВИЧ-инфекции (рис. 8) среди всех лиц, состоящих на учете в центрах по профилактике ВИЧ/СПИД, не на всех территориях имеют эквивалентные значения. В 2017 году

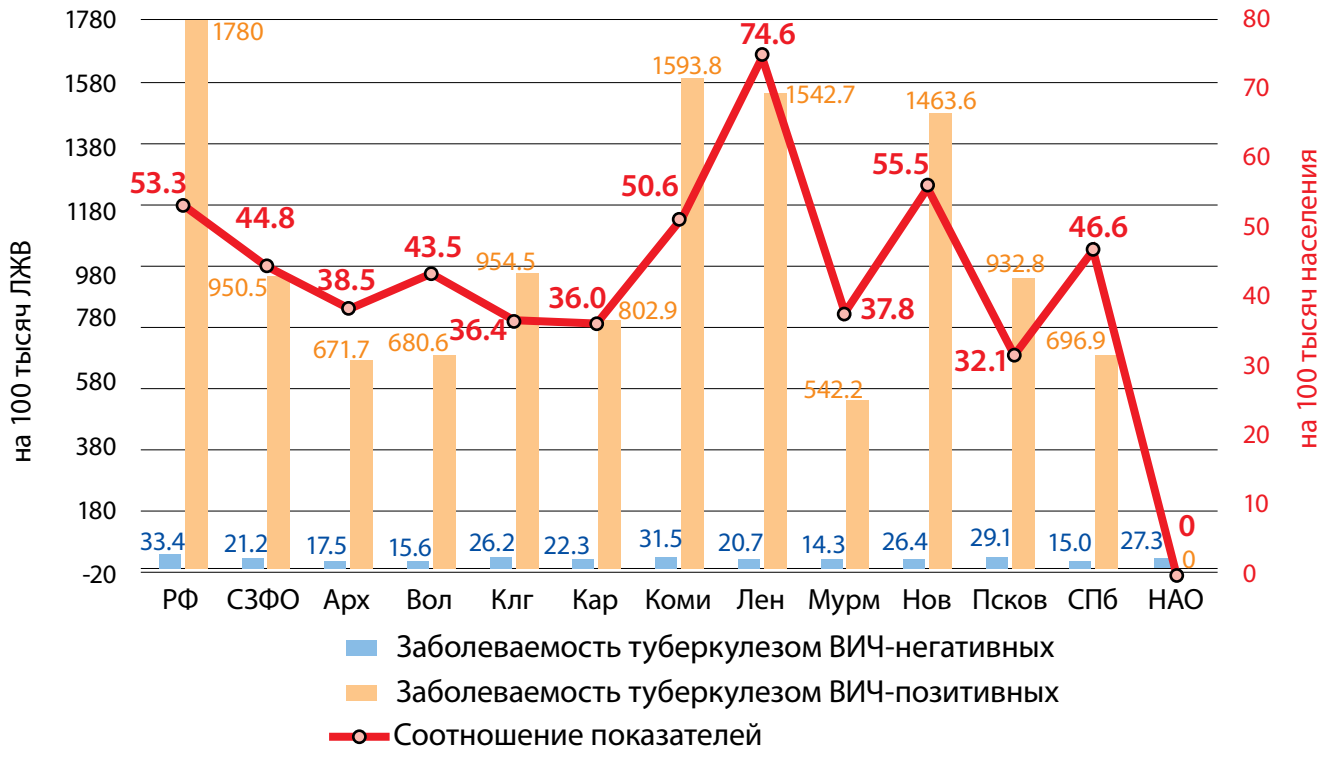


Рис. 5. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-негативного и ВИЧ-позитивного постоянного населения территорий Северо-Запада России в 2017 г. (на 100 тыс. постоянного населения, ф. № 33)

наибольшая доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции была отмечена в Центре по профилактике ВИЧ/СПИД г. Санкт-Петербурга (59,8%). Между тем заболеваемость ВИЧ/туберкулезом в этом регионе составила 8,8 на 100 тыс. населения, что значительно ниже, чем на других территориях, где доля лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции значительно меньше.

В Ленинградской и Новгородской областях достаточно высокая доля поздних стадий ВИЧ-инфекции (25,9% и 28,8%) соответствовала высокой заболеваемости туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (15,1 и 13,8 на 100 тыс. населения).

Относительно низкая заболеваемость ВИЧ/туберкулезом на фоне высокой доли лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции косвенно свидетельствует об эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий среди ЛЖВ. Соответствие высокой доли пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции высокой заболеваемости ВИЧ/туберкулезом говорит о несовершенстве проводимых мер и о необходимости их усиления.

Регистрируемое на Северо-Западе увеличение когорты пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции обусловлено закономерностями эпидемического процесса, так как пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территориях с изначально высокой кумуляцией ВИЧ-положительной популяции (г. Санкт-Петербург и Ленинградская область), играющих основную

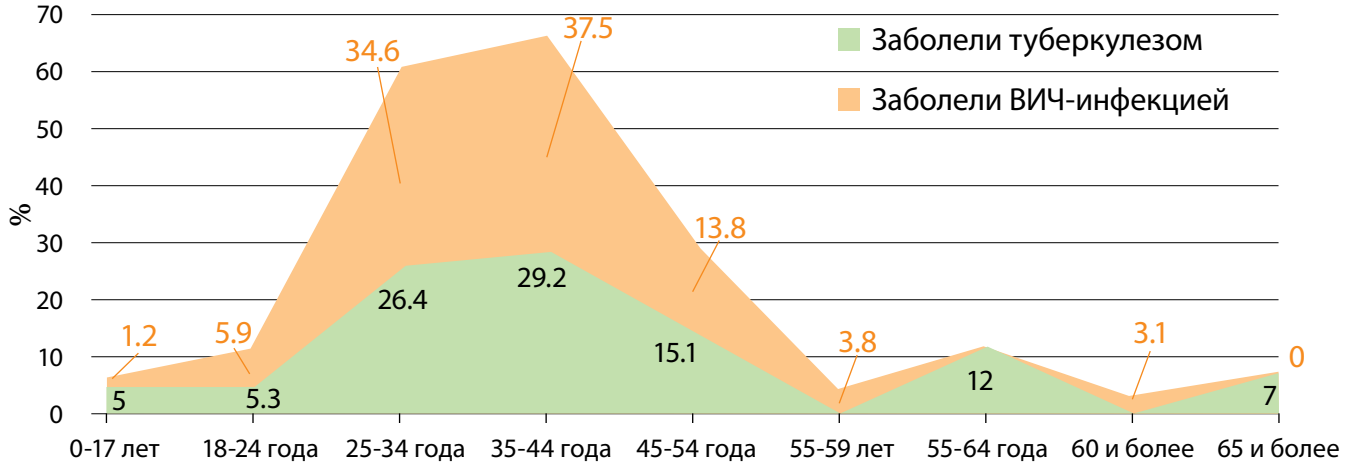


Рис. 6. Возрастная структура пациентов, впервые заболевших туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на Севере-Западе России в 2017 г. (%, ф. № 8 и ф. № 61)

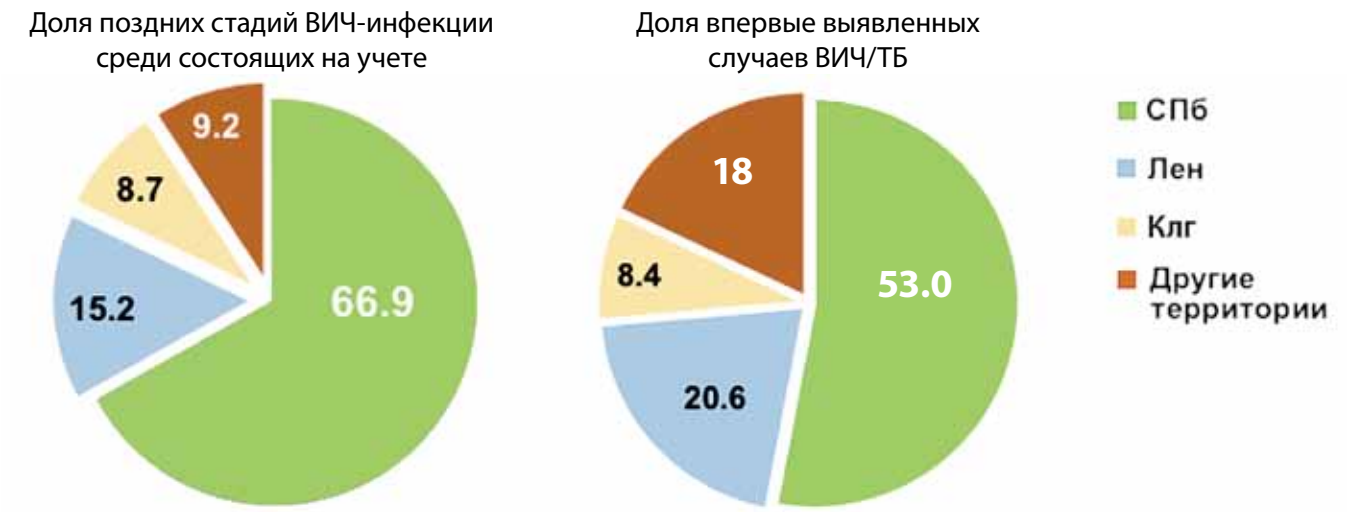


Рис. 7. Суммарная доля поздних стадий ВИЧ-инфекции и впервые выявленных случаев ВИЧ/туберкулеза за 2007–2017 гг. на территориях Северо-Запада России (%, ф. № 61)

роль в тенденциях развития эпидемии в СЗФО, был отмечен в 2007–2009 гг. [8]. Учитывая, что поздние стадии развиваются в среднем через 7–8 лет от момента заражения ВИЧ, рост пула пациентов с поздними стадиями к 2015–2017 гг. на указанных территориях прогнозируем. С другой стороны, в Мурманской обл., Республике Коми, Новгородской обл., Республике Карелия, Вологодской, Псковской, Архангельской областях пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией наблюдался в 2015–2017 гг., и именно эти пациенты, вероятно, в будущем станут определяющими в распространении сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в СЗФО при условии сохранения сегодняшней стабильной ситуации по туберкулезу в этих регионах.

Пациенты с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции умирают значительно чаще, нежели ВИЧ-позитивные лица без туберкулеза (рис. 9).

Как в СЗФО, так и в целом по России за анализируемый период ежегодно умирали около $^1/_4$ лиц с сочетанной патологией ВИЧ/туберкулез, тогда как частота летальных исходов среди пациентов с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза за весь период наблюдения не превысила 2,5%.

Анализ летальных исходов от туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ на Северо-Западе России, в территориальном разрезе показал, что закономерно значительную часть случаев смерти регистрируют в г. Санкт-Петербурге, где высока плотность распространения ВИЧ-инфекции (рис. 10). В мегаполисе доля умерших от туберкулеза ВИЧ-позитивных лиц в 2007 г. и в 2015 г. составила соответственно 61,0% и 50,0%. В Ленинградской обл., другом регионе с высокой концентрацией ВИЧ-позитивных случаев, эта доля увеличилась от 0,0% в 2007 г. до 33,0% в 2015 г. В Калининградской обл., также относившейся

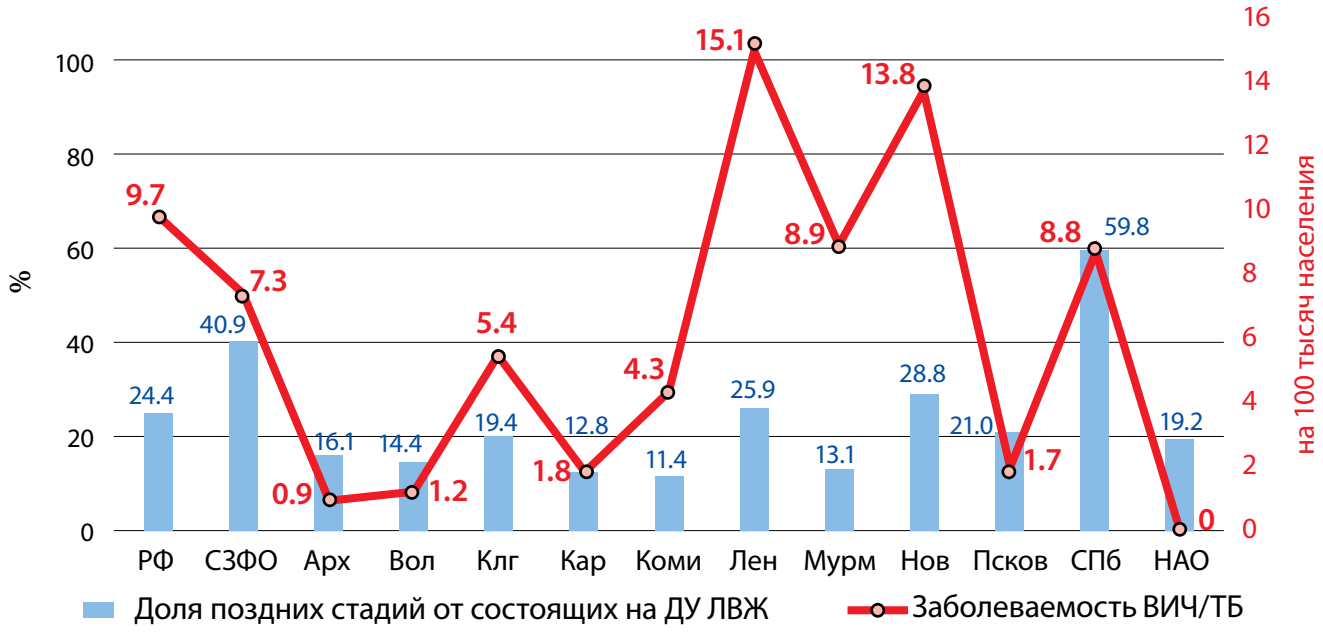


Рис. 8. Соотношение доли поздних стадий ВИЧ-инфекции от состоящих на учете и заболеваемости ВИЧ/туберкулезом в 2017 году на территориях Северо-Запада России (% и на 100 тыс. населения, ф. № 61)

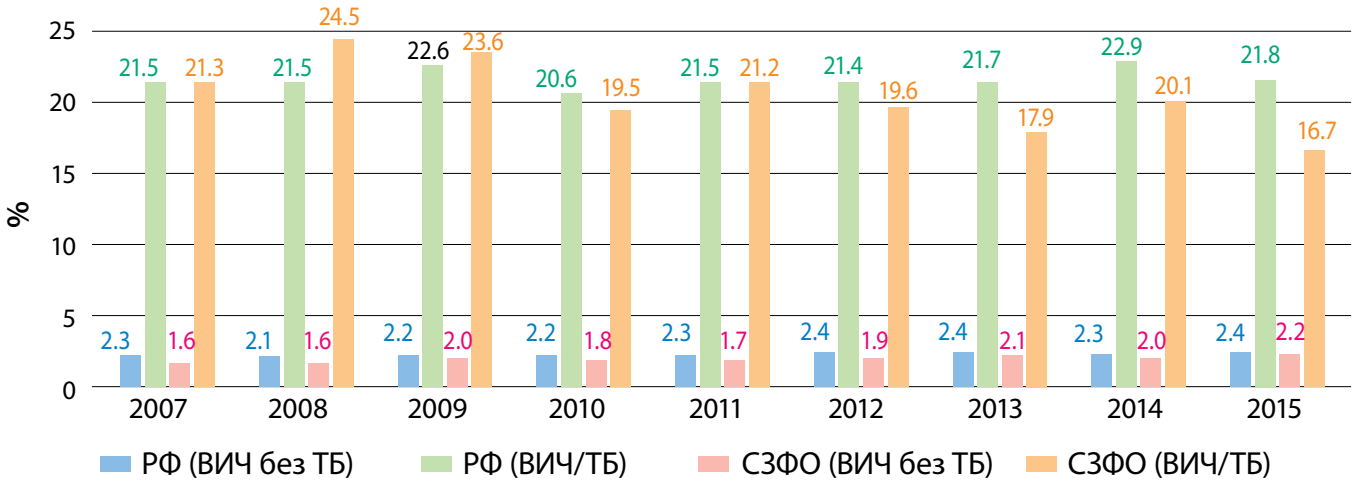


Рис. 9. Доля умерших среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом и без туберкулеза в России и Северо-Западе России в 2007–2015 гг. (%, ф. № 61)

в начале анализируемого периода к региону с высокой кумуляцией ВИЧ-инфекции, наблюдается обратная ситуация: с 2007 г. по 2015 г. доля умерших от туберкулеза ВИЧ-позитивных пациентов снизилась более чем в три раза – с 21,0 до 6,0%.

В указанных трех регионах суммарная доля умерших от туберкулеза ЛЖВ на Северо-Западе России в 2007 г. была равна 82,0%, тогда как в оставшихся восьми территориях она составила лишь 16,8%. В 2015 г. Санкт-Петербург и Ленинградская обл. сохранили ведущую роль по частоте летальных исходов от туберкулеза среди ВИЧ-позитивных лиц, суммарно составившей 83,0% при совокупной доле таковых на остальных территориях 17,0%, включая Калининградскую обл. (6,0%).

Между тем в Северо-Западном ФО, как и в целом по России, система и методика статистического учета и интерпретации причин смерти ВИЧ-позитивной популяции несовершенны. Случаи смерти от туберкулеза при коморбидности, независимо от стадии ВИЧ-инфекции, уровня иммунодефицита и наличия или отсутствия клинических проявлений, интерпретируются как смерть, наступившая в результате прогрессирования ВИЧ-инфекции. Известно, что у определенной части пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции причиной смерти становится туберкулез, патогенетически не связанный с ВИЧ-инфекцией. Такие случаи возникают при распространенных туберкулезных процессах на фоне ранних стадий ВИЧ-инфекции (I-II-III-IVA) с достаточно высоким уровнем CD4 клеток (> 500 кл/мм^3). В данной ситуации причина смерти по МКБ 10 должна кодироваться как A15-A19 [8, 10].

В то же время в центрах по профилактике ВИЧ/СПИД Северо-Запада, как и в России в целом, большинство случаев ВИЧ-инфекции, кодируемое по МКБ 10 как «бессимптомный статус – Z21», в 2015 г. перенесено в разделы «ВИЧ-инфекция – B23». Поэтому доля диагнозов Z21 среди ВИЧ-позитивных людей, состоящих на учете в течение года, сократилось с 77,2% в 2015 г. до 5,7% в 2016–2017 гг., что сказывается на увеличении количества регистрируемых как умершие от ВИЧ-инфекции (B23) при летальных исходах у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Заключение

Выполненный анализ позволяет заключить, что эпидемическая ситуация по сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез в

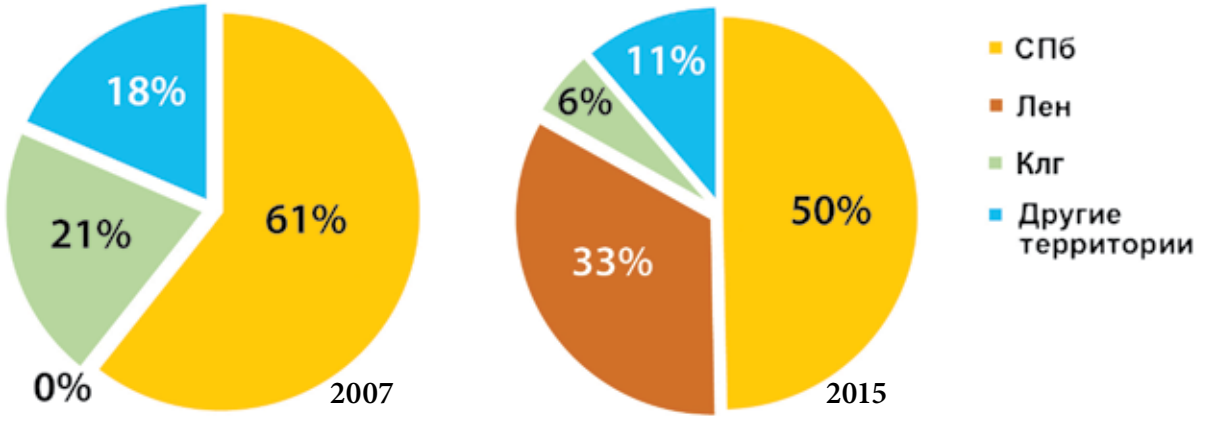


Рис. 10. Территориальная доля умерших от туберкулеза людей, живущих с ВИЧ, в регионах Северо-Запада России в 2007 г. и в 2015 г. (%, ф. № 61)

СЗФО России на фоне стабилизации ситуации по туберкулезу и снижения основных показателей по ВИЧ-инфекции в последние годы обрела явную тенденцию к улучшению [1]. Это улучшение особенно явно отмечено в Калининградской обл., которая за обзорный период вышла из числа регионов с высоким бременем сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез.

Напряженность эпидемической ситуации по коинфекции ВИЧ/туберкулез сохраняется в Ленинградской обл. и г. Санкт-Петербурге, где высока кумуляция ВИЧ-позитивных случаев. Настораживает увеличение темпов прироста заболеваемости и распространенности ВИЧ/туберкулеза в регионах с низкой концентрацией случаев ВИЧ-инфекции: Архангельской, Новгородской, Мурманской областях, Республике Коми.

Литература

1. Беляков Н.А., Коновалова Н.В., Огурцова С.В. и др. Опасность и реальность распространения новой волны эпидемии ВИЧ-инфекции на Северо-Западе Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 73-82.

2. Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Котова Е.А. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 10. – С. 17-28.

3. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А., Синицын М.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 8-18.

4. ВОЗ. Глобальный доклад о туберкулезе (резюме), 2017 г. – Женева, 2017. – 6 с.

5. Довгополюк Е.С., Левахина Л.И., Пузырева Л.В. и др. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 89-93.

6. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Кошечкин В.А. Комбинированная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 1. – С. 45-52.

7. Московская Декларация. Первая Глобальная Министерская конференция ВОЗ, 2017. – М., 2017. – 8 с.

8. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 3. – С. 13-19.

9. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» / постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 года № 294 (в ред. от 12 августа 2017 г.).
[Электронный ресурс. Консультант плюс]. URL: http://www.consultant.ru. (Дата обращения 12.04. 2018 г.).

10. Пантелеев А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 2. – С. 26-31.

11. Синицын М.В., Вирский Н.Ю., Титюхина М.В. и др. Хирургическое лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 7. – С. 18-24.

12. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулез в современных эпидемиологических условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21. – № 6. – С. 304-312.

13. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 2. – С. 5-10.

14. Эйсмонт Н.В., Нечаева О.Б., Спиридонова Л.Г. Заболеваемость туберкулезом и смертность от него больных ВИЧ-инфекцией в Свердловской области // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – 2011. – № 4.
[Электронный ресурс. Сайт журнала «Социальные аспекты здоровья населения»]. URL: http://vestnik.mednet.ru. (Дата обращения 18.07.2018 г.).

15. Яковлев А.А., Поздеева Е.С., Корнилов М.С. и др. Интеграционный подход к изучению заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией населения Приморского края // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 2. – С. 33-39.

16. Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G., Leon K., Kazatchkine M. The expanding epidemic of HIV-1in the Russian Federation // PloS Med. – 2017. – Vol. 14. – N. 11: e1002462. [Электронный ресурс. Сайт PloS Medicine]. URL: http:www.plosmedicine.org. (Дата обращения 02.04.2018 г.).

17. Granich R., Cupta S. Two diseases, same person: moving toward a combined HIV and tuberculosis continuum of care // Int. J. STD AIDS. – 2018. – Vol. 9. – P. 873-883.

18. Podlekareva D.N., Efsen A.M., Schultze A. et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study // Lancet HIV. – 2017. – Vol. 3. – N. 3. – P. 120-131.

19. Pokrovsky V. Tuberculosis and HIV/AIDS: the alien and predator // The Lancet. – 2017. – Vol. 390. – N. 10102. – P. 1618-1619.

20. Yablonskii P.K., Vizel A.A., Galkin V.B, Shulgina M.V. Tuberculosis in Russia, its history and its status today // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – N. 4. – P. 372-376.

Сведения об авторе

Загдын Зинаида Моисеевна *– старший научный сотрудник научно-методического отдела ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2/4

Тел. + 7 (921) 767-69-47

e-mail: dinmetyan@mail.ru

УДК 616-079.4:[616.2+616.-002.7]

СЛОЖНЫЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Е.А. Бараниченко, М.Н. Кондакова, А.В. Елькин, Р.Г. Ковалева, П.Ю. Евсеев

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

THE COMPLICATED CASE OF THE LUNG DISSEMINATION DIAGNOSIS IN PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

E.A. Baranichenko, M.N. Kondakova, A.V. Elkin, R.G. Kovaleva, P.Yu. Evseev

Цель работы – демонстрация случая диссеминированного процесса в легких у пациентки, страдающей системной красной волчанкой, который на основании гистологического заключения был первоначально расценен как туберкулез. Дальнейший дифференциально-диагностический поиск позволил установить, что патологические изменения вызвал возбудитель глубокого микоза – коцидиоидомикоза, эндемичный для стран Западного полушария. В последние годы наблюдается повышение частоты выявления спорадических случаев особо опасных глубоких микозов вне эндемичных зон, что связанно с увеличением туристических и миграционных потоков в эпидемически неблагополучные регионы. Отражены сложности дифференциальной диагностики при диссеминированных процессах в легких, перечислены необходимые методы диагностики, приведены основные данные о возбудителях глубоких эндемичных микозов.

***Ключевые слова**: диссеминированные заболевания легких, диагностика, кокцидиоидомикоз, глубокие эндемичные микозы, системная красная волчанка*

The purpose of the article is to demonstrate the case of a disseminated process in the lungs of a patient suffering from systemic lupus erythematosus, which histologically was regarded as tuberculosis. Further differential diagnostic search made it possible to establish that pathological changes were caused by a pathogen of deep mycosis, endemic for the countries of the Western Hemisphere. In recent years, the frequency of sporadic cases of dangerous deep mycoses has increased beyond endemic areas. This is associated with the growth of tourists' flows and migration to epidemically problem regions. The article reflects the difficulties of differential diagnosis in disseminated lung processes and provides basic data on the causative agents of deep endemic mycoses.

***Key words**: disseminated lung diseases, diagnosis, coccidioidomycosis, deep endemic mycoses, systemic lupus erythematosus*

Заболевания, проявляющиеся рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, представляют собой одну из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем в пульмонологии. Врачи продолжают испытывать трудности в решении вопроса об этиологии процесса у конкретного больного. Остается высоким процент диагностических ошибок, которые могут достигать в 75–80% случаев, что приводит к выбору неправильной тактики, к позднему оказанию адекватной специализированной помощи и ухудшению прогноза [2].

Синдром легочной диссеминации наблюдают при более чем 150 заболеваниях. Наиболее часто из них встречаются: туберкулез, саркоидоз, силикоз, канцероматоз, неспецифические воспалительные заболевания легких. Из редких поражений чаще встречаются: гемосидероз, протеиноз, гистиоцитарный гранулематоз легких, прогрессирующий интерстициальный легочный фиброз, лимфогрануломатоз [7].

Отличаясь по этиологии, многие диссеминированные заболевания легких имеют не только похожую клиническую симптоматику, рентгенологическую картину, функциональные нарушения, некоторые общие патогенетические механизмы развития, но и сходную патоморфологическую картину.

Первые симптомы заболевания приводят пациента к участковому терапевту или врачу общей практики. Сталкиваясь с такими пациентами, врачи первичной сети допускают следующие стереотипные ошибки:

– перенаправление всех пациентов с симптомом легочной диссеминации к фтизиатру, несмотря на другие рентгенологические симптомы и клинические признаки;

– необоснованное установление диагноза двусторонней пневмонии при выявлении любого синдрома легочной диссеминации с последующей длительной антибиотикотерапией;

– ошибочная интерпретация результатов обследования в случае отсутствия изменений на рентгенограммах. В таких

случаях наличие нарастающей одышки должно насторожить в отношении рентгенонегативной формы или ранней стадии фиброзирующих альвеолитов и системных васкулитов.

Важно, чтобы обследование пациента на первом этапе включало все следующие компоненты:

1. ***Клинические методы диагностики*** направлены на выявление характерных жалоб и симптомов, обнаружение факторов, предшествовавших манифестации заболевания, оценку общесоматического статуса пациента.

Подозрительными в отношении туберкулеза являются симптомы интоксикации, продолжающиеся две недели и более (лихорадка, потливость, особенно ночная, потеря массы тела, снижение аппетита, быстрая утомляемость), кашель более трех недель, боль в грудной клетке, одышка, кровохарканье. Случайное обнаружение легочной патологии при рентгенологическом исследовании при отсутствии жалоб нередко наблюдается при саркоидозе. Тяжелая прогрессирующая одышка в дебюте заболевания позволяет заподозрить интерстициальный фиброзирующий альвеолит. Гистиоцитоз Х проявляется рецидивирующими пневмотораксами в сочетании с умеренной одышкой. Для легочного гемосидероза характерно кровохарканье в анамнезе. У больных с некротизирующими васкулитами кровохарканье сочетается с лихорадкой и присоединением вторичной инфекции. При выявлении признаков гломерулонефрита у пациента с кровохарканьем необходимо исключить синдром Гудпасчера.

Сбор эпидемиологического анамнеза важен для диагностики паразитарных заболеваний и туберкулеза. Наличие тесного общения с больным туберкулезом в анамнезе увеличивает риск развития специфического процесса у контактного лица. Пребывание в эндемичном районе или особые вкусовые пристрастия (потребление рыбы или мяса в сыром виде), наряду с характерными изменениями при рентгенологическом исследовании, подозрительны в отношении паразитарного поражения легких. Иммунодефицитные состояния указывают на высокую подверженность инфекционным заболеваниям.

Сведения о профессиональной вредности, о факторах экологической агрессии, об употреблении лекарств (амиодарон, нитрофураны, метотрексат, циклофосфамид, блеомицин, препараты золота) позволяют заподозрить неинфекционные причины легочных диссеминаций.

Наличие в анамнезе системного заболевания соединительной ткани требует исключения аутоиммунного поражения ткани легких.

В некоторых случаях в диагностике играют решающее значение клинические проявления со стороны других органов и систем, которые вовлечены в патологический процесс. Например, узловатая эритема, артралгии, синдром интоксикации и лимфоаденопатия средостения являются компонентами синдрома Лефгрена при саркоидозе. Выявление высыпаний на теле пациента, болей в суставах в некоторых случаях позволяет заподозрить саркоидоз уже на этапе опроса и осмотра пациента.

Вместе с тем клиническая практика свидетельствует, что чаще всего неспецифичность клинических симптомов не позволяет даже предположить этиологию диссеминированного процесса.

2. ***Лабораторные методы*** играют вспомогательную роль.

Согласно действующему приказу при подозрении на туберкулезную этиологию диссеминации врач общей лечебной сети организует проведение трехкратного микроскопического исследования мокроты с использованием специальных методов окраски и диагностической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении [9]. Следует помнить, что среди впервые выявленных больных туберкулезом бактериоскопически подтвердить бацилловыделение удается менее чем у 20% больных (у 17,5% – в 2015 г., у 16,8% – в 2016 г.), а культуральным – только в трети случаев (29,2% – в 2015 г., 34,1% – в 2016 г.) [13]. Отрицательный результат микроскопии не позволяет исключить диагноз, в таком случае проводят более чувствительное молекулярно-генетическое исследование на наличие маркеров ДНК МБТ, положительный результат которого послужит показанием для консультации с фтизиатром [16]. Выявление положительной или гиперергической пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным может быть дополнительным основанием в пользу туберкулезной этиологии, решение о наличии которой выносит врач-фтизиатр.

3. ***Обязательными инструментальными методами*** являются следующие:

– *Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки* – установление распространенности диссеминации, ее характера и преимущественной локализации. Диагностика затрудняется тем, что скиалогическая картина на определенных этапах развития различных заболеваний может совпадать.

– *Спирография* – выявление вентиляционных нарушений, нозологическая интерпретация которых невозможна, т.к. для диссеминированных заболеваний легких характерна стереотипность изменений. С другой стороны, выявление рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания даже при отсутствии прогрессирующей одышки и рентгенологических изменений должно наводить на мысль о возможности наличия у пациента интерстициального заболевания легких.

– *ЭКГ* – позволяет выявить заболевания сердца, проявляющиеся кардиогенными диссеминациями в легких.

После проведения полного обследования терапевт направляет пациента к узкому специалисту, который определит дальнейшую тактику и назначит прохождение дополнительных методов исследования:

– *Компьютерная томография* – детализация картины диссеминированного процесса [4].

– *Фибробронхоскопия* – изменения слизистой бронхиального дерева при легочных диссеминациях, как правило, неспецифичны и выявляются не более чем у 10–15% больных в виде гиперваскуляризации слизистой оболочки, мелкобугорковых образований, лимфангоита, стенозов бронхов за счет увеличенных лимфоузлов. При обнаружении перечисленных признаков поражения эпителия показано выполнение биопсии слизистой [2], которая обладает незначительной информативностью – 8,3% [1], но при саркоидозе достигает 40–60% [2]. Высокой является информативность *исследования цитологического состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа* при всех видах гранулематозных и интерстициальных заболеваний легких, а также при злокачественных заболеваниях [3]. Метод бактериоскопии промывных вод и особенно их посев способствуют увеличению числа находок МБТ на 11–20% [6]. Для острого и подострого течения саркоидоза легких характерно значительное повышение уровня лимфоцитов (до 60–80%) и уменьшение количества альвеолярных макрофагов, при хроническом течении преобладают нейтрофилы. Для диагностики гистиоцитоза Х важно обнаружение специфических клеток Лангерганса, имеющих характерные Х-тельца в цитоплазме [3].

– *Перфузионная сцинтиграфия легких и костей* – применяют для уточнения состояния сосудистой микроциркуляции в легких. Выявление участков повышенного накопления фармпрепарата в костях у пациентов с гистиоцитозом Х может свидетельствовать о специфическом поражении костей.

– *Ультразвуковое исследование* брюшной полости, малого таза, щитовидной железы и других органов применяют при подозрении лейомиоматоза легких и по другим показаниям.

– *Консультации специалистов* (фтизиатр, дерматолог, эндокринолог, гинеколог, кардиолог и др.).

В случае, когда все методы исследований оказываются безрезультатны, пациенту предлагают провести морфологическую верификацию диагноза. Если расположение патологических изменений позволяет, выполняют чрезбронхиальную биопсию, которая получила широкое распространение в клинике и легко переносится больными. Однако невысокая информативность 54,8% [1], малый объем биоптатов, деформация их биопсийными щипцами, исключающая применение дополнительных методов исследования материала, диктуют необходимость использования более инвазивных вмешательств. Трансторакальная игловая биопсия все реже применяется в дифференциальной диагностике диссеминированных заболеваний. Для нее характерны низкая информативность (не более 20%) и высокая частота осложнений (кровотечение – 14–30%, пневмоторакс – почти в 50%) [2].

В сложном дифференциально-диагностическом случае не утратила своего значения открытая биопсия легкого, она позволяет получить биоптаты достаточных размеров из любого подозрительного участка легкого. Информативность достигает 95–98%.

Совместить низкую травматичность эндоскопических вмешательств и диагностическую ценность открытой биопсии позволяет *видеоторакоскопия с биопсией легкого*. Это малоинвазивный метод, характеризуется хорошей переносимостью, сокращением сроков установления диагноза до 2–3 недель, имеет ограниченные противопоказания [1, 2].

Гистологические методы (световая и электронная микроскопия, иммуногистотипирование) помогают установить диагноз в 95–98% случаев [2]. *Световая микроскопия* является основным методом исследования биопсийного материала. Но в отдельных случаях этот метод не позволяет верифицировать диагноз, а иногда подтверждает ошибочный. С одной стороны, в гистологическом материале некоторых пациентов встречаются одновременно признаки различных диссеминированных заболеваний легких [2, 7]. С другой, в поздних стадиях процесса (распространенный пневмофиброз, «сотовое легкое») морфологическая специфичность заболеваний полностью исчезает [2]. Еще одной возможной причиной установления неправильного диагноза является отсутствие настороженности врачей в отношении редких возбудителей, обнаружение которых требует использования специальных методов окрашивания.

Иммуногистохимические методы, в основе которых лежит выявление комплексов антиген-антитело, являются высокочувствительными и специфичными. Они могут быть использованы для диагностики туберкулеза, саркоидоза, гистиоцитоза Х и некоторых других редких заболеваний [2].

Но даже всестороннее обследование не является гарантией установления правильного диагноза. Соматическая отягощенность пациента требует расширения круга дифференциально-диагностического поиска. В последние годы наблюдается рост числа больных ревматологическими заболеваниями, для которых характерны иммунологические нарушения, связанные с аутоиммунным процессом и с лечением препаратами с иммуносупрессивным действием. При появлении признаков поражения легких у таких больных ведущую роль в диагностике играет исключение инфекционной природы заболевания [2]. Если пациент является иностранцем или когда-нибудь совершал поездки в другие страны, для которых характерны эндемичные контагиозные заболевания, необходима настороженность в отношении редких возбудителей, особенно при наличии затруднений в установлении диагноза.

Таким образом, диагностика диссеминированных заболеваний легких является одной из самых сложных задач для клинициста, даже при обеспечении полноценного обследования, включая биопсию легкого с гистологической верификаций диагноза. Это подтверждает следующее **клиническое наблюдение**.

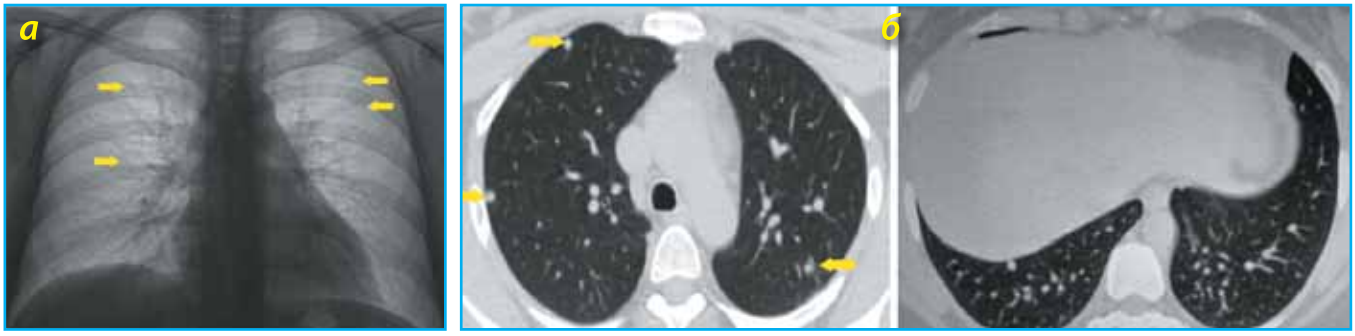


Рис. 1. Рентгенологическая картина при выявлении заболевания у пациентки С.:
а) обзорная рентгенограмма органов грудной клетки от 16.11.2016 г. – мономорфные очаги в обоих легких;
б) МСКТ органов грудной клетки от 15.02.17 г. В C_3 правого легкого и C_{1-2} левого – многочисленные субплевральные плотные очаги с неровным контуром на фоне неизмененного легочного рисунка

Пациентка С., 33 лет, поступила в дневной стационар Городского противотуберкулезного диспансера 20.04.17 г. с диагнозом: диссеминированный туберкулез легких. Сопутствующее заболевание: системная красная волчанка, хроническое течение с поражением кожи (пурпура в анамнезе), суставов (артралгии в анамнезе), почек (мочевой синдром во время первой беременности), цитопения (тромбоцитопения и лейкопения в анамнезе), активность 1.

Из анамнеза известно, что с 2012 г. пациентка наблюдается у ревматолога по поводу системной красной волчанки. В течение 5 лет получает преднизолон в дозе 30 мг в сутки *per os*.

Заболела в 2015 г., когда после отдыха в г. Сочи у пациентки появились боли в грудной клетке, одышка, кашель. Обратилась к участковому терапевту, была заподозрена пневмония. В клиническом и биохимическом анализе крови патология не выявлена. Назначен курс антибиотикотерапии в течение 5 дней (амоксициллин + клавулановая кислота) без рентгенологического контроля эффективности. Боль в грудной клетке и кашель уменьшились, но сохранялись, несмотря на лечение.

В ноябре 2016 г. при плановой флюорографии были выявлены множественные мономорфные очаги в обоих легких (рис. 1а). Больная обследована в противотуберкулезном диспансере по месту жительства с подозрением на туберкулез. Проба Манту с 2 ТЕ от 05.12.16 г. – отрицательная. Кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) в мокроте методом бактериоскопии не выделены. В общем анализе крови – СОЭ 27 мм/ч, в биохимическом – без особенностей. При фибробронхоскопии (02.02.17 г.) выявлен рубец в правом долевом бронхе на фоне диффузного эндобронхита и гиперваскуляризации слизистой. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа КУМ, возбудители неспецифической инфекции не выявлены.

При МСКТ (15.02.17 г.) выявлены многочисленные субплеврально расположенные плотные очаги с неровным контуром в C_3 правого легкого (размером до 6 мм) и в C_{1-2} левого легкого (до 7 мм) на фоне неизмененного легочного рисунка (рис. 1б). Данных в пользу туберкулеза легких не получено. Онкологическая и ревматологическая патология исключены. Принято решение о гистологической верификации диагноза.

03.03.17 г. выполнена видеоторакоскопия с биопсией легкого. Микроскопическое описание препарата (от 09.03.17 г.): субплеврально – очаг казеозного некроза, окруженный выраженной эпителиоидно-гигантоклеточной инфильтрацией с формированием мелких полиморфных гранулем, диффузно-очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. При окраске по Цилю-Нельсену выявлены единичные фуксинофильные палочковидные структуры. Заключение: очаговое казеозно-некротическое туберкулезное поражение ткани легкого.

На основании полученных данных диагностирован диссеминированный туберкулез легких и начато лечение с химиотерапией по III стандартному режиму в амбулаторных условиях. Через месяц терапии больная поступила в дневной стационар для продолжения основного курса лечения и коррекции тактики ведения. На момент поступления выявлена лейкопения ($3{,}8 \times 10^9$/л), что расценили как проявление гематотоксической реакции в ответ на противотуберкулезную терапию, назначена дезинтоксикационная терапия. Продолжено обследование пациентки, все результаты исследований противоречили установленному диагнозу туберкулеза: тест T-SPOT®.TB (26.04.17 г.), проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (02.05.17 г.) дали отрицательный результат. При иммуногистохимическом исследовании материала (02.05.17 г.) выявлены единичные фуксинофильные *M. tuberculosis complex* – позитивные палочковидные структуры, что не позволило исключить специфическое поражение легких.

На фоне курса противотуберкулезной терапии, несмотря на дезинтоксикационную терапию, наблюдалось дальнейшее прогрессирование лейкопении (10.05.17 г. – $3{,}0 \times 10^9$/л). На контрольной КТ органов грудной клетки (25.05.17 г.) в сравнении с КТ от февраля 2017 г. – отрицательная динамика в виде нарастания изменений в средней доле, очаговые изменения без динамики (рис. 2).

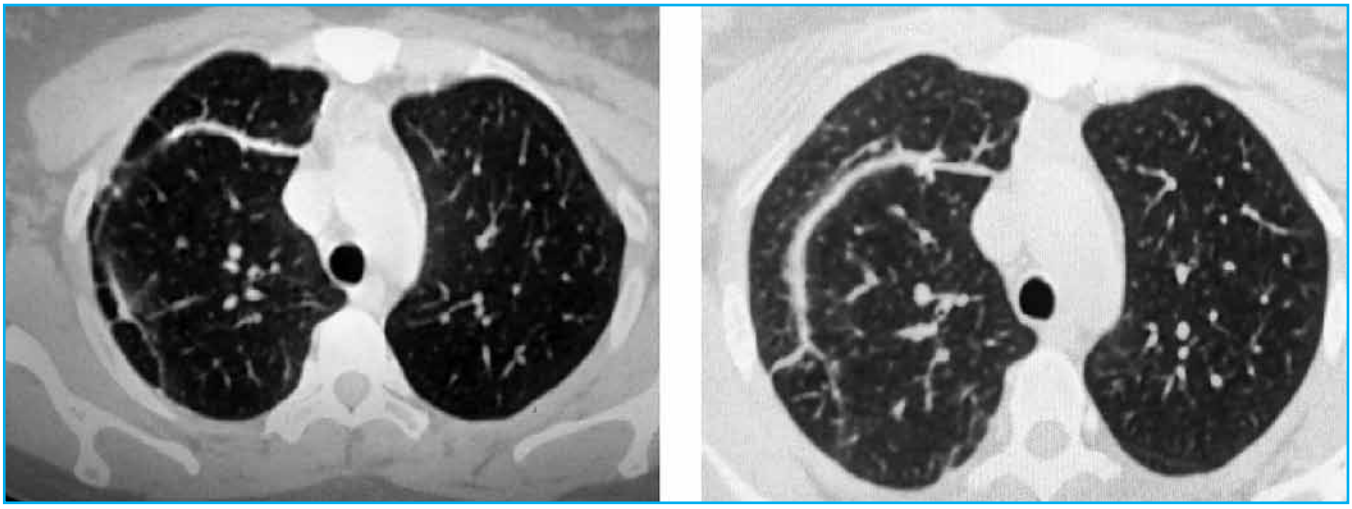


Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки пациентки С. от 25.05.17 г. (на фоне противотуберкулезной терапии): отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в средней доле, очаговые изменения без динамики

Таким образом, в пользу специфического процесса свидетельствовало гистологическое заключение, но данные остальных исследований и нарастание изменений на фоне противотуберкулезной терапии заставляли сомневаться в диагнозе. Проводился поиск других возможных причин изменений в легких.

В июле проведена повторная консультация ревматолога в связи с появлением артралгий мелких суставов кистей и стоп (без внешних признаков воспаления) и дальнейшим прогрессированием лейкопении ($2{,}4 \times 10^9$/л) – данных об обострении аутоиммунного процесса не получено.

При посеве на твердые среды от апреля 2017 г. культура *M. tuberculosis* не выделена.

07.08.17 г. биопсийный материал был выдан больной для пересмотра гистологических препаратов в клинике г. Ван-Найс, Калифорния (США). Ответ получен 14.08.17 г. Микроскопическое описание: хорошо очерченная фиброказеозная гранулема с центральным некрозом, периферическими гистиоцитами и реакцией гигантских клеток цитотрофобласта с хроническим воспалением. В одном из изначально окрашенных гематоксилином и эозином сегментов имеется четко выраженная сферическая клетка без эндоспор внутри гигантской клетки, высоко подозрительная на патогенный паразитический грибок рода *Coccidiodes* (*Coccidiodes immitis?*). Заключение: гистопатологические особенности гранулематозного воспаления и наличие сферической оболочки в сегментах, окрашенных гематоксилином-эозином высоко подозрительны на кокцидиоидомикоз.

В условиях Городского ПТД проведен пересмотр гистологического материала – КУМ не обнаружены, выявлены артефакты, имитировавшие микобактерии.

15.08.17 г., учитывая полученное заключение, отсутствие убедительных данных о туберкулезном процессе пациентка выписана с диагнозом легочный кокцидиоидомикоз. Для дообследования и лечения направлена в НИИ микологии им. П.Н. Кашкина, где, по решению врачебной комиссии, диагноз был подтвержден. После 10-недельного курса антимикотической терапии (флуконазол 400 мг/сут) состояние больной улучшилось, жалобы исчезли. Уровень лейкоцитов достиг нормальных значений. Рентгенологически выявляется ограниченный пневмофиброз.

Обсуждение клинического наблюдения

Возбудители ***особо опасных эндемических микозов*** широко распространены в некоторых странах. Они отличаются тем, что являются первичными патогенами и способны поражать иммунокомпетентных людей. Даже кратковременное пребывание в эндемичной зоне может привести к заражению. В России крайне редко регистрируются случаи заболевания и только среди иностранцев и лиц, ранее выезжавших в эндемичные районы. Но это может быть связано с отсутствием осведомленности врачей о возможности заболевания у лиц, прибывших из эндемичных районов. Ежегодно в мире количество больных, выявляемых вне эндемичных зон, составляет более полумиллиона человек. Миграция населения и увеличение числа деловых и туристических поездок приводит к росту спорадических случаев заболевания во многих странах мира [11, 14].

Возбудители обитают в почве, передаются аэрогенным путем вместе с пылью, содержащей заражающие частицы [11]. Длительность инкубационного периода в среднем составляет 1–4 недели, но может достигать нескольких лет. Заболевания не передаются от человека человеку. У большинства инфицированных заболевание протекает субклинически. Лишь у одной трети пациентов возникает клинически выраженный процесс, который протекает обычно в виде кратковременной острой респираторной реакции, и чаще истинная этиология не устанавливается [14]. С этим связаны сложности диагностики

глубоких микозов и оценка истинных масштабов заболеваемости среди лиц, посещавших эндемичные регионы.

Первые признаки заболевания развились после поездки больной в г. Сочи. Можно предположить, что заражающие частицы были привезены туристами из эндемичного очага с предметами обихода, а хорошие климатические условия сохранили их жизнеспособность на время, достаточное для заражения пациентки. Случаи заражения кокцидиоидомикозом подобным путем описаны в литературе [5]. Другим возможным источником заражения мог быть контакт с вещами родных больной, которые проживают в Калифорнии («гиперэндемичном регионе» [5, 8]) и регулярно приезжают в Россию.

Заподозрить заболевание можно в случае развития у больного пневмонии с затяжным течением и необычным поражением кожи либо при выявлении рентгенологической картины туберкулеза легких при отсутствии *M. tuberculosis* в мокроте. В таком случае следует обратить внимание на эпидемиологический анамнез и выяснить, посещал ли когда-нибудь пациент эндемичные для особо опасных микозов регионы. В случае наличия характерного анамнеза и подозрения на глубокий микоз клинический материал больного можно отправить в ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора по согласованию со специалистами центра. Там создан Референс-центр по мониторингу за возбудителями глубоких микозов, деятельность которого направлена в том числе на проведение лабораторного исследования проб биологического материала, оказание консультативно-методической и практической помощи органам и учреждениям Роспотребнадзора и здравоохранения [5, 12].

Гистоплазмоз – наиболее распространенный в мире глубокий микоз. Для человека патогенны две разновидности. *Histoplasma capsulatum var. capsulatum*, возбудитель «классического» американского гистоплазмоза, инфицирование происходит чаще всего в центральных штатах и на среднем западе США, в Центральной и Южной Америке, Австралии, ЮАР. Выявлены единичные случаи заболевания в Китае. *Histoplasma capsulatum var.duboisii*, возбудитель африканского гистоплазмоза, обуславливает заболеваемость в 20 странах Африки и на острове Мадагаскар. В России и странах СНГ случаи гистоплазмоза не зарегистрированы.

Бластомикоз – возбудитель *Blastomyces dermatitidis*, эндемичен на Юге и Среднем Западе США. В связи с трудностью постановки диагноза и достаточно длительным инкубационным периодом заболевания (30–45 дней) редко регистрируют вне эндемичных очагов. Такие случаи описаны в Индии, Мексике, Италии.

Паракокцидиоидомикоз эндемичен в субтропических регионах Центральной и Южной Америки. Возбудитель – *Paracoccidioides brasisliensis*. Микоз редко диагностируют вне эндемичных очагов, однако в последние годы благодаря внедрению молекулярно-генетических методов идентификации возбудителя такие случаи стали описывать чаще. Они зафиксированы в Японии, Великобритании, Австрии, Испании, Голландии. В Голландии у одной из пациенток реактивация инфекции произошла через восемь лет после возвращения из эндемичного очага вследствие применения иммунодепрессантов.

Эндемичный пенициллиноз характерен для некоторых районов Юго-Восточной Азии (Таиланд, Вьетнам, в целом Индокитай), южных областей Китая (в т.ч. Гонконга). Возбудитель – *Penicillium marneffei*. Инфекция встречается почти исключительно у больных СПИД, проживающих или посещавших эндемичные районы. Начиная с 1960 г. описано 600 случаев.

Наиболее вирулентным из особо опасных микозов является **кокциоидный микоз**. Возбудители – *Coccidioides immitis* и *Coccidioides pasadasii*. Эндемичен в Западном полушарии. Это Юго-Западные штаты США (Калифорния, Аризона, Техас, Невада и др.), северная часть Мексики, в Центральной Америке – Гватемала, Гондурас, Никарагуа и Сальвадор, а в Южной – Венесуэла, а также Колумбия, Парагвай и Аргентина. Зарегистрированы случаи заражения у граждан Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, Японии, Индии, ряда стран Европы. В нашей стране доказанные случаи отсутствуют [5, 8, 14].

Заключение

Диссеминированные процессы в легких остаются сложной диагностической задачей. В случае соматической отягощенности пациента, необычного течения заболевания, наличия в анамнезе поездок в эпидемически опасные регионы следует рассматривать глубокие микозы как возможную причину диссеминированных изменений в легких.

Литература

1. Аветисян А.О., Яблонский П.К., Толстанова М.С., Соколович Е.Г., Васильев И.В., Попова Е.А., Кудряшов Г.Г., Гаврилов П.В., Табанакова И.А., Якушенко Н.С., Ковалев М.Г., Гельфонд В.М. Инновационные технологии во фтизиоторакальной хирургии // Научная сессия ФГБУ «СПбНИИФ». Инновационные технологии во фтизиатрии и пульмонологии. 05.04. 2013.

2. Диссеминированные заболевания легких / Под ред. проф. М.М. Ильковича. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 470 с.

3. Добрых В.А., Мун И.Е., Ковалева О.А. и др. Диагностическое значение цитологического исследования секрета нижних дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 125-129.

4. Кондакова М.Н., Елькин А.В., Гаврилов П.В. и др. Спиральная компьютерная томография в решении диагностических и терапевтических задач при туберкулезе органов дыхания // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2016. – № 3. – С. 18-23.

5. Кочубеева Е.Н., Липницкий А.В., Гришина М.А. Эпидемиология кокцидиоидомикоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 36-39.
6. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулез: учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 302 с.
7. Лепшина С.М., Миндрул М.А., Мирошниченко Д.С. и др. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких // Университетская клиника. – 2016. – Т. 12. – № 3. – С. 60–64.
8. Липницкий А.В, Гришина М.А. Особо опасные микозы вне эндемических очагов // Успехи медицинской микологии. – 2013. – Т. 11. – С. 238-240.
9. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания / Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. [Электронный ресурс]. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840. (Дата обращения 01.12.2019 г.).
10. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капралов Э.А., Капустян О.В. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практического врача // Практическая пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 34-38.
11. Попова А.Ю., Топорков А.В., Липницкий А.В. и др. Распространение в мире особо опасных микозов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 3. – С.120-126.
12. Прохватилова Е.В., Новицкая И.В., Кулаков М.Я. и др. Набор реагентов для диагностики in vitro кокцидиоидомикоза и гистоплазмоза: разработка, испытание, государственная регистрация, использование в лабораторной практике // Пробл. мед. микологии. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 26-31.
13. Самородов Н.А., Сабанчиева Ж.Х., Альмова И.Х., Шомахова А.М. Место чрезбронхиальной биопсии легких в верификации диагноза у больных туберкулезом с отрицательными результатами бактериологического и гистологического исследования (МКБ-10, А16.0) в эпоху лекарственно-устойчивого туберкулеза // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. [Электронный ресурс]. URL: https://science-education.ru/pdf/2018/2/27484.pdf. (Дата обращения 01.12.2019 г.).
14. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Рук-во для врачей. 2-е издание. – М.: Бином-пресс, 2008. – 480 с.

Сведения об авторах

Бараниченко Екатерина *Александровна – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел. + 7 (965) 073-00-23
e-mail: kat070693@yandex.ru

Елькин Алексей Владимирович *– заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел. + 7 (812) 305-37-53
e-mail: aleksei.elkin@szgmu.ru

Кондакова Марина Николаевна *– профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук*
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел. + 7 (921) 323-74-05
e-mail: marina.n.kondakova@gmail.com

Ковалева Раиса Георгиевна *– заместитель главного врача по лечебной работе Санкт-Петербургского ГУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук*
Адрес: 196158, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная, д. 12
Тел. + 7 (911) 830-77-46
e-mail: achr2012@yandex.ru

Евсеев Павел Юрьевич *– аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
Тел. + 7 (921) 354-04-13
e-mail: evseev.0891@ mail.ru

УДК 615.8:616.24-002.5

КВАНТОВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Ю.Г. Григорьев, В.Ю. Мишин, А.Ю. Григорьев
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

QUANTUM THERAPY IN PULMONARY TB PATIENTS

Yu. G. Grigor'ev, V.Yu. Mishin, A.Yu. Grigor'ev

Лазерная терапия – новое направление современной медицины, основанное на признании квантовой, т.е. электромагнитной, природы живого. Лазерная медицина в настоящее время развивается быстрыми темпами. Первые аппараты были громоздкими, и при лечении использовался только один источник излучения. С появлением полупроводниковых лазеров (ППЛ) они стали компактными. Появилась возможность к лазерному излучению добавить другие источники. Чтобы отличать монолазерную терапию от полифакторной, возникли такие названия, как МИЛ-терапия (магнито-инфракрасная-лазерная), полифакторная и, наконец, квантовая терапия. В статье описывается история применения квантовой терапии во фтизиатрии, анализируются возможности лазерной терапии при включении в комплексную схему лечения различных форм туберкулеза легких.

Ключевые слова: *лазер, лазерная терапия, квант, квантовая терапия, низкоинтенсивное лазерное излучение, магнито-инфракрасная-лазерная терапия*

Laser (quantum) therapy is a new course in modern medicine. It based on the quantum – electromagnetic basis of nature. The laser medicine develops very fast. The first devices were bulky and, in the treatment, only one radiation source was used. With the advent of semiconductor lasers they have become compact. Now they can add other sources to the laser radiation. There are some names to divide monolaser therapy from multifactorial – magneto-infrared-laser, polyfactor and quantum therapy. The article describes the history of the use of quantum therapy in phthisiology. The possibilities of laser therapy are analyzed when various forms of pulmonary tuberculosis are included in the complex treatment regimen.

Key words: *laser, laser therapy, quantum, quantum therapy, low-intensity laser radiation, magneto-infrared-laser therapy*

Введение

В связи с тенденцией снижения эффективности антибактериальной терапии при туберкулезе идет поиск патогенетических методов, влияющих на механизмы развития туберкулезного воспаления. Одним из таких методов является лазеротерапия (квантовая терапия), применяемая в комплексном лечении различных заболеваний [14, 16, 18, 27, 28, 47]. В литературе не сразу четко освещались преимущества и недостатки использования данного метода лечения при туберкулезе. Это связано с тем, что проведение лазерной терапии при активном туберкулезном процессе до недавнего времени запрещалось. Однако многочисленные экспериментальные, а вслед за тем и клинические исследования доказали эффективность и необходимость применения лазеров во фтизиатрии. Целью квантовой терапии является в первую очередь потенцирование эффектов медикаментозной специфической терапии. Это приобретает особую важность в связи с ростом туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) [2, 8, 44, 45]. Не менее важными задачами являются активация специфической и неспецифической иммунной защиты, индуцирование бронходилатационного и противовоспалительного эффекта, улучшение микроциркуляции и метаболизма в зоне поражения. Критериями эффективности проводимой терапии являются сокращение сроков излечения, уменьшение степени и частоты посттуберкулезных осложнений (в первую очередь фиброзной дегенерации пораженных органов).

Цель исследования

Изучение особенностей воздействия квантовой терапии на организм больных туберкулезом легких при применении различных методик сочетанного лечения.

Результаты и их обсуждение

Проведен обзор литературы по применению лазеров во фтизиатрии с анализом эффективности сочетанной терапии при различных клинических формах туберкулеза легких. Квантовая медицина имеет дело с очень низкими уровнями энергий. Квант – это элементарная порция электромагнитного излучения. В лечении применяются световые потоки плотностью не более 1000 Вт/м^2, что сопоставимо с интенсивностью излучения солнечного света в ясный день. При совместном применении нескольких видов излучения терапевтический эффект взаимоусиливается.

Практика последних лет показала, что наиболее эффективными аппаратами оказались полупроводниковые низкоэнергетические инфракрасные лазеры (НИЛИ) с длиной волны 0,89 мкм. Работы по изучению эффективности НИЛИ во фтизиатрии проводились с начала 1980-х годов.

Инфракрасный лазерный терапевтический аппарат на арсенид-галлиевой накачке получил название «Узор». В настоящее время на принципиальной основе арсенид-галлиевых излучателей работают многие аналоги отечественных и зарубежных лазерных медицинских приборов.

Среди методов, имеющих клиническую доказанность и эффективность, наиболее популярным является магнито-лазерная терапия [20, 21, 22, 23, 24, 48]. Противовоспалительное, бактериостатическое и биостимулирующее действие НИЛИ на легочную ткань явилось достаточным основанием для его применения во фтизиатрии [19, 36, 37, 38, 39, 55].

Эффективность сочетанного метода локального воздействия электромагнитным излучением оптического спектра и постоянным магнитным полем исследована в ряде работ [9, 30, 32, 33, 53, 54, 60]. Выявлен биостимулирующий эффект, в основе которого лежат два процесса: усиление микроциркуляции крови и активизация новообразования капилляров. Активация кровотока в тканях обусловлена расширением артериол и включением дополнительного числа капилляров в кровоток из числа резервных. При этом увеличивается способность клеток утилизировать кислород, активизируются окислительные процессы. С повышением активности ферментов дыхательной системы повышается пролиферация клеток, ускоряется их митотическое деление, стимулируются процессы клеточной и внутриклеточной регенерации. Реакция микроциркуляторного русла (МЦР) имеет двухфазный характер. В течение первых 2–3 сеансов лазерной терапии (ЛТ) активно функционирует лишь артериальное звено МЦР, а венозное и лимфатическое включаются при последующих сеансах. Становится понятным механизм так называемого «обострения» клинических проявлений заболевания после первых сеансов ЛТ, поскольку активация артериального колена капиллярного русла приводит к усилению экссудативных процессов с развитием периваскулярного отека. Активация венозного и лимфатического дренажей при последующих сеансах приводит к уменьшению вышеописанных явлений.

Квантовая терапия активизирует противосвертывающую и фибринолитическую системы крови, повышает содержание эндогенного гепарина и антитромбина, снижает скорость и степень агрегации тромбоцитов и эритроцитов, стимулирует клеточную и гуморальную систему иммунитета [38, 43].

В работах Б.М. Малиева и соавт. [36, 39, 40, 41] установлено, что проникающая способность аппарата «Узор» на арсениде галлия с длиной волны 0,89 микрон в 3–4 раза превышает аналогичную способность гелий-неонового лазера.

Ряд авторов отмечают ингибирующее действие излучения «Узора» на МБТ и неспецифическую флору. Исследования А.Н. Калюк [25], В.Г. Добкина и соавт. [16] показали, что полупроводниковый лазер с длиной волны 0,89 мкм вызывает выраженный бактериостатический эффект и в 50% случаев – бактерицидный эффект. Изучение микроструктуры МБТ после воздействия на них лазером выявило изменение структуры мембран микобактерий и вследствие этого снижение их вирулентности, отсутствие способности роста на традиционных питательных средах. Отмечено, что бактериостатический эффект более выражен в тех случаях, когда микробная клетка уже повреждена.

В свою очередь, действие лазера способствует лучшему проникновению противотуберкулезных препаратов в микробную клетку. Д.Р. Файзуллин [54] при изучении действия ультрафиолетового лазерного излучения в опытах *in vitro* с культурой МБТ получил статистически достоверный бактерицидный эффект и снижение вирулентности возбудителя туберкулеза.

В работе Е.Ю. Хохловой [55] показано, что электромагнитное излучение низкой интенсивности инфракрасного диапазона оказывает ингибирующее действие на ростовые свойства вирулентных МБТ. При бактериологическом исследовании операционного материала М.К. Винокуровой [9] установлено, что среди пациентов, получивших лечение с применением лазеротерапии, частота обнаружения МБТ отмечается достоверно меньше, чем у больных контрольной группы, в том числе и у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Отмечена высокая эффективность лазерной терапии в предоперационной подготовке больных туберкулезом легких и при лечении сопутствующей патологии со стороны органов дыхания [1, 12, 14, 15, 34, 40, 42, 43, 59].

В Рязанском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова проанализированы результаты применения НИЛИ в комплексе лечения 107 больных туберкулезом органов дыхания. Использовали лазерный аппарат «Узор». Для назначения МЛТ показанными считались больные с замедленной регрессией туберкулезного процесса. Отмечено стимулирующее влияние терапии (в комплексе со всем противотуберкулезным лечением) на уровень общей неспецифической резистентности организма. Авторы отмечают, что применение квантовой терапии хорошо переносится больными туберкулезом [12].

В Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза (ЦНИИТ) РАМН разработаны методики различных сочетаний квантовой терапии с противотуберкулезными препаратами (с аэрозольтерапией, с внутримышечным введением изониазида и др.), что позволило повысить эффективность лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких по сравнению с традиционными методами противотуберкулезной терапии. У больных с бронхолегочной патологией Ю.Н. Жилин [18] применил аппараты «Рикта». Основные физические факторы аппаратов «Рикта» – это инфракрасное импульсное лазерное, инфракрасное широкополосное и красное широкополосное излучения оптического диапазона плюс постоянное магнитное поле. Различаются они глубиной проникновения в ткани. Результаты исследований показали, что квантовая терапия при туберкулезе позволяет преодолеть лекарственную резистентность, повысить бактерицидность антибактериальных препаратов, оказывает иммунокоррегирующее воздействие. Время прекращения выделения МБТ сократилось в 1,7 раза, сроки закрытия полостей распада – в 1,5 раза. Появление положительной рентгенологической динамики отмечено в 1,8 раза чаще, чем в контрольной группе. Практически аналогичные результаты получены фтизиатрами Якутского НИИ туберкулеза при проведении квантовой терапии аппаратами «Узор», «Узор-2К». Повышение эффективности объясняется исследователями усилением фармакодинамических эффектов антибактериальных препаратов под воздействием лазерного излучения. Преимущество данной терапии подтверждено положительной динамикой иммунологического статуса и нормализующим влиянием на систему перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма.

Аппарат «Узор» с успехом применен в комплексном лечении больных с рецидивами туберкулеза легких. Основными показаниями для лазеротерапии в режиме «ударной волны» явились замедленная клинико-рентгенологическая динамика туберкулезного процесса, деструкции и выраженный пневмофиброз. Использован «фотофорез изониазида»: введение в межреберные мышцы 10% раствора изониазида из расчета 10 мг/кг массы тела с облучением места введения лазером. Сущностью методики явилось достижение глубокого проникновения изониазида в фиброзированную легочную ткань с помощью локально проникающего лазерного воздействия. О.М. Максимовой [35] отмечено повышение эффективности лечения по прекращению бактериовыделения в 1,8 раза, по закрытию полостей распада – в 1,9 раза и сокращению сроков терапии – на два месяца.

В 2005 г. М.К. Винокуровой впервые в экстремальных условиях Крайнего Севера в регионе Якутии изучены с охватом длительного периода наблюдения (4–15 лет) отдаленные результаты квантовой терапии и определено значение сочетанной терапии в качественном излечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких [9]. Прекращение бактериовыделения и заживление полостей распада повысились соответственно в 21,0% и 25,3% случаев. Достоверно сократилась и длительность диспансерного наблюдения в активных группах учета – в среднем на 8,3 мес. На фоне уменьшения формирования больших остаточных изменений в легких отмечено снижение частоты развития рецидивов.

В настоящее время установлено, что селезенка является одним из основных иммунокомпетентных органов, выполняющих функцию гуморального и клеточного иммунитета [10, 29]. В работе Г.С. Баласанянц [6] показана эффективность воздействия ультразвуком на селезенку при остропрогрессирующем туберкулезе легких. М.В. Левкина [32] в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии выполнила экспериментально-клиническое исследование и разработала методику последовательного воздействия НИЛИ на легкие и селезенку. В комплекс лечения входила лазеротерапия аппаратом «Гелиос-01М». В эксперименте показано иммунокоррегирующее действие НИЛИ, что проявляется активацией фагоцитарной функции макрофагов, положительным влиянием на их функциональную активность – поглотительную и переваривающую способности. Клиническую часть работы составили наблюдения за 40 больными. Разработаны оптимальный режим и методика лазеротерапии. Отмечено, что под действием квантовой терапии происходит укорочение фаз воспалительного процесса, увеличивается скорость окислительно-восстановительных реакций, метаболических процессов. Повышается утилизация кислорода, отмечается снижение отеков в тканях и купирование воспалительных процессов. Применение НИЛИ инфракрасного диапазона показано, как считает автор, на ранних этапах комплексного лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, при ограниченных деструктивных формах, в том числе вызванных МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Лечение больных туберкулезом с включением квантовой терапии проводилось не только в научно-исследовательских

институтах, но и в ряде практических противотуберкулезных учреждений. В ОПТД г. Липецка пролечено 416 больных различными формами туберкулеза [25], в Нижегородском ОПТД – 249 пациентов [49], в ПТКД № 12 г. Москвы – 12 пациентов [17] и др. Отмечены хорошая переносимость сочетанной терапии, повышение частоты клинического излечения деструктивного туберкулеза легких. Установлено, что использование лазеротерапии в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом органов дыхания способствует ускорению рассасывания туберкулезных очагов, очищению от казеоза внутренней поверхности каверн с фиброзированием и частичной их эпителизацией [14, 54].

Лазерные технологии позволяют справиться с такими осложнениями туберкулеза, как эндобронхиты. Эндобронхиальная фототерапия гелий-неоновым лазером улучшает дренажную способность бронхов [46, 51]. Применяли различные режимы лазерного ультрафиолетового облучения пораженной слизистой оболочки бронха, одновременно санируя и неспецифический компонент воспаления, которое часто сопровождает туберкулез. Лечебную процедуру проводили во время фибробронхоскопии с экспозицией облучения в 60–90 и более секунд, в режиме 3–5 сеансов в месяц.

В лечении туберкулеза крупных (долевых и главных) бронхов, особенно при бронхо-нодулярных свищах, К.М. Лебедев [31] успешно использовал высокоэнергетические неодимовые лазеры: «Радуга-1», «Радуга-2». Высокие температуры (до 260 и более градусов) обеспечивали полную деструкцию и испарение ткани грануляций и казеозных масс, формируя после 3–4 манипуляций втянутый рубец.

Переход деструктивного туберкулеза легких в хронические формы – серьезная проблема в борьбе с туберкулезом. По данным различных авторов, у 15–20% больных различными формами деструктивного, в том числе инфильтративного туберкулеза легких, заболевание приобретает затяжное течение [58, 56]. Для ускорения закрытия каверн и профилактики склеротизирования тканей, на фоне ингаляций противотуберкулезных препаратов, В.Г. Добкин, М.А. Багиров и др. применили такие процедуры, как внутрикавернозная лазерная терапия [3, 4, 11, 15]. При лекарственной устойчивости МБТ многие авторы (И.М. Бондарев с соавт. и др.) применяли в предоперационной подготовке методы местного воздействия, создавая в туберкулезной каверне высокую концентрацию противотуберкулезных препаратов [7, 11].

Появление дополнительного этиотропного фактора – лазерного ультрафиолетового излучения позволило усилить эффект воздействия в виде эндокавитарного облучения [4, 5, 53, 54]. С этой целью применена лазерная медицинская установка «Мария», специально разработанная в Институте общей физики РАН совместно с ЦНИИТ РАМН. Метод эндокавитарного облучения ультрафиолетовым лазером с последующим введением в каверну противотуберкулезных препаратов применен в предоперационной подготовке 46 человек, а также для лечения больных с прогрессирующим двухсторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству). Установлена бактерицидная доза ультрафиолетового лазерного излучения для фагоцитированных и внеклеточных микобактерий. Показано, что излучение разрушает структуру ДНК МБТа, коагулирует казеоз и гранулемы, способствует стабилизации прогрессирующего течения фиброзно-кавернозного туберкулеза у 82,6% больных, обеспечивает эффективное абациллирование у 69,6% больных, а у 8,7% больных приводит к закрытию каверн. Отмечено, что при использовании лазеротерапии заживление участков специфического поражения проходит через «фазу обострения», что приводит к улучшению дренажа по лимфатическим сосудам, разжижению казеоза. В дальнейшем наблюдается быстрое рассасывание очагов, очищение от казеоза внутренней поверхности каверны с фиброзированием и частичной эпителизацией. Морфологическое исследование резенцированного материала после курса эндокавитарного лазерного облучения показало, что под влиянием излучения происходит испарение казеоза, улучшение локального дренажа, быстрое очищение внутренней поверхности туберкулезных каверн и в ряде случаев их фиброзирование.

При фиброзно-кавернозном туберкулезе легких разработаны лечебные алгоритмы, включающие в себя внутривенное лазерное облучение крови с видеоскопической лазерной обработкой стенок каверны и дренирующих бронхов [3, 5]. При эмпиеме плевры применена лазерная обработка плевральных стенок углекислым и неодимовым лазерами, что позволило у каждого второго пациента расправить коллабированное легкое и увеличить число больных, которым были выполнены одномоментные операции. Применение разработанных алгоритмов квантовой терапии у больных хроническими формами туберкулеза легких позволило повысить общую эффективность хирургического лечения на 30% и в 2 раза снизить послеоперационную летальность.

При проведении квантовой терапии следует помнить об особенностях взаимодействия совместно применяемых препаратов. Зарегистрировано усиление эффекта действия нитратов, антибиотиков, сульфаниламидов и повышение токсичности нитрофурановых препаратов [22, 23, 24, 52]. Воздействие НИЛИ ультрафиолетового спектра усиливает эффект действия стероидных гормонов и иммунодепрессантов, а введение в организм инсулина, тиосульфата натрия и препаратов кальция ослабляет действие ультрафиолетового излучения [52]. Эффективность лазерной терапии может практически сводиться к нулю на фоне приема вазотонических лекарственных средств [50].

Заключение

Проанализированы возможности и преимущества использования метода квантовой терапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких. Показана терапевтическая эффективность полупроводниковых лазерных аппаратов. Энергия квантов низкоэнергетического лазерного излучения за счет влияния магнитного поля способствует более глубокому проникновению в биоткани антибактериальных препаратов. Синергизм взаимовлияния усиливает их действие на МБТ, что приводит к ускорению сроков прекращения бактериовыделения. Установлено, что при использовании лазера в комплексном лечении туберкулеза легких формируется менее грубый фиброз и определяется более выраженное развитие капиллярной сети. За счет этого лучше восстанавливается структура легочной ткани, что подтверждается клинико-морфологическими данными. Достоверно уменьшается частота формирования больших остаточных изменений в легких. Включение лазеротерапии в комплексное лечение туберкулеза позволяет улучшить результаты лечения и в отдаленный период наблюдения. Отмечено повышение числа стойко излеченных лиц и уменьшение среди них рецидивов заболевания. Применение разработанных методик оказало положительное влияние на общие результаты хирургического лечения.

Литература

1. Агаев Ф.Ф. Эффективность эндобронхиальных методов исследования и лазеротерапии в дифференциальной диагностике и лечении туберкулеза и его осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 22 с.

2. Борисов С.Е., Соколова Г.Б. Этиотропное лечение туберкулеза при лекарственной устойчивости M. tuberculosis: взгляды и рекомендации международных организаций // Consilium Medicum, 2001. – Т. 3. – № 12. – С. 595-602.

3. Багиров М.А. Использование полупроводникового лазера в комплексной терапии предоперационной подготовки и в послеоперационном лечении больных туберкулезом легких: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1993. – 25 с.

4. Багиров М.А., Добкин В.Г., Файзуллин Д.Р., Наумов В.Н. Каверноскопическое применение высокоэнергетического лазерного излучения // Туберкулез сегодня: Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 308.

5. Багиров М.А. Комплексное хирургическое лечение больных распространенным и осложненным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 42 с.

6. Баласанянц Г.С. Остропрогрессирующий туберкулез легких: диагностика, клиника, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000. – 30 с.

7. Бондарев И.М., Эртли А.А., Жигалина Л.И. Инсуффляция и инсталляция в каверну противотуберкулезных препаратов по методу предельных концентраций // Проблемы туберкулеза. – 1975. – № 4. – С. 17-22.

8. Васильева И.А. Химиотерапия больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 40 с.

9. Винокурова М.К. Индивидуализированная лазерная терапия в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.,2005. – 44 с.

10. Геллер Л.И. Физиология и патология селезенки. – М.: Медицина, 1964. – 162 с.

11. Дмитриченко А.И. Эндокавитарное облучение ультрафиолетовым лазером «Альмицин» в комплексной предоперационной подготовке и лечении больных деструктивным туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 28 с.

12. Добин В.Л., Савкин А.П., Чураев Ю.В. Применение лазерной терапии в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – С. 20-22.

13. Добкин В.Г. Лазеры при хирургическом лечении больных туберкулезом и другими заболеваниями легких и плевры: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 38 с.

14. Добкин В.Г., Багиров М.А., Бондарев Г.Б., Садовникова С.С. Использование различных типов лазеров в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания // Проблемы туберкулеза. – 1996. – № 6. – С. 54-57.

15. Добкин В.Г., Файзуллин Д.Р., Кузьмин Г.П., Багиров М.А. Ультрафиолетовое лазерное излучение в местном лечении больных с лекарственно-устойчивым деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез сегодня. Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 292-293.

16. Добкин В.Г., Багиров М.А., Файзуллин Д.Р. и др. Эндокавитарное облучение ультрафиолетовым лазером в предоперационной подготовке больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 2. – С. 25.

17. Дитятков А.Е., Митина Л.М., Красноперов А.Н. Применение квантовой терапии в лечении туберкулеза органов дыхания // 6-я международная научно-практическая конференция по квантовой медицине. – М., 2000. – С. 119.

18. Жилин Ю.Н. Квантовая терапия в сочетании с аэрозольтерапией у больных туберкулезом легких // 10-я международная научно-практическая конференция по квантовой медицине. – М., 2003. – С. 113-115.

19. Жук Н.А., Кочеткова Б.Я., Худякова Р.В. Лазерная терапия больных активным туберкулезом легких // Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения туберкулеза: Материалы научно- практич. конф. фтизиатров. – М., 1996. – С. 76-78.

20. Илларионов В.Е. Биомеханизм МИЛ-терапии // Сов. медицина. – 1990. – № 7. – С. 19-21.

21. Илларионов В. Е. Сочетанное магнитолазерное воздействие на суставы в лечении и профилактике прогрессирования остеоартроза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 27 с.
22. Илларионов В. Е. Основы лазерной терапии. – М.: Респект, 1992. – 124 с.
23. Илларионов В. Е. Основы физиотерапии: Учебное пособие. 2-е изд., доп. – М.: РИО ГИУВ МО РФ, 2006. – 140 с.
24. Илларионов В.Е. Теория и практика лазерной терапии: Учебное руководство. – Изд. стереотип., М.: Книжный дом ЛИБРОКОМ, 2017. – 150 с.
25. Касторная В.А., Королева М.А. Применение МИЛ-терапии в комплексном лечении туберкулеза // 3-я Всероссийская конференция по квантовой терапии. – М., 1998. – С. 70-71.
26. Калюк А.Н. Эффект углекислотного лазера на микобактерии туберкулеза и микрофлору // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 7. – С. 54-55.
27. Картелищев А.В., Румянцев А.Г., Евстигнеев А.Р. и др. Лазерная терапия и профилактика: Учебник. – М., Практическая медицина, 2012. – 400 с.
28. Картелищев А.В., Румянцев А.Г., Евстигнеев А.Р., Смирнова Н.С., Наседкин А.Н. Лазерная терапия и профилактика в педиатрической практике: руководство для врачей. – М.: Изд-во Бином. – 2016. – 672 с.
29. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. – СПб.: Гиппократ, 1998. – 156 с.
30. Ловачева О.В., Никитин А.В., Черниченко Н.В., Шуйская И.Ю., Сидорова Н.Ф., Добкин В.Г. Эксимерный лазер в лечении неспецифического воспаления бронхов // Туберкулез сегодня: Материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2003. – С. 300.
31. Лебедев К.М. Лазеры в лечении эндобронхиальной патологии у больных туберкулезом: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 1997. – 37 с.
32. Левкина М.В. Лазеротерапия в комплексном лечении инфильтративного туберкулеза легких (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 23 с.
33. Левкина М.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения при туберкулезе // Материалы 8-го Всеросийского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 106.
34. Мамедбеков Э.Н. Лечение деструктивного туберкулеза легких, протекающего в сочетании с туберкулезным поражением бронхов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М.,2001. – 32 с.
35. Максимова О.М. Особенности развития и течения рецидивов туберкулеза легких: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – Якутск, 2004. – 26 с.
36. Малиев Б.М., Шестерина М.В., Калюк А.Н. Влияние гелийнеонового лазерного излучения на условно-патогенные микроорганизмы // Врачебное дело. – 1987. – № 8. – С. 53.
37. Малиев Б.М. Результаты многократного воздействия низкоэнергетического лазерного излучения на микобактерии туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 1988. – № 10. – С. 53-55.
38. Малиев Б.М., Калюк А.Н. Эффект однократного воздействия гелий-неонового лазера на микобактерии туберкулеза // Труды Московского НИИ туберкулеза. – М., 1989. – Т. 106. – С. 76-78.
39. Малиев Б.М. Эндобронхиальная лазерная фототерапия при туберкулезе легких : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 32 с.
40. Малиев Б.М., Должанский В.М., Калюк А.Н., Левченко Т.Н. Влияние низкоэнергетического гелий-неонового лазера на биологические свойства микобактерий туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 11-14.
41. Малиев Б.М., Андржеюк Н.Н. Эндобронхиальная лазерная терапия посттуберкулезных фиброзных стенозов бронхов // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 12.– С. 19-20.
42. Малиев Б.М., Егорова И.Л., Сорокина А.И., Тарнуева О.К., Ермакова Г.И. Лазерные технологии в лечении больных туберкулезом легких с сопутствующей патологией // Проблемы туберкулеза. – 1998. – № 3. – С. 38-41.
43. Малиев Б.М., Шестерина М.В. Лазеры во фтизиопульмонологии. – М.: Изд-во ТОО «Фирма «Техника», 2001. – 302 с.
44. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Наумов В.Н., Васильева И.А. Современная тактика лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Труды научно-практической конференции, посвященной 75-летию акад. А.Г. Хоменко. – Баку, 2001. – С. 46-48.
45. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких. Учебно-методическое пособие. – М.: МГМСУ, 2001. – 24 с.
46. Никитин А.В. Лечение больных туберкулезом бронхов и неспецифическим эндобронхитом с использованием эндобронхиального облучения ультрафиолетовым лазером: Автореф дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 20 с.
47. Приймак А.А., Додашева Х.В., Купавцева Е.А. Использование лазеров во фтизиопульмонологии. – Труды МНИИТ. – М., 1991. – Т. 122. – С. 86-88.
48. Полонский А.К. О некоторых основных принципах лазерной и магнито-лазерной терапии // Лазерная и магнито-лазерная терапия: Тезисы докладов. – Тюмень, 1984. – С. 3-6.
49. Сутягина Д.А. Эффективность комплексного лечения инфильтративного туберкулеза легких с применением низкоинтенсивного лазерного излучения: оценка ближайших и отдаленных результатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 26 с.
50. Скупченко В.В., Милюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание. – Самара: Самарский гос. мед. ун-т, 1994. – 256 с.
51. Тарнуева О.К. Дифференцированный подход к применению различных методик низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексной терапии больных туберкулезом легких с сопутствующим хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 26 с.
52. Улащик В.С., Лукомский И.В. Общая физиотерапия: Учебник. – Минск: Книжный дом «Интерпрессервис», 2003. – 513 с.
53. Файзуллин Д.Р., Еремеев В.В., Кузьмин Г.Л., Багиров М.А., Добкин В.Г. Действие УФ-лазерного излучения на внеклеточные и фагоцитированные формы микобактерии туберкулеза in vitro // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 12. – С. 54-58.
54. Файзуллин Д.Р. Комплексная предоперационная подготовка и лечение больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с использованием эндокавитарного облучения ультрафиолетовым лазером: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.

55. Хохлова Е.Ю. Туберкулостатическая активность электромагнитного излучения в эксперименте и клинике при современной химиотерапии туберкулеза: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 19 с.

56. Шестерина М.В. Неспецифические эндобронхиты у больных туберкулезом легких (по данным бронхоскопий) // Проблемы туберкулеза. – 1975(а). – № 9. – С. 19-23.

57. Шестерина М.В. Лазеры во фтизиопульмонологии по результатам исследования отечественных авторов. – Труды МНИИТ. – М., 1991. – Т. 122. – С. 4-14.

58. Шестерина М.В., Малиев Б.М. Гелий-неоновый лазер в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 5. – С. 23-25.

59. Чуканов В.И. Проблемы лечения туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 5. – С. 17-19.

60. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Шпрыков А.С. Отдаленные последствия лазерохимиотерапии больных первичным инфильтративным легочным туберкулезом // Лазерная медицина. – 2003. – Т. 8, Вып. 3. – С. 131.

Сведения об авторах

Григорьев Юрий Геннадьевич *– профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 129226, г. Москва, ул. Докукина, д. 18
Тел. + 7 (903) 628-03-21
e-mail: ftivazid@mail.ru

Мишин Владимир Юрьевич *– заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2
Тел. + 7 (910) 436-56-88
e-mail: mishin.vy@mail.ru

Григорьев Андрей Юрьевич *– профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3
Тел. + 7 (926) 206-03-59

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

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ДИСПАНСЕР БУДУЩЕГО

Материалы VI Ежегодной конференции московских фтизиатров с международным участием

В соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 29.08.2018 г. № 2481-р, ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 20–21 сентября 2018 года VI Ежегодную конференцию московских фтизиатров с международным участием «Противотуберкулезный диспансер будущего», отчет о работе которой опубликован в № 4 нашего журнала за 2018 год.

В этом номере журнала мы начинаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, представляя вниманию читателей материалы по клинике и диагностике туберкулеза различных локализаций.

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

Редакционная коллегия

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р.Ю. Абдуллаев [1], О.Г. Комиссарова [1, 2], Л.Н. Герасимов [3]

Актуальность исследования

Повышение уровня реактантов острой фазы (РОФ) в сыворотке крови, которые выполняют защитные функции, является проявлением системного воспалительного ответа организма на внедрение патологического агента. При этом интенсивность синтеза транспортных белков в печени, отвечающих за процессы жизнеобеспечения, снижается. Индукторами СВО являются первичные медиаторы воспаления – интерлейкины, прежде всего ИЛ-6 и ФНО-α. Изучение принципиальных особенностей СВО у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, представляет большой интерес, поскольку понимание закономерностей течения воспалительных процессов у этой категории пациентов позволит выбрать аргументированную тактику лечения. Комплексное изучение лабораторных проявлений СВО у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования

Изучение закономерностей изменения уровня реактантов острой фазы и маркеров нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное когортное исследование 224 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Возраст пациентов колебался от 20 до 62 лет. Мужчин было 172 (76,8%), женщин – 52 (23,2%). Выраженность острофазной реакции оценивали по содержанию С-реактивного белка (СРБ), α1-антитрипсина (α1-АТ), гаптоглобина (Hp) и фибриногена (Ф) в сыворотке/плазме крови. В качестве маркеров нутритивного статуса определяли концентрацию в сыворотке крови общего белка (ОБ), альбумина (А) и транстиретина (ТТР). Исследование проводили при поступлении больных в стационар.

Результаты исследования

Было установлено, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имело место значительное повышение содержания СРБ (52,2 ± 3,8 мг/л при норме ≤ 3 мг/л; $p < 0{,}01$), α1-АТ (3,07 ± 0,07 г/л при норме 1,55 ± 0,02 г/л; $p < 0{,}01$) и ГГ (1,95 ± 0,07 г/л при норме 0,77 ± 0,05 г/л; $p < 0{,}01$) в сыворотке крови. Вместе с тем повышение содержания Ф не было характерным для этой категории пациентов (3,2 ± 0,04 г/л при норме 3,15 ± 0,13 г/л; $p > 0{,}05$). Уровень РОФ нарастал с увеличением выраженности иммунного дефицита, о чем свидетельствовало наличие тесных обратных корреляционных связей между показателями РОФ и количеством $CD4^+$ клеток. Наиболее выраженная острофазная реакция наблюдалась при снижении количества $CD4^+$ клеток менее $0{,}05 \times 10^9$/л (СРБ 82,4 ± 10,7 мг/л при норме ≤ 3 мг/л, $p < 0{,}01$; α1-АТ 3,61 ± 0,18; г/л при норме 1,55 ± 0,02 г/л; $p < 0{,}01$; ГГ 2,32 ± 0,16 г/л при норме 0,77 ± 0,05 г/л; $p < 0{,}01$). Также было установлено, что наиболее высокие значения РОФ наблюдались при наличии вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл.

Результаты исследования нутритивного статуса показали, что у обследованных больных наблюдалось существенное снижение уровня транстиретина (13,8 ± 0,54 мг/дл при норме 33,4 ± 1,08 мг/дл; $p < 0{,}01$) и альбумина (36,0 ± 0,44 г/л при норме 41,0 ± 0,7 г/л; $p < 0{,}01$) в сыворотке крови при нормальных значениях общего белка (77,0 ± 0,7 г/л при норме 75,0 ± 1,0; $p < 0{,}01$). При этом наиболее выраженная нутритивная недостаточность наблюдалась при снижении количества $CD4^+$ клеток менее $0{,}35 \times 10^9$/л (ТТР 12,7 ± 1,1 мг/дл при норме 33,4 ± 1,08 мг/дл; $p < 0{,}01$) и вирусной нагрузке ВИЧ более 500 000 копий/мл.

Заключение

У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имел место системный воспалительный ответ, о чем

[1] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.
[2] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», г. Москва.
[3] ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы».

свидетельствовало значительное повышение уровня СРБ, α1-АТ и ГГ. При этом выявлялись признаки нутритивной недостаточности (значительное снижение уровня транстиретина и альбумина). Результаты анализа корреляционных связей между показателями РОФ и нутритивного статуса свидетельствуют о том, что организм, отвечая на стресс системной воспалительной реакцией, усиливая синтез защитных РОФ, отодвигает на второй план синтез висцеральных белков, отвечающих за процессы жизнеобеспечения. В этих условиях снижение синтеза висцеральных белков может приводить к нарушению обеспечиваемых ими функций. Очень важным негативным фактором становится снижение альбумина, который является главным онкотическим фактором плазмы и в значительной мере определяет объем циркулирующей крови. Кроме того, он несет на своей поверхности огромное количество сайтов для связывания чужеродных веществ и поэтому служит важнейшим фактором детоксикации. Уменьшение концентрации ТТР может приводить к нарушениям тиреоидного гомеостаза и транспорта витамина А, что вносит свой вклад в усугубление эндогенной интоксикации.

***Абдуллаев Ризван Юсифович**, тел. +7 (903) 226-81-22, e-mail: rizvan0403@yandex.ru*

АКТИВНОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ОГРАНИЧЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРОЦЕССОМ В ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I, II ТИПОВ

М.А. Багиров, Г.В. Читорелидзе, Л.Н. Лепеха, С.С. Садовникова, Р.А. Пенаги, А.Э. Эргешова, Б.У. Салихов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

Актуальность исследования

Заболеваемость туберкулезом легких у пациентов с сахарным диабетом достоверно выше, при этом сочетание лекарственно-устойчивых форм туберкулеза легких с сахарным диабетом усиливает неблагоприятное течение обоих заболеваний. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом. По данным государственного регистра, больных сахарным диабетом на январь 2015 г. в Российской Федерации по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 4,04 млн человек. Между тем результаты контрольных эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр (ЭНЦ)» Минздрава России в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных сахарным диабетом в Российской Федерации приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения. Как известно, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, наблюдаются сосудистые нарушения микроциркуляторного русла, сопровождающиеся нарушением в эндотелиальном компоненте свертывающей системы крови и проявляющиеся в виде микротромбозов. Эти нарушения приводят к снижению биодоступности противотуберкулезных препаратов, а следовательно, и к снижению запланированного терапевтического эффекта. В связи с вышеизложенным важная роль в комплексном лечении данной категории пациентов отводится методу хирургическому лечения. Полученные данные исследований операционного материала, определения активности туберкулезного воспаления, установления формы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулезного комплекса значительно увеличивают эффективность последующего этапа консервативного лечения.

Цель исследования

Изучение активности туберкулезного процесса в операционном материале у пациентов с ограниченным туберкулезным процессом в легких с сопутствующим сахарным диабетом I, II типов.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 65 пациентов с ограниченным туберкулезным процессом в легких, подлежащих хирургическому лечению в объеме комбинированной и сегментарной/полисегментарной резекций, в том числе с лазерной деструкцией очагов. Основную группу составили 33 пациента с ограниченными туберкулезными процессами в легких с сопутствующим сахарным диабетом I и II типов. В группу сравнения были включены 32 пациента с ограниченными туберкулезными процессами в легких, не страдающие сахарным диабетом. Группы были сопоставимы по срокам заболевания

и лечения, формам лекарственной устойчивости возбудителя, адекватности противотуберкулезной химиотерапии в предоперационном периоде.

Результаты исследования

Сравнительный анализ исследуемых групп пациентов показал, что высокая активность с прогрессированием туберкулезного воспаления в операционном материале в основной группе наблюдалась у 12 пациентов и составила 36,3%, у 15 пациентов выявлена умеренная активность туберкулезного воспаления, что соответствует 45,4% случаев и у 6 пациентов (18,2% случаев) в операционном материале выявлена низкая активность туберкулезного воспаления, в то время как в группе сравнения высокая активность с прогрессированием туберкулезного воспаления в операционном материале наблюдалась у двух пациентов (6,2% случаев), умеренная активность туберкулезного воспаления выявлена у 9 пациентов (28,1% случаев), у 18 пациентов выявлена низкая активность туберкулезного воспаления (56,3% случаев) и у трех пациентов (9,4% случаев) в операционном материале признаков активности туберкулезного процесса не выявлено вовсе. Всем пациентам проводилось определение лекарственной чувствительности микобактерий туберкулезного комплекса молекулярно-генетическими методами и методом посева на жидкую питательную среду в системе BACTEC™ MGIT™ 960 с последующей коррекцией режима химиотерапии в послеоперационном периоде.

Выводы

Из проведенного исследования становится очевидным, что у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом I и II типов, несмотря на проводимый этап консервативного лечения в предоперационном периоде, в операционном материале определяется высокая активность туберкулезного воспаления с прогрессированием процесса. Своевременно выполненный этап хирургического лечения с последующим этапом консервативной терапии, согласно данным чувствительности возбудителя, полученным в результате исследования операционного материала, может значительно увеличить эффективность комплексного лечения данной категории пациентов.

***Читорелидзе Георгий Валерьевич**, тел. + 7 (985) 048-64-48, e-mail: chitorelidze2015@yandex.ru*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАДЕНОПАТИЙ

У.О. Гафаров[1], О.В. Беленцева[1], Б.Г. Барский[1], Д.В. Плоткин[1, 2], Р.В. Бабаян[2], М.Н. Решетников[1]

Цель исследования

Изучение результатов диагностики больных с периферическими лимфаденопатиями и определение эффективных методов их дифференциальной диагностики.

Материалы и методы исследования

В период с 2014 по 2017 г. в туберкулезном хирургическом отделении клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы и оперированы 58 пациентов с периферической лимфаденопатией, поступившие для исключения туберкулезной природы поражения лимфатических узлов шейной, подмышечной и паховых групп. Было 35 (60,3%) мужчин и 23 (39,7%) женщины в возрасте от 19 до 54 лет. Средний возраст больных соответствовал 39 ± 4,2 года. В экстренном порядке с признаками абсцедирующей лимфаденопатии оперировано 24 (58,5%) пациента. 17 (41,46%) больных были госпитализированы в плановом порядке из противотуберкулезных диспансеров. Характер оперативного лечения заключался в иссечении пакета увеличенных лимфатических узлов или вскрытия и дренирования гнойника с некрэктомией и биопсией лимфатических узлов. Туберкулезный анамнез у обследованных больных был выявлен в 28 (48,3%) случаях, а у 37 (63,8 %) больных имел место ВИЧ-позитивный статус. В ходе клинико-инструментального обследования, кроме общепринятых лабораторных тестов, больным проводились исследование удаленных тканей и отделяемого из полости абсцессов на МБТ методом люминесцентной микроскопии, бактериологического посева и ПЦР-диагностика, а также патогистологическое исследование биопсийного материала. Также с целью уточнения природы заболевания проводили пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. В комплекс обследования пациентов включали полипозиционную рентгенографию и рентгеновскую компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов.

Результаты исследования

При гистологическом исследовании биоптатов в 41 случае (70,7%) в удаленных тканях при окраске гематоксилин-эозином визуализированы типичные и атипичные (при ВИЧ-инфекции) туберкулезные гранулемы, при окраске по Цилю-Нельсену

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

в 39 (95,1%) препаратах выявлены кислотоустойчивые микобактерии. Среди пациентов данной группы Диаскин®-тест имел положительное значение у 26 (63,4%). Рост МБТ в отделяемом абсцессов и удаленных тканях наблюдался лишь в 31 (75,6%) случае. ПЦР-диагностика биопсийного материала у этой категории пациентов имела положительный результат в 37 (90,2%) наблюдениях. У двух больных (3,4%) после иссечения лимфатических узлов шеи в биопсийном препарате были выявлены саркоидозные гранулемы. В девяти (15,51%) наблюдениях после патоморфологического исследования выявлены атипичные клетки, причем в 55,6% случаев – метастазы рака в периферические лимфатические узлы (преимущественно аденокарцинома разной степени дифференцировки) и у 44,4% больных выявлены клетки, характерные для различных лимфом. В шести (10,3%) препаратах биопсийного материала при патоморфологическом исследовании обнаружена неспецифическая лейкоцитарная реакция – неспецифическая лимфаденопатия. В последних трех группах больных при окраске исследуемых тканей по Цилю-Нельсену КУМ не обнаруживались, рост МБТ не зафиксирован, а ПЦР-МБТ диагностика исследуемых тканей имела отрицательный результат.

Выводы

В результате проведенного нами исследования установлено, что в большинстве случаев основной причиной периферических лимфаденопатий является туберкулез. Метастазы злокачественных опухолей, лимфопролиферативные заболевания, саркоидоз и неспецифические воспалительные процессы встречаются значительно реже. Базовым элементом дифференциальной диагностики периферических лимфаденопатий служит выполнение цитологического, морфологического, микробиологического и молекулярно-генетического анализа биопсийного материала у пациентов с ранее выявленным туберкулезом любой локализации, у лиц с ВИЧ-позитивным статусом, а также у больных с невыявленным первичным опухолевым процессом. Туберкулез периферических лимфатических узлов отличает наличие туберкулезных гранулем, МБТ или их ДНК в отделяемом и биопсийном материале. Признаками периферической лимфаденопатии нетуберкулезной этиологии являются неспецифический клеточный состав в биоптате с наличием атипичных клеток, отсутствие КУМ и ДНК МБТ в исследуемом препарате.

***Плоткин Дмитрий Владимирович**, тел. + 7 (916) 125-89-21, e-mail: kn13@list.ru*

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ С ПОЗДНИМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Л.Н. Герасимов[1], Н.В. Эйсмонт[1], С.А. Оприщенко[1], О.Г. Комиссарова[2], Р.Ю-О. Абдуллаев[2]

Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, туберкулез продолжает оставаться одной из 10 ведущих причин смерти в мире. Большой вклад в эту проблему вносят распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) и рост числа пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые являются факторами риска развития туберкулеза (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др.). В литературе имеются единичные работы, посвященные изучению системного воспалительного ответа (СВО) у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), в основном они посвящены изучению уровня С-реактивного белка (СРБ). Комплексного изучения лабораторных проявлений СВО у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции до настоящего времени не проводилось. Между тем интенсивность СВО у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности, представляет собой большой практический интерес, поскольку позволит расширить представление о состоянии системы неспецифической защиты организма у данной категории пациентов. Интенсивность СВО может иметь свои особенности при различной выраженности иммуносупрессии. Данное понимание закономерностей течения воспалительных процессов предполагает возможность выбирать аргументированную тактику лечения. К настоящему времени комплексное исследование лабораторных проявлений СВО проводилось только у пациентов с туберкулезом легких. Аналогичные исследования у больных туберкулезом с поздними стадиями ВИЧ-инфекции в доступной нам литературе не встретились.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 347 пациентов: 224 – с ТБ/ВИЧ и контрольная группа – 123 пациента с туберкулезом (ТБ) без ВИЧ-инфекции. В группы исследования мы

[1] ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.
[2] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.

не включали пациентов с онкопатологией и сахарным диабетом, беременных. В специальных методах исследовали реактанты острой фазы (РОФ): СРБ, α_1-антитрипсин (α_1-АТ), гаптоглобин (ГГ), фибриноген (ФГ). Для оценки нутритивной недостаточности использовали показатели индекса массы тела (ИМТ), уровня транстиретина (ТТР) и альбумина (А).

Результаты исследования

Было установлено, что у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции имел место выраженный системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания СРБ, α_1-АТ и ГГ, в отличие от уровня ФГ, который у данной категории пациентов повышался незначительно. Кроме того, у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции была выявлена глубокая нутритивная недостаточность, о чем свидетельствовали достоверные показатели ИМТ, уровня ТТР и альбумина. Неотъемлемым компонентом СВО является белково-энергетическая недостаточность организма. При развитии воспаления печень ориентирует свои приоритеты в первую очередь на выработку РОФ. В этих условиях из-за дефицита субстрата синтез белков с трофическими функциями, в том числе А и ТТР, отодвигается на второй план, и их концентрация в циркулирующей крови падает. СВО более выражен у больных ТБ с ВИЧ-инфекцией, чем без нее, особенно при ее поздних стадиях. Об этом свидетельствовали наиболее высокие значения РОФ (СРБ, α_1-АТ и ГГ) и наиболее низкие значения маркеров нутритивного статуса (ИМТ, уровни ТТР и А в сыворотке крови). Выраженность СВО у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции увеличивалась со снижением количества СД4$^+$ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. При наличии ВИЧ-инфекции наиболее выраженные проявления СВО наблюдались у больных фиброзно-кавернозным ТБ легких, ТБ множественных локализаций, с наличием распада легочной ткани, бактериовыделения, МЛУ/ШЛУ МБТ. Через 6 месяцев эффективного лечения ТБ у пациентов отмечалось значительное и достоверное снижение содержания РОФ (СРБ, α_1-АТ, ГГ). У больных с неэффективным лечением ТБ показатели СВО также снижались, но темпы уменьшения проявлений СВО значительно уступали таковым у больных с эффективным лечением, и через 6 месяцев лечения у этой категории пациентов уровни СРБ, α_1-АТ, ГГ были значительно выше по сравнению с нормой и аналогичными показателями у больных с эффективным лечением. Через 6 месяцев лечения наблюдалось значительное уменьшение белково-энергетической недостаточности (ИМТ и уровень А нормализовались). Однако нутритивная недостаточность носила устойчивый характер, оставляя низкие, по сравнению с нормой, значения ТТР. У больных с неэффективным лечением ТБ уровни ИМТ, А, ТТР оставались низкими. Включение в комплексную терапию больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции специализированного лечебного питания позволило повысить эффективность лечения ТБ по показателю прекращения бактериовыделения: 65,9% у пациентов с сочетанной патологией против 41,5% у больных ТБ без ВИЧ-инфекции, а также улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, при этом уровень ТТР значительно повысился по сравнению с исходными данными, хотя оставался ниже нормативного показателя. У пациентов же, не получивших лечебного питания, существенных сдвигов в показателях нутритивного статуса, включая уровень ТТР, мы не получили.

Выводы

Наиболее информативными показателями для оценки выраженности туберкулезного воспаления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явились уровни СРБ, α_1-АТ и ГГ. Наиболее чувствительным маркером состояния нутритивного статуса у больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции оказался уровень ТТР в сыворотке крови. Включение в комплексную терапию больных ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции специализированного лечебного питания позволило улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, о чем свидетельствовало повышение уровня ТТР.

***Герасимов Лев Николаевич**, тел. + 7 (926) 566-81-37, e-mail: 1968berserck@mail.ru*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

А.Е. Грабарник, Т.Р. Сулейманова, А.А. Панова, Е.А. Юрьева

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

Актуальность исследования

Несмотря на стабилизацию эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации отмечается некоторое увеличение заболеваемости туберкулезом женщин, преимущественно репродуктивного возраста. В то же время среди больных внелегочным туберкулезом всегда преобладали женщины, и их доля по разным источникам составляла от 54 до 67%. Хотя генитальная локализация в структуре заболеваемости туберкулезом составляет от 1,1 до 1,5%, а внелегочного – 8–13%, тем не менее среди женщин с воспалительными

заболеваниями гениталий удельный вес туберкулеза женских половых органов составляет 10–15%, а в группе женщин с бесплодием – 20–25%. Кроме того, отмечается рост распространенных, генерализованных форм туберкулеза, зачастую сопровождающийся развитием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к химиотерапии.

Следует отметить, что несвоевременная диагностика и, следовательно, более сложное и длительное и все же не всегда эффективное лечение часто приводят к различным нарушениям репродуктивного здоровья.

Цель исследования

Выработка оптимальной маршрутизации пациентов с подозрением на туберкулез гениталий.

Материалы и методы исследования

Обследовано 482 женщины в возрасте от 18 до 64 лет, направленных в наше отделение из различных лечебно-профилактических учреждений с подозрением на туберкулез гениталий. Перед началом обследования в нашем стационаре все женщины были проверены на инфекции, передающиеся половым путем, вирусные инфекции, пролечены.

Основными причинами обращения были: наличие хронического воспалительного процесса гениталий с отсутствием стойкого эффекта после проведения неспецифической антибактериальной и противовоспалительной терапии – 43,4%; бесплодие – 39,4%; нарушение менструального цикла при отсутствии эффекта от проведения неспецифической противовоспалительной и гормонокорригирующей терапии – 22,8%; подготовка к ЭКО – 11,2%. При этом длительность наблюдения в учреждениях общей лечебной сети составила: 1–3 года – 10,4%; 4–5 лет – 19,4%; 5–7 лет – 30,8 %; 8–10 лет – 22,6%; более 10 лет – 16,8%.

Из особенностей фтизиатрического анамнеза следует выделить, что контакт с больными туберкулезом был установлен у 35,0%; вираж туберкулиновых проб отмечался у 17,0%; ранее перенесенный экстрагенитальный туберкулез – у 13,2%.

После проведенного комплексного обследования туберкулез гениталий различной степени активности был установлен у 186 женщин (38,6 %), причем у 21 диагноз подтвержден гистологически, а у пяти – бактериологически (рост микобактерий туберкулеза в менструальной крови) и у трех женщин в отделяемом из цервикального канала выделены ДНК *M.tuberculosis complex* и у двух – выделены ДНК *M.tuberculosis complex* из асцитической жидкости.

При проведении иммунологических тестов следует отметить, что у всех женщин с верифицированным туберкулезом гениталий *T-SPOT.TB* был положителен, положительная реакция при внутрикожной пробе с антигеном туберкулезным рекомбинантным отмечена в 98,0% и в трех случаях – гиперергическая (1,5%); проба Манту с 2 ТЕ: положительная – в 86,5%; гиперергическая – в 27 случаях (5,6%) и в 38 (7,9%) – отрицательная.

Гистеросальпингография с целью уточнения характера изменений в гениталиях выполнена в 408 (84,6 %) случаях. При этом выявлялись различные деструктивные изменения маточных труб и матки как специфического, так и неспецифического характера, гидро- и сактосальпинксы, облитерация маточных труб и полости матки.

Всем обследуемым были произведены различные лечебно-диагностические оперативные вмешательства: раздельное лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала произведено 405 (84,0%); лапаротомия/лапароскопия (с лечебной и/или диагностической целью – 51 (10,6%). Выбор метода и характера оперативного лечения в основном был продиктован сочетанной гинекологической патологией.

При выявлении нескольких косвенных признаков специфического поражения гениталий у женщин, не имеющих туберкулезного анамнеза, с целью уточнения этиологии процесса использовалась терапия ex juvantibus в 18 (3,7%) случаях.

Таким образом, считаем целесообразным выделить группы риска по реализации генитального туберкулеза, которые требуют обязательного обследования в условиях специализированного фтизиогинекологического стационара.

***Грабарник Алексей Ефимович**, тел. + 7 (499) 268-25-31, e-mail: a.grabarnik@mail.ru*

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

В.М. Коломиец, Н.Н. Медведева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Актуальность исследования

Надежды на повышение эффективности лечения только путем интенсификации этиотропной терапии пока мало оправдываются, поэтому все более значимым представляется максимальное применение и совершенствование других методов реабилитации, в том числе таких как психо- и психофармакотерапия, т.к. у больных туберкулезом имеют место изменения нервно-психической сферы. Именно поэтому в составы специализированных учреждений введены должности психологов (приказ Минздрава России № 923) и необходимо определение методов их работы.

Цель исследования

Для повышения эффективности лечения основной целью исследования было изучение клинико-психологических особенностей у больных различными формами туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования

Обследовано 273 больных (преимущественно мужчин, в возрасте от 18 до 72 лет), из них инфильтративный туберкулез – у 41,2%, диссеминированный – у 12,8%, очаговый (и туберкулема еще у одного пациента) – у 9,2%, фиброзно-кавернозный – у 23,4%, казеозная пневмония – у 9,2% и цирротический туберкулез – у 4,4% больных. Бактериовыделение установлено у 80% больных, в том числе у 12% с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). Наличие деструкции в легких определялось у 72 (72%).

Для оценки психического состояния и личностных особенностей больных применялось комплексное клинико-психодиагностическое исследование совместно с психиатром в соответствии с принятыми нормами, специально разработанное структурированное интервью и психологические тесты: самоопросник депрессии Зунге, тест личностной и ситуативной тревожности Спилбергера, тест Леонгарда-Шмитека, личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ), тест диагностики уровня социальной фрустрированности Л.И. Вассермана и другие.

Результаты исследования

Данные тесты доступны для восприятия пациентами, валидны, имеют небольшой объем, высокую информативность, позволяют взаимопроверить достоверность данных обследования. Они дают представление о типе личности больного, его психическом состоянии, определяют самооценку качества жизни и положения в обществе, позволяют диагностировать сложившийся под влиянием болезни паттерн отношений к самой болезни, к ее лечению, врачам и медперсоналу, родным и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствию, настроению, сну, аппетиту). Об эффективности лечения судили по общепринятым в настоящее время критериям, оценивали результаты преимущественно после интенсивной фазы основного курса лечения.

Уровень социальной фрустрированности (УСФ) у впервые выявленных больных туберкулезом легких оказался достаточно невысоким: итоговый средний индекс – 1,7, что соответствует очень низкому УСФ. У 11,3% обследованных уровень фрустрированности отсутствует, у 74,2% – очень низкий, у 12,9% – пониженный и лишь у 1,6% – высокий. По остальным пунктам тестирования, несмотря на материально-бытовые трудности, при личной самооценке респонденты находили свои жизненный уровень и место в обществе хорошими и удовлетворительными, без ощущения своей десоциализированности.

Если УСФ у больных с рецидивом туберкулезного процесса лишь незначительно выше, чем у впервые диагностированных пациентов, то у 33% хронических больных он является умеренным, а у 67% – повышенным и высоким.

У 74,2% больных определен средний уровень развития личностной тревожности, у 14,5% – высокий и у 11,3% – низкий. Ситуационная тревожность у больных с рецидивом и впервые выявленных была еще на порядок выше личностной: высокая – у 37% , средняя – у 58%, низкая – у 5%. В процессе лечения с течением времени это соотношение изменялось в обратную сторону, но уровень тревожности по-прежнему оставался высоким. У хронических больных на фоне схожих с вышеуказанными показателями личностной тревожности, видимо, в силу общей астенизации и привыкания к заболеванию, уровень ситуационной тревожности в основном был ближе к среднему.

У впервые диагностированных и больных с рецидивом туберкулезного процесса отмечается достаточно низкий уровень депрессивной реакции. У 76,5% респондентов депрессивное состояние отсутствовало, а в 16,1% случаев расценивалось как легкая депрессия ситуативного или невротического генеза. Истинное же депрессивное состояние выявлено у 1,6% пациентов, субдепрессивное – у 5,9%. В контингенте хронических больных у 66,7% респондентов диагностирована легкая депрессия невротического или ситуативного характера и у 16,7% – маскированная депрессия.

У пациентов с хроническим туберкулезным процессом тип отношений к самой болезни, к ее лечению, окружению, к своим витальным функциям (самочувствие, сон, аппетит, настроение), сложившийся под влиянием заболевания, преимущественно отличается от других контингентов больных в связи с длительным пребыванием в стационарах, общей астенизацией, инвалидизацией, длительным отсутствием положительной динамики в лечении, высоким уровнем социальной фрустрированности. У значительной части из них (83,3%) преобладают меланхолический, ипохондрический и эгоцентрический типы реакции на болезнь. Им присущи удрученность болезнью, неверие в выздоровление, в эффект лечения, пессимистический взгляд на все вокруг, сосредоточение на субъективных болезненных и иных неприятных ощущениях, стремление постоянно рассказывать о них окружающим, «уход в болезнь», требование повышенного внимания к себе.

Клинико-психологические особенности у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью такие же, как и у респондентов с сохраненной чувствительностью соответствующих контингентов и форм заболевания, если дополнительно не проявляются побочные действия резервных противотуберкулезных химиопрепаратов, требующие их отмены или соответствующей психофармакотерапии. Это происходит, видимо, в силу недостаточного понимания пациентами с МЛУ всей сложности вопроса лечения заболевания с резистентными формами МТБ и еще сохранившегося доверия к медицине. В целом психопатологические особенности больных туберкулезом легких существенно осложняют контакты с этой категорией пациентов, отрицательно сказываются на лечении, затрудняют формирование установок на выздоровление.

Выводы

1. У впервые выявленных больных туберкулезом легких определяется достаточно низкий уровень социальной фрустрированности, при хроническом течении процесса он значительно повышенный.

2. Легкая депрессивная реакция у впервые заболевших и больных с рецидивом диагностируется редко, а истинная депрессия – лишь в единичных случаях. Практически у всех из них выявлен высокий уровень личностной тревожности как черты характера и, соответственно, ситуационной, особенно в начале заболевания. У большинства больных с хронической формой туберкулезного процесса обнаружена депрессивная реакция невротического и ситуационного генеза.

3. Развитие депрессивных реакций, многообразие личностных особенностей у больных туберкулезом легких (основные типы – гипертимы, циклотимы и застревающие, ригидные) и различных типов реакций на болезнь обусловливают необходимость широкого использования при лечении туберкулеза, особенно хронически протекающих форм, методов психофармакотерапии.

***Коломиец Владислав Михайлович**, тел. + 7 (960) 690-97-52, e-mail: vlacom@mail.ru*

ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Г. Комиссарова [1, 2]***, Р.Ю. Абдуллаев*** [1]***, С.В. Алешина*** [1]

Актуальность исследования

Сочетание туберкулеза и сахарного диабета в последние годы стало одной из самых значимых и актуальных проблем фтизиатрии. О значимости проблемы туберкулеза, сочетанного с сахарным диабетом (СД), свидетельствует тот факт, что на протяжении последних семи лет на конференциях Всемирного союза борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких, а также конгрессах Европейского респираторного общества одной из частых тем обсуждения являлся туберкулез (ТБ) у больных с сопутствующим СД. СД является фактором риска развития туберкулеза. У больных СД туберкулез выявляется в 3–14 раз чаще, чем у остального населения. Сахарный диабет по темпам распространения опережает все неинфекционные заболевания. РФ по числу больных СД в мире занимает пятое место. Ситуация усугубляется еще и тем, что в условиях повсеместного распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) у больных СД чаще диагностируют первичный туберкулез с МЛУ возбудителя. Сложившаяся объективная реальность объясняет актуальность проблемы туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.

Цель исследования

Изучение особенностей клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений впервые выявленного туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом.

[1] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.
[2] ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России», г. Москва.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 187 больных туберкулезом легких, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 95 больных с впервые выявленным туберкулезом легких в сочетании с СД (В/В-ТБ+СД). Вторую группу составили 92 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких без СД (В/В-ТБ). Всем больным в стационаре было проведено детальное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование.

Результаты исследования

Сравнительный анализ показал, что по половому составу группы достоверно не различались. Существенные различия выявлены в возрастном составе групп. Возраст старше 40 лет достоверно чаще наблюдали у больных с впервые выявленным туберкулезом легких с сочетанным СД по сравнению с больными без СД (при В/В-ТБ+СД – 63,2% и В/В-ТБ – 12%; $p < 0{,}01$). Возраст от 18 до 40 лет достоверно чаще выявлялся у пациентов с впервые выявленным туберкулезом без СД (при В/В-ТБ+СД – 36,8% и В/В-ТБ – 88,0%; $p < 0{,}01$). Инфильтративный туберкулез встречался более чем в половине случаев в обеих группах пациентов (при В/В-ТБ+СД – 56,8% и В/В-ТБ – 53,3%; $p > 0{,}05$). Обращал на себя внимание тот факт, что туберкулемы легких по частоте встречаемости среди пациентов с СД занимали второе место и наблюдались достоверно чаще по сравнению с больными без СД (при В/В-ТБ+СД – 22,1% и В/В-ТБ – 8,7%; $p < 0{,}01$). В группе больных без СД второе место по частоте встречаемости занимал диссеминированный туберкулез легких, который выявлялся достоверно чаще по сравнению с пациентами с СД (при В/В-ТБ+СД – 3,2% и В/В-ТБ – 13,1%; $p < 0{,}02$). Очаговый, кавернозный, фиброзно-кавернозный туберкулез легких, а также казеозная пневмония в сравниваемых группах наблюдались у небольшого количества пациентов в обеих группах. Одностороннее поражение легких чаще наблюдалось у больных без СД (при В/В-ТБ+СД – 56,8% и В/В-ТБ – 77,2%; $p < 0{,}01$), а двусторонние поражения чаще выявлялись у пациентов с сопутствующим СД (при В/В-ТБ+СД – 43,2% и В/В-ТБ – 22,8%; $p < 0{,}01$). Распад в легочной ткани достоверно чаще наблюдался в группе больных с сопутствующим СД (соответственно В/В-ТБ+СД – 77,9% и В/В-ТБ – 53,2%; $p < 0{,}01$). Бактериовыделение достоверно чаще встречалось в группе больных с сопутствующим СД (В/В-ТБ+СД – 78,9% и В/В-ТБ – 53,2%; $p < 0{,}01$). Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам показал, что полирезистентность МБТ чаще выявлялась в группе пациентов без СД (В/В-ТБ+СД – 6,6% и В/В-ТБ – 24,4%; $p < 0{,}01$), а МЛУ МБТ достоверно чаще наблюдалась в группе больных с сопутствующим СД (В/В-ТБ+СД – 54,1% и В/В-ТБ – 26,7%; $p < 0{,}02$).

Заключение

Впервые выявленный туберкулез легких у больных с сочетанным сахарным диабетом имел свои особенности. Туберкулема легких по частоте встречаемости среди пациентов с СД занимала второе место после инфильтративного туберкулеза. У больных без СД второе место по частоте встречаемости занимал диссеминированный туберкулез легких, который выявлялся достоверно чаще по сравнению с пациентами с СД. Полости распада в легочной ткани и бактериовыделение с МЛУ МБТ достоверно чаще встречалось в группе больных с сопутствующим СД.

***Абдуллаев Ризван Юсифович**, тел. +7 (903) 226-81-22, e-mail: rizvan0403@yandex.ru*

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И С НЕОТЛОЖНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

А.С. Коновалов, О.Н. Зубань, П.Н. Рыбин

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

Актуальность исследования

Оперативная оценка прогноза и эффективности терапии малозатратными методами позволяет улучшить результаты лечения, снизить его стоимость.

Цель исследования

Установление взаимосвязей между параметрами статистического, спектрального и нелинейного анализа ЭКГ и исходами у больных туберкулезом в реанимационном отделении.

Материалы и методы исследования

У 93 больных снято 194 электрокардиограммы. Больные разделены на две группы: первая – больные, переведенные из реанимации в профильное отделение ($n1 = 63$), вторая – умершие в отделении реанимации ($n2 = 31$). ЭКГ выполнена на электрокардиографе ЭК12Ц-01-КАРДи2 в течение 4–30 мин. Проведен статистический и спектральный анализ R-R интервалов, полученных ЭКГ с помощью программы EScreenTM 3.3.0.3.

Параметры нелинейного анализа получены с помощью пакета прикладных программ, созданных для достижения цели этой работы. Проведены расчет критерия Шапиро-Уилка для определения соответствия полученных данных нормальному распределению, корреляционный и сравнительный анализ, оценка мощности исследования.

Результаты исследования

Все полученные данные не соответствовали нормальному распределению, в связи с чем проведен корреляционный анализ по Спирмену и ранговый тест Вальда-Вольфовица. С исходом оказались взаимосвязаны соотношения волн низкой и высокой частоты (R Spearman = -0,29; $p < 0,001$), частота сердечных сокращений (R Spearman = 0,29; $p < 0,001$), динамический верхний предел энтропии (R Spearman = -0,27; $p < 0001$), оптимальная фазовая задержка (R Spearman = -0,22; $p < 0001$), фрактальная размерность фазового портрета ЭКГ по Такенсу, рассчитанная по оптимальной фазовой задержке (R Spearman = 0,17; $p = 0,022$), максимальная скорость изменения энтропии (R Spearman = 0,16; $p = 0,023$). При сравнении показателей исследуемых групп установлено значимое отличие в первую очередь нелинейных параметров фазового портрета Такенса. Динамический верхний предел энтропии – 0,3936 ДИ [0,3935; 0,3938], $p = 0,05$ и 0,3909 ДИ [0,3905; 0,391], $p = 0,05$, число ярусов 340 ДИ [331; 342], $p = 0,05$ и 301 ДИ [299; 304], $p = 0,05$ – в первой и второй группах соответственно. Значимые отличия отмечены у 13 параметров нелинейного анализа ЭКГ, у 3 – спектрального и у 5 – статистических показателей. Мощность исследования 65,95%.

Заключение

В пилотном исследовании выявлены взаимосвязи между исходом и параметрами ЭКГ у больных туберкулезом, находившихся на лечении в реанимационном отделении, значимые межгрупповые отличия показателей. Отмечена низкая себестоимость исследования (время сотрудника на регистрацию ЭКГ, салфетки и обезжиривающие средства для обработки кожи, амортизация электрокардиографа). Таким образом, необходимо в дальнейшем, по мере накопления выборки и достижения мощности исследования более 80%, проведение многомерного анализа и создание программы расчета оперативной оценки прогноза у реанимационных больных.

***Рыбин Павел Николаевич**, тел. + 7 (499) 268-27-70, e-mail: pnribin@yandex.ru*

ТУБЕРКУЛЕЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СЕМЕЙНОЙ ДИСФУНКЦИИ

А.С. Лапина, А.Н. Майстренко, О.Б. Ломакина

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

Актуальность исследования

Излечение от туберкулеза – процесс многогранный, его следует рассматривать комплексно, применяя как медикаментозную терапию, так и различные психологические приемы и методы.

Цель исследования

Проведение теоретического анализа семейной дисфункции, проявляющейся в виде болезни «туберкулез».

Материалы и методы исследования

В данной работе были использованы: клиническая беседа, включенное наблюдение, метод системной семейной терапии, метод парадоксальной интенции, теория трансактного анализа, метод сократовского диалога. Теоретический анализ семейной дисфункции проводился с точки зрения интеграции теории семейных систем М. Боуэна и трансактного анализа Э. Берна. Для этого были использованы генограммы 177 пациентов с впервые выявленным туберкулезом, находящихся на стационарном излечении в клиниках и филиалах Центра в 2016–2018 гг., мотивированных к выздоровлению. Выборку составили 139 женщин и 38 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет, посещавших консультации психолога от 3 до 12 раз за период лечения. Психологическая работа проходила в индивидуальном, семейном и в некоторых случаях парном форматах.

Результаты исследования

На основании полученных данных были проанализированы и графически отображены в виде генограмм семейные истории каждого из 177 пациентов. В ходе консультаций обращалось внимание на такие факторы, как: стадия жизненного цикла пациента, совместное/отдельное проживание с родительской семьей, субъективная оценка пациента взаимоотношений с родительской семьей, наличие зависимостей в семейной системе, семейные нормы и правила, присущие данной конкретной семье, финансовая независимость/зависимость пациента от лиц значимого окружения, наличие/отсутствие хронических заболеваний психосоматического характера в семейной системе, основания иерархической структуры семейной системы, семейные роли, наличие конфликтов и разрывов отношений в семейной системе, красные/черные

даты в семейной истории, семейные тайны, семейный родовой сценарий семьи и личный сценарий жизнедеятельности пациента.

В процессе работы с психологом у пациентов происходило переосмысление взаимоотношений с лицами значимого окружения, способствующее улучшению субъективного самочувствия. Также установлено, что наличие ролевых дисфункций в семьях пациентов порождало внутриличностные конфликты и отражалось на взаимодействии с любой внешней системой (врач – пациент, клиент – психолог, сотрудник – рабочий коллектив и др.), превалирующий непродуктивный жизненный сценарий представляет собой часто полное повторение родительского сценария, антисценарий либо контрсценарий.

Можно судить о том, что повышение уровня дифференциации, выработка Я-концепции, обретение пациентом личных смыслов, ценностей, планов, перевод конфликтов в семье в открытую коммуникацию с дифференциацией эмоций, выбор собственного жизненного сценария независимо от семейных установок, предписаний, без ухода в протестное поведение способствуют формированию качественно другой среды обитания пациента, более благоприятной, позволяющей пациенту «дышать полной грудью» и выздоравливать.

Заключение

Выявлено, что у больных туберкулезом уменьшается подсознательная потребность во вторичной выгоде от заболевания и процесс восстановления душевного баланса сопровождается положительным соматическим ответом, что выражается в адаптации к лекарственным препаратам и в повышении мотивации к выздоровлению. Пациент учится разделять с врачами ответственность за свое здоровье и становится активным участником процесса выздоровления.

***Лапина Анастасия Сергеевна**, тел. + 7 (916) 106-30-32, e-mail: as@lapina.online*

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ И РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФАДЕНОПАТИЙ СРЕДОСТЕНИЯ ПРИ НЕКОТОРЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ ВО ФТИЗИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Н. Макарьянц, Л.Н. Лепеха, А.Х. Семенова, Р.Б. Амансахедов

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва

Актуальность исследования

При гранулематозных заболеваниях легких лимфаденопатия средостения наблюдается особенно часто, что требует определения наиболее значимых диагностических признаков при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ), саркоидозе органов дыхания (СОД) и экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА).

Цель исследования

Определить частоту выявления и особенности рентгеноморфологических изменений при лимфаденопатиях средостения у больных с ДТЛ, СОД, ЭАА.

Материалы и методы исследования

Проанализирована частота выявления лимфаденопатий средостения у 302 пациентов, поступивших в ЦНИИТ с 2013 по 2017 г., у которых на основании клинико-рентгенологических, микробиологических и морфологических исследований диагностированы ДТЛ, СОД и ЭАА. Гистологические срезы различных групп ВГЛУ, окрашенные гематоксилином и эозином, орсеином, по Малори, Цилю-Нельсену, использовали для изучения морфологических особенностей и выделения диагностических признаков лимфаденопатий при различных вариантах течения указанных заболеваний.

Результаты исследования

Наиболее значительную группу наблюдений составил СОД – 214 пациентов: 148 (69,1%) женщин и 66 (30,9%) мужчин в возрасте от 16 до 79 лет (средний возраст 54,2 ± 3,6 года). Лимфаденопатия у этих больных наблюдалась в 95,7% случаев и не зависела от характера течения заболевания. Увеличенные ВГЛУ в среднем достигали 20,0 ± 1,9 мм, затрагивали бронхопульмональные, бифуркационные, паратрахеальные и парааортальные группы. Морфологически при впервые выявленном активном СОД (113 чел. – 52,8%) лимфоидная ткань замещается мелкими эпителиоидно-клеточными гранулемами с единичными гигантскими клетками Пирогова-Лангханса. Гранулемы не сливаются между собой, в отдельных – имеет место фибриноидный некроз. При прогрессировании заболевания гранулемы фиброзируются. Степень выраженности фиброза варьирует у разных больных: от кольцевидного до очагового, занимающего в ряде случаев значительную часть гистологического среза. При рецидивирующем (101 чел. – 47,2%) СОД на фоне фиброзных изменений можно видеть гистиоцитарно-макрофагальные скопления и отдельные эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза, в том числе в стадии организации. Вторую по частоте

выявления составила группа больных ЭАА – 79 человек, из них: с острым вариантом течения – 2 (2,5%), подострым – 31 (39,7%), хроническим – 21 (26,9%), рецидивирующим – 7 (9,0%) пациентов. При этом лимфаденопатия была зарегистрирована только у 30 чел. (38,4% от всех больных этой группы наблюдения). Большинство пациентов (39,7%) имели подострое течение заболевания. Размеры ВГЛУ варьировали от 6 до 20 мм (в среднем 13,0 ± 3,0 мм) и представлены в основном бифуркационной и бронхопульмональной группами. Морфологическими признаками при остром течении ЭАА являются фолликулярная реакция в виде цветущей гиперплазии, расширение просветов и утолщение стенок артериол и венул. При подостром варианте наблюдали расширение синусов, пролиферацию гистиоцитов разной степени выраженности, часто с формированием гистиоцитарно-макрофагальных гранулем. Последние содержат многоядерные макрофаги фагоцитарного типа, с тельцами Шаумана и/или астероидными тельцами. Ни в одном из выявленных случаев не обнаружены эпителиоидноклеточные гранулемы, характерные для СОД. При хроническом варианте ЭАА фолликулярная структура лимфоузлов не сохраняется. Лимфоидная ткань замещается пролиферирующими элементами стромы, формирующими диффузный и очаговый фиброз с гиалинозом, часто преобладающим. При рецидивирующем течении заболевания на фоне фиброзных изменений лимфоузлов можно видеть отдельные гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы. Среди клеточных элементов в кортикальной зоне появляются плазматические клетки и эозинофилы. Лимфаденопатию при ДТЛ наблюдали относительно редко – только у 10 (3,3%) чел.: 6 женщин и 4 мужчин в возрасте от 16 до 74 лет (средний возраст 48,5 ± 5,1 года). Она затрагивала все группы лимфоузлов, размеры которых могли достигать 16 мм. Морфологически во всех случаях преобладали эпителиоидноклеточные гранулемы, которые в двух наблюдениях были продуктивными, а в остальных имели деструктивно-некротические изменения разной степени выраженности, в том числе с наличием казеозного некроза (5 больных). Гранулемы имели тенденцию к слиянию и формированию более крупных фокусов казеозного некроза. В отличие от СОД в гранулемах продуктивного типа на серийных срезах всегда можно обнаружить единичные нейтрофильные лейкоциты. Фиброзные изменения вариабельны, как диффузного, так и очагового характера, без выраженных признаков гиалинизации. Окраска по Цилю-Нельсену чаще всего отрицательная или может быть положительной в случаях выраженной казеификации.

Заключение

Таким образом, лимфаденопатия при ДТЛ определяется значительно реже, чем при СОД и ЭАА, затрагивает все группы ВГЛУ. Гистологически верифицируются эпителиоидно-клеточные гранулемы, преимущественно с некрозом и признаками казеификации, имеющие тенденцию к слиянию между собой. В редких случаях гранулемы могут носить продуктивный характер, без выраженных признаков некротических изменений, но с инфильтрацией единичными нейтрофильными лейкоцитами, что не характерно для СОД, где, кроме того, они не сливаются между собой и могут иметь участки фибриноидного некроза. При ЭАА увеличение лимфатических узлов наблюдали у трети больных, преимущественно при подостром варианте заболевания, где они затрагивали бифуркационные и бронхопульмональные группы. Диагностическим признаком являются однотипные гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы. Они не содержат эпителиоидных клеток, имеют признаки организации в виде фиброза и гиалиноза. Представленные диагностические признаки позволяют избежать гипердиагностики гранулематозной лимфаденопатии туберкулезной этиологии.

***Макарьянц Наталья Николаевна**, тел. + 7 (499) 785-91-56, e-mail: cniit.2to@mail.ru*

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *Mycobacterium Tuberculosis* С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ SENSITITRE® MycoTB

Ю.Д. Михайлова, М.В. Макарова, И.В. Перетокина, Л.Ю. Крылова, Г.Е. Фрейман, С.Г. Сафонова
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

В лабораториях микробиологической диагностики туберкулеза, начиная с 1960-х годов и до недавнего времени, лекарственную чувствительность (ЛЧ) возбудителя определяли качественными методами, основанными на способности микроорганизма расти или не расти на плотной или жидкой питательных средах в присутствии препарата в критической (иногда – высокой) концентрации (КК).

Согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» для определения ЛЧ микобактерий туберкулеза (МБТ) в качестве одного из основных рекомендуется использовать непрямой фенотипический метод исследования – модифицированный метод определения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в жидкой питательной среде.

Сертифицированная в Российской Федерации тест-система Sensititre MycoTB предназначена для определения МИК 12 противотуберкулезных препаратов (ПТП) основного и резервного ряда: стрептомицина (STR), изониазида (INH), рифампицина (RIF), этамбутола (EMB), рифабутина (RFB), офлоксацина (OFL), моксифлоксацина (MXF), амикацина (AMI), канамицина (KAN), ПАСКа (PAS), этионамида (ETH) и циклосерина (CYC).

Цель исследования

Сравнительная оценка спектра ЛЧ клинических штаммов МБТ с помощью тест-системы Sensititre® MycoTB и автоматизированной системы Bactec™ MGIT™ 960.

Материалы и методы исследования

В повседневной практике Централизованной бактериологической лаборатории ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» ЛЧ у клинических штаммов МБТ с устойчивостью к INH и/или RIF (независимо от устойчивости к другим препаратам первого ряда) изучают одновременно с помощью автоматизированной системы Bactec™ MGIT™ 960 и тест-системы Sensititre® MycoTB. С января по июль 2018 года с помощью обеих систем изучено 130 культур МБТ (113 с МЛУ, 15 – устойчивых к INH и 2 – к RIF), выделенных из различного диагностического материала 126 больных туберкулезом органов дыхания. Тестирование ЛЧ проводили согласно методикам, рекомендованным фирмами-производителями.

Результаты определения чувствительности в Sensititre® MycoTB интерпретировали с применением разработанных в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» значений КК препаратов: для STR – 2,0; INH – 0,25; RIF – 1,0; EMB – 4,0; RFB – 0,5; OFL – 2,0; MXF – 0,5; KAN – 2,5; AMI – 1,0; PAS – 2,0; ETH – 5,0 и CYC – 32,0 мкг/мл.

Результаты исследования

Сравнительное изучение результатов ЛЧ, полученных с помощью двух систем, проводили для 11 ПТП. Исключение составил RFB в связи с отсутствием данных в системе Bactec™ MGIT™ 960. В отношении CYC сравнивали результаты, полученные с помощью Sensititre® MycoTB и метода абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

При сравнительном анализе высокий процент совпадения результатов, полученных с помощью Sensititre® MycoTB и Bactec™ MGIT™ 960, был отмечен для STR (95,4%), INH (99,2%), RIF (96,2%), OFL (98,4%), MXF (89,7%), KAN (93,7%) и AMI (93,1%). Наименьшее количество совпадений наблюдали для EMB (76,2%), ETH (65,9%) и PAS (81,7%).

По данным обоих методов, устойчивыми, как правило, чаще были культуры к STR (91,5%), INH (97,7%) и RIF (85,4%). К OFL (65,1%), MXF (64,3%), AMI (74,6%), PAS (68,3%) и CYC (97,7%) культуры чаще были чувствительными. В отношении KAN чувствительные и устойчивые штаммы распределились почти одинаково (46,0% и 47,6% соответственно).

С помощью тест-системы Sensititre® MycoTB возможно обнаружение не только чувствительных и устойчивых штаммов, но и штаммов с промежуточной чувствительностью/устойчивостью. У данной группы микроорганизмов значения МИК препаратов равны КК или на одно разведение меньше (штаммы с пограничной чувствительностью) или больше (штаммы с низким уровнем устойчивости). Как правило, результаты определения ЛЧ таких штаммов качественными методами могут меняться в ту или иную сторону. Это происходит за счет того, что значения МИК препаратов близки к КК.

В настоящем исследовании по данным тест-системы Sensititre® MycoTB с промежуточной чувствительностью/устойчивостью наибольшее количество культур отмечали к EMB (82,4%), KAN (66,9%), AMI (80,0%), ETH (60,0%) и CYC (91,5%).

Заключение

В ходе сравнительного анализа результатов, полученных с помощью тест-системы Sensititre® MycoTB и Bactec™ MGIT™ 960, получены сопоставимые данные, что подтверждает целесообразность использования тест-системы Sensititre® MycoTB в микобактериологической практике. В то же время применение тест-системы Sensititre® MycoTB позволяет получать уникальные данные не только о наличии устойчивости и чувствительности, но и выявлять штаммы с промежуточной чувствительностью/устойчивостью, что особенно актуально для лечения больных с ШЛУ возбудителя к ПТП. Благодаря количественному определению ЛЧ МБТ со временем удастся внести значительный вклад в повышение эффективности лечения туберкулеза у каждого конкретного больного.

***Михайлова Юлия Дмитриевна**, тел. + 7 (499) 268-70-33, e-mail: juliaisaeva81@rambler.ru*

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МИКОБАКТЕРИОЗОВ У БОЛЬНЫХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.М. Михайловский[1], Н.И. Скороварова[1], Л.Н. Лепеха[2], О.Г. Комиссарова[2]

Актуальность исследования

В настоящее время во всем мире отмечают значительный рост заболеваемости микобактериозами, что во многом связано с прогрессирующим ростом числа больных с иммуносупрессивными состояниям и прежде всего поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Довольно серьезной проблемой при диагностике туберкулеза у данной категории больных является его дифференциальная диагностика с микобактериозами, которые долгое время считались безопасными для человека и клиническое значение которых недооценивалось. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции заболевания, вызванные НТМБ, могут протекать в генерализованной форме, иметь клинико-рентгенологические проявления, сходные с туберкулезом.

Цель исследования

Изучить морфологические проявления микобактериозов на поздней стадии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Патоморфологическое исследование проведено на аутопсийном материале 6 больных, имевших сочетанную патологию ТБ/ВИЧ и микобактериоза. Патоморфологическое исследование включало макроскопическое описание внутренних органов, гистологическое и бактериологическое. Идентификацию НТМБ до вида осуществляли с помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР в реальном времени с последующей гибридизацией продуктов амплификации на ДНК-стрипах).

Результаты исследования

Проведенное морфологическое исследование свидетельствует о развитии генерализованной формы микобактериоза (НТМБ) у всех этих больных с поражением лимфатических узлов грудной и брюшной полости, селезенки, почек, печени, костного мозга и легких. При вскрытии обращала внимание тестоватая консистенция обоих легких, очаги уплотнения макроскопически не определялись. Ткань легких на разрезе обычно имела пестрый вид, темно-бурые участки чередовались со светлыми. С поверхности срезов стекало значительное количество светлой пенистой жидкости, которая определялась также в просвете трахеи и бронхов. Плевральные листки во всех слоях оставались интактными. Поражение лимфатической системы проявлялось увеличением лимфатических узлов грудной полости (паратрахеальных, бифуркационных, бронхолегочных), мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов. На разрезе ткань органа оставалась плотной, без распада и была представлена сливающимися в конгломераты белесоватыми очагами, количество которых варьировало у разных больных. Изменения, выявленные в печени и почках, во всех случаях характеризовались макроскопически выраженными признаками дистрофии. Селезенка была увеличена, у двух умерших выявлены белесоватого вида «штампованные» фокусы некроза без распада. При гистологическом исследовании в легочной паренхиме имели место множественные неказеифицирующиеся гранулемы. Они состояли из хаотично расположенных гистиоцитов с признаками диффузного фиброза как в самой гранулеме, так и по ее периферии. Помимо гранулем у всех больных привлекали внимание мелкие и более крупные скопления округлых клеток со светлой вакуолизированной цитоплазмой – «пенистых» макрофагов, а также лимфоидная инфильтрация в перифокальной зоне воспаления, наличие гигантских многоядерных клеток и фиброзирование окружающей респираторной ткани различной степени выраженности. Микроскопическое исследование лимфатических узлов различных групп выявило однотипную, практически полную атрофию лимфоидной ткани с обширными полями фиброза, с наличием по периферии скоплений «пенистых» макрофагов. При окраске срезов лимфатических узлов по Цилю-Нельсену в цитоплазме этих клеток обнаружено большое количество кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). В ткани печени у всех умерших обнаружены множественные, со склонностью к фиброзированию, гранулемы без некроза, состоящие из гистиоцитов и небольшого числа гигантских многоядерных клеток. С более выраженным фиброзированием гранулемы обнаружены в тканях почек, где они располагаются преимущественно периваскулярно. В селезенке обнаружены особенно крупные скопления пенистых макрофагов, в том числе в стадии разрушения. Они инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, которые формируют микронекрозы в центре с большим количеством КУМ. Так же, как и в других паренхиматозных органах, макрофагальные гранулемы имеют тенденцию к склерозированию, а паренхима органа в перифокальной зоне подвергается фиброзированию.

Заключение

Морфологической особенностью данной сочетанной патологии явилось субтотальная диссеминация в паренхиматозных органах гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с внутриклеточным содержанием множества КУМ, преобладанием

[1] ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Оренбург.
[2] ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва.

продуктивной тканевой реакции с тенденцией к склерозированию гранулем, фиброзом в перифокальной области. Типичных для туберкулезного воспаления эпителиоидноклеточных гранулем с казеификацией и тенденцией к слиянию в более крупные очаги казеозного некроза выявлено не было. Периваскулярное расположение гранулем, однотипность их строения в разных паренхиматозных органах свидетельствуют о генерализации процесса, наличии микобактериального сепсиса, вызванного внутриклеточными КУМ, идентифицируемыми как *M. avium*.

***Михайловский Алексей Модестович**, тел. + 7 (922) 627-75-22, e-mail: michailovsky2007@yandex.ru*

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОЦИАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ИММУНОСУПРЕССИЕЙ

А.В. Мишина[1], В.Ю. Мишин[1, 2], А.Л. Собкин[2], И.В. Рымонова[2], О.А. Осадчая[2]

Актуальность исследования

Диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией является актуальной и мало изученной междисциплинарной проблемой клинической медицины ввиду тяжелого течения туберкулеза, нередко генерализованного, и высокой частоты оппортунистических и сопутствующих заболеваний. При этом ситуация осложняется тем, что большинство пациентов социально дезадаптированы и употребляют психоактивные вещества и алкоголь.

Цель исследования

Изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и частоты оппортунистических заболеваний ДТЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 77 больных ДТЛ с 4В стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в возрасте 20–60 лет. Мужчин было 64,9%, женщин – 35,1%. Всем больным проводилось комплексное клиническое, микробиологическое, иммунологическое, лабораторное и лучевое исследование, в том числе КТ и МРТ. Для установления этиологии оппортунистических заболеваний проводили специальные вирусологические, микробиологические, паразитарные, иммунологические, цитологические и гистологические исследования.

Результаты исследования

Из 77 больных 61 (79,2 ± 4,6%) постоянно употреблял психоактивные вещества, 76 (97,7 ± 1,9%) – алкоголь и 73 (94,8 ± 2,5%) курили табак или наркотические смеси. 67 (87,0 ± 3,8%) больных не работали, 67 (87,0 ± 3,8%) не имели семьи и 15 (19,5 ± 4,5%) ранее находились в заключении. У всех 77 пациентов с ДТЛ ВИЧ-инфекция была первым диагностированным заболеванием с длительностью ВИЧ-инфекции 6–11 лет. Парентеральный путь заражения был у 66 (85,7 ± 4,0%) больных и половой – у 11 (14,3 ± 4,0%).

При иммунологическом исследовании у 3 (3,9 ± 2,2%) пациентов количество $CD4^+$ лимфоцитов было, соответственно, 102, 87 и 52 кл/мм^3 крови, у 27 (35,1 ± 5,4%) – 99–50 кл/мм^3 крови, у 27 (35,1 ± 5,4%) – 49–30, у 12 (15,6 ± 4,2%) – 29–20, у 5 (6,5 ± 2,8%) – 19–10 и еще у 5 (6,5±2,8%) – менее 9. Среднее количество $CD4^+$ лимфоцитов составляло 47,6 ± 0,34 кл/мм^3 крови.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) выявлены у 44 (57,1 ±%) пациентов, при этом в 75,0 ± 6,0% случаев были МБТ, устойчивые к противотуберкулезным препаратам. У 18,2 ± 5,8% больных была монорезистентность, у 25,0 ± 6,5% – полирезистентность, у 22,7 ± 6,3% – множественная и у 9,1 ± 4,4% – широкая лекарственная устойчивость (МЛУ и ШЛУ).

У всех пациентов наблюдались кишечные расстройства (диарея), потеря веса, периферическая и внутригрудная лимфоаденопатия, невропатия и энцефалопатия, анемия и лимфоаденопатия и у 79,2 ± 4,6% диагностирован вирусный гепатит В или С.

Клиническая картина ДТЛ характеризовалась острым началом, выраженным синдромом интоксикации и бронхолегочными симптомами и у 68 (88,3 ± 3,7%) пациентов ДТЛ носил генерализованный характер. При этом один орган был поражен у 52 пациентов, два – у 42, три – у 30, четыре – у 17, пять – у 9, шесть – у 4 и семь – у одного. Наиболее часто развился туберкулез трахеи и бронхов (44,1 ± 5,6%), ЦНС (37,7 ± 5,5%), кишечника, брюшины, брыжеечных лимфоузлов

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
[2] ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы».

(36,4 ± 5,4%), плевры, мочевых и половых органов (18,2 ± 4,4%), костей и суставов (15,6 ± 4,1%), селезенки (14,3 ± 4,0%).

Из оппортунистических заболеваний наиболее часто был диагностирован кандидоз слизистых, кожи и легких – у 25 (32,5 ± 5,3%) больных, герпесвирусная инфекция – у 19 (24,6 ± 4,9%), цитомегаловирусная инфекция – у 16 (20,7 ± 5,5%), атипичный микобактериоз – у 15 (19,5 ± 4,5%), пневмоцистная пневмония – у 14 (18,2 ± 4,0%). Реже встречались токсоплазмоз – у 8 (10,4 ± 3,5), саркома Капоши (3), лимфома (2) и лимфогранулематоз (1) – у 7 (9,1 ± 3,3%) пациентов.

При КТ выявляли характерное диффузное понижение прозрачности легких со смазанностью сосудистого и усилением интерстициального компонента легочного рисунка, который имел «сетчатый» характер вследствие воспалительного уплотнения интерстициальной ткани. Это характерно для поздних стадий ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. На этом фоне выявляли множественные полиморфные очаги округлой формы, различных размеров от милиарных до крупных, неравномерно расположенных по всем отделам легких, что связано со смешанным видом, не только с гематогенной, но и лимфогенной диссеминацией из пораженных внутригрудных лимфатических узлов. Внутригрудные лимфатические узлы практически во всех случаях увеличены, чего не наблюдается у ВИЧ-отрицательных пациентов. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов связано не только со специфическими их изменениями, но и с поражением ВИЧ-инфекцией лимфатической системы. Нередко кроме очаговой диссеминации обнаруживали диффузные сливающиеся инфильтративные изменения (по типу бронхолобулярной казеозной пневмонии). Возможно слияние таких очагов с образованием фокусов и полостей распада. Обычно имеются различные плевральные реакции за счет перенесенных ранее рецидивирующих плевритов или течения активного экссудативного плеврита.

Заключение

ДТЛ у больных 4В стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ характеризуется количеством $CD4^+$ лимфоцитов менее 50 кл/мм^3 крови, высоким уровнем МЛУ (22,7%) и ШЛУ (9,1%) МБТ, тяжелыми клиническими проявлениями с высокой частотой внелегочных поражений и оппортунистических заболеваний. При этом пациенты были социально дезадаптированы, в 80% случаев употребляли ПАВ и алкоголь, не работали, не имели семьи и были практически не привержены к лечению, что существенно отражалось на эффективности лечения и диспансерного наблюдения.

***Мишин Владимир Юрьевич**, тел. + 7 (910) 436-56-88, e-mail: mishin.vy@mail.ru*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ И ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ДИССЕМИНАТОВ БРЮШИНЫ

Д.В. Плоткин[1, 2], М.Н. Решетников[1], И.В. Грицкова[2], Е.А. Степанов[2], С.В. Харитонов[2]

Актуальность исследования

В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа онкологических заболеваний, которые сопровождаются диссеминацией патологического процесса с развитием карциноматоза брюшной полости. По имеющимся литературным данным, карциноматоз встречается у более чем 25% онкологических больных: при раке поджелудочной железы и яичников – примерно в 40% случаев, раке желудка – от 30 до 40%, карциноме червеобразного отростка – от 30 до 100% и колоректальном раке – до 10%. В последнее десятилетие многие практикующие хирурги вновь стали достаточно часто встречаться с похожим на карциноматоз туберкулезным поражением брюшины. Это в значительной мере связано с ростом заболеваемости туберкулезом в ассоциации с ВИЧ-инфекцией, для которого характерны внелегочные локализации, а также с увеличением числа пациентов с другими вторичными иммуносупрессиями, в том числе медикаментозными. При этом в слоях брюшины формируется типичная туберкулезная гранулема, в которой при микроскопии находят эпителиоидные клетки, гигантские клетки Пирогова-Лангханса и расположенный в центре участок казеозного некроза. Макроскопически при бугорковой форме перитонита во время лапароскопии (лапаротомии) диагностируется мозаичное поражение брюшины с инфильтрацией ее листков, наличие участков гиперемии и единичными, иногда сгруппированными, белесоватыми бугорками диаметром от 1 до 6 мм, которые напоминают карциноматозные диссеминаты. От возможности хирурга вовремя распознать патологический процесс во многом зависит дальнейшая тактика лечения больного.

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

Цель исследования

Изучение результатов диагностики и лечения больных с туберкулезным перитонитом и карциноматозом брюшины и определение эффективных этапов их дифференциальной диагностики.

Материалы и методы исследования

В период с 2009 по 2017 г. в туберкулезном хирургическом отделении клиники № 2 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы и оперированы 39 пациентов с туберкулезным диссеминированным поражением брюшины (I группа) и 11 пациентов с карциноматозом брюшины (II группа). Среди 50 обследованных больных преобладали мужчины (36 пациентов; 72,0 ± 6,4%), а их возраст находился в пределах от 29 до 65 лет, составляя в среднем 41,5 года. У 31 (79,5 ± 6,5%) пациента с выявленным туберкулезом брюшины была диагностирована ВИЧ-инфекция, в то время как у 100% больных с раковой диссеминацией имелся ВИЧ-негативный статус. В комплекс обследования пациентов включали полипозиционную рентгенографию и рентгеновскую компьютерную томографию органов брюшной полости и грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, диагностическую видеолапароскопию, лабораторные и морфологические методы исследования.

Результаты исследования

Анализ полученных результатов проведенного нами клинического исследования позволил выявить, что проведение дифференциальной диагностики туберкулезного перитонита и карциноматоза брюшины во время выполнения оперативного вмешательства является для хирурга достаточно трудной задачей. Это связано с тем, что макроскопические изменения брюшины, заключающиеся в наличии беловатых бугристых высыпаний, у анализируемых групп больных не отличаются как по своему внешнему виду и локализации, так и по характеру сопутствующей лимфаденопатии и спаечного процесса в брюшной полости. В связи с этим первостепенное значение при проведении дифференциального диагноза диссеминированного поражения брюшины, по нашему мнению, принадлежит комплексу диагностических исследований с применением цитологического, морфологического, микробиологического и молекулярно-генетического анализа перитонеального экссудата и биоптатов брюшины, результаты которых с высокой степенью достоверности позволяют верифицировать характер патологического процесса в брюшной полости. При сравнении результатов диагностического поиска у обеих групп пациентов удалось выделить характерные клинико-морфологические особенности и сформулировать определенные практические выводы.

Выводы

1. Базовым элементом проведения дифференциальной диагностики туберкулезного перитонита и карциноматоза брюшины является выполнение цитологического, морфологического, микробиологического и молекулярно-генетического анализа перитонеального экссудата и биоптатов брюшины у пациентов с ранее выявленным туберкулезом любой локализации, у лиц с ВИЧ-позитивным статусом и у больных с невыявленным первичным опухолевым процессом.

2 Диссеминированный туберкулез брюшной полости сопровождается лимфоцитарным клеточным составом выпота, наличием в биопсийном материале туберкулезных гранулем, возбудителя туберкулеза или его ДНК в экссудате и биопсийном материале.

3. Признаками карциноматоза брюшины являются специфический клеточный состав перитонеального экссудата с наличием атипичных клеток, выявление в биопсийном материале специфических опухолевых клеток, отсутствие ДНК МБТ в перитонеальном выпоте и исследуемых тканях.

***Плоткин Дмитрий Владимирович**, тел. + 7 (916) 125-89-21, e-mail: kn13@list.ru*

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛОР-ОРГАНОВ

А.Л. Собкин, А.А. Самохин

ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»

Актуальность исследования

Туберкулез по-прежнему является основным бременем здравоохранения в глобальном масштабе. Наблюдается увеличение распространенности внелегочного туберкулеза, в том числе из-за эпидемии ВИЧ. Хотя внелегочный туберкулез обладает меньшей контагиозностью по сравнению с легочными формами, он имеет высокий процент инвалидизации и часто осложняется, может имитировать другие болезни, поэтому знания о редких локализациях помогают в ранней диагностике и тем самым снижают заболеваемость и смертность.

Материалы и методы исследования

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, лечившихся в ГБУЗ «ТКБ № 3 ДЗМ» с 2015 по 2017 г. В исследование было включено 40 пациентов с туберкулезом

головы и шеи: 25 мужчин в возрасте от 18 до 63 лет (62,5%) и 15 женщин в возрасте от 24 до 84 лет (37,5%). Данным больным проведено общеклиническое и оториноларингологическое обследование, включая тональную пороговую аудиометрию, рентгенологическое обследование грудной клетки, в зависимости от предполагаемого диагноза – патоморфологические, бактериологические, цитологические и молекулярно-генетические исследования (ПЦР-диагностика).

Результаты исследования

Изолированные формы внелегочного туберкулеза были диагностированы у двух больных – с туберкулезным средним отитом и туберкулезом ушной раковины. Почти одинаково часто регистрировали туберкулезный средний отит (16 чел. – 40%, 18 ушей) и туберкулез шейных лимфоузлов (14 чел., 35%), в одном случае также диагностирован туберкулезный заглоточный абсцесс). Туберкулез гортани наблюдали у 9 чел. (22,5%) (в двух случаях ассоциирован с туберкулезом глотки). ВИЧ-позитивные пациенты в структуре новых случаев составили 47,5% (19 чел.). Высокая доля пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечена в группе с туберкулезом лимфатических узлов (57,1%). Патоморфологическая диагностика была эффективна в 14 случаях (35%), бактериологическая диагностика – в 29 (72,5%), цитологическая – в 7 (17,5%) и ПЦР-диагностика – в 12 случаях (30%). Среднее время от появления симптомов до госпитализации при туберкулезе гортани составило 14 нед., при туберкулезном среднем отите – 36 нед., при туберкулезе шейных лимфоузлов – 23 нед.

С туберкулезом гортани наблюдали двух женщин (средний возраст – 44,5 года) и семь мужчин (средний возраст – 28 лет). При туберкулезе гортани жалобами являлись охриплость голоса (в девяти случаях), боль в горле (семь случаев) и дисфагия (шесть случаев). В шести случаях отмечена инфильтративная форма поражения, в трех случаях – инфильтративно-язвенная. У семи пациентов имелся двусторонний процесс и сочетание локализаций: голосовая складка, надгортанник, черпаловидные хрящи, черпалонадгортанная складка. В двух случаях было одностороннее поражение голосовой складки.

Туберкулезный средний отит диагностирован у 11 мужчин (средний возраст – 39,6 лет) и пяти женщин (средний возраст – 44,8 года). Основными жалобами являлись оторея и снижение слуха на стороне поражения. При отомикроскопии во всех случаях определялась перфоративная форма заболевания. Кондуктивная тугоухость на стороне поражения наблюдалась в семи случаях, смешанная – в девяти. В некоторых случаях выполняли КТ височной кости, при которой определялось жидкостное содержимое в ячейках сосцевидного отростка и барабанной полости.

При туберкулезе шейных лимфоузлов инфильтративную форму наблюдали у пятерых пациентов, свищевую – у трех, абсцедирующую – у четырех, индуративную – у одного пациента и казеозно-некротическую – еще у одного. Мужчин было восемь (средний возраст – 33,1 года), женщин – шесть (средний возраст – 33,5 лет). В пяти (35,7%) случаях единственной жалобой была опухоль на шее, из них болезненность в области припухлости шеи имели три (21,4%) пациента. Девять (64,2%) пациентов дополнительно имели общие интоксикационные симптомы: недомогание, лихорадку и потерю веса, двое пациентов со свищевой формой туберкулеза жаловались на гнойные выделения из свищей шеи. При туберкулезе шейных узлов процесс был односторонним в 10 случаях и двусторонним – в четырех. Наиболее часто инфицировались лимфоузлы шеи на уровне IIa и III.

Заключение

Туберкулез головы и шеи локализуется с одинаковой частотой независимо от ВИЧ-инфекции. Клиницисты должны обладать высоким показателем подозрительности и быть в курсе клинических и радиологических характеристик туберкулеза головы и шеи.

***Самохин Александр Александрович**, тел. + 7 (495) 571-20-42, e-mail: dr.aasamokhin@yandex.ru*

РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ В АНАМНЕЗЕ

В.М. Шикуть[2], Т.В. Мякишева[1], Е.Е. Рашкевич[1]

Актуальность исследования

Проблема туберкулеза у детей остается актуальной. Успех лечения заболевания во многом определяется своевременностью его выявления и полнотой проводимых профилактических мероприятий. В связи с нередкими случаями отказа родителей от химиопрофилактики и досрочным ее прерыванием все более важным становятся вопросы неспецифической профилактики туберкулеза у детей из групп риска. Вопросу сочетания туберкулезной инфекции и сопутствующих соматических заболеваний у детей в настоящее время уделяется большое

[1] ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.
[2] ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер».

внимание, но вопросы взаимодействия туберкулеза и детских инфекций раскрыты недостаточно. В то же время среди детей, состоящих на учете во фтизиатрических учреждениях, не менее 1/3 имеют в анамнезе случаи ветряной оспы, которая вызывается вирусом герпеса 3-го типа. Репликация и накопление вируса происходит в слизистой верхних дыхательных путей, вызывая снижение местного иммунитета. По излечении заболевания вирус пожизненно персистирует в организме. По литературным данным, детские инфекции, как правило, снижают степень выраженности реакции организма на туберкулин. Однако, с учетом особенностей герпесвирусной инфекции, мы решили изучить результаты иммунологических проб у детей, состоящих на учете у фтизиатра по поводу латентной туберкулезной инфекции и имеющих в анамнезе ветряную оспу.

Цель исследования

Выявить взаимосвязь герпесвирусной инфекции 3-го типа и развития латентной туберкулезной инфекции у детей.

Задачи исследования

1. Установить взаимосвязь сроков возникновения заболевания ветряной оспы и развития виража туберкулиновых проб.

2. Сопоставить степень выраженности пробы Манту с 2 ТЕ у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), имеющих в анамнезе ветряную оспу, до и после заболевания.

3. Установить наличие динамики туберкулиновых проб и ее направленность после перенесенной ветряной оспы.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты иммунологической пробы Манту с 2 ТЕ у 35 детей в возрасте от 3 до 17 лет, имеющих в анамнезе ветряную оспу. Все дети состояли на учете у фтизиатра по VI диспансерной группе в 2017–2018 гг.

Результаты исследования

Вираж туберкулиновой пробы после ветряной оспы отмечен у 71,4% детей, из них у 72% – в течение первого года, что достоверно выше числа случаев виража до заболевания – 28,6% ($p < 0{,}001$). Степень выраженности пробы Манту с 2 ТЕ у детей с ЛТИ, имеющих в анамнезе ветряную оспу, после заболевания была достоверно выше, чем до него. Средний размер папулы по пробе Манту с 2 ТЕ накануне заболевания ветряной оспой составил 7,00 ± 0,87 мм, а в первый год после заболевания – 11,54 ± 0,85 мм ($p < 0{,}001$). Это дает основание предполагать, что инфекция вируса герпеса 3-го типа повышает восприимчивость организма к туберкулезной инфекции. Этот вывод подтверждается анализом результатов проб Манту у детей по степени выраженности. Частота положительных нормергических реакций достоверно увеличилась после ветряной оспы с 63,9% до 85,7% ($p < 0{,}05$), частота гиперергических реакций также возросла с 5,7% до 8,6%, но это различие было недостоверным. Отрицательных реакций на туберкулин у детей после перенесенной ветряной оспы не регистрировалось, в то время как накануне заболевания они отмечались у 20% детей ($p < 0{,}001$).

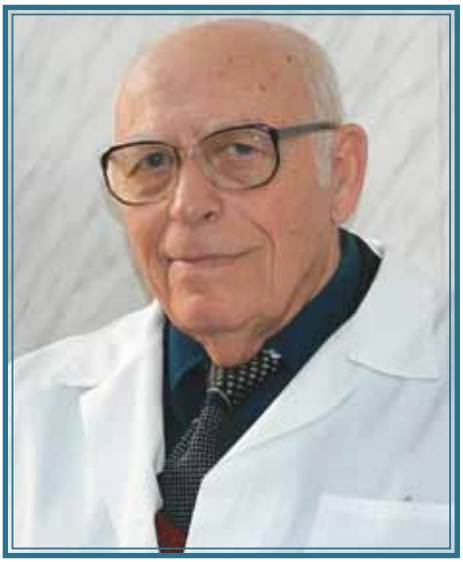
Изучалось не только изменение степени выраженности, но и направленность динамики туберкулиновых проб у детей в течение первого года после заболевания ветряной оспой. У достоверного большинства детей исследуемой группы отмечалось усиление туберкулиновой чувствительности в динамике – этот результат установлен в 65,7% случаев. У 22,9% детей показатели туберкулиновых проб не изменились и только у 11,4% уменьшились. Достоверность выявленных различий была высокой, $p < 0{,}001$.

Используя метод прямых разностей, проанализирована степень увеличения размера папулы по пробе Манту у детей в первый год после заболевания ветряной оспой и накануне. Увеличение размера отмечено у 23 пациентов, в среднем на 8,3 ± 1,16 мм, уменьшение – только у 4 детей, в среднем на 4,0 ± 0,36 мм, у 8 пациентов результаты пробы не изменились ($p < 0{,}005$).

Заключение

По результатам исследования, у детей, перенесших ветряную оспу, вираж туберкулиновых проб фиксируется в первый год после заболевания в 71,4% случаев. Степень выраженности реакции на пробу Манту в группе детей, перенесших ветряную оспу, достоверно возрастает: средний размер папулы увеличивается до 11,54 ± 0,85 мм, а частота положительных реакций возрастает до 94,2%. Таким образом, есть основания предполагать, что инфицирование герпесвирусом 3 типа, влияя на общую и местную иммунологическую реактивность организма ребенка, повышает его восприимчивость к туберкулезной инфекции. Вопрос требует дальнейшего изучения.

***Мякишева Татьяна Владимировна**, тел. + 7 (481) 227-18-09, e-mail: phtisiatr67@yandex.ru*



БОРИС СЕМЕНОВИЧ КИБРИК
(К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

В январе 2019 года исполнилось 90 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Бориса Семеновича Кибрика.

Выпускник Первого Московского ордена Ленина медицинского института 1952 года сразу по личному заявлению и при поддержке замминистра здравоохранения СССР (по кадрам!) Белоусова был распределен в Якутию.

В Якутии Борис Семенович осуществил свои студенческие увлечения и начал хирургическую работу. С 1952 по 1958 год Б.С. Кибрик – фтизиохирург, главный врач и заведующий хирургическим отделением Вилюйского противотуберкулезного санатория (Якутия). Это был период разработок первых операций. Одновременно работал вначале в Минздраве республики, а позже стал главным врачом санатория. Первые научные статьи Б.С. Кибрика были опубликованы в журналах «Проблемы туберкулеза» (1959 г., № 1 и 7), «Экспериментальная хирургия» (1959 г., № 4), «Вестник хирургии им. И.И. Грекова» (1960 г., № 5). В этих работах доказана целесообразность и возможность проведения операций при туберкулезе легких в отдаленных районах Севера, где распространенность заболевания была чрезвычайно высокой.

Возвратившись через шесть лет в Москву, Б.С. Кибрик в 1959–1961 годах – аспирант Института туберкулеза АМН СССР. Под руководством академика Л.К. Богуша досрочно защитил кандидатскую диссертацию «Операция лобэктомии при туберкулезе легких». В 1962–1970 годах Б.С. Кибрик – младший научный сотрудник НИИ неотложной хирургии им. Склифосовского, заведующий отделением грудной хирургии Красносоветской больницы г. Москвы, научный сотрудник отдела легочной хирургии Института педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР. Будучи заведующим 120-коечным отделением легочной хирургии Красносоветской туберкулезной больницы в Москве, выполнил несколько сотен сложнейших операций: резекций легких, торакопластик, кавернотомий, плеврэктомий, двухсторонних резекций, в том числе и на единственном легком после ранее произведенной пневмоэктомии. Впервые в практике им применен метод длительной искусственной вентиляции легких после операции на легких, обеспечивший возможность проведения оперативных вмешательств больным, которые ранее считались неоперабельными. Этот опыт лег в основу докторской диссертации, защищенной Б.С. Кибриком в 1971 году, – «Осложнения раннего послеоперационного периода в легочной хирургии».

Увлеченный наукой, Б.С. Кибрик в 1962 году работал в лаборатории В.П. Демихова, где овладел методикой эксперимента по пересадке легкого и сердца. В этот период разработал экспериментальный метод лечения «Изолированная регионарная перфузия легких препаратов с использованием АИК-РП» (авторское свидетельство от 1963 г.).

В начале 1960-х Б.С. Кибрик приказом Минздрава РСФСР для организации хирургического лечения больных туберкулезом был командирован в район Теберды, где функционировали многочисленные санатории союзного значения. В высокогорных условиях, при низком парциальном давлении кислорода, впервые было организовано хирургическое лечение, начато проведение операций больных туберкулезом, подготавливались кадры для дальнейшего функционирования отделения легочной хирургии. С большим увлечением работал в Институте детской хирургии. Это был период внедрения технологий операций на легких, разработанных у взрослых, в практику детской хирургии при врожденных пороках легких, стафилококковых деструкциях, пиопневмотораксах и др.

Б.С. Кибрик в конце 1950-х годов

В 1970 году Б.С. Кибрик был приглашен для организации кафедры фтизиопульмонологии Ярославской государственной медицинской академии. С 1970 по 1999 год Б.С. Кибрик – заведующий кафедрой туберкулеза, с 1999 года – профессор кафедры.

Занимаясь наукой, Б.С. Кибрик всегда внедрял инновационные технологии в лечебный и учебный процесс, вовлекая студентов и практических врачей в научно-исследовательскую работу. Благодаря личностным качествам Борис Семенович увлекал студентов фтизиатрией, торакальной хирургией, что позволило избежать «кадрового дефицита» не только в противотуберкулезной службе Ярославской области, но и в близлежащих областях – Костромской и Вологодской. Кроме укрепления клинической базы кафедры также создавались экспериментальные базовые районы. Были организованы первые в стране студенческие отряды по

1970 год – основатели кафедры туберкулеза Ярославской государственной медицинской академии (слева направо): ассистент Е.С. Хаютина, заведующий кафедрой доцент Б.С. Кибрик и доцент К.В. Бережкова

выезду в районы области на 6–7 дней для привлечения населения к профилактическим осмотрам (1971–1981 гг.).

Важность работы кафедры туберкулеза для здравоохранения области неоднократно отмечали в решениях Ярославского облисполкома. Опыт ее работы был положительно воспринят в других медицинских институтах страны. Впервые в Ярославской области и в стране под руководством кафедры в 1971–1979 годах создана полицевая флюорокартотека на все население области, что способствовало раннему выявлению больных туберкулезом. Впоследствии этот опыт стал повсеместной практикой работы медицинской службы в стране. Впервые совместно с Ярославским областным противотуберкулезным диспансером (главный врач Т.В. Укусова) организовано проведение на регулярной основе Центральной врачебной комиссии как основного инструмента по повышению качества и контролю лечебного и диагностического процесса во всей области.

Образовательный процесс как главное направление работы кафедры постоянно совершенствуется с использованием современных электронных технологий. Для студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей были изданы многочисленные обучающие материалы. Впервые Б.С. Кибриком опубликованы избранные лекции для студентов в режиме слайд-шоу, раскрывающие туберкулез как актуальную проблему каждого врача.

Для лечения больных туберкулезом на кафедре впервые разработаны методики использования анаболических стероидов (Е.С. Хаютина) и антиоксидантов (А.В. Жильцова), ретростернальное лимфотропное введение препаратов (А.В. Захаров). Разработка новых технологий в обезболивании и техники операций позволили повысить эффективность лечения у вновь выявленных больных (Е.Н. Соколов, Б.М. Стрелец, В.А. Павлов, И.А. Капралов). Выполнены диссертационные исследования по эпидемиологии (Ю.В. Маковей) и организации выявления туберкулеза (Е.О. Соловьев). Профессор Б.С. Кибрик был постоянным куратором хирургического отделения, что обеспечивало высокую активность работы отделения клинической базы. Под его руководством впервые была разработана проблема лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких с защитой докторской диссертации (О.Г. Челнокова). На кафедре впервые исследован препарат Тубосан, заменяющий изониазид, при устойчивости к нему микобактерий туберкулеза. Это существенный прорыв в рационализации современного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. В последние пять лет кафедра фтизиатрии под руководством Б.С. Кибрика интенсивно использует возможности нанотехнологий для разработки новых лекарственных препаратов, при кафедре была создана экспериментальная лаборатория с виварием. Завершен этап доклинических исследований и издана монография «Нанокомпозит «Изониазид+Ag» в лечении туберкулеза *in vitro, in vivo*». Подготовлены материалы для фармкомитета Минздрава России.

Профессор Б.С. Кибрик активно занимался «сверхпроблемой» реформирования образования и здравоохранения – объединением кафедр и больниц в лечебно-научно-учебный центр. По его мнению, отсутствие юридической основы полного взаимодействия кафедр и клинических баз приводит к резкому снижению качества как лечебного, так и педагогического процесса,

1971 год. Экзамен на кафедре туберкулеза. Заведующий кафедрой Б.С. Кибрик и клинический ординатор Л.А. Васильева (в будущем – главный фтизиопедиатр Ярославской области)

1978 год. Экзамен на кафедре туберкулеза. Заведующий кафедрой Б.С. Кибрик и ассистент Е.О. Соловьев (в будущем – профессор, заведующий кафедрой)

Профессор Б.С. Кибрик в рабочем кабинете, 1980-е годы

Профессор Б.С. Кибрик проводит обход в хирургическом отделении, 2015 год

создает неблагоприятные условия для науки, приводит к «утечке мозгов» («Медицинская газета», № 12, 14.02.1992, «Медицинская газета», № 15, 20.02.1998 г.). В 1992 году Борис Семенович руководил рабочей группой и комиссией Минздрава России по объединительному проекту с юридической ответственностью сторон.

Профессором Б.С. Кибриком опубликовано 450 работ, имеющих научно-практическое значение, в том числе 14 монографий. Он имеет авторские свидетельства и патенты по лечению (числом четыре), им издано для практического здравоохранения 15 методических рекомендаций. Под руководством Бориса Семеновича подготовлены и защищены 12 кандидатских диссертаций и одна докторская. За сухими цифрами – бессонные ночи увлеченного, талантливого ученого, врача, педагога, до сих пор наставляющего своих учеников неустанно трудиться, в том числе своим примером.

На протяжении 40 лет Б.С. Кибрик ежегодно консультировал более 500 больных в терапевтических и хирургических отделениях. Обходы профессора Б.С. Кибрика в отделениях были всегда ожидаемы врачами и больными. Академичный подход к разбору больных со студентами, ординаторами, врачами и сотрудниками кафедры оказал неоценимое влияние не только на лечебный процесс, но и на обучение, привлечение в специальность.

За большой личный вклад в организации и оказании лечебно-диагностической работы Борис Семенович многократно поощрялся в приказах, награждался почетными грамотами управлением здравоохранения г. Ярославля, департаментом здравоохранения, администрацией Ярославской области и ректоратом Ярославской медицинской академии, Минздравом России, губернатором области. По результатам конкурса «Поддержка научных исследований молодых ученых и их научных руководителей» Б.С. Кибрик и О.Г. Челнокова отмечены грантом Президента Российской Федерации за разработку фундаментальной проблемы острых прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза, получение положительных результатов и широкое внедрение в практику здравоохранения. Б.С. Кибрик – почетный профессор (*Honorari professor*) Ярославской государственной медицинской академии. Награжден почетным знаком «За развитие Вилюйского улуса» № 28, медалью «Почетный работник высшего образования России» № 1307 от 17.11.1997 года, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» № 0273 от 30.05.2003 года, является Отличником здравоохранения Республики Якутия, Отличником здравоохранения Российской Федерации.

Коллективы кафедры фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета и ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая туберкулезная больница» сердечно поздравляют Бориса Семеновича Кибрика и выражают глубокую признательность за безупречный многолетний труд, неоценимый вклад в работу фтизиатрической службы Ярославской области. От всей души желаем здоровья и долголетия!

Заведующая кафедрой фтизиатрии Ярославского государственного медицинского университета, д.м.н. О.Г. Челнокова
Директор ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница, к.м.н. А.С. Виноградова

Редакционная коллегия журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания» и Московское общество фтизиатров присоединяются к поздравлениям и желают Борису Семеновичу душевного покоя, физического здоровья и творческих успехов!

ВЛАДИМИР ЮРЬЕВИЧ МИШИН
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

19 марта 2019 года Владимиру Юрьевичу Мишину – заведующему кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России» (МГМСУ им. А.И. Евдокимова), доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, академику Академии электротехнических наук России и члену Общественного совета ФСИН России – исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет врачебной, научной и педагогической деятельности.

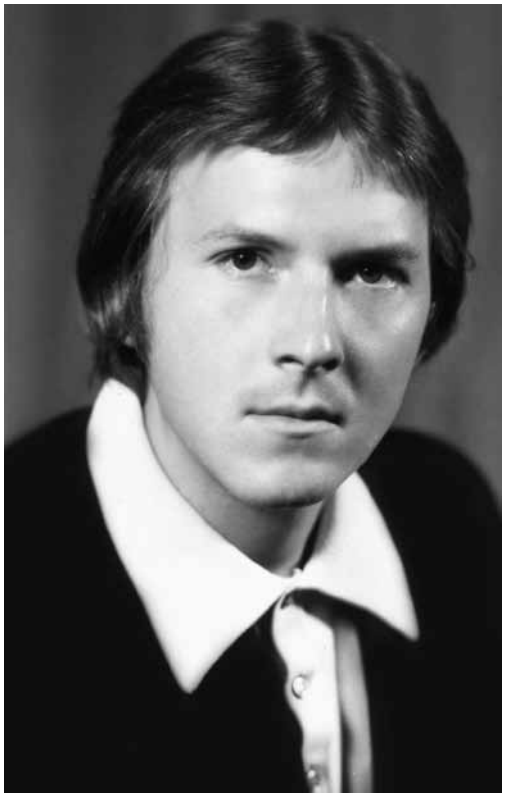
В 1974–1977 годах Владимир Юрьевич обучался в аспирантуре на кафедре туберкулеза Второго Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова и под руководством заведующей кафедрой, заслуженного деятеля науки, профессора Ирины Еремеевны Кочновой защитил кандидатскую диссертацию «Отдаленные наблюдения за туберкулиноположительными и рентгеноотрицательными взрослыми (клинико-рентгенологическое исследование)». После защиты кандидатской диссертации работал в должности ассистента вышеназванной кафедры.

В 1993 году перешел на работу в Центральный НИИ туберкулеза РАМН (ЦНИИТ) и защитил докторскую диссертацию «Течение туберкулеза легких при различных нарушениях метаболизма и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови» (научный консультант – директор ЦНИИТ РАМН, академик РАМН, профессор Александр Григорьевич Хоменко). После защиты докторской диссертации работал в должности главного научного сотрудника института.

С 1998 года и по настоящее время В.Ю. Мишин возглавляет кафедру фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. С этого времени клиническими базами кафедры являются филиал по ВАО и СВАО ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» и ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, где В.Ю. Мишиным и сотрудниками кафедры проводится большая врачебная, научная и педагогическая работа.

Владимир Юрьевич широко известен в России и за рубежом как авторитетный ученый в области фтизиатрии и пульмонологии. Основными направлениями его научной деятельности являются изучение патогенеза туберкулеза, лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*, клиники, дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза легких. Им получены новые данные по цитоморфологии, иммунологии и клинике остро прогрессирующего туберкулеза легких, впервые описаны клинико-лабораторные проявления инфекционно-токсического шока как одного из ведущих осложнений казеозной пневмонии, разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного и инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии и плевральных выпотов с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и плевры и изучены клинические проявления и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при сочетании с оппортунистическими заболеваниями.

В.Ю. Мишин участвовал в отечественных и международных контролируемых клинических испытаниях противотуберкулезных препаратов и современных режимов химиотерапии туберкулеза и принимал активное участие в



1974 год. В.Ю. Мишин – аспирант кафедры туберкулеза II Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова

В.Ю. Мишин во время работы над докторской диссертацией

1999 год. В.Ю. Мишин – заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, профессор.

разработке Приказа Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

В.Ю. Мишин является автором шести патентов и свидетельств на изобретения, более 800 печатных научных трудов, 10 монографий, 17 глав в монографиях и руководствах, 21 методической рекомендации, 24 учебных пособий для студентов и врачей и двух изданий учебников «Фтизиопульмонология, 2000 г.» и «Фтизиатрия, 2014 г.» для студентов медицинских вузов России. Владимир Юрьевич неоднократно выступал с научными докладами в России и за рубежом. Им подготовлено девять докторов и 30 кандидатов медицинских наук.

В 2005 году президиум РАМН присудил В.Ю. Мишину совместно с группой ученых ЦНИИТ премию имени А.Г. Хоменко по фтизиатрии за монографию «Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии»

В.Ю. Мишин – член диссертационных советов Центрального НИИ туберкулеза и Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, членом ученых советов МГМСУ им. А.И. Евдокимова и ЦНИИТ РАМН, член правления Российского респираторного общества, член редакционных коллегий научных журналов CONSILIUM medicum и «Вестник ЦНИИТ». В 1998–2008 годах являлся членом Экспертного совета ВАК при Министерстве образования России по терапевтическим специальностям.

В.Ю. Мишин награжден грамотами Минздрава России, МГМСУ им. А.И. Евдокимова и ФСИН России. За вклад в развитие уголовно-исполнительной системы России награжден золотой и серебряной медалью ФСИН России, медалями Федора Гааза и «В память 200-летия Минюста России».

В.Ю. Мишин пользуется заслуженным авторитетом среди фтизиатров России и Москвы. Коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Юрьевича с юбилеем и желают дальнейших достижений в научной, врачебной и педагогической деятельности, здоровья и благополучия.

Администрация и коллективы ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» и ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»,
сотрудники кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России»,
Московское общество фтизиатров,
редакционная коллегия журнала «Туберкулез и социально значимые заболевания»