МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

# Туберкулёз
## и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3_2015

Научно-практический журнал

№ 3_2015

# Туберкулёз и социально значимые заболевания

*Номер свидетельства*
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

*Главный редактор*
Богородская Е.М.

*Ответственный секретарь*
Слогоцкая Л.В.

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

*Ответственный за выпуск*
Борисов С.Е.

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

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

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности.

*Языки:* русский, английский

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

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

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

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

*Редакционная коллегия:*

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

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

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

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

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

**Зубань О.Н.** – *д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

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

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

**Малышев Н.А.** – *д.м.н., профессор, главный врач ГКУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ г. Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням ДЗ г. Москвы*

**Пучков К.Г.** – *д.м.н., профессор, заместитель главного врача по педиатрии ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г. Москвы»*

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

**Потекаев Н.Н.** – *д. м. н., профессор, первый заместитель руководителя ДЗ г. Москвы, главный внештатный специалист ДЗ г. Москвы по дерматологии и косметологии*

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

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

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

*Научный редактор:*
**Борисов С.Е.**

# СОДЕРЖАНИЕ


## КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

3 Насколько возможен охват химиопрофилактикой туберкулеза лиц, живущих с ВИЧ?
*Е.М. Богородская*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

4 Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания
*П.П. Сельцовский, С.Л. Плиева, А.С. Свистунова*

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

11 Определение множественной и широкой лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* с помощью различных молекулярных тест-систем и BACTEC™ MGIT™ 960
*Е.Ю. Носова, А.А. Хахалина, К.Ю. Галкина, М.А. Краснова, Л.Ю. Крылова, С.Г. Сафонова*

18 Изучение лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с помощью тест-системы SENSITITRE MycoTB на основе определения критических концентраций химиопрепаратов
*М.В. Макарова, Ю.Д. Исаева, Л.Ю. Крылова, В.И. Литвинов*

25 Эндоскопические технологии во фтизиатрии
*Б.Д. Свистунов, А.С. Свистунова*

30 Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания
*С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова, О.В. Родина, Ю.Ю. Гармаш, С.Г. Сафонова, Е.М. Богородская*

## МАТЕРИАЛЫ II ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ

**«Приоритеты противотуберкулезной работы в мегаполисе в период снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу» 25–26 сентября 2014 года**

50 Хирургическое лечение больных туберкулезом

67 Туберкулез внелегочных локализаций

77 Туберкулез и сопутствующие заболевания

## БЕСЕДА С МЭТРОМ

87 Интервью с В.А. Аксеновой

## ИЗ ИСТОРИИ МОСКОВСКОЙ МЕДИЦИНЫ

94 Загадки доктора Захарьина
*Т. Мохрякова*

## ХРОНИКА

99 Конференция Московского общества фтизиатров 12 марта 2015 г.

106 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Персонифицированная медицина – современный вектор научного развития»

110 Ежегодная окружная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии развития противотуберкулезной помощи населению Урала»

115 Школа практического врача по внелегочному туберкулезу

118 Юбилей профессора И.П. Соловьевой



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



*Редакционный совет:*

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

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

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

**Малыхина Т.И.** – *кандидат мед. наук, зам. главного врача по организационно-методической работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород*

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

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

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

# НАСКОЛЬКО ВОЗМОЖЕН ОХВАТ ХИМИОПРОФИЛАКТИКОЙ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛИЦ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ?

Согласно постановлению Главного санитарного врача Российской Федерации от 22 октября 2013 г. № 60 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза», п. 13.2., «химиопрофилактика туберкулеза проводится всем ВИЧ-инфицированным лицам вне зависимости от степени иммуносупрессии и результата Диаскинтеста/реакции Манту ***при уверенном исключении активного туберкулеза***». В то же время план по снижению смертности от туберкулеза, подготовленный под руководством главного внештатного специалиста фтизиатра Минздрава России профессора И.А. Васильевой и разосланный в субъекты Российской Федерации для выполнения, первым пунктом содержит требование об охвате химиопрофилактикой ВИЧ-инфицированных уже в 50% случаев, в том числе при снижении уровня $CD4^+$ менее 350 клеток в 1 мкл – в 100% случаев.

Какую же долю лиц, живущих с ВИЧ, действительно можно охватить химиопрофилактикой? Как все мы знаем, при выполнении любых рекомендаций необходимо учитывать различные обстоятельства, как реальные, так и надуманные. Остановимся на реальных.

Для того чтобы назначить пациенту химиопрофилактику туберкулеза, необходимо выполнение нескольких условий.

***Во-первых***, пациент должен добровольно обратиться в Центр СПИДа и встать на учет. Принцип добровольности обследования и лечения заложен в Федеральном законе «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» № 38-ФЗ от 30 марта 1995 г. и повторяется в постановлении Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 января 2011 г. № 1 «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». Однако общеизвестно, что на учет в Центр СПИДа встают не все вновь выявленные пациенты с положительным результатом иммунного блоттинга, поэтому уже на этом этапе часть ВИЧ-инфицированных лиц, к сожалению, отсеивается.

***Во-вторых***, у пациента не должно быть в настоящий момент туберкулеза или другого оппортунистического заболевания, по поводу которого он вынужден интенсивно лечиться. А среди впервые выявленных больных с ВИЧ-инфекцией около 16–20% имеют еще и туберкулез, поэтому такие пациенты химиопрофилактику получать и не должны, так как получают полноценное лечение (химиотерапию). Кстати говоря, у 30–35% впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией число $CD4^+$ Т-лимфоцитов меньше 350 клеток/мкл. Большая часть больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез приходится именно на эту группу пациентов, поэтому охват этой группы *химиопрофилактикой* туберкулеза в 100% случаев невозможен.

***В-третьих***, пациент должен добровольно прийти на прием к фтизиатру, пройти обследование на туберкулез и, после исключения заболевания, на добровольной основе при отсутствии противопоказаний начать прием противотуберкулезных препаратов в качестве химиопрофилактики. К сожалению, 100% пациентов до фтизиатра по разным причинам не доходят, даже если врач-фтизиатр ведет прием в Центре СПИДа в соседнем кабинете с инфекционистом.

***В-четвертых***, помимо необходимости выполнения санитарных правил, врач обязан руководствоваться медицинскими показаниями и противопоказаниями для назначения противотуберкулезных лекарственных препаратов. Врач, хотя бы один раз увидевший молниеносный смертельный исход от острой токсической дистрофии печени, развившейся на фоне приема двух самых «безобидных» противотуберкулезных препаратов, серьезно задумается о пользе и вреде шаблонного назначения химиопрофилактики[1]. При нормальном уровне $CD4^+$ клеток, при отсутствии контакта с больным туберкулезом или доказанного с помощью кожных или лабораторных тестов отсутствия латентной туберкулезной инфекции химиопрофилактика туберкулеза не показана. Индивидуальное назначение таковой возможно только по особым показаниям по решению врачебной комиссии медицинской организации.

Таким образом, около 40–50% пациентов отсеивается уже на этапе первичной диагностики двух заболеваний (у части пациентов, к сожалению, диагнозы могут быть установлены после смерти) и постановки на учет в Центре СПИДа. Кроме того, у 30,3% лиц, живущих с ВИЧ и не имеющих иммунодефицита, латентной туберкулезной инфекции не выявляется[2]. Следует также учитывать, что приверженность к обследованию и выполнению назначений врача у лиц, живущих с ВИЧ, как и у больных туберкулезом, не всегда высокая. Из всего сказанного можно сделать вывод, что охватить химиопрофилактикой все группы лиц, живущих с ВИЧ, невозможно, да и не нужно – как с медицинской, так и с правовой точки зрения.

Поэтому необходимо в первую очередь обеспечить химиопрофилактикой туберкулеза тех ВИЧ-инфицированных, которые прошли обследование на туберкулез (и заболевание у них не было обнаружено) и которые:

– имели контакт с больным туберкулезом;
– перенесли туберкулез в прошлом;
– получают иммуносупрессивную терапию по любому поводу;
– имеют латентную туберкулезную инфекцию, подтвержденную кожными тестами или лабораторными тестами на высвобождение гамма-интерферона;
– имеют уровень $CD4^+$ клеток 350 в 1 мкл и менее.

---

[1] Зюзя Ю.Р., Тощевиков М.В., Мальцев Р.В. // Туберкулёз и социально значимые заболевания, 2014. – № 1-2. – С. 52-56.
[2] Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 60-64.

УДК 616.24-002.5::616-089.168.7

# ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННИХ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*П.П. Сельцовский[1,2], С.Л. Плиева[1,2] , А.С. Свистунова[1,2]*

# RISK FACTORS OF THE PULMONARY TUBERCULOSIS EARLY RELAPSES

*P.P. Seltzovsky, S.L. Plieva, A.S. Svistunova*

*На основании исследования генеральной совокупности больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания за 2007–2009 гг., постоянных жителей г. Москвы 18 лет и старше (344 чел.), установлено, что наиболее опасным периодом для возникновения ранних рецидивов явились первые два года после констатации клинического излечения и перевода пациентов в III группу диспансерного наблюдения (76% случаев).*

*Факторы риска ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания оценены на основании изучения 66 больных с ранними рецидивами и 98 пациентов с констатированным клиническим излечением, не имевших рецидивов туберкулеза в течение последующих трех лет наблюдения. Выделены восемь факторов, наиболее существенно влияющих на рецидивирование специфического процесса: ЛУ МБТ при исходном заболевании, хронический алкоголизм, наличие стойкой утраты трудоспособности, большие остаточные изменения в органах дыхания после излечения туберкулеза, неполноценный основной курс химиотерапии, отсутствие противорецидивного лечения, интеркуррентные заболевания, семейная неустроенность. Одновременное наличие только двух социальных или медицинских факторов повышало вероятность ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания до 10–66%, а трех и более факторов – до 66–99%. Максимально неблагоприятное влияние оказывало сочетание таких факторов, как ЛУ МБТ при исходном заболевании туберкулезом, тяжелая сопутствующая патология со стойкой утратой трудоспособности, включая хронический алкоголизм, излечение с большими посттуберкулезными изменениями при неполноценном основном курсе химиотерапии – в этих случаях вероятность развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания достигала 99,0%.*

***Ключевые слова:*** *туберкулез органов дыхания, ранние рецидивы, факторы риска*

*Based on population of patients with relapses of pulmonary tuberculosis (344 Moscow residents, 18 years old and more) was definite the most dangerous period for relapses – the first two years after outcome "cured", included 76% of relapses. The risk factors of pulmonary tuberculosis early relapses were evaluated in 66 patients with relapses, in comparison with 98 patients cured without relapses in three year-long follow-up. Eight risk factors for relapses were determined as significant: drug resistance of MBT, permanent disability, chronic alcoholism, the advanced post tuberculosis lesions, inadequate chemotherapy regimen, the absent of relapse-prevention treatment, concomitant diseases, no family or broken family. The simultaneous presence of two factors increase the relapse probability until 10–66%, three and more until 66–99%. The most unfavourable was the combination of drug resistance, permanent disability, chronic alcoholism, the advanced post tuberculosis lesions, inadequate chemotherapy regimen – in such cases the probability of the early relapse of pulmonary tuberculosis is 99,0%.*

***Keywords****: pulmonary tuberculosis, early relapses, risk factor*

[1] ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», кафедра фтизиатрии

## Введение

Показатель частоты ранних рецидивов отражает наличие дефектов в лечении и качестве обследования при переводе больных туберкулезом в неактивные группы диспансерного наблюдения [5].

Причины возникновения рецидивов изучали многие авторы. К факторам риска социально-бытового плана отнесены неудовлетворительные условия быта и труда, низкий доход, неполноценное питание, профессиональные вредности, пребывание в пенитенциарной системе. Среди медицинских факторов выделены сопутствующие заболевания, большие остаточные изменения в легких и неполноценность основного курса химиотерапии препаратами первого ряда [1, 4, 5, 6, 8]. Вместе с тем недостаточно изучено влияние на развитие рецидивов туберкулеза органов дыхания сочетаний нескольких факторов риска, особенно в условиях промышленно развитого мегаполиса с высоким уровнем миграции населения, каким является г. Москва, что и обусловило актуальность данного исследования.

## Цель исследования

Выявление наиболее значимых факторов риска и изучение влияния их сочетаний на развитие ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ возраста, пола пациентов, структуры клинических форм туберкулезного процесса и сроков возникновения ранних рецидивов у 344 больных в возрасте от 18 лет и старше, постоянно проживающих в г. Москве, которые составили генеральную совокупность больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания за 2007–2009 гг., в сравнении с впервые выявленными пациентами с туберкулезом органов дыхания за аналогичный период.

Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания (всего 19) исследованы у 164 пациентов из сплошной совокупности больных, наблюдаемых на базе одного из противотуберкулезных диспансеров г. Москвы в 2007–2010 гг. Для этих целей разработаны специальные карты полицевого анализа, данные для которых скопированы из амбулаторных карт и выписок из историй болезни. Изучены социально-профессиональный и демографический статус пациентов, особенности исходного туберкулеза органов дыхания, сопутствующие заболевания и анамнез жизни.

Изучение совокупности 164 пациентов проводили путем выделения двух групп. Основную группу составили 66 пациентов с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания; группу сравнения – 98 пациентов, переведенных в III группу диспансерного наблюдения и не имевших рецидивов туберкулеза органов дыхания в течение последующих трех лет наблюдения. В обеих группах пациентов после излечения туберкулеза оставались малые или большие посттуберкулезные изменения в органах дыхания.

Анализ достоверности данных проведен в статистических пакетах BIOSTAT и SPSS 11.5. Оптимальные объемы групп пациентов определяли для заданного уровня значимости ($p = 0{,}05$) по таблицам проверки различия пропорций [10]. Для сравнительного анализа были рассчитаны доли пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска с оценкой по точному критерию Фишера [11].

В целях выделения наиболее значимых факторов риска в развитии ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания применен байесовский метод с расчетом апостериорных вероятностей развития рецидива у пациентов с данным фактором риска или сочетаниями различных факторов. За ***априорную вероятность*** (АпрВ) принимали их среднегодовую долю от всех впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания за исследуемые четыре года (она составила 4% – 0,04). ***Апостериорная вероятность*** (АпосВ) – это вероятность развития рецидива у пациентов с данным фактором риска (в %) [7]. Отбирали факторы риска с наибольшими значениями вероятности. Расчет АпосВ проводили по формуле:

$$\text{АпосВ} = \text{АпосШ} / (1 + \text{АпосШ}),$$

где АпосШ (апостериорные шансы) вычисляли по формуле:

$$\text{АпосШ} = \text{АпрВ} \times \text{ОППР},$$

где ОППР (отношение правдоподобия положительного результата) вычисляли для каждого фактора с определением его специфичности и прогностической значимости положительного результата по заданным формулам [7].

Расчет доверительного интервала проводили по формуле [10]:

$$\text{ДИ} = p + 1{,}96\, p\,(1 - p) / n,$$

где $p$ = АпосШ / (1+ АпосШ).

Для исследования влияния одновременного сочетания нескольких факторов риска рассчитывали вероятность соответствующих сочетаний факторов [11]. Так, например, вероятность рецидива при сочетании первого и второго фактора равнялась:

$$\text{АпосВ}_{1,2} = \text{АпосШ}_{1,2} / (1 + \text{АпосШ}_{1,2}),$$

где $\text{АпосШ}_{1,2}$ – апостериорные шансы сочетания первого и второго факторов.

Полученные результаты представлены в таблицах 2, 3, 4, в которых для каждого фактора риска рассчитана доля пациентов. При этом пациенты различались по группам: с ранними рецидивами (основная группа) и без ранних рецидивов (группа сравнения).

## Результаты исследования и обсуждение

При анализе возраста и пола 344 пациентов генеральной совокупности установлено, что ранние рецидивы встречались у мужчин (74,4%) в 2,9 раза чаще, чем у женщин (25,6%).

*Таблица 1. Возрастная и половая структура больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания*

| Пол | Доля больных (%) в возрасте: | | | | | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18-24 года | 25-34 года | 35-44 года | 45-54 года | 55-64 года | старше 65 лет | *абс.* | % |
| **Мужской** | 1,7 | 12,9 | 17,3 | 23,3 | 12,9 | 6,3 | 256 | 74,4 |
| **Женский** | 0,9 | 5,2 | 5,7 | 6,3 | 5,2 | 2,3 | 88 | 25,6 |
| **Оба пола** | 2,6 | 18,1 | 23,0 | 29,6 | 18,1 | 8,6 | 344 | 100 |

Примечание: возрастная структура дана в соответствии с утвержденной для статистических отчетов ф. 08/у.

Среди пациентов обоих полов преобладали лица от 25 до 54 лет ($p < 0,05$) (табл. 1). Обращает внимание то, что наименьшее количество случаев ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания отмечено в возрастной группе от 18 до 24 лет у пациентов обоих полов (1,7% мужчин и 0,9% женщин). Ранние рецидивы встречались достоверно чаще у лиц трудоспособного возраста от 45 до 54 лет (23,3% мужчин и 6,3% женщин, $p < 0,05$). Сравнительный анализ возрастной и половой структуры изучаемых групп пациентов показал, что доли мужчин существенно превышали доли женщин; в основной группе почти в 3 раза, в группе сравнения – в 2,5 раза ($p < 0,05$). Тем не менее, мужской пол достоверным фактором риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания не являлся.

У пациентов с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания преобладали (рис. 1) инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких (47,9% и 18,0%, соответственно). Доля фиброзно-кавернозного туберкулеза составила 1,7%, цирротического – 3,2%, казеозной пневмонии – 0,6%, генерализованного туберкулеза с поражением органов дыхания – 2,6%.

В 50,0% случаев ранних рецидивов было выявлено бактериовыделение, в 40,1% случаев – деструкция легочной ткани. Исследование частоты и характера лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) позволило установить, что 65,7% бактериовыделителей с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания имели ЛУ МБТ; в структуре ЛУ доля множественной лекарственной устойчивости составила 60,2%, широкой – 12,4%.

Развивались ранние рецидивы туберкулеза органов дыхания в подавляющем большинстве случаев в первые два года от момента констатации клинического излечения и перевода пациента в III группу диспансерного наблюдения – подобные случаи составили 75,7%, и лишь в 5,8% рецидивы зафиксированы в сроки более чем пять лет после клинического излечения.

Сравнительный анализ основных медицинских характеристик больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания и лиц с клиническим излечением туберкулеза органов дыхания позволил выделить наиболее значимые для развития рецидивов факторы (табл. 2).

По нашим данным, среди медицинских факторов основную роль в развитии ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания играет наличие лекарственной устойчивости МБТ (хотя бы к одному противотуберкулезному препарату) при исходном заболевании. В основной группе доля больных с ЛУ МБТ составила 51,5%, в то время как в группе сравнения – всего 9,2% ($p < 0,01$).

При оценке полноценности основного курса химиотерапии учитывали непрерывность химиотерапии, ее переносимость, адекватность с учетом ЛУ МБТ, регламентированную нормативными документами длительность и отсутствие грубых нарушений режима больными. Оказалось, что у 36,3% пациентов

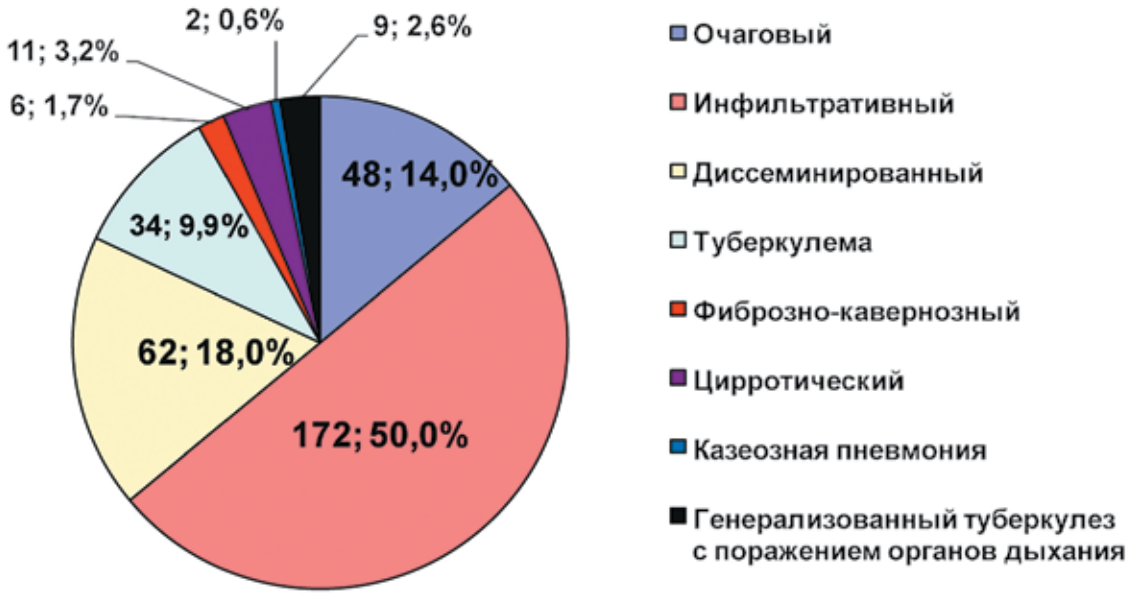



*Рис. 1. Клинические формы туберкулеза у больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания (n = 344)*

*Таблица 2. Основные медицинские характеристики больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания (основная группа) и лиц с клиническим излечением туберкулеза органов дыхания (группа сравнения)*

| Характеристики | Доля больных (%) | | *p* (по точному критерию Фишера) |
|---|---|---|---|
| | Основная группа (*n*=66) | Группа сравнения (*n*=98) | |
| Распространенность процесса более двух сегментов одного или обоих легких при исходном заболевании | 54,5 | 48,1 | 0,519 |
| Бактериовыделение при исходном заболевании | 48,4 | 48,1 | 0,903 |
| Полость распада при исходном заболевании | 36,3 | 33,7 | 0,861 |
| **Лекарственная устойчивость МБТ при исходном заболевании** | 51,5 | 9,2 | < 0,01 |
| **Излечение туберкулеза органов дыхания с большими остаточными изменениями** | 56,0 | 32,6 | 0,05 |
| **Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем (кроме ВИЧ-инфекции)** | 87,8 | 62,2 | < 0,01 |
| **Стойкая утрата трудоспособности в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями** | 33,3 | 5,1 | < 0,01 |
| **Частые интеркуррентные заболевания бронхолегочной системы** | 53,0 | 21,4 | < 0,01 |
| **Неполноценный основной курс химиотерапии** | 36,3 | 6,1 | < 0,01 |
| Отсутствие санаторного лечения | 90,9 | 61,2 | 0,137 |
| **Отсутствие противорецидивных курсов лечения** | 54,5 | 35,7 | 0,026 |
| **Хронический алкоголизм** | 28,8 | 8,1 | < 0,01 |
| Наркомания | 24,2 | 24,5 | 0,887 |

Примечание: факторы риска, имеющие достоверную взаимосвязь с развитием ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания, выделены жирным шрифтом ($p<0,05$).

основной группы (в группе сравнения – у 6,1%, $p < 0,01$) основной курс следует признать неполноценным, преимущественно из-за нарушения стационарного и амбулаторного режима лечения больными с асоциальным поведением и алкоголизмом/наркоманией в анамнезе, несмотря на то что в результате было достигнуто клиническое излечение.

Повышалась вероятность развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания, также и отсутствие противорецидивных курсов лечения – у 54,5% пациентов в основной группе и 35,7% в контрольной ($p < 0,05$).

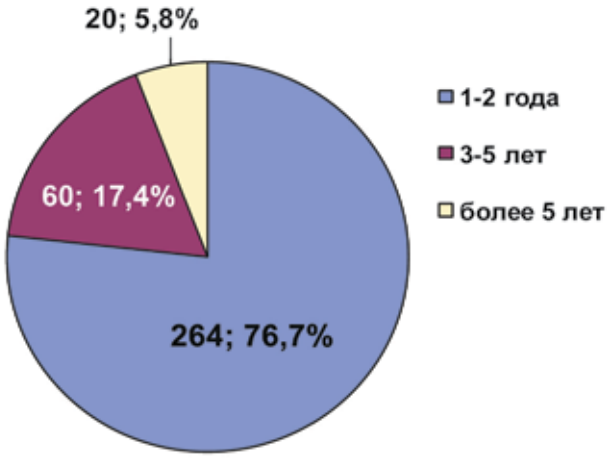



*Рис. 2. Сроки возникновения ранних рецидивов после клинического излечения туберкулеза органов дыхания (n = 344)*

Тяжелая сопутствующая патология встречалась у 87,8% пациентов основной и 62,2% группы сравнения ($p < 0,01$), при этом более 50% пациентов обеих групп имели сочетание двух и более хронических заболеваний. В структуре сопутствующей патологии пациентов обеих групп преобладали хронические неспецифические заболевания органов дыхания, пищеварения, эндокринной системы, хронический алкоголизм. Стойкая утрата трудоспособности отражала тяжесть сопутствующих хронических заболеваний органов и систем, и у пациентов со стойкой утратой трудоспособности достоверно чаще развивались ранние рецидивы туберкулеза органов дыхания (33,3% в основной группе и 5,1% в контрольной, $p < 0,01$).

Интеркуррентные заболевания – пневмонии, грипп, обострения ХОБЛ и бронхиальной астмы – в периоде клинического излечения были диагностированы у 53,0% пациентов основной и 24,1% группы сравнения ($p < 0,05$), что также позволило предположить высокую вероятность развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания в период снижения локальной иммунорезистентности на фоне острого интеркуррентного заболевания.

Клиническая форма туберкулеза органов дыхания при исходном заболевании не влияла на возможность развития раннего рецидива. По наличию бактериовыделения, распада легочной ткани, по распространенности поражения легочной ткани при исходном заболевании основная группа и группа сравнения также достоверно не различались, поэтому вышеуказанные

*Таблица 3. Основные социальные характеристики больных с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания (основная группа) и лиц с клиническим излечением туберкулеза органов дыхания (группа сравнения)*

| Характеристики | Доля больных (%) | | *p* (по точному критерию Фишера) |
|---|---|---|---|
| | Основная группа (*n*=66) | Группа сравнения (*n*=98) | |
| **Отсутствие постоянного места работы у пациента трудоспособного возраста** | 87,8 | 69,3 | 0,010 |
| Пребывание в местах лишения свободы | 24,2 | 15,3 | 0,221 |
| Неблагоприятные жилищно-бытовые условия | 3,0 | 2,0 | 0,913 |
| **Семейная неустроенность** | 66,6 | 41,8 | < 0,01 |
| Контакт с бактериовыделителями | 21,2 | 17,3 | 0,673 |

Примечание: факторы риска, имеющие достоверную взаимосвязь с развитием ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания, выделены жирным шрифтом ($p < 0,05$).

факторы также не могли быть отнесены к факторам риска развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания. Значимые различия между основной и контрольной группами выявлены в отношении характера посттуберкулезных изменений при констатации клинического излечения: у лиц с наличием больших остаточных изменений в органах дыхания ранние рецидивы развивались достоверно чаще (в 56% в основной группе против 32,6% в контрольной, $p < 0,05$).

При анализе значения социальных факторов риска в развитии ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания (табл. 3) выявлено преобладание в основной группе пациентов, ранее отбывавших наказание в местах лишения свободы, находившихся после излечения в семейном или бытовом контакте с бактериовыделителями, не имевших постоянной работы, не состоящих в браке или в сожительстве при совместном ведении хозяйства либо имеющих неполные семьи (в общем, определенные нами термином «семейная неустроенность»). Однако статистически значимыми ($p < 0,05$) были только различия по фактору семейной неустроенности и по отсутствию постоянной работы. Следует отметить, что более половины пациентов обеих групп имели доходы ниже прожиточного минимума, но большинство проживало в благоприятных жилищно-бытовых условиях.

*Таблица 4. Вероятность развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания при влиянии отдельных факторов*

| Факторы | Вероятность раннего рецидива (%) |
|---|---|
| Медицинские | |
| Лекарственная устойчивость МБТ при исходном заболевании | 18,9 |
| Неполноценный основной курс химиотерапии | 19,8 |
| Хронический алкоголизм | 12,8 |
| Излечение туберкулеза органов дыхания с большими остаточными изменениями | 6,6 |
| Стойкая утрата трудоспособности в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями | 21,4 |
| Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем (кроме ВИЧ-инфекции) | 5,5 |
| Частые интеркуррентные заболевания бронхолегочной системы | 9,3 |
| Отсутствие противорецидивных курсов лечения | 5,9 |
| Социальные | |
| Отсутствие постоянного места работы у пациента трудоспособного возраста | 6,4 |
| Семейная неустроенность | 6,0 |

При оценке влияния на вероятность раннего рецидива туберкулеза органов дыхания каждого из факторов по отдельности выявлена более существенная роль медицинских, чем социальных факторов (табл. 4). Вероятность развития раннего рецидива наиболее существенно увеличивают такие медицинские факторы, как стойкая утрата трудоспособности в связи с тяжелым сопутствующим заболеванием (на 21,4%), неполноценный основной курс химиотерапии (на 19,8%), ЛУ МБТ при исходном заболевании (на 18,9%), хронический алкоголизм (на 12,8%). Неблагоприятное влияние всех прочих факторов, как медицинских, так и социальных, находится в пределах 10%.

Поскольку в клинической практике практически никогда не наблюдается изолированное воздействие какого-либо фактора, а всегда имеет место сочетание различных воздействий, проведена оценка вероятности раннего рецидива туберкулеза органов дыхания при сочетании нескольких социальных и медицинских факторов методом последовательного анализа (табл. 5). Выявлено, что максимально неблагоприятное влияние оказывало сочетание таких факторов, как ЛУ МБТ при исходном заболевании туберкулезом, тяжелая сопутствующая патология со стойкой утратой трудоспособности, включая хронический алкоголизм, излечение с большими посттуберкулезными изменениями при неполноценном основном курсе химиотерапии – в этих случаях вероятность развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания достигала 99,0%.

Сочетание только двух социальных или медицинских факторов повышало вероятность ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания до 10–66%, а сочетание трех и более факторов – до 66–99%.

При сравнении влияния различных факторов риска на развитие рецидивов туберкулеза органов дыхания можно предположить, что в развитии ранних рецидивов большую роль играет эндогенная реактивация туберкулезного процесса в органах дыхания.

## Заключение

У пациентов с ранними рецидивами туберкулеза органов дыхания, в сравнении с клинически излеченными лицами, не имевшими впоследствии рецидивов, были выделены факторы, существенно влияющие на рецидивирование специфического процесса: ЛУ МБТ при исходном заболевании, хронический алкоголизм, наличие стойкой утраты трудоспособности, большие остаточные изменения в органах дыхания после излечения туберкулеза, неполноценный основной курс химиотерапии, отсутствие противорецидивного лечения, интеркуррентные заболевания, семейная неустроенность.

Анализ характера, структуры и частоты факторов риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания показал, что необходимо оценивать влияние не отдельных факторов, а их сочетания. Одновременное наличие только двух социальных или медицинских факторов повышало вероятность ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания до 10–66%, а трех и более факторов – до 66–99%. Максимально неблагоприятное влияние оказывало сочетание таких факторов, как ЛУ МБТ при исходном заболевании туберкулезом, тяжелая сопутствующая патология со стойкой утратой трудоспособности, включая хронический алкоголизм, излечение с большими посттуберкулезными изменениями при неполноценном основном курсе химиотерапии – в этих случаях вероятность развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания достигала 99,0%.

Наиболее опасным периодом для возникновения ранних рецидивов явились первые два года после констатации

*Таблица 5. Вероятность развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания при сочетании медицинских и социальных факторов риска*

| Факторы риска | Сочетание двух факторов | Вероятность раннего рецидива (%) | Сочетание трех и более факторов | Вероятность раннего рецидива (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1. Лекарственная устойчивость МБТ при исходном заболевании | 1 + 2 | 58,0 | 1 + 2 + 3 | 82,0 |
| | 1 + 3 | 45,0 | 1 + 2 + 3 + 4 | 89,0 |
| | 1 + 4 | 28,0 | 1 + 2 + 3 + 4 + 5 | 98,0 |
| | 1 + 5 | 60,0 | 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 | 99,0 |
| | 1 + 6 | 25,0 | | |
| | 1 + 7 | 36,0 | | |
| | 1 + 8 | 33,0 | | |
| | 1 + 9 | 26,0 | | |
| | 1 + 10 | 28,0 | | |
| 2. Неполноценный основной курс химиотерапии | 2 + 3 | 34,0 | 2 + 3 + 4 | 47,0 |
| | 2 + 4 | 20,0 | 2 + 3 + 4 + 5 | 85,0 |
| | 2 + 5 | 38,0 | 2 + 3 + 4 + 5 + 6 | 89,0 |
| | 2 + 6 | 17,0 | | |
| 3. Хронический алкоголизм | 3 + 4 | 28,0 | 3 + 4 + 5 | 25,0 |
| | 3 + 5 | 60,0 | 3 + 4 + 5 + 6 | 31,0 |
| 4. Излечение туберкулеза органов дыхания с большими остаточными изменениями | 4 + 5 | 61,0 | 4 + 5 + 6 + 7 | 93,0 |
| | 4 + 6 | 26,0 | 4 + 5 + 7 + 8 | 96,0 |
| | 4 + 7 | 38,0 | | |
| 5. Стойкая утрата трудоспособности в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями | 5 + 6 | 17,0 | 5 +6 + 7 | 34,0 |
| | 5 + 7 | 26,0 | 5 + 6 +7 + 8 | 52,0 |
| 6. Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем (кроме ВИЧ-инфекции) | 6 + 7 | 12,0 | 6 +7 + 8 | 24,0 |
| | 6 + 10 | 8,0 | 1 + 6 + 7 + 8 | 41,0 |
| 7. Частые интеркуррентные заболевания бронхолегочной системы | 7 + 8 | 18,0 | 1 + 7 + 8 | 55,0 |
| 8. Отсутствие противорецидивных курсов лечения | 8 + 9 | 27,0 | 1 + 2 + 8 | 75,0 |
| | 8 + 10 | 13,0 | 1 + 2 + 3 + 8 | 91,0 |
| 9. Семейная неустроенность | 9 + 10 | 9,0 | 1 + 2 + 9 + 10 | 69,0 |
| 10. Отсутствие постоянного места работы у пациента трудоспособного возраста | 3 + 4 + 9 + 10 | 40,0 | 1 + 2 + 3 + 4 + 9 + 10 | 89,0 |

клинического излечения и перевода пациентов в III группу диспансерного наблюдения. Следовательно, основные профилактические мероприятия у пациентов, входящих в группу риска развития раннего рецидива туберкулеза органов дыхания, должны проводиться именно в этот промежуток времени.

Фтизиатрам необходимо усилить контроль за лечением и обследованием пациентов в I и II группах диспансерного наблюдения, продлить наблюдение пациентов с высоким риском развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания в этих группах до 24 мес., осуществлять наблюдение клинически излеченных лиц с проведением регулярных профилактических осмотров, включающих рентгенотомографию органов грудной клетки и исследование мокроты на МБТ методами люминесцентной микроскопии и посева не реже двух раз в год.

*Литература*


*1. Арефьева Э.В. Социально-гигиеническое исследование причин и факторов развития рецидивов туберкулеза по данным мониторинга в субъекте Российской Федерации: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.*

*2. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Борисов С.Е. Отказ от лечения – основная причина низкой эффективности лечения больных туберкулезом // Материалы Всероссийского совещания главных врачей и руководителей организационно-методических отделов противотуберкулезных учреждений Российской Федерации. – М., 2008.*

*3. Васильева И.А. Эффективность химиотерапии больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких: дис. … д-ра. мед. наук. – М., 2002. – 263 с.*

*4. Вязкова Н.Н. Значение динамического диспансерного наблюдения для предупреждения развития рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2008. – 28 с.*

*5. Коломиец В.М. Рецидивы туберкулеза органов дыхания. – СПб. – 2014. – 263 с.*

*6. Максимова О.М. Особенности развития и течения рецидивов туберкулеза легких: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Якутск, 2004. – 26 с.*

*7. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.*

*8. Рукосуева О.В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области: автореф. дис. …канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с.*

*9. Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу. – М., 2004. – 222 с.*

*10. Флейс Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ./ Под ред. Ю.Н. Благовещенского. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 319 с.*

*11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.; Медиа Сфера, 1998. – 352 с.*



***Сведения об авторах***

***Сельцовский Петр Петрович** – заместитель директора по научной и организационной работе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор*

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел./факс +7 (499) 748-03-26*
*e-mail: ftizrmapo@yandex.ru*

***Плиева Светлана Леонидовна** – аспирант кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», участковый врач-фтизиатр филиала по ЮАО ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел./факс +7 (499) 748-03-26*
*e-mail: svetaplieva@yandex.ru*

***Свистунова Анна Семеновна** – профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», главный научный сотрудник ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел./факс +7 (499) 748-03-26*
*e-mail: swistunova.nyura@yandex.ru*

УДК 615.015.8:579.873.21:57.083.1

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С ПОМОЩЬЮ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ И BACTEC™ MGIT™ 960

*Е.Ю. Носова, А.А. Хахалина, К.Ю. Галкина, М.А. Краснова, Л.Ю. Крылова, С.Г. Сафонова*
*ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

# DETECTION OF MULTI AND EXTENSIVELY DRUG RESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BY THE DIFFERENT MOLECULAR TEST-SYSTEMS AND BACTEC™ MGIT™ 960

*E.Yu. Nosova, A.A. Khakhalina, K.Yu. Galkina, M.A. Krasnova, L.Yu. Krilova, S.G. Safonova*

*Изучены генетические мутации, связанные с лекарственной устойчивостью (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к изониазиду (H), рифампицину (R), фторхинолонам (Fq) и аминогликозидам (Ag), выявленные с помощью молекулярно-генетических методов в 85 изолятах. Результаты исследования сравнивали с микробиологическим определением ЛУ к этим препаратам в системе BACTEC™ MGIT™ 960.*

*Совпадение результатов определения МЛУ, МЛУ в сочетании с ЛУ к Fq, МЛУ в сочетании с ЛУ к Ag и ШЛУ молекулярными и микробиологическими методами составило 94,7, 93,3, 93,3 и 97,3%, соответственно. В 55,3% культур МБТ часто встречалось сочетание мутаций Ser531Leu в гене rpoB и Ser315Thr в katG. В двух сохранивших фенотипическую чувствительность к R штаммах выявлена мутация Asp516Tyr (в rpoB), приводящая к низкому уровню устойчивости возбудителя к этому препарату. Среди мутаций в гене gyrA, наиболее часто встречаемых, были замены в 94-м (58,8%) и 90-м (15,7%) кодонах. Мутация Asp94Gly была обнаружена в 60,0% культур. Только в gyrB мутации были выявлены в 4,0% в штаммах и в 2,0% – одновременно в двух генах. Определение мутаций в промоторной области гена eis позволило дополнительно к 18 (37,5%) культурам с заменами в гене rrs выявить 30 (62,5%) штаммов МБТ, устойчивых как к канамицину, так и к амикацину.*

*Быстрое определение типа мутаций в генах МБТ в сочетании с микробиологическим определением уровня устойчивости к R, H, Fq и Ag даст более полную информацию об исследуемых штаммах МБТ и поможет клиницистам контролировать развитие лекарственной устойчивости.*

***Ключевые слова:*** *микобактерии туберкулеза, лекарственная чувствительность к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам, мутации, молекулярно-генетические методы*

*We carried out the investigation of genetic mutations connected with MBT drug resistance to isoniazid (H), rifampicin (R), fluoroquinolones (Fq) and aminoglycosides(Ag) detected by molecular-genetic methods in 85 isolates. The results were compared to microbiological drug susceptibility testing for that drugs performed in BACTEC™ MGIT™ 960 system. The agreement of the results of detection of MDR, MDR and Fq-resistance, MDR and Ag-resistance and XDR of MBT strains by molecular-genetic and microbiological methods achieved 94,7, 93,3, 93,3 and 97,3%, consequently. The combination of mutations Ser531Leu in rpoB and Ser315Thr in katG genes was detected in 55,3% of MTB cultures. Asp516Tyr in rpoB, leading to the low resistance level was detected in 2 H-resistant MBT cultures. Among mutations in gyrA gene the substitutions in 94$^{th}$ (58,8%) and 90$^{th}$ (15,7%) codons were detected most frequently. Asp94Gly was found out in 60,0% of MTB cultures. Mutations only in gyrB gene were detected in 4,0% of MTB strains. 2% of MBT strains had the substitutions in the both gyrA and gyrB genes simultaneously. Detection of mutations in the promoter region of eis gene revealed 30 (62,5%) kanamycin and amikacin resistant MBT strains in addition to 18 (37,5%) MTB cultures with the substitutions in rrs gene. The rapid detection of the type of mutations in the MBT genes in combination with microbiologic detection of the resistance level for rifampicin, isoniazid, fluoroquinolones and aminoglycosides gives the best information about investigated MBT strains and helps the clinicians to monitor the development of drug resistance.*

*Keywords: Mycobacterium tuberculosis, drug susceptibility to isoniazid, rifampicin, fluoroquinolones and aminoglycosides, mutations, molecular-genetic methods*

## Введение

Современная эпидемическая ситуация по туберкулезу характеризуется нарастанием лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя не только к препаратам основного и резервного ряда, но и появлением штаммов с полной (тотальной) ЛУ ко всем противотуберкулезным препаратам (ПТП) [4]. В этих условиях для назначения пациенту оптимального и эффективного режима химиотерапии необходимо быстрое и точное исследование лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* (МБТ) к ПТП.

На сегодняшний день в микробиологических лабораториях широко применяют молекулярные технологии, позволяющие в течение суток с высокой чувствительностью и специфичностью выявить ДНК МБТ в диагностическом материале и охарактеризовать мутации в генах, связанных с возникновением устойчивости к ПТП.

Тест-системы гибридизационного анализа на стрипах и биочипах позволяют анализировать одновременно большинство или все известные мутации, связанные с развитием устойчивости МБТ, в первую очередь к изониазиду (H), рифампицину (R) («GenoType MTBDR*plus*», «ТБ-БИОЧИП») и ко фторхинолонам (Fq), аминогликозидам (канамицин, амикацин – Ag) и капреомицину («GenoType MTBDR*sl*», «ТБ-БИОЧИП-2»). Однако широкое использованием Fq и Ag (основных ПТП резервного ряда) для лечения различных неспецифических заболеваний привело к формированию устойчивости к ним у МБТ с включением в механизм других генов или мутаций в кодонах, не представленных для молекулярного анализа в тест-системах «GenoType MTBDR*sl*» и «ТБ-БИОЧИП-2». По данным литературы, в развитии устойчивости к Fq участвуют два гена *gyrA* и *gyrB* [17]. У 42–85% клинических штаммов устойчивость к данным препаратам связана с мутациями в QRDR области гена *gyrA* [14]. Еще примерно у 7% штаммов МБТ устойчивость связана с мутациями в гене *gyrB* [19]. Кроме того, описаны мутации в других кодонах гена *gyrA* (H70R, A74S, G88A), которые также не включены в данные тест-системы [7, 8, 11, 19].

В случае развития устойчивости МБТ к Ag преобладает механизм модификации мишени действия антибиотика вследствие возникновения мутаций в гене *rrs*, ответственном за синтез 16S рРНК. Установлено, что существует перекрестная устойчивость МБТ к канамицину (K), амикацину (A), капреомицину и виомицину. Наиболее частой мутацией является замена A на G в позиции 1400 гена *rrs*, которая приводит к высокому уровню устойчивости к K и A. В 60–70% случаев мутации именно в этом гене ответственны за возникновение устойчивости к Ag. Также описаны мутации в гене *eis*. Низкий уровень устойчивости МБТ к K коррелирует с мутациями в промоторной области этого гена [6, 18, 21].

В МНПЦ борьбы с туберкулезом разработаны две модификации метода конформационного полиморфизма длин одноцепочечных фрагментов («M-SSCP»), с помощью которых можно определять мутации в генах *gyrB* и *eis* (патенты на изобретение Российской Федерации № 2439162 от 10.01.2012 г. «Способ диагностики чувствительности штаммов Mycobacterium tuberculosis к фторхинолонам по гену gyrB» и № 2409158 от 10.03.2014 г. «Способ диагностики чувствительности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к инъекционным противотуберкулезным препаратам резервного ряда (аминогликозидам и капреомицину)»).

## Цель исследования

Определить спектр мутаций в генах, ответственных за развитие множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ, и изучить корреляцию между генетическими мутациями и результатами исследования лекарственной чувствительности МБТ к препаратам основного и резервного ряда в BACTEC™ MGIT™ 960.

*Таблица 1. Определение лекарственной чувствительности M.tuberculosis с помощью молекулярных тест-систем и BACTEC™ MGIT™ 960*

| Спектр лекарственной устойчивости МБТ | Методы исследования: | | | | Совпадение результатов (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| | молекулярно-генетические | | BACTEC™ MGIT™ 960 (среда *Middlebrook 7H9*) | | |
| | *абс.* | % | *абс.* | % | |
| **МЛУ** | 19 | 22,4 | 18 | 21,1 | 94,7 |
| **ЛУ к H + ЛУ к Fq + ЛУ к Ag при сохранении ЛЧ к R** | 0 | 0 | 1 | 1,2 | |
| **ЛУ к H + ЛУ к Fq при сохранении ЛЧ к R** | 0 | 0 | 1 | 1,2 | |
| **МЛУ + ЛУ к Fq** | 15 | 17,6 | 14 | 16,5 | 93,3 |
| **МЛУ + ЛУ к Ag** | 15 | 17,6 | 14 | 16,5 | 93,3 |
| **ШЛУ** | 36 | 42,4 | 37 | 43,5 | 97,3 |
| **Всего исследовано штаммов** | 85 | 100,0 | 85 | 100,0 | |

*Таблица 2. Варианты мутаций и их сочетания в генах, ответственных за устойчивость Mycobacterium tuberculosis к изониазиду и рифампицину*

| **Генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину, используемые в тест-системе ТБ-БИОЧИП** | | **Результаты исследования в BACTEC™ MGIT™ 960** (среда *Middlebrook 7H9*) | | **Количество штаммов (*n* = 85)** |
|---|---|---|---|---|
| Изониазид | Рифампицин | INH | RIF | |
| Ser315Thr | Ser531Leu | уст. | уст. | 47 |
| | His526Tyr | | | 4 |
| | His526Arg | | | 1 |
| | His526 Leu | | | 1 |
| | Asp516Val | | | 1 |
| Ser315Thr, T15 | Ser531Leu | уст. | уст. | 12 |
| | Asp516Val | | | 4 |
| | His526Asp | | | 2 |
| | His526Arg | | | 2 |
| | Ser526Arg | | | 1 |
| | Asp516Gly, Leu511Pro | | | 1 |
| | Asp516Tyr | | чувствит. | 2 |
| S315T, Ile335Val | Ser531Leu | уст. | уст. | 2 |
| Ser315Thr,A8 | Ser531Leu | уст. | уст. | 1 |
| Ser315Thr, T10 | Ser526Asp | уст. | уст. | 1 |
| Ser315Thr, G8 | Ser531Leu | уст. | уст. | 1 |
| T15 | His526Asn | уст. | уст. | 1 |
| | Ser531Leu | уст. | уст. | 1 |

## Материал и методы исследования

Для исследования были отобраны 85 клинических изолятов МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ), выделенных из диагностического материала больных туберкулезом в жидкой среде *Middlebrook 7H9* с использованием автоматизированной системы BACTEC™ MGIT™ 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD). Критерием отбора культур был первоначальный анализ МБТ, выделенных в BACTEC™ MGIT™ 960, на наличие генетических детерминант МЛУ с помощью «ТБ-БИОЧИП».

Выделение ДНК МБТ проводили на роботизированной станции Freedom EVO (TECAN, Швейцария) с использованием реагентов «М-Сорб» («Синтол», Россия).

Определение мутаций, ответственных за устойчивость к Fq, проводили с помощью «ТБ-БИОЧИП-2» (*gyrA*) и модификации метода SSCP (*gyrB*) («M-SSCP»), к Ag – «GenoType MTBDR*sl*» (*rrs*) и «M-SSCP» (*eis*). Определение типа мутаций в генах *gyrB* и *eis* осуществляли с помощью секвенирования на автоматическом секвенаторе GS Junior («Roche», Германия).

Лекарственную чувствительность (ЛЧ) МБТ к H и R определяли в жидкой среде *Middlebrook 7H9* с использованием системы BACTEC™ MGIT™ 960 в критических концентрациях 0,1 и 1 мкг/мл, соответственно [16]. ЛЧ МБТ к ПТП резервного ряда на жидких средах проводили по стандартным протоколам [1, 15].

## Результаты исследования и обсуждение

Проведено сравнительное изучение генетических мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью МБТ к H, R, Fq и Ag, с помощью молекулярно-генетических методов и результатов определения ЛЧ к этим препаратам в системе BACTEC™ MGIT™ 960.

С помощью «ТБ-БИОЧИП» МЛУ определена у 19 из 85 культур МБТ (22,4%), а ШЛУ – у 36 (42,4%). МЛУ МБТ сочеталась с устойчивостью только к Fq либо только к Ag одинаково часто – по 15 культур (17,6%). Две культуры с помощью биочипов были определены как МБТ с ШЛУ и как МБТ с МЛУ в сочетании с ЛУ к Fq, но фенотипически обе оказались чувствительными к R (табл. 1). Совпадение результатов определения МЛУ, сочетаний МЛУ с ЛУ к Fq или к Ag, ШЛУ МБТ молекулярными и микробиологическим методами составило 94,7, 93,3, 93,3 и 97,3%, соответственно.

С помощью тест-системы «ТБ-БИОЧИП» были определены генотипы МБТ, устойчивых к H и к R (табл. 2). У всех 85 штаммов были выявлены мутации, связанные с развитием устойчивости МБТ к H и к R. Среди мутаций, связанных с устойчивостью МБТ к H, наиболее частой была замена Ser315Thr в гене *katG*. Она обнаружена в 54 (63,5%) из 85 исследуемых штаммов. Далее по частоте встречаемости было сочетание мутаций Ser315Thr (в *katG*) и T15 (в *inhA*), которые выявлены

*Таблица 3. Варианты мутаций и их сочетания в генах, ответственных за устойчивость Mycobacterium tuberculosis к фторхинолонам*

| Генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам, используемые в системах: | | Результаты исследования в BACTEC™ MGIT™ 960 (среда *Middlebrook 7H9*) | Количество штаммов (*n* = 52) |
|---|---|---|---|
| **ТБ-БИОЧИП-2 (исследуемый ген - *gyrA*)** | **SSCP (исследуемый ген - *gyrB*)** | **Ofl / Mox (критические концентрации: 2,0 / 0,25 мкг/мл)** | |
| Asp94Gly, S95T | wt | уст./уст. | 18 |
| Ala90Val, S95T | wt | уст./уст. | 8 |
| Asp94Ala, S95T | wt | уст./уст. | 6 |
| Asp94Tyr, S95T | wt | уст./уст. | 4 |
| Ser91Pro, S95T | wt | уст./уст. | 4 |
| Ala90Val, Asp94Asn, S95T | wt | уст./уст. | 2 |
| Gly88Cys, S95T | wt | уст./уст. | 2 |
| Asp94Asn, S95T | wt | уст./уст. | 1 |
| Asp94His, S95T | wt | уст./уст. | 1 |
| Ala90Val, Asp94 Gly, S95T | wt | уст./уст. | 1 |
| Asp94Ala, Ser91Pro, S95T | wt | уст./уст. | 1 |
| Asp94Ala, S95T | Glu540Asp | уст./уст. | 1 |
| S95T | Asn538Asp | уст./уст. | 1 |
| S95T | Asp500His | уст./уст. | 1 |
| S95T | wt | уст./уст. | 1 |

Примечание: wt – т.н. «дикий тип» МБТ с отсутствием мутаций, связанных с устойчивостью.

в 24 штаммах МБТ (28,2%). Остальные мутации обнаружены в единичных случаях.

Замены в гене *rpoB*, приводящие к устойчивости к R, также были выявлены у всех 85 штаммов. Однако в двух штаммах с заменой Asp516Tyr при культуральном исследовании определена их чувствительность к R. По данным литературы, данная мутация приводит к низкому уровню устойчивости МБТ к препарату [5]. Наиболее частой была замена Ser531Leu, выявленная в 64 (75,3%) штаммах. В девяти (10,6%) штаммах определены одиночные замены в 526-м кодоне (His526Tyr – в четырех, His526Asp – в трех и His526Arg – в двух) и в пяти (5,9%) – замена Asp516Val.

Из 85 исследуемых штаммов МБТ в 47 (55,3%) обнаружено сочетание мутаций Ser531Leu в гене *rpoB* и Ser315Thr в *katG*, приводящее к высокому уровню устойчивости возбудителя к R и H [2, 12]. В 12 (14,1%) – определено сочетание замен Ser315Thr (в *katG*), T15 (в *inhA*) и Ser531Leu (в *rpoB*).

У исследованных 85 штаммов МБТ с генотипами, ассоциируемыми с МЛУ, были изучены гены, мутации в которых обуславливают лекарственную устойчивость возбудителя к основным резервным препаратам – Fq и Ag.

Из 85 культур у 52 (61,2%) определена фенотипическая устойчивость к офлоксацину (Ofl) и моксифлоксацину (Mox) в BACTEC™ MGIT™ 960. В 51 (98,1%) штамме с помощью «ТБ-БИОЧИП-2» и «M-SSCP» были выявлены мутации в генах *gyrA* и *gyrB*. В 48 (94,1%) из них – только в гене *gyrA*, в трех (5,9%) – только в *gyrB*, в одном – одновременно в двух генах (что составило 1,9%), и в одном штамме ни одним из используемых методов мутации не были обнаружены. Это, по-видимому, связано с наличием мутаций в *gyrA*, кодоны которых не включены в тест-систему. Совпадение результатов молекулярно-генетических и микробиологических исследований составило 98,2% (табл. 3).

Все исследуемые штаммы при исследовании в BACTEC™ MGIT™ 960 были устойчивыми и к Ofl, и к Mox. Таким образом, выявленные мутации в анализируемых генах приводят к перекрестной ЛУ МБТ к Fq. Среди более часто встречающихся одиночных мутаций в гене *gyrA* были замены в 94-м (58,8%) и 90-м (15,7%) кодонах. Из 30 (58,8%) культур МБТ с мутациями в 94-м кодоне в 18 (60,0%) была определена замена Asp94Gly, в шести (20,0%) – Asp94Ala, в четырех (13,4%) – Asp94Tyr и по одному случаю (по 3,3%) – замены Asp94Asn и Asp94His. В восьми (15,7%) штаммах МБТ была выявлена мутация Ala90Val. В четырех (7,8%) культурах была определена замена в 91-м кодоне Ser91Pro, в двух (3,9%) – мутация в 88-м кодоне (Gly88Cys) и в четырех (7,8%) – двойные мутации Ala90Val, Asp94Gly, Asp94Ala, Ser91Pro и Ala90Val, Asp94Asn. В одном штамме (2,0%) были выявлены мутации сразу в двух генах Asp94Ala, S95T и Glu540Asp

*Таблица 4. Варианты мутаций и их сочетания в генах, ответственных за устойчивость Mycobacterium tuberculosis к аминогликозидам*

| Генетические детерминанты лекарственной устойчивости МБТ к Ag, используемые в системах: | | Результаты исследования в BACTEC™ MGIT™ 960 (среда *Middlebrook 7H9*) | Количество штаммов (*n* = 52) |
|---|---|---|---|
| GenoType MTBDR*sl* (исследуемый ген - *rrs*) | SSCP (исследуемый ген - *eis*) | K /A (критические концентрации: 2,5/0,5 мкг/мл) | |
| A1401G | wt | уст./уст. | 16 |
| A1401G, G1484T | C12T | уст./уст. | 1 |
| G1484T | wt | уст./чувствит. | 1 |
| wt | G37T | уст./чувствит. | 13 |
| wt | G10A | уст./чувствит. | 6 |
| | | уст./уст. | 1 |
| wt | C14T | уст./чувствит. | 5 |
| | | уст./уст. | 2 |
| wt | C12T | чувствит./чувствит. | 3 |
| | | уст./чувствит. | 2 |
| | | уст./уст. | 1 |
| wt | wt | уст./чувствит. | 2 |
| | | уст./уст. | 1 |

Примечание: wt – т.н. «дикий тип» МБТ с отсутствием мутаций, связанных с устойчивостью.

и в двух (4,0%) – только в *gyrB*. Полиморфная замена Ser95Thr была выявлена во всех устойчивых к Ofl штаммах МБТ.

Похожее распределение мутаций в гене *gyrA* также описано и в различных зарубежных публикациях [9, 10, 20].

В 51 (60,0%) из 85 исследуемых штаммов с помощью «GenoType MTBDR*sl*» и SSCP были обнаружены мутации, ответственные за устойчивость к Ag: в 18 (35,3%) штаммах – в гене *rrs* и в 33 (64,7%) – в гене *eis*. В двух штаммах, устойчивых только к K, и в одном, устойчивом к обоим препаратам, мутации не были обнаружены. Возможно, это также связано с отсутствием в тест-системе «GenoType MTBDR*sl*» других замен, связанных с развитием устойчивости к ним [6, 13, 18]. При микробиологическом исследовании ЛЧ к Ag в трех штаммах с заменой C12T в гене *eis* устойчивость к ним не была установлена. Совпадение результатов молекулярно-генетических и микробиологических исследований ЛЧ к Ag составило 94,4% (табл. 4).

В 16 (31,4%) из 18 культур в гене *rrs* была определена только замена A1401G, в одной – G1484T (1,9%), а еще в одной (1,9%) обнаружено сочетание мутаций в обеих генетических мишенях (генотипы A1401G, G1484T и C12T). В 33 культурах МБТ мутации в промоторной области гена *eis* распределились следующим образом: наиболее распространенной оказалась замена G37T, выявленная в 13 штаммах (25,5%), в семи штаммах (13,7%) выявлена замена G10A, также в семи – C14T и в шести (11,7%) – C12T.

Все культуры с заменой A1401G в гене *rrs* и с генотипами A1401G, G1484T и C12T в обеих мишенях были устойчивыми к K и A. МБТ с мутацией G1484T показали фенотипическую устойчивость только к K. Для всех культур МБТ с заменами G37T и G10A, кроме одной, устойчивость к K была подтверждена культуральным методом, в то время как к A сохранялась чувствительность. Из семи штаммов МБТ с мутацией C14T в пяти была определена устойчивость только к K, в двух – к обоим препаратам. Из шести культур с мутацией C12T две были устойчивыми только к K, одна к обоим препаратам и три были чувствительными и к K, и к A. Существует мнение, что лекарственно-устойчивые, в особенности полирезистентные, штаммы МБТ хуже, чем чувствительные, выделяются на питательных средах [3]. С другой стороны, известно, что мутации в промоторной области гена *eis* ответственны за развитие ЛУ к невысоким концентрациям K [21].

Определение мутаций в промоторной области гена *eis* позволило дополнительно выявить 30 (62,5%) устойчивых штаммов МБТ в дополнение к 18 (37,5%) с заменами в гене *rrs*, что значительно повысило корреляцию результатов молекулярно-генетического и микробиологического определения ЛЧ МБТ как к K, так и к A.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что некоторые мутации связаны с разным уровнем лекарственной устойчивости и быстрое определение типа мутаций в генах МБТ, в сочетании с микробиологическим определением уровня устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам, даст более полную информацию об исследуемых

штаммах МБТ и поможет клиницистам формировать адекватные режимы химиотерапии и контролировать развитие лекарственной устойчивости.

Кроме того, показано, что в развитии устойчивости МБТ к офлоксацину и моксифлоксацину участвуют два гена, одновременный анализ которых позволяет более точно проводить молекулярное определение лекарственной чувствительности МБТ к этим препаратам, что, в свою очередь, значительно повышает корреляцию результатов с данными микробиологических исследований. Для быстрой и точной молекулярной диагностики чувствительности МБТ к канамицину необходимо проводить комплексное исследование двух генетических мишеней: гена *rrs* и промоторного участка гена *eis*.

*Литература*


*1. A Canadian multicenter laboratory study for standardized second-line antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2010. – N. 10. – P. 1128-1150.*

*2. Brossier F., Veziris N., Truffot-Pernot C. et al. Performance of the genotype MTBDR line probe assay for detection of resistance to rifampin and isoniazid in strains of Mycobacterium tuberculosis with low- and high-level resistance // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – N. 10. – P. 3659-3664.*

*3. Cole T., Eisenach K.D., McMurray D. et al. Tuberculosis and tubercle bacillus. – Washington, DS: ASM Press, 2005. – 585 p.*

*4. Global tuberculosis report 2013. – Geneva: WHO, 2013. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.hyml. (Дата обращения 25.04.2015).*

*5. van Ingen J., Aarnoutse R., de Vries G. et al. Low-level rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains raise a new therapeutic challenge // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2011. – Vol. 15. – N. 7. – P. 990-992.*

*6. Jugheli L., Bzekalava N., de Rijk P. et al. High level of cross-resistance between kanamycin, amikacin, and capreomycin among Mycobacterium tuberculosis isolates from Georgia and a close relation with mutations in the rrs gene // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53. – N. 12. – P. 5064-5068.*

*7. Lau R., Ho P., Kao R. et al. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional analysis of gyrA mutation at position 74 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – N. 2. – P. 608-614.*

*8. Malik S, Willby M., Sikes D. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – N. 6. – P. 1-10.*

*9. Matrat S., Veziris N., Mayer C. et al. Functional analysis of DNA gyrAse mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strains of Mycobacterium tuberculosis resistant to fluoroquinolones // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – N. 12. – P. 4170-4173.*

*10. Mokrousov I., Otten T., Manicheva O. et al. Molecular characterization of ofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Russia // Antimicrob. Agents Chemother. – 2008. – Vol. 52. – N. 8. – P. 2937-2939.*

*11. Nosova E., Bukatina A., Isaeva Yu. et al. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin // J. Med. Microbiol. – 2013. – Vol. 62. – Pt. 1. – P. 108-113.*

*12. Pang Y., Lu J., Wang Y. et al. Study of the rifampin monoresistance mechanism in Mycobacterium tuberculosis // Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – Vol. 57. – N. 2. – P. 893-900.*

*13. Perdigão J., Macedo R., Malaquias A. et al. Genetic analysis of extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains in Lisbon, Portugal //J. Antimicrob. Chemother. – 2010. – Vol. 65. – N. 2. – P. 224-227.*

*14. Pitaksajjakul P., Wongwit W., Punprasit W. et al. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis from TB patients in Thailand // Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2005. – Vol. 36. – Suppl. 4. – P. 228-236.*

*15. Rusch-Gerdes S., Pfyffer G.E., Casal M. et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials // J. Clin. Microbiol. – 2006 – Vol. 44. – N. 3. – P. 688-692.*

*16. Siddiqi S., Rüsch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BactecTM MGITTM 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growht Indicator Tube (MGIT) / Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. – Foundation for Innovative New Diagnostics, 2007. [Электронный ресурс] URL: http://www.ipaqt.org/wp-content/uploads/2013/02/MGIT-Procedure-Manual.pdf. (Дата обращения 25.04.2015).*

*17. Takiff H., Salazar L., Guerrero C. et al. Cloning and nucleotide sequence of Mycobacterium tuberculosis gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – Vol. 38. – N. 4. – P. 773-780.*

*18. Via L.E., Cho S.N., Hwang S. et al. Polymorphisms associated with resistance and cross-resistance to aminoglycosides and capreomycin in Mycobacterium tuberculosis isolates from South Korean Patients with drug-resistant tuberculosis // J. Clin. Microbiol. – 2010. – Vol. 48. – N. 2. – P. 402-411.*

*19. Wang J., Lee L., La H. et al. Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure.// J. Antimicrob. Chemother. – 2007. – Vol. 59. – N. 5. – P. 860-865.*

*20. Yin X., Yu Z. Mutation characterization of gyrA and gyrB genes in levofloxacin-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Guangdong Province in China // J. Infect. – 2010. – Vol. 61. – P. 150-154.*

*21. Zaunbrecher M.A, Sikes R.D. Jr, Metchock B. et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – N. 47. – P. 20004-20009*

***Сведения об авторах***

***Носова Елена Юрьевна*** *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: rna68@rambler.ru*

***Хахалина Анастасия Александровна*** *– научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: nastec@bk.ru*

***Галкина Ксения Юрьевна*** *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: crazymare@mail.ru*

***Краснова Мария Александровна*** *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: dna77@mail.ru*

***Крылова Людмила Юрьевна*** *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: mika_200417@yahoo.com*

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

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. +7 (499) 268-08-76*
*Факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: safonova.s.g@inbox.ru*

УДК 615.015.8:579.873.21:57.083.1

# ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *M. TUBERCULOSIS* С ПОМОЩЬЮ ТЕСТ-СИСТЕМЫ *SENSITITRE MYCOTB* НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРИТИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

*М.В. Макарова, Ю.Д. Исаева, Л.Ю. Крылова, В.И. Литвинов*

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

# STUDY DRUG SENSITIVITY M. TUBERCULOSIS WITH TEST SYSTEM SENSITITRE MYCOTB BASED ON CERTAIN CRITICAL CONCENTRATION FOR THE ANTITUBERCULOSIS DRUGS

*M.V. Makarova, Yu.D. Isaeva, L.Yu. Krilova, V.I. Litvinov*

*В тест-системе Sensititre MycoTB изучены минимальные ингибирующие концентрации (МИК) изониазида, рифампицина, стрептомицина, этамбутола, амикацина, канамицина, офлоксацина и моксифлоксацина в отношении условно чувствительных и условно устойчивых штаммов МБТ, выделенных из различного диагностического материала, полученного от больных различными формами туберкулеза легких, находящихся на лечении в стационарах МНПЦ борьбы с туберкулезом.*

*Критические концентрации (КК) химиопрепаратов для тест-системы Sensititre MycoTB были определены в результате анализа полученных значений МИК препаратов, как наименьшие концентрации, подавляющие рост 95% чувствительных штаммов и не препятствующие росту 95% устойчивых. Установлены следующие их значения: для стрептомицина – 1,0, изониазида – 0,25, рифампицина – 1,0, этамбутола – 4,0, офлоксацина – 2,0, моксифлоксацина – 0,25, канамицина – 2,5 и амикацина – 1,0 мкг/мл.*

*На основе определения КК проведено сравнительное изучение эффективности использования тест-системы Sensititre MycoTB в сопоставлении с методами культивирования в BACTEC™ MGIT™ 960 и в среде Левенштейна-Йенсена для определения ЛЧ МБТ.*

*Изучены культуры M. tuberculosis, выделенные от 137 больных. Установлено, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB, и других методов. Эта система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7–14 дней). Метод определения ЛЧ M. tuberculosis с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически проще в исполнении, чем все другие методы, она апробирована как за рубежом, так и в МНПЦБТ, сертифицирована и может быть использована в клинической практике.*

***Ключевые слова:*** *лекарственная чувствительность M.tuberculosis, минимальные ингибирующие концентрации, критические концентрации, тест-система Sensititre MycoTB*

*Determination of the critical concentrations (CC) of drugs, widely used in the treatment of tuberculosis, to evaluate the results of the drug susceptibility testing of M. tuberculosis isolates using Sensititre MycoTB test system.*

*We studied using Sensititre MycoTB test system the minimal inhibitory concentrations (MICs) of streptomycin, isoniazid, rifampicin, ethambutol, amikacin, kanamycin, moxifloxacin and ofloxacin on the panel of the conditionally sensitive and conditionally resistant MBT strains isolated from different diagnostic material obtained in patients with pulmonary tuberculosis who were treated at the Moscow research and Clinical Center for Tuberculosis Control.*

*As a result of the analysis of the obtained MICs values, we determined the critical concentrations of antituberculosis drugs by MycoTB test system as the lowest concentration which inhibits the growth of 95% of sensitive MBT strains and allows the growth of 95% resistant MBT strains. We determined the following values of CCs: streptomycin – 1,0, isoniazid – 0,25, rifampicin – 1,0, ethambutol – 4,0, ofloxacin – 2,0, moxifloxacin – 0,25, kanamycin – 2,5 and amikacin – 1,0 µg/ml.*

*We carried out the comparative analysis of the effectiveness of the drug susceptibility testing (DST) of M.tuberculosis performed by Sencsititre MycoTB test in comparison with the cultivation methods on Middlebrook in the BACTEC™ MGIT™ 960 system and on Löwenstein-Jensen solid medium.*

*The cultures of M.tuberculosis obtained from 137 patients were investigated. There was the high percentage of matches of data obtained by Sencsititre MycoTB test and other methods. The Sencsititre MycoTB test has some advantages such as the standardization of the process and the ability of simultaneous quantitative determination of the drug resistance level for 12 antituberculosis drugs in the short period (7-14 days). The method of the DST by Sencsititre MycoTB test is simpler then others. This Sencsititre MycoTB test-system was tested abroad and in Moscow TB Control Center, certified in Russia and can be used in clinical practice.*

***Keywords:*** *M.tuberculosis drug susceptibility, minimal inhibitory concentration, critical concentration, Sencsititre MycoTB test-system*

## Введение

Сегодня одной из главных проблем фтизиатрии является быстро прогрессирующее увеличение частоты лекарственной устойчивости возбудителя заболевания – множественной (МЛУ) и даже широкой (ШЛУ) (МЛУ в сочетании с устойчивостью к фторхинолонам и аминогликозидам) [1, 2, 5, 7, 8, 11].

Для оценки результатов культурального определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ) используют следующие интерпретационные категории.

*Критическая концентрация* (КК) – наименьшая концентрация лекарственного препарата, которая ингибирует рост 95% «диких штаммов» МБТ, не встречавшихся с данным препаратом, а также не препятствует росту штаммов, выделенных от больных, «не отвечающих» на лечение данным препаратом. Основным параметром, необходимым для эффективного использования метода определения ЛЧ, является разработка КК каждого препарата, поскольку этот показатель позволяет разделить исследуемые штаммы на чувствительные и устойчивые. Значения КК существенно различаются при использовании разных методов определения ЛЧ (и, соответственно, питательных сред).

*Чувствительный штамм* (при использовании КК) имеет уровень чувствительности, который соответствует уровню чувствительности «диких штаммов» или незначительно отличается от него – исследуемый препарат в КК полностью подавляет его рост.

*Устойчивый штамм* (при использовании КК) обладает измененной (сниженной) чувствительностью, по сравнению с «дикими штаммами» – растет в присутствии исследуемого препарата в КК.

*Минимальная ингибирующая концентрация* (МИК) – концентрация лекарственного препарата, полностью подавляющая рост данного микроорганизма. Применяется для количественной оценки уровня чувствительности/устойчивости штамма.

*Чувствительный штамм* (при определении МИК) – рост штамма ингибируется концентрацией антимикробного препарата, которая ниже концентрации, достигаемой в местах локализации возбудителя в организме при приеме рекомендованных для лечения данной инфекции доз препарата.

*Устойчивый штамм* (при определении МИК) – рост штамма ингибируется концентрацией лекарственного препарата, которая превышает обычно достигаемую в местах локализации возбудителя в организме при приеме рекомендованных для лечения данной инфекции доз препарата.

Понятно, что отсутствие быстрого и надежного метода исследования ЛЧ ограничивает возможности назначения эффективного сочетания препаратов для конкретного больного.

Основными микробиологическими методами определения ЛЧ *M. tuberculosis in vitro* к противотуберкулезным препаратам являются:

• Метод абсолютных концентраций – на плотных питательных средах – в России на среде Левенштейна-Йенсена (Л-Й), срок получения результата – 21 день, из-за длительной инкубации происходит частичная инактивация лекарственного препарата в среде.

• Метод пропорций на агаровой среде *Middlebrook 7H10* или *7H11* является «золотым стандартом», срок получения результата – 21 день, трудоемкий, инактивация лекарственного препарата в среде также происходит в результате длительного срока инкубации.

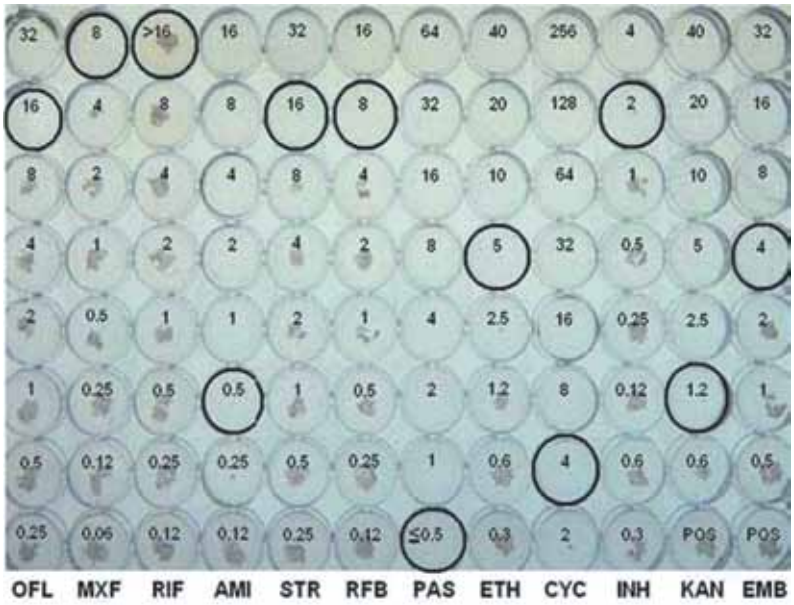
• Определение ЛЧ в жидких средах в автоматизированных системах (VersaTREK, BACTEC™ MGIT™ 960), длительность получения результата – 5–14 дней; дорогостоящее оборудование, технически трудоемкий способ.

Недостатком всех широко применяющихся до настоящего времени методов определения ЛЧ является то, что они качественные – определение производится к одной (критической), иногда и к более высокой концентрации препарата, что не дает в полном объеме представления о степени устойчивости/чувствительности исследуемого штамма МБТ.

В настоящее время появилась новая тест-система – Sensititre MycoTB, разработанная компанией *TREK Diagnostic Systems*, основанная на принципе серийных микроразведений в жидкой питательной среде и предназначенная для количественного определения ЛЧ изолятов *M. tuberculosis* к 12 препаратам, используемым для лечения туберкулеза.

В литературе имеется небольшое количество работ, в которых изучена эффективность тест-системы Sensititre MycoTB. При сопоставлении результатов определения ЛЧ *M. tuberculosis*, полученных при использовании метода пропорций на агаровой среде *Middlebrook 7H10* и Sensititre MycoTB, совпадение наблюдали более чем в 95% случаев для всех препаратов (за исключением этамбутола – 55–60%), при использовании BACTEC™ MGIT™ 960 и Sensititre MycoTB – более чем в 95% случаев для изониазида, более чем в 90% – для рифампицина и стрептомицина и в 60% – для этамбутола [4, 6, 9, 10, 12, 13].

В отличие от классических методов определения ЛЧ, в которых для тестирования изолятов МБТ используют критическую (КК) и высокую (реже) концентрации препарата, в тест-системе Sensititre MycoTB содержится по восемь концентраций каждого препарата, что дает возможность определить его МИК и сравнить ее с КК, тем самым оценить степень чувствительности/устойчивости штамма МБТ к данному препарату. МИК препарата, установленную для выделенного штамма МБТ, также можно соотнести с концентрацией его в плазме, достигаемой при приеме в рекомендованных для лечения туберкулеза дозах.




***В лунках указаны разведения препаратов (мкг/мл), слева направо: офлоксацин (0,25-32), моксифлоксацин (0,06-8), рифампицин (0,12-16), амикацин (0,12-16), стрептомицин (0,25-32), рифабутин (0,12-16), аминосалициловая кислота (0,5-64), этионамид (0,3-40), циклосерин (2-256), изониазид (0,03-4), канамицин (0,6-40), этамбутол (0,5-32).***

*Рис. Тест-система Sensititre MycoTB (производство TREK Diagnostic Systems, США, Великобритания) [9]*

### Цель исследования

Определить критические концентрации противотуберкулезных препаратов и использовать их в оценке лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB.

### Материалы и методы исследования

Первоначально были изучены 99 штаммов МБТ, выделенных в жидкой (BACTEC™ MGIT™ 960) и на плотной (Л-Й) питательных средах из различного диагностического материала (мокрота, бронхиальный смыв, БАЛЖ, экссудат, операционный материал – содержимое туберкулем и каверн), полученного от 99 больных туберкулезом легких, находившихся на лечении в стационарах МНПЦ борьбы с туберкулезом.

Принадлежность выделенных культур к МБТ подтверждали микробиологическими (микроскопия мазка, окрашенного по Ziehl-Neelsen, морфология колоний, биохимические свойства, иммунохроматографический тест «BD MGIT TBc ID») и молекулярно-генетическими («ТБ-БИОЧИП», производство ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия) методами.

Для определения КК изониазида (H), рифампицина (R), стрептомицина (S), этамбутола (E), офлоксацина (Ofl), моксифлоксацина (Mox), канамицина (K), амикацина (A) в Sensititre MycoTB были сформированы панели из чувствительных и устойчивых к каждому препарату штаммов МБТ.

Предварительными критериями включения штаммов в группу чувствительных (условно) являлись: выделение МБТ из диагностического материала пациентов с подозрением на наличие туберкулезной инфекции или впервые выявленных больных туберкулезом легких, ранее не получавших противотуберкулезную химиотерапию. Предварительными критериями включения штаммов в группу устойчивых (условно) являлись: выделение штаммов МБТ из диагностического материала пациентов с подозрением на рецидив или с хроническим течением туберкулеза, ранее леченных, в том числе вышеуказанными препаратами.

МИК препаратов для условно чувствительных и условно устойчивых штаммов МБТ в тест-системе Sensititre MycoTB определяли согласно инструкции производителя. Затем на основании полученных МИК были определены КК препаратов.

Суспензию из исследуемой культуры МБТ, приготовленную по 0,5 стандарту мутности McFarland, в количестве 100 мкл переносили в пробирку с обогащенной жидкой питательной средой *Middlebrook 7H9* и засевали по 100 мкл в лунки планшета, содержащие лиофилизированные химиопрепараты в двукратных концентрациях. Планшеты инкубировали при 37°C. Рост МБТ оценивали визуально с помощью зеркала через 10–14 дней, в зависимости от скорости роста микобактерий в контрольной лунке без препарата (рисунок).

МИК препарата считали наименьшую его концентрацию, подавляющую видимый рост микроорганизма в лунке, и сравнивали ее с установленными в МНПЦ борьбы с туберкулезом значениями КК (H – 0,25, R – 1,0, E – 4,0, S – 1,0, A – 1,0, K – 2,5, Mox – 0,25, Ofl – 2,0 мкг/мл) и предложенными S. Mpagama и соавт. (2013) [13] КК аминосалициловой кислоты (2,0 мкг/мл), этионамида (5,0 мкг/мл) и циклосерина (32,0 мкг/мл). Штаммы МБТ, для которых определены значения МИК, равные значениям КК или на одно разведение ниже, оценивали как «обладающие пограничной чувствительностью», а имеющие МИК на одно разведение выше значения КК – как «обладающие низким уровнем устойчивости».

*Таблица 1. Минимальные ингибирующие концентрации противотуберкулезных препаратов основного ряда, полученные в тест-системе Sensititre MycoTB*

| МИК (мкг/мл) | Количество штаммов | | | | МИК (мкг/мл) | Количество штаммов | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **S** | чувств. (*n*=31) | | уст. (*n*=68) | | **R** | чувств. (*n*=36) | | уст. (*n*=63) | |
| | *абс.* | % | *абс.* | % | | *абс.* | % | *абс.* | % |
| ≤0,25 | 18 | 58,1 | 0 | 0 | ≤0,125* | 28 | 77,8 | 0 | 0 |
| 0,5 | 10 | 32,3 | 1 | 1,5 | 0,25 | 7 | 16,7 | 1 | 1,6 |
| 1,0* | 3 | 9,7 | 2 | 2,9 | 0,5 | 1 | 5,6 | 0 | 0 |
| 2,0 | 0 | 0 | 5 | 7,4 | 1,0 | 0 | 0 | 1 | 1,6 |
| 4,0 | 0 | 0 | 10 | 14,7 | 2,0 | 0 | 0 | 2 | 3,2 |
| 8,0 | 0 | 0 | 5 | 7,4 | 4,0 | 0 | 0 | 2 | 3,2 |
| 16,0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8,0 | 0 | 0 | 6 | 9,5 |
| 32,0 ≥ | 0 | 0 | 45 | 66,2 | 16,0 ≥ | 0 | 0 | 51 | 81,0 |
| **H** | чувств. (*n*=28) | | уст. (*n*=71) | | **E** | чувств. (*n*=53) | | уст. (*n*=46) | |
| | *абс.* | % | *абс.* | % | | *абс.* | % | *абс.* | % |
| ≤0,03 | 16 | 57,1 | 0 | 0 | ≤0,5 | 8 | 15,1 | 0 | 0 |
| 0,06* | 10 | 35,7 | 0 | 0 | 1,0 | 14 | 26,4 | 0 | 0 |
| 0,125 | 0 | 0 | 2 | 2,8 | 2,0* | 17 | 32,1 | 1 | 2,2 |
| 0,25 | 2 | 7,1 | 1 | 1,4 | 4,0 | 13 | 24,5 | 12 | 26,1 |
| 0,5 | 0 | 0 | 2 | 2,8 | 8,0 | 1 | 1,9 | 27 | 58,7 |
| 1,0 | 0 | 0 | 2 | 2,8 | 16,0 | 0 | 0 | 5 | 10,9 |
| 2,0 | 0 | 0 | 11 | 15,5 | 32,0 ≥ | 0 | 0 | 1 | 2,2 |
| 4,0 ≥ | 0 | 0 | 53 | 74,6 | – | – | – | – | – |

Примечание:
** – МИК препаратов для контрольного штамма M. tuberculosis $H_{37}Rv$.*

*Таблица 2. Минимальные ингибирующие концентрации противотуберкулезных препаратов резервного ряда, полученные в тест-системе Sensititre MycoTB*

| МИК (мкг/мл) | Количество штаммов | | | | МИК (мкг/мл) | Количество штаммов | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ofl** | чувств. (*n*=57) | | уст. (*n*=42) | | **K** | чувств. (*n*=58) | | уст. (*n*=41) | |
| | *абс.* | % | *абс.* | % | | *абс.* | % | *абс.* | % |
| ≤ 0,25 | 23 | 40,4 | 0 | 0 | ≤0,6 | 28 | 48,3 | 0 | 0 |
| 0,5 | 14 | 24,6 | 0 | 0 | 1,2 | 22 | 37,9 | 0 | 0 |
| 1,0* | 18 | 31,6 | 0 | 0 | 2,5* | 6 | 10,3 | 2 | 4,9 |
| 2,0 | 2 | 3,5 | 3 | 7,1 | 5,0 | 2 | 3,4 | 14 | 34,1 |
| 4,0 | 0 | 0 | 16 | 38,1 | 10,0 | 0 | 0 | 6 | 14,6 |
| 8,0 | 0 | 0 | 17 | 40,5 | 20,0 | 0 | 0 | 3 | 7,3 |
| 16,0 | 0 | 0 | 4 | 9,5 | 40,0≥ | 0 | 0 | 16 | 39,0 |
| 32,0≥ | 0 | 0 | 2 | 4,8 | – | – | – | – | – |
| **Mox** | чувств. (*n*=59) | | уст. (*n*=40) | | **A** | чувств. (*n*=79) | | уст. (*n*=20) | |
| | *абс.* | % | *абс.* | % | | *абс.* | % | *абс.* | % |
| ≤0,06 | 32 | 54,2 | 0 | 0 | ≤0,125 | 28 | 35,4 | 1 | 5,0 |
| 0,125 | 11 | 18,6 | 0 | 0 | 0,25 | 30 | 38,0 | 0 | 0 |
| 0,25* | 13 | 22,0 | 2 | 5,0 | 0,5 | 15 | 19,0 | 0 | 0 |
| 0,5 | 2 | 3,4 | 3 | 7,5 | 1,0* | 6 | 7,6 | 0 | 0 |
| 1,0 | 1 | 1,7 | 12 | 30,0 | 2,0 | 0 | 0 | 1 | 5,0 |
| 2,0 | 0 | 0 | 12 | 30,0 | 4,0 | 0 | 0 | 1 | 5,0 |
| 4,0 | 0 | 0 | 9 | 22,5 | 8,0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8,0≥ | 0 | 0 | 2 | 5,0 | 16,0≥ | 0 | 0 | 17 | 85,0 |

Примечание:
** – МИК препаратов для контрольного штамма M. tuberculosis $H_{37}Rv$.*

После определения КК исследовано 137 изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от больных с хроническим течением заболевания. Образцы респираторного материала, полученного от больных, после деконтаминации культивировали в жидкой среде *Middlebrook 7H9* в системе BACTEC™ MGIT™ 960 и/или на плотной яичной среде Л-Й. Принадлежность выросших культур к *M. tuberculosis complex* подтверждали микробиологическими, иммунохроматографическими и молекулярно-генетическими методами.

Лекарственную чувствительность культур изучали в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960, методом абсолютных концентраций на среде Л-Й и с помощью тест-системы Sensititre MycoTB.

Тестирование в BACTEC™ MGIT™ 960 проводили согласно стандартной методике определения ЛЧ к химиопрепаратам первого и резервного ряда [14]. Наборы из индикаторных пробирок, содержащих противотуберкулезные препараты в КК, рекомендованных ВОЗ для BACTEC™ MGIT™ 960 [8, 15], и контроли (пробирки без препаратов) инкубировали на специальных держателях со штрихкодом. На среде Л-Й ЛЧ МБТ определяли согласно методике, утвержденной приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2001 г. [3].

Все микробиологические исследования проводили с параллельной постановкой контрольных исследований со стандартным штаммом *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ – ATCC® 25618 из музея Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦ борьбы с туберкулезом.

## Результаты исследования и обсуждение

Результаты определения МИК каждого препарата в отношении чувствительных и устойчивых штаммов в тест-системе Sensititre MycoTB представлены в таблицах 1 и 2. Критические концентрации химиопрепаратов для тест-системы Sensititre MycoTB были определены в результате математического анализа полученных значений МИК как наименьшие концентрации, подавляющие рост 95% чувствительных штаммов и не препятствующие росту 95% устойчивых.

Для условно чувствительных штаммов МБТ МИК S составили ≤ 1,0 мкг/мл, H – ≤ 0,25 мкг/мл, R – ≤ 0,5 мкг/мл, E – ≤ 4,0 мкг/мл (исключение – один штамм МБТ с МИК 8,0 мкг/мл); для условно устойчивых: S – ≥ 0,5 мкг/мл, H – ≥ 0,125 мкг/мл, R – ≥ 1,0 мкг/мл, E – ≥ 2,0 мкг/мл (табл. 1).

Для всех чувствительных штаммов МБТ МИК Ofl составили ≤ 2,0 мкг/мл, Mox – ≤ 0,5 мкг/мл, K – ≤ 5,0 мкг/мл

*Таблица 3. Сравнительный анализ результатов исследования лекарственной чувствительности клинических штаммов M. tuberculosis (n = 137) в Sensititre MycoTB и BACTEC™ MGIT™ 960*

| Препарат | Метод исследования (абс. число штаммов) | | | | Количество совпадений | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BACTEC™ MGIT™ 960 | | Sensititre MycoTB | | | |
| | чувств. | уст. | чувств. | уст. | *абс.* | % |
| **Изониазид** | 28 | 109 | 31 | 106 | 134 | 97.8 |
| **Рифампицин** | 39 | 98 | 41 | 96 | 135 | 98,5 |
| **Этамбутол** | 73 | 64 | 90 | 47 | 114 | 83,2 |
| **Стрептомицин** | 33 | 104 | 36 | 101 | 132 | 96,4 |
| **Амикацин** | 107 | 30 | 108 | 29 | 136 | 99,3 |
| **Канамицин** | 68 | 69 | 72 | 65 | 133 | 97,1 |
| **Моксифлоксацин** | 77 | 60 | 71 | 66 | 131 | 95,6 |
| **Офлоксацин** | 75 | 62 | 75 | 62 | 137 | 100,0 |
| **Аминосалициловая кислота** | 92 | 45 | 95 | 42 | 130 | 94,9 |
| **Этионамид** | 61 | 76 | 70 | 67 | 128 | 93,4 |

Примечание: в таблице приведены результаты сопоставления только по тем препаратам, ЛЧ к которым определяли двумя методами

и А – ≤ 1,0 мкг/мл, для всех устойчивых: Ofl – ≥ 2,0 мкг/мл, Mox – ≥ 0,25 мкг/мл, K – ≥ 2,5 мкг/мл, A – ≥ 2,0 мкг/мл (табл. 2).

Согласно данным, полученным при анализе МИК противотуберкулезных препаратов, установлены следующие их КК для тест-системы Sensititre MycoTB: S – 1,0, H – 0,25, R – 1,0, E – 4,0, Ofl – 2,0, Mox – 0,25, K – 2,5 и A – 1,0 мкг/мл.

Для контрольного чувствительного штамма *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ значения МИК (мкг/мл) составили: S – 1,0, H – 0,06, R – 0,125, E – 2,0, Ofl – 2,5, Mox – 0,25, K и A – 1,0.

После определения КК было проведено сравнительное изучение ЛЧ клинических изолятов МБТ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB, в BACTEC™ MGIT™ 960 и методом абсолютных концентраций на среде Л-Й. Анализ провели только для тех из 12 препаратов, к которым были установлены КК и которые также использовали при определении ЛЧ методом абсолютных концентраций на среде Л-Й и в BACTEC™ MGIT™ 960.

Одновременно с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и BACTEC™ MGIT™ 960 было изучено 137 клинических штаммов МБТ (табл. 3).

При определении ***ЛЧ к изониазиду*** результаты совпали в 134 случаях (97,8%), несовпадение отмечено у трех штаммов с пограничной чувствительностью в Sensititre MycoTB: у двух с МИК 0,12 и одного – с МИК 0,25 мкг/мл; в BACTEC™ MGIT™ 960 они были устойчивы. У двух чувствительных по данным обоих методов штаммов определена пограничная чувствительность (МИК 0,25 мкг/мл). Для двух устойчивых штаммов определен низкий уровень устойчивости в Sensititre MycoTB (МИК 0,5 мкг/мл). У всех устойчивых штаммов МБТ МИК H превышала 4 мкг/мл.

При определении ***ЛЧ к рифампицину*** совпадение результатов отмечено в 135 (98,5%) случаях, два штамма, устойчивые в BACTEC™ MGIT™ 960, оказались в Sensititre MycoTB один чувствительным с МИК 0,25 мкг/мл и один – с пограничной чувствительностью (МИК 1,0 мкг/мл). Практически для всех устойчивых (при определении ЛЧ двумя методами) штаммов МБТ МИК R составила 16 и более мкг/мл. Пограничная чувствительность определена у трех чувствительных штаммов (два с МИК 0,5 и один – с МИК 1,0 мкг/мл), низкий уровень устойчивости отмечен у двух устойчивых штаммов (МИК 2,0 мкг/мл).

Совпадение результатов определения ***ЛЧ к этамбутолу*** двумя методами наблюдали в 114 (83,2%) случаях, а у 23 штаммов МБТ результаты различались. Так, 18 штаммов из 40, имевших в Sensititre MycoTB пограничную чувствительность (МИК 4,0 мкг/мл), были устойчивыми в BACTEC™ MGIT™ 960, четыре штамма с низким уровнем устойчивости в Sensititre MycoTB (МИК 8,0 мкг/мл) в BACTEC™ MGIT™ 960 были чувствительными, а один штамм с пограничной чувствительностью в Sensititre MycoTB (МИК 2,0 мкг/мл) в BACTEC™ MGIT™ 960 был устойчивым.

Совпадение результатов определения ***ЛЧ к стрептомицину*** наблюдали в 132 (96,4%) случаях. Из пяти штаммов с несовпадением результатов у четырех в Sensititre MycoTB была определена пограничная чувствительность (у трех МИК 1,0 и у одного – 0,5 мкг/мл), а в BACTEC™ MGIT™ 960 – устойчивость, а один штамм, чувствительный в BACTEC™ MGIT™ 960, в Sensititre MycoTB имел низкий уровень устойчивости (МИК 2,0 мкг/мл). Рост устойчивых штаммов МБТ ингибировали в основном высокие концентрации S (> 32 мкг/мл), низкий уровень устойчивости определен у четырех штаммов (МИК 2,0 мкг/мл). Среди чувствительных к S штаммов МБТ пограничная чувствительность наблюдалась у трех (МИК 1,0 мкг/мл).

При определении ***ЛЧ к амикацину*** совпадение результатов получено в 136 (99,3%) случаях. Только один штамм МБТ с пограничной чувствительностью в Sensititre MycoTB (МИК 0,5 мкг/мл) оказался устойчивым в BACTEC™ MGIT™ 960. Пограничная чувствительность к А определена у 20 штаммов (11 – с МИК 0,5, девять – с МИК 1,0 мкг/мл), причем все они были устойчивы к К. Все устойчивые к А штаммы также были устойчивы к К.

Совпадение результатов определения ***ЛЧ к канамицину*** получено в 133 (97,1%) случаях, четыре штамма с пограничной чувствительностью в Sensititre MycoTB (МИК 2,5 мкг/мл) в BACTEC™ MGIT™ 960 были устойчивы. Низкий уровень устойчивости к К определен у 17 штаммов МБТ (МИК 5,0 мкг/мл), все они сохраняли чувствительность к А.

При изучении ***ЛЧ к моксифлоксацину*** совпадение результатов получено в 131 (95,6%) случае, а у шести штаммов, чувствительных в BACTEC™ MGIT™ 960, в Sensititre MycoTB определен низкий уровень устойчивости (МИК 0,5). У 13 штаммов в Sensititre MycoTB определена пограничная чувствительность (МИК 0,25 мкг/мл).

*Таблица 4. Сравнительный анализ результатов исследования лекарственной чувствительности клинических штаммов M. tuberculosis в Sensititre MycoTB и методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена*

| Препарат | Число изученных штаммов (*абс.*) | Метод исследования (абс. число штаммов) | | | | Количество совпадение | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Л-Й | | Sensititre MycoTB | | | |
| | | чувст. | уст. | чувст. | уст. | чувст. | уст. |
| **Изониазид** | **36** | 11 | 25 | 8 | 28 | 31 | 86,1 |
| **Рифампицин** | **36** | 8 | 28 | 12 | 24 | 32 | 88,9 |
| **Этамбутол** | **36** | 21 | 15 | 26 | 10 | 21 | 58,3 |
| **Стрептомицин** | **36** | 20 | 28 | 26 | 23 | 33 | 91,7 |
| **Амикацин** | **62** | 46 | 16 | 46 | 16 | 62 | 100,0 |
| **Канамицин** | **62** | 41 | 21 | 31 | 31 | 52 | 83,9 |
| **Моксифлоксацин** | **62** | 24 | 38 | 25 | 37 | 61 | 98,4 |
| **Офлоксацин** | **62** | 24 | 38 | 24 | 38 | 62 | 100,0 |
| **Аминосалициловая кислота** | **62** | 48 | 14 | 46 | 16 | 50 | 80,6 |
| **Этионамид** | **62** | 53 | 9 | 35 | 27 | 44 | 71,0 |
| **Циклосерин** | **62** | 59 | 3 | 60 | 2 | 57 | 91,9 |

Примечание: в таблице приведены результаты сопоставления только по тем препаратам, ЛЧ к которым была определена обоими методами.

При определении ***ЛЧ к офлоксацину*** совпадение результатов наблюдалось в 100% случаев. У 22 штаммов определена пограничная чувствительность (у 18 – с МИК 1,0 и у четырех – с МИК 2,0 мкг/мл).

Результаты определения ***ЛЧ к аминосалициловой кислоте*** совпали в 130 (94,9%) случаях, пять штаммов, чувствительных в Sensititre MycoTB (МИК 0,5 мкг/мл), были устойчивы в BACTEC™ MGIT™ 960, а два штамма с низким уровнем устойчивости в Sensititre MycoTB (МИК 4,0 мкг/мл) в BACTEC™ MGIT™ 960 были чувствительными.

Результаты определения ***ЛЧ к этионамид***у совпали в 128 (93,4%) случаях. Девять штаммов с пограничной чувствительностью (четыре с МИК 5,0 и пять – с МИК 2,5 мкг/мл) в BACTEC™ MGIT™ 960 были устойчивыми. Из чувствительных штаммов, по данным двух методов, у 10 определена пограничная чувствительность (МИК 5,0 мкг/мл).

*Таблица 5. Критические концентрации противотуберкулезных препаратов (мкг/мл)*

| Препараты | Метод исследования | | |
|---|---|---|---|
| | **Метод пропорций в агаре** (L. Hall и соавт., 2012 [10]) | **Bactec MGIT 960** (S. Mpagama и соавт., 2013 [13]) | **Sensititre MycoTB** (данные МНПЦ борьбы с туберкулезом) |
| **Изониазид** | 0,2 | 0,25 | 0,25 |
| **Рифампицин** | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| **Амикацин** | 5,0 | 1,0 | 1,0 |
| **Канамицин** | 5,0 | 5,0 | 2,5 |
| **Офлоксацин** | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| **Моксифлоксацин** | 2,0 | 0,25 | 0,25 |
| **Стрептомицин** | 2,0 | 2,0 | 1,0 |
| **Этамбутол** | 5,0 | 4,0 | 4,0 |

При сопоставлении данных о лекарственной чувствительности и устойчивости клинических штаммов *M. tuberculosis*, полученных с помощью Sensititre MycoTB и на плотной среде Левенштейна-Йенсена, отмечена высокая степень совпадения результатов – от 80,0 до 100%. Исключением были результаты определения ЛЧ к этамбутолу (58,3%) и этионамиду (71,0%) (табл. 4).

Следует подчеркнуть, что КК большинства противотуберкулезных препаратов разработаны для метода пропорций на агаровой среде и для системы BACTEC™ MGIT™ 960. Они приведены в работах ряда авторов, в том числе в материалах ВОЗ [11, 12, 15]. В указанных выше исследованиях по использованию тест-системы Sensititre MycoTB были использованы именно эти КК. Данные о разработке КК специально для тест-системы Sensititre MycoTB отсутствуют.

В таблице 5 приведены сравнительные данные определения КК, полученные в МНПЦБТ (в тест-системе Sensititre MycoTB) и в работах других исследователей (для BACTEC™ MGIT™ 960 и метода пропорций в агаре).

Сопоставление данных показывает, что для некоторых препаратов КК для разных тест-систем совпадают, а для других – нет, что зависит от их технических свойств (среды, методы учета и т. д.), а также, возможно, от региональных особенностей возбудителя.

Разработанные в МНПЦ борьбы с туберкулезом КК в настоящее время применяются в г. Москве для оценки чувствительности/устойчивости клинических изолятов МБТ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB.

## Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что имеет место высокий процент совпадения данных, полученных при определении ЛЧ с помощью тест-системы Sensititre MycoTB и других методов. Вместе с тем эта тест-система имеет преимущества, связанные со стандартизацией процесса и возможностью количественного определения (степени) устойчивости одновременно к 12 химиопрепаратам в короткие сроки (7-14 дней). Метод определения ЛЧ *M. tuberculosis* с помощью тест-системы Sensititre MycoTB технически прост, она апробирована как за рубежом, так и в МНПЦ борьбы с туберкулезом, сертифицирована и может быть использована в клинической практике для изучения влияния степени устойчивости/чувствительности возбудителя на течение туберкулеза («ответ на лечение»).

*Литература*

1. Дорожкова И.Р. Лекарственная чувствительность микобактерий туберкулеза. Методы определения. Оценка результатов. / Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – С. 80-101.
2. Исаева Ю.Д., Крылова Л.Ю., Букатина А.А. и др. Выявление Mycobacterium tuberculosis с широкой лекарственной чувствительностью. / Лабораторные исследования при туберкулезе / под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. – М.: МНПЦБТ, 2013. – С. 111–120.
3. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109. Приложение № 11. Инструкция по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза. [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100873/ (Дата обращения 25.04.2015).
4. 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.
5. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9. – N. 8. – e1001300.
6. Banu S., Rahman S.M., Khan M.S. et al. Discordance across several methods for drug susceptibility testing of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in a single laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52. – N. 1. – P. 156–63.
7. Global tuberculosis report 2013. – Geneva: WHO, 2013. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.hyml. (Дата обращения 25.04.2015).
8. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. – Geneva: WHO, 2011.
9. Hall L., Jude K.P., Clark S.L. et al. Antimicrobial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtitre plate format // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 24. – N. 52. – P. 1–4.
10. 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.
11. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in mycobacteriology // Am. Rev. Respir. Dis. – 1998. – Vol. 137. – P. 1217–1222.
12. 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.
13. 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.
14. Siddiqi S., Rüsch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BactecTM MGITTM 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) Mycobacteria Growht Indicator Tube (MGIT) / Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects. – Foundation for Innovative New Diagnostics, 2007. [Электронный ресурс] URL: http://www.ipaqt.org/wp-content/uploads/2013/02/MGIT-Procedure-Manual.pdf. (Дата обращения 25.04.2015).
15. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DST) in low and medium income settings. Summary report of the Expert Group Meeting on the use of liquid culture media, WHO Stop TB Department. – Geneva: WHO, 2007. [Электронный ресурс] URL: http://www. who.int/tb/dots/laboratory/Use of Liquid TB Culture_Summary Report.pdf. (Дата обращения 25.04.2015).

***Сведения об авторах***

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

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10*
*Тел. +7 (916) 688-98-25, факс +7 (495) 964-86-37*
*e-mail: makarova75@yandex.ru*

***Исаева Юлия Дмитриевна*** *– научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук*

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10*
*Тел. +7 (496) 603 30 33*

***Крылова Людмила Юрьевна*** *– ведущий научный сотрудник отдела лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ 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. +7 (495) 603-30-33, факс +7 (499)785-20-82*
*e-mail: mika_200417@yahoo.com*

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

*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10*
*Тел. +7 (495) 603-09-63*
*e-mail: mnpcbtlv@yandex.ru*

УДК 616.24-002.5::[616.233-072.1:616-03]

# ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ВО ФТИЗИАТРИИ

*Б.Д. Свистунов[1], А.С. Свистунова[2, 3]*

# ENDOSCOPIC TECHNOLOGIES IN PHTHISIOLOGY

*B.D. Svistunov, A.S. Svistunova*

*На основе 40-летнего опыта за период с 1974 по 2013 гг. проанализированы эндоскопические лечебные технологии, используемые во фтизиатрии. Из 90 600 выполненных исследований 40% составили лечебные бронхоскопии. За последнее двадцатилетие число лечебных бронхоскопий на одного больного возросло в среднем с 2 до 5,6. Использовались следующие технологии: санация бронхов и введение через катетер лекарственных препаратов, введение лекарств в перибронхиальную клетчатку путем прокалывания стенки бронха; обтурация бронха поролоновым обтуратором при острых и подострых эмпиемах плевры, воздействие на бронхи оксидом азота, полученным при помощи аппарата «Плазон» при неспецифических эндобронхитах и туберкулезе бронха, одновременное использование двух бронхообтураторов (поролонового и клапанного) для остановки легочного кровотечения. Эти лечебные технологии позволяют повысить эффективность лечения у больных туберкулезом с другими сочетанными заболеваниями, при лекарственной устойчивости микобактерий или осложнениях туберкулеза в виде эмпием и легочных кровотечениях.*

***Ключевые слова:*** *эндоскопические технологии, лечебные бронхоскопии, перибронхиальное введение, оксид азота, поролоновый бронхообтуратор, клапанный бронхообтуратор, туберкулез, лекарственная устойчивость*

*The treatment technologies, realized by bronchoscopy in tuberculosis patients, is considered based on 40-years (1974-2013) experience. 40% of performed 90 600 procedures include the treatment methods. In the least 20 years the average number of treatment procedures per one patient increased from 2 to 5,6. Were used the following methods: bronchial sanations with drugs insufflation per catheter, drugs injection in peribronchial cellular tissue by transbronchial puncture, the bronchus obturation by porolon obturator in acute and subacute pleural empyema, insufflations of nitric oxide (produced by apparatus named "Plason") in cases of non-specific endobronchitis and bronchial tuberculosis, the simultaneous using of two obturators – porolon and one-way valve for lung hemorrhages short-stop.*

*All these methods increase the treatment efficacy in tuberculosis patients with concomitant diseases, mycobacterial drug resistance and such complications as pleural empyema and lung hemorrhages*

***Keywords****: endoscopic treatment technologies, peribronchial injection, nitric oxide, porolon bronchial obturator, endobronhial one-way valve, tuberculosis, drug resistance*

## Введение

В современных условиях эндоскопическая аппаратура все чаще используется с лечебной целью [1, 2, 4, 6, 8, 9]. В ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» (ТКБ № 3) накоплен большой опыт лечения больных туберкулезом с применением эндоскопических технологий, позволяющих повысить эффективность противотуберкулезной терапии, а в ряде случаев избежать хирургического вмешательства или сделать его более щадящим. Наиболее высока доля лечебных бронхоскопий (ЛБ), так как в ТКБ № 3 обследуют и лечат больных туберкулезом прежде всего в сочетании с другими нетуберкулезными бронхолегочными заболеваниями. Опыт применения различных лечебных технологий с использованием бронхоскопической аппаратуры в ТКБ № 3 насчитывает 40 лет (с 1974 по 2013 гг.) и обобщение его имеет большое научно-практическое значение.

## Цель исследования

Проанализировать значимость лечебных технологий с использованием бронхоскопической аппаратуры в комплексной терапии туберкулеза при его осложнениях или сочетаниях с другими заболеваниями.

## Материалы и методы исследования

За 40 лет в ТКБ № 3 выполнено 90 600 бронхоскопий, из них с лечебной целью было произведено 36 240 манипуляции, что составило 40% от их общего числа. Выделены два 20-летних периода: с 1974 по 1993 гг. – первый период и с 1994 по 2013 гг. – второй период. В первом периоде была произведена 13 771 ЛБ у 6885 больных, в среднем около двух на каждого пациента. В возрасте старше 65 лет было 1445 пациентов, что составило 21% от числа пролеченных. Во втором двадцатилетии число ЛБ возросло до 22 469, выполненных у 5195 пациентов, что в среднем это составило 5,6 ЛБ на каждого. Доля лиц старше 65 лет увеличилась до 34% (1766 больных). Одним из объяснений этого является как совершенствование эндоскопической аппаратуры, так и возросшее мастерство врачей.

Лечебные манипуляции производились жестким бронхоскопом Фриделя в условиях поднаркозной бронхоскопии или фибробронхоскопом. Нарастание доли больных пожилого и особенно старческого возраста с несколькими хронически-

[1] ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», кафедра фтизиатрии
[3] ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

ми заболеваниями других органов и систем обуславливали необходимость проведения ЛБ в условиях реанимационного отделения с использованием как жесткого бронхоскопа, так и фибробронхоскопа.

ЛБ заключались в:

– санации бронхов;

– введении через катетер в дренирующий бронх лекарственных препаратов;

– пункции бронха с помощью специально сконструированной длинной иглы и введении в перибронхиальную клетчатку противотуберкулезных препаратов;

– обтурации регионального бронха с помощью кусочка простерилизованного крупнопористого поролона для ликвидации послеоперационных осложнений или остановки кровотечения;

– воздействии на бронхи оксидом азота, полученным плазмохимическим способом из атмосферного воздуха при помощи аппарата «Плазон» через специальное приспособление к бронхоскопу;

– создании коллапса в воспалительной зоне легкого с помощью эндобронхиального клапана (ЭК) в виде полого цилиндра, изготовленного из резиновой смеси, индифферентной для организма человека;

– в сочетанном применении поролонового обтуратора и ЭК при сильном легочном кровотечении.

В научную разработку вошли случаи, когда пациентов отбирали двойным слепым методом с выделением основной группы и группы сравнения. Также проанализированы результаты ЛБ двух групп больных (с легочным кровотечением и в астматическом статусе), которым оказывали экстренную помощь; группы сравнения в этих случаях не выделяли. При анализе данных использованы общепринятые методы математической статистики.

## Результаты исследования и обсуждение

Для уточнения характера сочетанной бронхолегочной патологии из всех случаев ЛБ проанализированы истории болезни 952 пациентов с различными формами туберкулеза, у которых в течение двух месяцев терапии в соответствии с общепринятыми стандартными режимами лечения рассасывание воспалительных изменений, уменьшение размеров полостей распада происходило замедленно. Возраст больных колебался от 19 до 94 лет. Без сочетанной патологии других органов и систем было всего 40 (4,2%) пациентов. У остальных в среднем диагностировано по 3,2 заболевания. Это были преимущественно болезни органов дыхания, пищеварения, эндокринной системы, алкоголизм и наркомания. В разработку не вошли пациенты с ВИЧ-инфекцией. Бронхоскопия была произведена всем пациентам.

Эндобронхиальная патология выявлена у 842 пациентов (88,4%). Более чем у половины обследованных (в 73,3%) были обнаружены различные неспецифические бронхиты, туберкулез бронха был диагностирован в 9,0% случаев. Значительное место (34,3%) занимали поствоспалительные деформации бронхов и посттуберкулезные стенозы (в 22,2% случаев). Экспираторные стенозы трахеи, дискинезии крупных бронхов диагностированы в 12%, интрамурально расположенные бронхолиты – в 5% случаев. У каждого третьего пациента имели место сочетания перечисленных видов эндобронхиальной патологии.

Выявленные воспалительные заболевания или поствоспалительные изменения бронхиального дерева, замедленная инволюция туберкулезного процесса обусловили необходимость совершенствования технологий доставки лекарственных препаратов в зону воспаления и патогенетического воздействия на туберкулезное воспаление. В связи с этим осуществляли ЛБ.

В период с 1974 по 1993 гг. из лечебных бронхоскопических технологий предпочтение отдавали санациям бронхиального дерева. С помощью отсоса проводили удаление мокроты и промывание бронхов. При ЛБ в просвет дренирующего бронха через катетер вводили лекарственные противотуберкулезные, другие противомикробные, бронхолитические и противовоспалительные препараты. К относительным недостаткам этого вида ЛБ следует отнести откашливание введенных лекарств в течение 6–24 часов. В последние 20 лет введение лекарств через катетер стали использовать реже в связи с появлением других современных технологий доставки препаратов в зону воспаления.

В ТКБ № 3 в числе первых стали изучать и широко использовать более совершенный способ доставки лекарств к очагу туберкулезного воспаления. Во время бронхоскопии стенка дренирующего бронха с помощью специальной иглы пунктировалась и в перибронхиальную клетчатку вводили лекарственные препараты. Механизм действия заключался в ретроградном распространении препаратов, их максимальном приближении к зоне воспаления, создании условий для пролонгированного поступления в кровь. Феномен существования ретроградного лимфотока в эндоторакальной зоне описан в эксперименте, что явилось обоснованием для этого метода введения лекарственных препаратов. Микобактерии туберкулеза (МБТ) не только оседают, но и размножаются в лимфатическом аппарате с последующим лимфогематогенным распространением и развитием локальных форм туберкулеза.

Проанализированы клинические наблюдения, касающиеся 362 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом в возрасте от 24 до 68 лет. 192 пациента вошли в основную группу, а 170 – в группу сравнения. Обе группы были сопоставимы по возрасту, характеру воспалительного процесса, сочетавшимся с туберкулезом заболеваниям. Около половины пациентов являлись наркоманами, злоупотребляли алкоголем, неоднократно прерывали лечение. Множественная или широкая лекарственная

устойчивость к противотуберкулезным препаратам установлена у 40 (20,8%) пациентов основной группы и у 36 (21,1%) – группы сравнения; неспецифический эндобронхит был диагностирован у 136 (71,0%) больных основной и 117 (69,0%) пациентов из группы сравнения, туберкулез бронха – у 40 (20,8%) и 36 (21,1%) больных, соответственно. Посттуберкулезные деформации, стенозы и другая патология бронхов были выявлены у 161 (83,8%) и 147 (86,4%) больных соответствующих групп. В обеих группах противотуберкулезную химиотерапию проводили в соответствии с общепринятыми режимами лечения, у больных основной группы дополнительно использовали ЛБ. Для перибронхиального введения применяли растворимые противотуберкулезные, другие противомикробные или глюкокортикостероидные препараты. Основу составлял 0,5% раствор новокаина. Каждому пациенту было проведено от четырех до восьми ЛБ с перибронхиальным введением лекарственной смеси два раза в неделю. У ряда больных, по показаниям, с интервалом в две недели осуществляли два–три курса лечебных эндоскопий. Оценку результатов лечения проводили через 2–2,5 и через 4–4,5 месяца лечения по общепринятым параметрам: значительное уменьшение или исчезновение симптомов туберкулезной интоксикации, уменьшение или прекращение кашля, частичное рассасывание воспалительного процесса в легких, уменьшение размеров полостей распада, прекращение бактериовыделения при использовании методов бактериоскопии, люминесцентной микроскопии, посева.

Через 2–2,5 месяца и особенно через 4–4,5 месяца в основной группе все показатели были лучше, но разница по срокам улучшения была недостоверной. Часть больных была подготовлена к операции и успешно прооперирована. Вместе с тем у больных, имевших лекарственную устойчивость МБТ, положительный эффект по перечисленным параметрам был достигнут у 55,0% (22 из 40 чел.), тогда как в группе сравнения – только в 8 из 36 случаев (22,2%), а у четырех больных отмечено прогрессирование туберкулеза ($p < 0,05$).

Тяжелую категорию пациентов, требующих интенсивных, а иногда и реанимационных мероприятий, составляют больные активным туберкулезом и бронхиальной астмой, особенно в астматическом статусе. ЛБ, выполненные у 56 пациентов, заключались в проведении бронхоальвеолярного лаважа с удалением вязкой стекловидной мокроты, введением через катетер бронхолитических, муколитических и глюкокортикостероидных препаратов. Обычно требовалось от одной до четырех ЛБ [5]. При распространенном инфильтративном или фиброзно-кавернозном туберкулезе, сочетанном с гормонозависимой бронхиальной астмой, у 18 больных в ходе ЛБ в перибронхиальную клетчатку также вводили противотуберкулезные и глюкокортикостероидные препараты, что позволило достичь медикаментозной ремиссии бронхиальной астмы и положительной динамики в виде рассасывания туберкулезного воспаления. У данной категории больных группу сравнения не выделяли из-за тяжести состояния пациентов, у части из них при поступлении лечебное пособие оказывали в реанимационном отделении [4].

Временная окклюзия бронхов (ВОБ) крупнопористым поролоновым обтуратором при туберкулезе отнесена к методам малой эндоскопической хирургии [8, 9]. У 230 больных было выполнено 620 ВОБ. Все пациенты страдали тяжелым, малокурабельным туберкулезом органов дыхания, у 119 из них имели место прорывы каверны в плевральную полость, развитие острой или подострой эмпиемы, когда дренирование и активная аспирация малоэффективны. При туберкулезной эмпиеме положительная динамика достигнута в 52% случаев – у 120 больных эмпиема была ликвидирована. У 47 этих пациентов ЛБ явились предоперационной подготовкой.

В конце XX века в ходе эксперимента было показано, что оксид азота, получаемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию и стимулирует регенерацию в тканях, оказывает антибактериальное действие, активизирует функцию макрофагов. Сделано предположение, что активные формы оксида азота действуют в основном на внутриклеточно расположенные бактерии [3, 6, 7].

С конца 90-х годов XX века с помощью специального прибора «Плазон», генерирующего из атмосферного воздуха оксид азота, стали проводить ЛБ с оксидом азота [7]. У 55 больных фиброзно-кавернозным и распространенным инфильтративным туберкулезом, осложненным неспецифическим эндобронхитом, а у 15 больных также и туберкулезом бронха, два раза в неделю проводили ЛБ с воздействием оксидом азота по 1 минуте, всего на курс лечения по 10–12 инсуфляций. Группу сравнения составили 42 больных с аналогичными процессами, осложненными неспецифическим эндобронхитом, а у 12 больных – и туберкулезом бронха, которые получали стандартную противотуберкулезную терапию, но без ЛБ. У всех больных брали биопсийный материал из бронха для цитологического и гистологического исследования до начала и через два месяца лечения. В группе, где проводили ЛБ с воздействием оксидом азота, неспецифический эндобронхит излечивался на 18 ± 0,3 дня раньше, туберкулез бронха – на 23 ± 0,4 дня раньше, без стенозирования и деформаций бронхиального дерева ($p < 0,05$).

Применение оксида азота (по той же схеме) у 40 больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза и множественной лекарственной устойчивостью МБТ через девять недель комплексного лечения позволило добиться значительного рассасывания инфильтрации в легких, прекращения бактериовыделения (по методу бактериоскопии) в 77,5% случаев (31 чел.). Из 22 больных, имевших неспецифический эндобронхит, он был излечен у 20 (90,9%). В группе сравнения из 26 чел., сопоставимой по формам туберкулеза, его тяжести и распространенности, прекращение бактериовыделения было

отмечено только у 13 (50,0%), излечение эндобронхита – также у 13 (50,0%) ($p < 0, 05$).

Новым магистральным направлением в лечении больных туберкулезом, отнесенным к высокотехнологичным методам, стало использование эндобронхиального клапана (ЭК) – полого цилиндра, изготовленного из резиновой смеси, индифферентной для организма человека [1, 2]. В отличие от поролоновых обтураторов, ЭК создает гиповентиляцию в пораженном участке легкого с сохранением дренажной функции блокируемого клапаном бронха и может длительно (от 6 до 12 месяцев) находиться в просвете бронха. Постепенно в легком, дистальнее ЭК, формируется ателектаз. Наши наблюдения, касающиеся 56 больных деструктивным туберкулезом, свидетельствуют, что данная технология лечения позволяет быстрее достичь прекращения бактериовыделения, рассасывания воспалительной инфильтрации, закрытия или уменьшения полости, возникновения зоны фиброза, что согласуется с исследованиями других авторов [1, 2].

В последние годы эта технология нами дополнена новой методикой. Для экстренной остановки профузного легочного кровотечения мы стали использовать двойную блокаду бронхов, последовательно вводя поролоновый блокатор и ЭК, работая при этом и жестким бронхоскопом и фибробронхоскопом. У 108 больных произведено 140 ЛБ. При поднаркозной бронхоскопии, выполняемой жестким бронхоскопом, в главный бронх со стороны кровотечения устанавливали поролоновый обтуратор. Для улучшения вентиляции сначала проводили санацию интактного легкого. Далее жесткими щипцами поролоновый обтуратор смещали в промежуточный бронх. Если кровотечение происходило из верхнедолевого или среднедолевого бронха, то фибробронхоскопом в заинтересованный бронх устанавливали клапанный обтуратор нужного размера. Далее поролоновый обтуратор удаляли и проводили санацию бронхов со стороны кровотечения. Если же источник кровотечения был в нижнедолевом бронхе, то после удаления поролонового обтуратора через фибробронхоскоп в этот бронх быстро устанавливали клапанный бронхообтуратор, который мог находиться в нем 1–2 месяца. Кровотечение во всех случаях было остановлено. Группа сравнения не отбиралась, так как разработанная методика является реанимационным мероприятием, которое позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить асфиксию.

## Заключение

Использование эндоскопических технологий, включающих лечебные бронхоскопии с перибронхиальным введением лекарств, воздействием на бронхи оксидом азота, установкой поролоновых обтураторов или эндобронхиальных клапанов, позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом с сочетанной патологией. При астматическом статусе и легочных кровотечениях эти технологии являются реанимационным мероприятием.

*Литература*


*1. Левин А.В., Цеймах Е.А., Зимонин П.Е. и др. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 9. – С. 29-32.*

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

*3. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.*

*4. Свистунов Б.Д. Перибронхиальное введение лекарственных препаратов и временная окклюзия бронхов в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания: дис. … канд. мед. наук, М., 1992.*

*5. Свистунова А.С. Реактивация туберкулеза у лиц с хроническими болезнями органов дыхания и других систем: дис. … доктора мед. наук, М., 1990.*

*6. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. – М.: РМАПО, 2004. – 136 с.*

*7. Чернеховская Н.Е., Свистунов Б.Д., Поваляев А.В. и др. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 6. – С. 50-53.*

*8. Mitchell K.M., BoleyT.M., Hazelrigg S.R. Endobronchial valves for treatment of bronchopleural fistula // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 1129-1131.*

*9. Snell G.I., Holsworth L., Fowler S. et al. Occlusion of a broncho-cutaneous fistula with endobronhial one-way valves // Ann. Thorac.Surg. – 2005. – Vol. 80. – N. 5. – P. 1930-1932.*



***Сведения об авторах***

***Свистунов Борис Дмитриевич** – заведующий эндоскопическим отделением ГКУЗ города Москвы «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

*Адрес: 125466, г. Москва, Куркинское ш., д. 29*

*Тел. +7 (495) 574-44-31, факс +7 (495) 571-72-10*

***Свистунова Анна Семеновна** – профессор кафедры фтизиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России», главный научный сотрудник ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

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

*Тел./факс +7 (499) 748-03-26*

*e-mail: swistunova.nyura@yandex.ru*

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
МОФ
МОСКОВСКОЕ ОБЩЕСТВО ФТИЗИАТРОВ

# Туберкулёз
## и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

УДК 616.24-002.5-08

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВКЛЮЧАЮЩИХ БЕДАКВИЛИН ШЕСТИМЕСЯЧНЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Д.А. Иванова, А.В. Филиппов, Н.В. Литвинова, О.В. Родина, Ю.Ю. Гармаш, С.Г. Сафонова, Е.М. Богородская*

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

# EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE BEDAQUILINE-CONTAINING SIX-MONTH CHEMOTHERAPY REGIMENS IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

*S.E. Borisov, T.N. Ivanushkina, D.A. Ivanova, A.V. Filippov, N.V. Litvinova, O.V. Rodina, Yu.Yu. Garmash, S.G. Safonova, E.M. Bogorodskaya*

*При широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) микобактерий (МБТ) и/или непереносимости противотуберкулезных препаратов (ПТП) сформировать адекватный режим химиотерапии (включающий не менее четырех ПТП) зачастую невозможно. Необходимы новые ПТП, один из которых – бедаквилин – зарегистрирован в России, но опыт его использования в поликомпонентной химиотерапии пока отсутствует.*

*Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование включило 54 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 73 лет, 68,5% – мужчины, 20,4% – впервые выявленные, 3,7% – с рецидивами, 13,0% – после прерывания и 63,0% – после неэффективной терапии. МЛУ МБТ выявлена у 42,6%, ШЛУ – у 57,4%. Полости распада имелись в легочной ткани у 87,0%, двустороннее поражение легочной ткани – у 61,1% пациентов. Помимо бедаквилина в режим химиотерапии включали, с учетом спектра ЛУ МБТ и переносимости ПТП, линезолид (96,3%), циклосерин или теризидон (81,5%), фторхинолон (70,4%), капреомицин (46,8%), протионамид (29,6%), аминосалициловую кислоту (27,8%), пиразинамид (18,7%), этамбутол (13,0%). Если не удавалось сформировать четырехкомпонентный режим, включали макролиды (38,9%), меропенем (9,5%), амоксициллин/клавулановую кислоту (1,9%), изониазид в высоких дозах (3,7%).*

*Лечение по плану (24 нед.) завершили 47 пациентов (87,0%). Из них выраженное клиническое улучшение отмечено у 81,4%, рентгенологическое – у 85,1%, прекращение бактериовыделения – у 83,3% (медиана срока – 4 нед., ИКР – 2,0–11,5 нед.). Частота и сроки конверсии мокроты не различались у пациентов с ШЛУ МБТ и без таковой, но выявлена достоверная ($p < 0,05$) связь сохранения бактериовыделения с наличием крупных полостей. 12 эпизодов НПР III–IV ст. тяжести отмечены у 11 пациентов (20,4%): по три случая лекарственных поражений печени и гиперэозинофилии, по два случая удлинения интервала QTc до 520 мс и более и рвоты, потребовавшей внутривенной регидратации, и по одному – гиперкалиемии в сочетании с азотемией и выраженной анемии (Hb < 69 г/л). Прием бедаквилина из-за НПР полностью прекращен у трех (5,6%) пациентов и временно – еще у трех.*

*Режимы химиотерапии, содержащие бедаквилин в сочетании с ПТП резерва и, при необходимости, включающие активные в отношении МБТ антибактериальные препараты широкого спектра действия, высокоэффективны при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ и хорошо переносятся больными. Необходимо исследование целесообразности увеличения длительности приема бедаквилина до 9–12 месяцев.*

***Ключевые слова:*** *бедаквилин, множественная лекарственная устойчивость, туберкулез, лечение*

*Background. The second-line drugs optionally combined with the WHO's "fifth group" drugs (especially linezolid) are effective in MDR-TB patients. In some cases, the adequate chemotherapy (min 4 drugs) is unrealizable due to the extended drug-resistance (XDR) and/or treatment intolerance. The new drug – bedaquiline (Bdq) – is essential, but it is not yet thoroughly tested in regimens with traditional TB-drugs and new anti-mycobacterial agents.*

*Design and Methods. The prospective unblinded non-randomized one-centered study include 54 pulmonary TB patients, 18-73 years old, 68,5% male and 31,5% female, 20,4% (20 pts) new and 79,8% (31 pts) retreated. MDR was identified in 37,0% (20 pts) and XDR – in 57,4% (31 pts). Lung cavities were detected in 87,0% (47 pts), bilateral lesions – in 61,1% (33 pts). Bdq was included in regimens in all patients, the next some were, if possible (based on mycobacterial drug-resistance patterns and patients drug tolerances), linezolid (96,3% – 52 pts), cycloserine / terizidone (81,5% – 44 pts), fluoroquinolones (70,4% – 38 pts), capreomycin (46,8% – 25 pts), prothionamide (29,6% – 16 pts), PAS (27,8% – 15 pts), pyrazinamide (18,7% – 10 pts), ethambutol (13,0% – 7 pts). If the regimen didn't include at least four drugs, we add macrolides (38,9% – 21 pts), meropenum (9,5% – 5 pts), amoxicillin / clavulanic acid (1 pt), isoniazid in high doses (2 pt). The evaluation was performed after 24 weeks of Bdq administration.*

*Results. The treatment with Bdq was completed in 87,0% (47 pts), in 4 pts (7,4%) treatment was interrupted (but they weren't lost to follow-up) and in 3 pts (5,6%) Bdq was excluded due to the serious adverse events. The evident involution of symptoms were obtained in 85,1% (35/43 pts), the X-ray improvement – in 85,1% (40/47 pts). The sputum smear conversion totally score (on liquid media): 87,2% (30/36 pts) with Med = 4 wks (IQR 2,0-11,5). The time of conversion and conversion rate were similar in MDR- and XDR-TB, but significantly ($p < 0,05$) depend on large cavities. 12 incidents of SAE III-IV were obtained in 11 pts (20,4%): toxic hepatitis (3), hypereosinophilia (19% and more – 3), QTc prolongation up to 520 ms (2, without arrhythmia), obstinate vomiting (2), hyperkalemia and azotemia (1) and anemia (Hb < 69 g/l) – in 1 pt. The bedaquilin administration was stopped in 3 pts (5,6 %) and interrupted in 3.*

*Conclusion. The regimens, based on Bdq, second-line TB-drugs and the "fifth group" drugs are well-tolerated and high effective in MDR- and XDR-TB. We need to obtain data to argue the prolongation of Bdq course for 9–12 months'.*

***Key words:*** *bedaquiline, multidrug resistance, tuberculosis, treatment*

## Введение

Туберкулез остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения: в 2012 г., по оценкам ВОЗ, им заболели 8,6 млн человек и 1,3 млн – умерли от туберкулеза [6]. Успешному решению проблемы туберкулеза препятствует ряд факторов медико-биологического и социально-экономического характера, среди которых важное значение имеет устойчивость возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ) – к противотуберкулезным препаратам.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, особенно множественная (МЛУ), является наиболее значимым фактором, негативно сказывающимся на эффективности лечения по стандартным режимам химиотерапии [29, 31, 37, 49]. Применение менее эффективных и более токсичных противотуберкулезных препаратов (ПТП) второго ряда требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 месяцев) и сопровождается выраженными побочными эффектами [33, 34, 48, 49]. Это приводит к частому досрочному прекращению курса химиотерапии и обусловливает расширение спектра ЛУ МБТ, выделяемых такими больными – вплоть до так называемой *широкой ЛУ* (ШЛУ), когда ЛУ к изониазиду и рифампицину сочетается с устойчивостью к инъекционным препаратам (аминогликозидам и/или капреомицину) и фторхинолонам [28, 36, 44]. Пока не получила официального определения ВОЗ, но реально существует и *тотальная ЛУ*, когда у МБТ сохранена чувствительность, в лучшем случае – всего к одному-двум ПТП [8, 18].

В результате формируется группа больных, представляющих серьезную эпидемическую опасность для окружающих и обеспечивающих расширенное воспроизводство случаев заболевания туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. в мире возникло от 390 до 510 тыс. случаев туберкулеза с МЛУ МБТ [38], а в 2012 г. – от 300 до 600 тыс., причем лечение подобных больных было эффективным всего в 48% случаев [6]. Пациенты с ШЛУ МБТ составляют, по последним оценкам ВОЗ, 9,6% (95%ДИ 8,1, 11,0%) от числа больных, выделяющих МБТ с МЛУ [6]. При этом вопрос о возможности излечения подобных больных или хотя бы снижения их эпидемической опасности (за счет прекращения бактериовыделения) пока еще убедительно не решен [8, 17, 28, 32, 33, 49].

Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в г. Москве минимальная в стране – 5,3 на 100 тыс. населения в 2012 г. и 4,7 в 2013 г. [3] при среднем по России показателе, равном в 2013 г. 24,2 [12]. Тем не менее в столице, где исследуют лекарственную чувствительность МБТ практически у всех больных-бактериовыделителей, выявляют все еще значительное абсолютное число больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. В 2013 г. МЛУ МБТ были обнаружены у 157 впервые выявленных больных туберкулезом легких и 36 пациентов с рецидивами заболевания (14,3% и 32,2% от числа больных-бактериовыделителей из этих групп, соответственно) [3]. И хотя постоянные жители составили только 66,8% из них, на учете в филиалах МНПЦ борьбы с туберкулезом на конец 2013 г. состояло 573 больных с МЛУ МБТ – 1,6% от числа больных, зарегистрированных в России (34 778 чел.) [12]. Их число постепенно снижается (на конец 2009 г. – 775 чел., на конец 2012 г. – 627 чел.) [3], но каждый больной, выделяющий МБТ с МЛУ, представляет серьезнейшую эпидемическую опасность, многократно усиливающуюся в мегаполисе. ШЛУ МБТ зарегистрирована в г. Москве на конец 2012 г. у 109 пациентов – 15,9% (95%ДИ 13,3, 18,9%) от всех зарегистрированных больных с МЛУ МБТ, как постоянных жителей, так и мигрантов. Достоверно бóльшую, по сравнению со сводными данными ВОЗ, долю больных с ШЛУ МБТ в г. Москве мы считаем обусловленной определением в нашем городе исследования лекарственной чувствительности к ПТП резервного ряда у всех культур МБТ, продемонстрировавших устойчивость к ПТП основного ряда.

Реализация алгоритма ВОЗ [45], принятого в последних российских руководствах [11, 13] и подразумевающего последовательное включение в режим химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ от четырех до шести ПТП [1], достаточно часто затруднена вследствие расширения спектра лекарственной устойчивости МБТ или плохой переносимости лечения вследствие токсических и/или аллергических реакций, обострения тяжелых фоновых заболеваний.

Невозможность включения в режим химиотерапии достаточного числа ПТП приводит, как доказано в последних метаанализах результатов лечения значительных групп больных, не только к снижению эффективности химиотерапии и повышению смертности пациентов, но и к расширению (амплификации) спектра ЛУ МБТ [8, 28, 36, 40, 44], что только усугубляет клинические и эпидемиологические проблемы [2, 8, 17, 29, 37, 49]. В связи с этим необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза давно является общепризнанной [30, 46, 49].

Сложности формирования и длительной реализации полноценных режимов химиотерапии из имеющихся ПТП обусловили эмпирическое применение так называемых препаратов «третьего ряда» (антибактериальных препаратов широкого спектра действия с потенциальной антимикобактериальной активностью), что не рекомендуется ВОЗ как регулярное [21, 45], но допускается при наличии ШЛУ МБТ [11, 13, 45]. Из числа этих препаратов наибольшие ожидания

[1] Вначале включают препараты основного ряда, к которым сохранена чувствительность МБТ + один из инъекционных препаратов (канамицин/амикацин/капреомицин) + фторхинолон + от одного до трех из остальных ПТП резервного ряда (протионамид/этионамид, циклосерин/теризидон, аминосалициловая кислота).

связаны с линезолидом, имеющим уникальный механизм действия и успешно включаемым в России в режимы химиотерапии у больных с МЛУ и ШЛУ МБТ [1, 4, 19].

Однако ни один из препаратов с новым механизмом действия не может в одиночку решить проблемы этиотропного лечения туберкулеза, поскольку существуют мутации, обеспечивающие устойчивость МБТ даже к еще не используемым препаратам [23]. Поэтому и монотерапия каким-либо новым препаратом, и его добавление к уже используемым неэффективным режимам категорически неприемлемы, и необходимо внедрение режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на комплексе новых препаратов [30, 47, 49].

Наличие в мире сотен тысяч больных туберкулезом с МЛУ МБТ послужило мощным побудительным мотивом к созданию ПТП с новым механизмом действия [23, 30, 48]. В настоящее время проходят клинические испытания II–III фазы производные нитроимидазола (PA-824, OPC67683 – деламанид), новые оксазолидиноны (PNU-100480 – сутезолид, AZD5847), производные этамбутола (SQ109 – этилендиамин), пиролла [23]. Наиболее успешно идет внедрение диарилхинолина, известного с 2005 г. как препарат TMC207 [22, 23]. Уже после двух клинических исследований (КИ) IIb фазы [24, 25, 26, 40] он был одобрен в ускоренном порядке Управлением США по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration*) [14, 20], после чего был зарегистрирован как ПТП во многих странах мира, включая и Россию [7].

В опубликованных КИ бедаквилина [20, 24, 25, 26, 40, 46] его включали в базисный режим химиотерапии, состоявший строго из пяти ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пиразинамид и циклосерин/теризидон) [24, 25], либо в более вариабельные режимы из пяти-шести ПТП: аминогликозиды (в основном канамицин), фторхинолоны (в основном офлоксацин), пиразинамид, этионамид, этамбутол, циклосерин/теризидон [26]. При этом были достигнуты достоверно лучшие результаты по критерию прекращения бактериовыделения и его срокам, чем при плацебо-содержащих режимах, но отмечено значительное число побочных эффектов (неблагоприятные побочные реакции III и IV степени тяжести более чем у 40% больных) и не получившее ясного объяснения увеличение смертности пациентов от причин, не связанных с туберкулезом (12,7% против 2,5% при приеме плацебо, $p = 0{,}017$) [26, 46]. Однако в эти КИ не включали больных с ШЛУ МБТ либо исключали их при итоговой оценке эффективности (если ШЛУ МБТ выявляли уже в ходе исследования); кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью, наркоманией.

Между тем именно больные туберкулезом с ШЛУ МБТ или с МЛУ МБТ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам либо инъекционным препаратам нуждаются в лечении новыми препаратами в первую очередь, поскольку у них практически невозможно обеспечить адекватный, как минимум четырехкомпонентный, режим химиотерапии [2, 8, 15, 17, 28, 34]. Жизненно необходимы новые препараты и больным с препятствующими назначению полноценного режима химиотерапии сопутствующими заболеваниями и/или плохой переносимостью сразу нескольких ПТП основного и резервного ряда [2, 8].

Учитывая особенно высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, а также пациентов с высоким риском амплификации ЛУ МБТ из-за невозможности реализации у них рекомендуемых отечественными и международными методическими рекомендациями полноценных режимов химиотерапии, является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

## Цель исследования

Определить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

## Материалы и методы исследования

### Дизайн исследования

Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование проведено на базе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом).

Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез», и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. В соответствии с действующими российскими законодательными нормами в этих случаях назначение того или иного препарата может быть осуществлено только врачебной комиссией [5] с указанием на наличие жизненных показаний, что делает процедуру назначения режима химиотерапии заведомо открытой, а рандомизация становится ущербной с этической точки зрения.

В ходе подготовки к внедрению режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, в г. Москве проведены мероприятия по широкому информированию фтизиатров о новых возможностях химиотерапии туберкулеза: сделан доклад о новом препарате на заседании Медицинского совета с участием руководства всех клиник, филиалов и структурных

подразделений МНПЦ борьбы с туберкулезом, проведено заседание Московского общества фтизиатров с докладами по фармакодинамике, фармакокинетике и побочным эффектам бедаквилина, в журнале «Туберкулёз и социально значимые заболевания» (2014, № 1–2, с. 44–51) опубликованы подробное описание всех аспектов применения препарата и обзор опыта его использования в рамках КИ, подготовлена и распространена краткая памятка для клиницистов.

Вопросы организации назначения и реализации новых режимов химиотерапии были рассмотрены на совещании заведующих диспансерными и стационарными отделениями филиалов, структурных подразделений и клиник МНПЦ борьбы с туберкулезом, в ходе которого были окончательно определены показания к назначению включающих бедаквилин режимов химиотерапии и порядок составления списков пациентов – кандидатов на включение в исследование.

На базе протокола исследования была создана полицевая база данных для централизованного мониторинга назначения и реализации режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин в системе Microsoft Excel.

### Отбор пациентов и их включение в исследование

В исследование включали пациентов, находящихся под наблюдением филиалов и структурных подразделений МНПЦ борьбы с туберкулезом, постоянных жителей г. Москвы, чтобы обеспечить возможность длительного наблюдения за ними с целью регистрации окончательных исходов лечения, оценки стойкости прекращения бактериовыделения и изучения отсроченной токсичности новых режимов химиотерапии. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Решение о назначении пациенту режима химиотерапии, включающего бедаквилин, принимала (по представлению клиники, филиала, структурного подразделения) центральная врачебная комиссия МНПЦ борьбы с туберкулезом, что оформлялось соответствующим протоколом и записью в журнале заседаний комиссии по установленной форме [5]. Все пациенты были полностью проинформированы о новых режимах химиотерапии туберкулеза и об имеющихся показаниях к их назначению. В случае необходимости пациентов приглашали для личного участия в заседании врачебной комиссии.

За период с 15.04.2014 г. по 26.10 2014 г. центральной врачебной комиссией были рассмотрены 92 пациента, из которых 54 были включены в исследование.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани (в том числе и при наличии осложнений – поражение бронхов и/или трахеи, плеврит, а также в сочетании с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов), достоверными клинико-лабораторными признаками активности и с доказанной МЛУ МБТ либо при заболевании из семейного и/или тесного бытового контакта с больным туберкулезом с доказанной МЛУ МБТ.

2. Невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего по меньшей мере из пяти ПТП с достоверной активностью в отношении выделенного от пациента штамма МБТ, вследствие:

– спектра лекарственной устойчивости МБТ;

– противопоказаний к назначению ПТП из-за наличия сопутствующих заболеваний и/или серьезных неблагоприятных побочных реакций [1] (НПР) при использовании того или иного ПТП в прошлом.

3. Возраст пациента 18 лет и старше (без ограничения).

4. Тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского: больной способен как минимум сам себя обслуживать и не требует постоянного наблюдения медицинского персонала [43].

Следует подчеркнуть, что, в отличие от обычной практики проведения рандомизированных КИ, в критериях невключения нами не были отражены такие заболевания, как наркомания, алкоголизм, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем, кожные, психиатрические, метаболические заболевания, которые требуют активного лечения. Игнорирование подобных пациентов, по нашему мнению, значительно снижает возможность распространения результатов КИ на популяцию российских больных туберкулезом, значительная часть которых имеет по несколько отягощающих медицинских и социальных факторов.

Основным противопоказанием для назначения содержащего бедаквилин режима химиотерапии была длительность корригированного интервала QTc более 450 мс. Не включали в исследование пациентов, имевших значительные отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови: активность аспартат-аминотрансферазы (АСТ) и аланин-аминотрансферазы (АЛТ) сыворотки в три раза выше верхней границы нормы, общий билирубин сыворотки в два раза выше верхней границы нормы, креатинин сыворотки в полтора раза выше верхней границы нормы, калий сыворотки – менее 3,0 ммоль/л, гемоглобин – менее 80 г/л, тромбоциты – менее 50 × $10^9$/л. В этих случаях рекомендовали проведение гепатопротективной,

[1] Термин «неблагоприятная побочная реакция» употребляется как перевод термина adverse drug reaction, принятого ВОЗ [41] и используемого в России как в инструктивных документах Росздравнадзора [9], так и в клинических руководствах [10]. НПР – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в рекомендуемых дозах и для которой установлена причинно-следственная связь с проводимым лечением. Это отличает НПР от более широкого понятия «неблагоприятное явление», которое развивается на фоне лечения, но необязательно связано с ним.

дезинтоксикационной или иной корригирующей метаболизм терапии с повторным рассмотрением возможности назначения бедаквилина после нормализации показателей. Противопоказаниями к назначению бедаквилина были также наличие беременности и период лактации, но таких пациентов среди представленных на рассмотрение центральной врачебной комиссии МНПЦ борьбы с туберкулезом не было.

Участие пациента в исследовании прекращали при развитии токсических явлений, требующих полного прекращения приема бедаквилина или всех остальных ПТП, при отказе пациента от продолжения лечения или при решении центральной врачебной комиссии о нецелесообразности продолжения больным лечения в соответствии с протоколом исследования.

### Методы исследования

Обследование пациента перед назначением режима химиотерапии с включением бедаквилина включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование (включая измерение роста и массы тела), общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий, глюкоза), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением корригированного QTc интервала, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография). По клиническим показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

В конце 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й недели лечения комплекс клинических и лабораторных исследований повторяли полностью, по клиническим показаниям проводили консультации специалистов. Рентгенографию органов грудной клетки проводили в конце 4-й, 8-й, 12-й и 24-й недели лечения, компьютерную томографию органов грудной клетки – в конце 12-й и 24-й недели. ЭКГ проводили каждые четыре недели, а при фоновой кардиальной патологии, при вынужденном сочетании бедаквилина с моксифлоксацином или спарфлоксацином, при тенденции к удлинению интервала QTc – еженедельно.

Микробиологическое исследование являлось главным методом оценки эффективности курса химиотерапии и включало люминесцентную микроскопию мокроты, посевы с исследованием лекарственной чувствительности МБТ в автоматизированной системе BACTEC™ MGIT™ 960 к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, стрептомицину, канамицину, капреомицину, протионамиду, аминосалициловой кислоте, левофлоксацину, офлоксацину, моксифлоксацину. Чувствительность к циклосерину определяли на плотных средах. Исследование мокроты проводили каждые две недели. При отсутствии мокроты предусматривали проведение раздражающих ингаляций, если при этом не удавалось получить пробу мокроты, то она считалась отрицательной с точки зрения настоящего исследования.

Если микроскопия мокроты в конце 24-й недели лечения давала положительный результат, то интенсивную фазу терапии первоначально предполагалось продолжать без бедаквилина, с учетом данных исследования лекарственной чувствительности МБТ, выделенных у больного. Однако в связи с положительной динамикой и наличием жизненных показаний у части больных прием бедаквилина по решению врачебной комиссии продолжали (результаты продленных курсов химиотерапии с включением бедаквилина будут рассмотрены в дальнейших публикациях).

### Критерии эффективности лечения

В качестве ***основного критерия эффективности*** принята частота прекращения бактериовыделения (доля больных в %), зафиксированного при микроскопии мокроты и подтвержденного посевами мокроты к концу шестого месяца (24-я неделя) интенсивной фазы химиотерапии. Данный критерий является наиболее прогностически ценным в отношении успешного окончательного исхода лечения у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [35]. Помимо этого, учитывали сроки прекращения бактериовыделения (негативации мокроты и/или посева) при исследовании мокроты каждые две недели лечения. Еще одним дополнительным микробиологическим критерием оценки эффективности было формирование дополнительной лекарственной устойчивости МБТ к ПТП у пациентов с неэффективным шестимесячным курсом химиотерапии.

Кроме этого, учитывали динамику клинических (интоксикационный и респираторный синдромы) и рентгенологических проявлений туберкулеза (доля больных в % и сроки отмеченного улучшения в неделях лечения).

Лечение в рамках данного исследования считали неэффективным при сохранении бактериовыделения (положительный результат посева мокроты) в конце 24-й недели лечения или при рентгенологическом прогрессировании заболевания у пациентов без исходного бактериовыделения.

### Критерии безопасности лечения

Главным критерием оценки безопасности и переносимости включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) или обострения сопутствующих заболеваний в течение 24 недель лечения. Также учитывали частоту (в %) развития НПР III и IV степени тяжести, а также уровень и типы выявленной токсичности и их связь с принимаемыми препаратами в соответствии с общепринятыми в международной практике клинических исследований критериями [9, 27, 39].

Прием ПТП (препарата-виновника или всех включенных в режим) прекращали при токсических проявлениях III и

IV степени тяжести (рассматриваемых как серьезная [1] НПР), а также при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения токсических явлений и улучшения состояния пациента либо окончательно отменяли по решению центральной врачебной комиссии.

### Статистическая обработка результатов исследования

Использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

### Общая характеристика включенных в исследование пациентов

В работе представлены результаты исследования на 15.04.2015 г. К этой дате исследование завершили 54 пациента, из которых 47 человек (87,0%) полностью закончили 24-недельный курс приема бедаквилина, предписываемый инструкцией по применению препарата [7] и временным руководством ВОЗ [46], а семь пациентов (13,0%) досрочно прекратили прием бедаквилина и выбыли из исследования.

Среди включенных в исследование 54 пациентов достоверно преобладали мужчины (68,5% – 37 чел.) в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст 39,8 года, 95%ДИ 35,5, 44,1 года, медиана – 37,5 года). Женщины, составившие немногим менее одной трети пациентов (31,5% – 17 чел.), по возрасту от мужчин достоверно не отличались: он колебался от 18 до 73 лет, в среднем составив 39,1 года (95%ДИ 32,6, 45,6 года, медиана – 35,0 лет). В целом преобладали пациенты молодого и среднего возраста (табл. 1): доля лиц в возрасте до 50 лет составила 75,9% (41 чел.), а до 40 лет – 53,7% (29 чел.).

У всех пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания с наличием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности специфического процесса.

У значительной части пациентов – 38,9% (21 чел. 95%ДИ 25,9, 38,9%) – диагноз туберкулеза был впервые установлен более пяти лет назад, и только у 24,1% (13 чел., 95%ДИ 12,7, 35,5%) – в течение 12 месяцев до включения в исследование. Достоверно преобладали пациенты, включенные в исследование после неэффективного предшествующего курса лечения – 63,0% (34 чел., 95%ДИ 50,0, 75,9%), 20,4% (11 чел., 95%ДИ 9,6, 31,1%) составили впервые выявленные больные. У остальных интенсивную фазу химиотерапии назначали в связи с прогрессированием процесса после прерывания предыдущего курса лечения (13,0%, 7 чел., 95%ДИ 4,0, 21,9%) либо по поводу рецидива туберкулеза (3,7%, 2 чел., 95%ДИ 0,0, 8,8%). По этому параметру наше исследование существенно отличается от результатов опубликованных КИ бедаквилина IIb фазы, где проведенное ранее лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ было одним из критериев невключения пациентов [28, 29, 30].

У 18 пациентов на предыдущих этапах лечения были проведены хирургические вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания – 44,2% (95%ДИ 29,3, 59,1%) из 43 чел., получавших ранее лечение, или 33,3% (95%ДИ 20,7, 45,9%)

*Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n = 54)*

| Характеристика пациентов | Количество пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **Пол** | | | |
| мужской | 37 | 68,5 | 56,1, 80,9 |
| женский | 17 | 31,5 | 19,1, 43,9 |
| **Возраст** | | | |
| до 20 лет | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| 20-29 лет | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| 30-39 лет | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| 40-49 лет | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| 50-59 лет | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| 60-69 лет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| 70 лет и более | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Группы пациентов на момент включения в исследование** | | | |
| впервые выявленные | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| рецидивы | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| после прерывания курса лечения | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| после неэффективного курса лечения | 34 | 63,0 | 50,0, 75,9 |
| **Длительность заболевания** | | | |
| менее 3 месяцев | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| от 3 до 12 месяцев | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| от 1 года до 2 лет | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| от 2 до 5 лет | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| от 5 до 10 лет | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| 10 лет и более | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| **Хирургическое лечение по поводу туберкулеза в прошлом** | | | |
| всего | 18 | 33,3 | 20,7, 45,9 |
| **в том числе:** | | | |
| пневмонэктомии | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| билоб-, лобэктомии, комбинированные резекции | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| сегментэктомии | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| торакопластики как самостоятельные вмешательства | 2 | 3,7 | 0,0, 8.8 |
| экстраплевральное пломбирование | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |

[1] Серьезная НПР – любая НПР, приведшая к смерти, к состоянию, представляющему угрозу для жизни, к состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления, к инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности, к развитию врожденных аномалий, к другим клинически значимым событиям [9, 10].

*Таблица 2. Основные клинико-рентгенологические характеристики туберкулеза у пациентов на момент включения в исследование (n = 54)*

| Характеристика туберкулезного процесса | Количество пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **Клинические формы туберкулеза на момент включения в исследование** | | | |
| фиброзно-кавернозный | 26 | 48,1 | 34,8, 61,5 |
| инфильтративный | 21 | 38,9 | 25,9, 38,9 |
| диссеминированный | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| множественные туберкулемы | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| туберкулез ВГЛУ с легочным компонентом | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Распространенность легочного процесса** | | | |
| двустороннее поражение | 33 | 61,1 | 48,1, 74,1 |
| одно легкое целиком | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| в пределах двух долей одного легкого | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| в пределах одной доли | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| в пределах 1-2 сегментов | 4 | 7,4 | 0,4, 14,4 |
| **Деструкция легочной ткани** | | | |
| отсутствует | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| полости в одном легком | 25 | 46,3 | 32,9, 59,6 |
| полости в обоих легких | 22 | 40,7 | 27,6, 53,9 |
| суммарный диаметр полостей до 3,0 см | 16 | 29,6 | 17,4, 41,8 |
| суммарный диаметр полостей более 3,0 см | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| Осложнения специфического процесса | 35 | 64,8 | 52,1, 77,6 |
| в том числе туберкулез бронхов | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 |
| **Симптомы интоксикации** | | | |
| отсутствуют или слабо выражены | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| имеются умеренные и выраженные | 43 | 79,6 | 68,9, 90,4 |
| Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м$^2$) | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| **Респираторные жалобы** | | | |
| отсутствуют или слабо выражены | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| имеются умеренные и выраженные | 45 | 83,3 | 73,4, 93,3 |

от общего числа больных. При этом три пациента (5,6%) перенесли пневмонэктомии, восемь (14,8%) – билоб- и лобэктомии и комбинированные резекции, четверо (7,4%) – сегментарные резекции. У трех пациентов произведены коллапсохирургические вмешательства – торакопластики у двух и экстраплевральный пневмолиз с пломбировкой у одного пациента. Таким образом, у трети пациентов имели место рецидивы туберкулеза легких после проведенных ранее хирургических вмешательств, что также является отягощающим течение и снижающим эффективность лечения фактором.

Следствием отбора пациентов, реально нуждавшихся во включении в режим химиотерапии бедаквилина (без чего было невозможно обеспечить по меньшей мере 4-компонентный режим химиотерапии), стали тяжелые проявления туберкулеза (табл. 2).

Преобладали больные фиброзно-кавернозным (48,1%, 26 чел., (95%ДИ 34,8, 61,5%) и инфильтративным (38,9%, 21 чел., 95%ДИ 25,9, 38,9%) туберкулезом легких, значительно реже имели место множественные туберкулемы и диссеминированный туберкулез (по 3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), а у одного пациента был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) с легочным компонентом (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%). При этом достоверно бóльшую часть составили пациенты с распространенным поражением легких: у 61,1% (33 чел., 95%ДИ 48,1, 74,1%) процесс был двусторонним, еще у 13,0% (7 чел., 95% ДИ 4,0, 21,9%) – захватывал все легкое, и только у 18,5% (10 чел., 95%ДИ 8,1, 28,8%) отмечено вовлечение в специфический процесс одной доли легкого в целом и менее.

У подавляющего большинства пациентов при лучевом исследовании выявляли наличие распада легочной ткани (47 чел. – 87,0%, 95%ДИ 78,1, 96,0%), причем одинаково часто наблюдали локализацию полостей как в одном (46,3% – 25 чел.), так и в обоих (40,7% – 22 чел.) легких. В большинстве случаев – у 31 из 47 чел. (66,0%, 95%ДИ 52,4, 79,5%) – деструктивные изменения были представлены либо крупными фиброзными кавернами, либо системами полостей суммарным диаметром более 3,0 см.

Выраженные или умеренные симптомы интоксикации выявлены у 79,6% пациентов (43 чел., 95%ДИ 68,9, 90,4%), индекс массы тела менее 18,5 кг/м$^2$ отмечен у 14,8% (8 чел., 95%ДИ 5,3, 24,3%). Существенные респираторные жалобы (кашель, отделение мокроты, одышка, боли в грудной клетке, кровохаркание) предъявляли 83,3% пациентов (45 чел., 95%ДИ 73,4, 93,3%).

Различные осложнения туберкулеза имели место у 35 пациентов (64,8%, 95%ДИ 52,1, 77,6%), наиболее частым было специфическое поражение бронхов – (10 чел., 18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%).

У всех 54 пациентов были выделены культуры МБТ и исследована их лекарственная чувствительность (табл. 3). Непосредственно на момент включения в исследование бактериовыделение имело место у 43 пациентов (79,6%, 95%ДИ 68,9, 90,4%), причем методом микроскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были определены в мокроте у 31 пациента (57,4%, 95%ДИ 44,2, 70,6%). У пяти пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) факт бактериовыделения был зафиксирован в пределах двух месяцев, предшествовавших включению в исследование, а еще у шести (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) – бактериовыделение в мокроте было отмечено более чем за два месяца до приема первой дозы бедаквилина (о прогрессировании процесса у этих пациентов свидетельствовало появление очагов отсева,

новых инфильтративных изменений и участков деструкции легочной ткани).

У подавляющего большинства больных – 51 чел., или 94,4% (95%ДИ 88,3, 100,0%), была выявлена МЛУ МБТ, причем у 31 пациента (57,4%, 95%ДИ 44,2, 70,6%) – ШЛУ МБТ и у 17 пациентов (31,5%, 95%ДИ 19,1, 43,9%) – пре-ШЛУ [1] МБТ, включая МЛУ в сочетании с ЛУ к инъекционным препаратам у девяти пациентов (16,7%, 95%ДИ 6,7, 26,6%) и в сочетании с ЛУ к фторхинолонам – у восьми (14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%) (табл. 3). Подобный спектр ЛУ МБТ является коренным отличием исследуемой группы пациентов от включенных в проведенные КИ бедаквилина IIb фазы [24, 25, 26], в которых пациентов с ШЛУ не рассматривали вообще. В то же время, по частоте пре-ШЛУ МБТ наши пациенты достоверно не отличались от включенных в многоцентровое КИ бедаквилина [26], где ЛУ к фторхинолонам выявлена у 11,1% (95%ДИ 2,7, 19,5%), а к инъекционным препаратам – у 16,7% (95%ДИ 6,7, 26,6%).

Следует также отметить преобладание у включенных в исследование пациентов ЛУ МБТ широкого спектра: изолированная МЛУ МБТ (только к рифампицину и изониазиду) отмечена лишь у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%), тогда как ЛУ ко всем пяти ПТП основного ряда – у 25 (46,3%, 95%ДИ 33,0, 59,6%) и к четырем – еще у 18 (33,3%, 95%ДИ 20,7, 45,9%).

ЛУ МБТ к ПТП резерва [2] отсутствовала только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) и зафиксирована только к одному из них еще у шести (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%), в то время как устойчивость МБТ к трем ПТП второго ряда выявлена у 37,0% (20 чел., 95%ДИ 24,1, 49,9%), а к четырем – у 20,4% (11 чел., 95%ДИ 9,6, 31,1%). Всего было зарегистрировано более 20 вариантов различных сочетаний ЛУ МБТ к ПТП основного и резервного ряда, что ставит под сомнение оправданность эмпирических стандартных режимов химиотерапии у пациентов с МЛУ МБТ.

Несомненно, столь широкие и разнообразные спектры ЛУ МБТ являются следствием недостаточной приверженности пациентов к лечению в прошлом и применения неэффективных режимов химиотерапии, не включавших достаточное число ПТП. Выявление столь полиморфной ЛУ МБТ и у впервые выявленных пациентов (в нашем исследовании их было 20,4%) подчеркивает высокую эпидемическую опасность больных с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Включение в исследование трех пациентов без МЛУ МБТ (при устойчивости МБТ к изониазиду) было связано с развитием у них в прошлом тяжелых токсико-аллергических гепатитов на фоне приема рифампицина. При этом возможности химиотерапии были также ограничены наличием ЛУ МБТ

*Таблица 3. Микробиологическое обследование включенных в исследование пациентов (n = 54)*

| Результаты обследования | Количество пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **Наличие бактериовыделения** | | | |
| в момент включения в исследование | 43 | 79,6 | 68,9, 90,4 |
| в течение до 2 мес. до включения в исследование | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| в течение более 2 мес. до включения в исследование | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| **Спектр лекарственной устойчивости МБТ** | | | |
| без МЛУ, только к препаратам основного ряда | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| без МЛУ, к препаратам основного и резервного ряда | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| только МЛУ | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| МЛУ + только препараты основного ряда | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| МЛУ + препараты основного и резервного ряда | 49 | 90,7 | 83,0, 98,5 |
| **в том числе:** | | | |
| МЛУ + ЛУ к канамицину/амикацину/капреомицину | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| МЛУ + ЛУ к фторхинолонам | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 |
| ШЛУ | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| **Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП I ряда** | | | |
| к двум | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| к трем | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| к четырем | 18 | 33,3 | 20,7, 45,9 |
| к пяти | 25 | 46,3 | 33,0, 59,6 |
| **Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП II ряда** | | | |
| нет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| к одному | 6 | 11,1 | 2,7, 19,5 |
| к двум | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| к трем | 20 | 37,0 | 24,1, 49,9 |
| к четырем | 11 | 20,4 | 9,6, 31,1 |
| **Лекарственная устойчивость МБТ к отдельным ПТП** | | | |
| изониазид | 54 | 100,0 | 99,98, 100,0 |
| рифампицин | 51 | 94,4 | 88,3, 100,0 |
| пиразинамид | 35 | 64,8 | 52,1, 77,6 |
| этамбутол | 39 | 72,2 | 60,3, 84,2 |
| стрептомицин | 50 | 92,6 | 85,6, 99,6 |
| канамицин/амикацин | 42 | 77,8 | 66,7, 88,9 |
| капреомицин | 20 | 37,0 | 44,2, 70,6 |
| протионамид | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| аминосалициловая кислота | 28 | 51,9 | 38,5, 65,2 |
| циклосерин | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| офлоксацин | 37 | 68,5 | 56,1, 80,9 |
| левофлоксацин | 31 | 57,4 | 44,2, 70,6 |
| моксифлоксацин | 26 | 48,1 | 34,8, 61,5 |

[1] Сочетание МЛУ МБТ с лекарственной устойчивостью МБТ к любому из инъекционных препаратов резервного ряда (канамицин/амикацин, капреомицин) при сохранении чувствительности ко всем фторхинолонам либо сочетание МЛУ с лекарственной устойчивостью к любому из фторхинолонов при сохранении чувствительности ко всем инъекционным препаратам резервного ряда.

[2] В данном случае устойчивость к одному и более инъекционным препаратам, также как и устойчивость к одному и более фторхинолонам, учитывали как устойчивость к одному препарату.

*Таблица 4. Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации у включенных в исследование пациентов (n = 54)*

| Сопутствующие заболевания и привычные интоксикации | Количество пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | *абс.* | % | 95%ДИ |
| Курение | 32 | 59,3 | 46,1, 72,4 |
| Алкогольная зависимость (подтвержденная наркологом) | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 |
| Употребление внутривенных наркотиков | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания | 48 | 88,9 | 80,5, 97,3 |
| **в том числе** | | | |
| ХОБЛ | 20 | 37,0 | 24,1, 49,9 |
| офтальмологическая патология | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 |
| энцефалопатии различного генеза | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 |
| вирусный гепатит С | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 |
| патология сердечно-сосудистой системы | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| сахарный диабет | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 |
| Последствия НПР на фоне химиотерапии в прошлом | 17 | 31,5 | 19,1, 43,9 |

*Таблица 5. Режим химиотерапии у включенных в исследование пациентов (n = 54)*

| Препараты | Количество пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **Препараты, включенные в режим химиотерапии** | | | |
| бедаквилин | 54 | 100,0 | 99,98, 100,0 |
| линезолид | 52 | 96,3 | 14,2, 37,6 |
| фторхинолоны | 38 | 70,4 | 58,2, 82,6 |
| **в том числе:** | | | |
| левофлоксацин | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 |
| моксифлоксацин | 23 | 42,6 | 29,4, 55,8 |
| спарфлоксацин | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| циклосерин/теризидон | 44 | 81,5 | 71,1, 91,9 |
| капреомицин | 25 | 46,3 | 33,0, 59,6 |
| протионамид | 16 | 29,6 | 17,4, 41,8 |
| аминосалициловая кислота | 15 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| пиразинамид | 10 | 18,7 | 8,1, 28,9 |
| этамбутол | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 |
| азитромицин/кларитромицин | 21 | 38,9 | 25,9, 51,9 |
| меронем | 5 | 9,3 | 1,5, 17,0 |
| амоксициллин + клавулановая кислота | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| изониазид (высокие дозы) | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |
| **Число включенных в режим химиотерапии препаратов** | | | |
| четыре | 16 | 27,8 | 15,8, 39,7 |
| пять | 24 | 44,4 | 31,1, 57,7 |
| шесть | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 |
| семь | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 |

к иным препаратам основного и резервного ряда либо их плохой переносимостью.

На сложность формирования адекватных, как минимум четырехкомпонентных, режимов химиотерапии указывает и частота ЛУ МБТ к отдельным ПТП (табл. 3). Устойчивость МБТ к рифампицину, этамбутолу, стрептомицину, канамицину/амикацину выявлена более чем у 70% пациентов, к пиразинамиду, протионамиду, аминосалициловой кислоте, офлоксацину и левофлоксацину – у 50–70% и только устойчивость к циклосерину выявлена всего у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%).

Значительно ограничивали возможности формирования эффективного режима химиотерапии и различные сопутствующие заболевания, во многом обусловленные вредными привычками и хроническими интоксикациями, характерными для больных туберкулезом в целом и в особенности – для лиц с хроническим течением заболевания, составивших большинство среди включенных в исследование пациентов (табл. 4).

Широко распространенными среди пациентов были курение (32 чел. – 59,3%, 95%ДИ 46,1, 72,4%) и злоупотребление алкоголем, вплоть до тяжелой алкогольной зависимости у 25,9% (14 чел., 95%ДИ 14,2, 37,6%), употребление внутривенных наркотиков зафиксировано у 16,7% (9 чел., 95%ДИ 6,7, 26,6%).

Заболевания, оказывавшие неблагоприятное влияние на течение туберкулеза и на переносимость ПТП, выявлены в общей сложности у 88,9% пациентов (48 чел., 95%ДИ 80,5, 97,3%). Самыми частыми были ХОБЛ (20 чел. – 37,0%, 95%ДИ 24,1, 49,9%), энцефалопатия различного генеза (10 чел. – 18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%), вирусный гепатит С (9 чел. – 16,7%, 95%ДИ 6,7, 27,6%), патология сердечно-сосудистой системы (7 чел. – 16,7%, 95%ДИ 4,0, 21,9%) и сахарный диабет (3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). Еще у 31,5% пациентов (17 чел., 95%ДИ 19,1, 43,9%) имели место патологические изменения, обусловленные ранее проводимой противотуберкулезной химиотерапией (токсическая нефропатия, нейросенсорная тугоухость, астенопия). Препятствующие назначению этамбутола патологические изменения органа зрения были выявлены окулистом у 21,4% пациентов (13 чел., 95%ДИ 12,7, 35,5%).

***Формирование режимов химиотерапии туберкулеза*** у включенных в исследование больных осуществляли, руководствуясь разработанными Российским обществом фтизиатров «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (издание второе, 2014)» [13] и «Методическими рекомендациями по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», утвержденными приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 [11]. В режим химиотерапии, помимо бедаквилина, с учетом определенного у каждого пациента спектра ЛУ МБТ, наличия противопоказаний и сведений о переносимости лечения в прошлом, последовательно включали: линезолид, циклосерин (или теризидон), фторхинолон (как правило, левофлоксацин или моксифлоксацин), капреомицин, протионамид, аминосалициловую кислоту, пиразинамид, этамбутол, кларитромицин или азитромицин, меропенем, амоксициллин + клавулановую кислоту (табл. 5).

*Таблица 6. Эффективность 24-недельного курса химиотерапии у завершивших исследование пациентов (n = 47)*

| Критерии эффективности | Количество пациентов, подлежащих оценке по данному критерию (*абс.*) | Количество пациентов, лечение которых по данному критерию эффективно | | | Медиана срока достижения эффекта (недели) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *абс.* | % | 95%ДИ | |
| **Клинические** | | | | | |
| уменьшение интоксикации | 43 | 35 | 81,4 | 69,7, 93,0 | 8,0 |
| уменьшение респираторной симптоматики | 40 | 21 | 60,5 | 45,0, 76,1 | 6,0 |
| **Рентгенологические** | | | | | |
| рассасывание инфильтрации легочной ткани | 47 | 40 | 85,1 | 74,9, 95,3 | 4,0 |
| рассасывание очагов диссеминации | 47 | 31 | 66,0 | 52,4, 79,5 | 8,0 |
| закрытие полостей распада легочной ткани | 41 | 5 | 12,2 | 2,2, 22,2 | 16,0 |
| уменьшение полостей распада в легочной ткани в размерах | 41 | 22 | 53,7 | 38,4, 68,9 | 8,0 |
| **Микробиологические** | | | | | |
| прекращение бактериовыделения | 36 | 30 | 83,3 | 71,1, 95,5 | 4,0 |

Наиболее часто основой режима химиотерапии служило сочетание бедаквилина, линезолида, фторхинолона и теризидона или циклосерина – такая комбинация, с теми или иными добавлениями или без таковых, была назначена 77,8% пациентов (42 чел., 95%ДИ 66,7, 88,9%).

За счет включения бедаквилина удалось сформировать режимы химиотерапии, включающие четыре препарата – в 27,8% случаев (16 чел.), пять – в 44,4% (24 чел.), шесть – в 22,2% (12 чел.), а у двух пациентов в режим удалось включить семь препаратов с установленной и вероятной активностью.

Все пациенты, помимо ПТП, получали терапию сопровождения в составе как минимум трех-четырех препаратов – гепатопротекторов, эубиотиков, витаминов, антигистаминных препаратов и др. в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [13].

Бедаквилин (препарат Сиртуро®, рег. № ЛП-002281 от 22 октября 2013 г.) и все остальные препараты, назначаемые включенным в исследование пациентам, были закуплены в соответствии с действующим в Российской Федерации законодательством на средства бюджета Департамента здравоохранения города Москвы (включая трансферты федерального бюджета на закупку противотуберкулезных препаратов резервного ряда – амикацина, канамицина, капреомицина, аминосалициловой кислоты, циклосерина, теризидона, левофлоксацина, моксифлоксацина).

## Результаты и обсуждение

Полный курс лечения по режиму с включением бедаквилина (80 суточных доз препарата) получили 47 пациентов (87,0%, 95%ДИ 78,1, 96,0%), не менее 75% суточных доз – 50 (92,6%, 95%ДИ 85,6, 99,6%), не менее 50% – 52 (96,3%, 95%ДИ 91,2, 100,0%). У трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) прием бедаквилина был окончательно прекращен в связи с развитием НПР (на 10-й, 16-й и 17-й неделе лечения). Еще в четырех случаях (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) пациенты прервали лечение самостоятельно (отсутствие мотивации к лечению, нарушение режима приема препаратов на фоне выраженной алкогольной зависимости).

### Эффективность лечения

Анализ эффективности лечения проведен у 47 пациентов, полностью завершивших 24-недельный курс лечения с включением бедаквилина (табл. 6).

***Клинические критерии эффективности.*** Уменьшение выраженности *интоксикационного синдрома* в целом отмечено у 35 из 43 пациентов с исходными умеренными и выраженными проявлениями интоксикации – в 81,4% случаев (95%ДИ 69,7, 93,0%), причем у 27 чел. (62,8%, 95%ДИ 48,3, 77,3%) проявления интоксикации к концу 24-й недели лечения исчезли полностью. В то же время у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) на фоне отрицательной рентгенологической динамики и сохранения бактериовыделения к 24-й неделе лечения отмечено нарастание симптомов интоксикации. Сроки положительной динамики интоксикационного синдрома варьировали от 2 до 20 недель (медиана – 8,0 недель, интерквартильный размах [1] – ИКР – 4,0–12,5 недели).

Увеличение массы тела за время лечения отмечено у 33 пациентов (70,2%, 95%ДИ 57,1, 83,3%); медиана прибавки составила 3,0 кг (от 0,5 до 9,5 кг, ИКР 1,6–6,0 кг).

Уменьшение *респираторных жалоб* отмечено у 21 пациента из 40, имевших исходно респираторные жалобы – 60,5% (95%ДИ 45,0, 76,1%), тогда как в остальных 39,5% случаев интенсивность жалоб не изменилась. Сроки появления положительной

[1] Интерквартильный размах – это интервал значений признака, содержащий центральные 50% наблюдений выборки, т.е. интервал между 25-й и 75-й процентилями; медиана является 50-й процентилью.

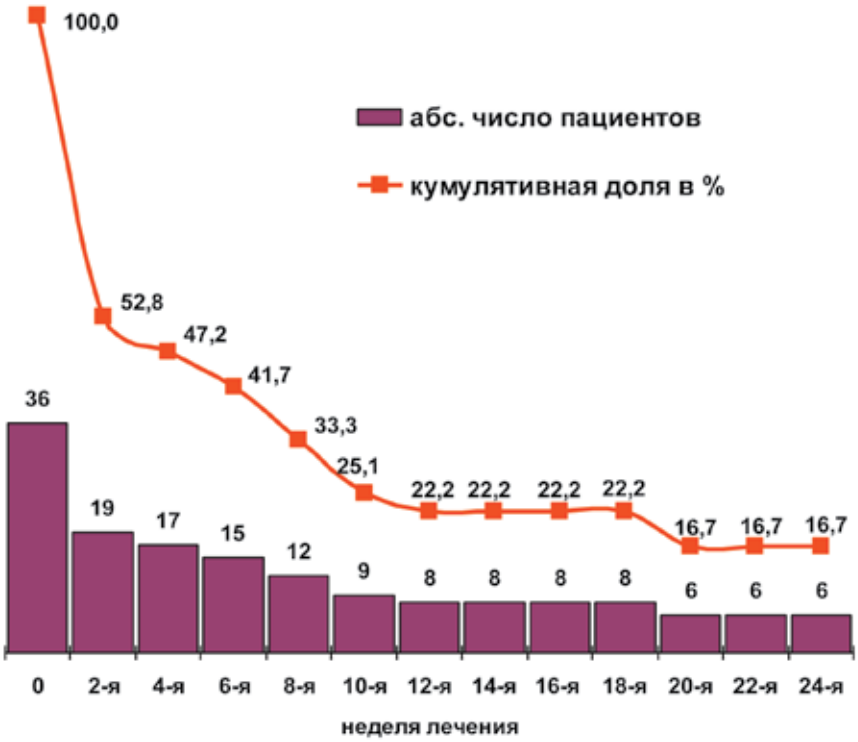



*Рис. 1. Количество пациентов с сохраняющимся на фоне химиотерапии с включением бедаквилина бактериовыделением (n = 36)*

динамики варьировали от 2 до 24 недель (медиана – 6,0 недель, ИКР – 4,0–12,0 недель). Сохранение интенсивной респираторной симптоматики, по-видимому, объясняется распространенностью у пациентов с хроническим течением туберкулеза ХОБЛ (табл. 5) и наличием у значительного числа этих пациентов необратимых анатомических изменений легочной ткани и бронхиального дерева.

Факторов, достоверно влиявших на сроки уменьшения интоксикации и респираторных жалоб, на увеличение массы тела, выявлено не было.

***Рентгенологические критерии эффективности***. Существенное уменьшение (рассасывание) инфильтративных изменений отмечено у 40 пациентов (85,1%, 95%ДИ 74,9, 95,3%). Сроки первой фиксации положительной динамики инфильтративных изменений варьировали от 4 до 24 недель (медиана – 4,0 недели, ИКР – 4,0–8,0 недель). Заметное рассасывание *очаговых изменений* наблюдали у 31 пациента – 66,0% (95%ДИ 52,4, 79,5%), что достоверно не отличалось от частоты положительной динамики в отношении инфильтративных изменений. Однако положительную динамику очагов диссеминации регистрировали несколько позже: медиана срока регрессии последних составила уже не 4,0, а 8,0 недель. Закрытие *полостей распада в легочной ткани* к концу 24-й недели лечения отмечено только у 5 пациентов из 41 с исходно имевшимися полостями – 12,2% (95%ДИ 2,2, 22,2%), а уменьшение их размера, истончение стенок – еще у 22 пациентов (53,7%, 95%ДИ 38,4, 68,9%). Это, безусловно, объясняется частотой поликавернозных процессов с наличием крупных и/или многочисленных полостей (57,4%) с двусторонним расположением (40,7%) у пациентов с хроническим течением туберкулеза (длительность заболевания более пяти лет – у 38,9% включенных в исследование) (табл. 2). Сроки начала уменьшения полостей варьировали от 4,0 до 24,0 недель (медиана – 8,0 недель, ИКР –

*Таблица 7. Прекращение бактериовыделения у пациентов с различными характеристиками (n = 36)*

| Критерии сравнения | Число пациентов | Прекращение бактериовыделения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **ШЛУ МБТ** | | | | |
| есть | 28 | 25 | 89,3 | 77,8, 100,0 |
| нет | 8 | 5 | 62,5 | 28,8, 96,2 |
| **Полости суммарным диаметром более 3,0 см** | | | | |
| есть | 26 | 20 | 76,9 | 60,7, 93,2 |
| нет | 10 | 10 | 100,0 | 99,9, 100,0 |
| **Поражение обоих легких** | | | | |
| есть | 25 | 20 | 80,0 | 64,3, 96,7 |
| нет | 11 | 10 | 90,9 | 73,8, 100,0 |
| **Наличие НПР III-IV степени тяжести** | | | | |
| есть | 9 | 8 | 88,9 | 68,2, 100,0 |
| нет | 27 | 22 | 81,5 | 66,8, 96,2 |
| **Перерывы в лечении** | | | | |
| есть | 5 | 4 | 80,0 | 44,7, 100,0 |
| нет | 31 | 26 | 83,9 | 70,9, 96,9 |
| **Наличие поведенческих особенностей** | | | | |
| есть | 14 | 11 | 78,6 | 47,7, 100,0 |
| нет | 22 | 19 | 86,4 | 72,0, 100,0 |

4,0–24,0 недель), а сроки закрытия полостей – от 4,0 до 24,0 недель при медиане 16,0 недель и ИКР 4,0–22,0 недель.

***Микробиологические критерии эффективности.*** Из 47 пациентов, полностью прошедших 24-недельный курс лечения с использованием бедаквилина, бактериовыделение на момент включения в исследование имело место у 36 чел. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное трехкратными и более посевами мокроты на жидких средах, было достигнуто у 30 из 36 пациентов – 83,3% (95%ДИ 71,9, 95,5%). Срок регистрации первого отрицательного результата исследования мокроты на МБТ варьировал от 2,0 до 24,0 недель, медиана была равна 4,0 неделям при ИКР 2,0–11,5 недель (рис. 1).

Эти результаты достоверно не отличаются от достигнутых в многоцентровом плацебо-контролируемом КИ II фазы [26], где к 24-й неделе лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто у 52 из 66 пациентов (78,8%, 95%ДИ 68,9, 88,7%), но медиана срока конверсии мокроты была в этом исследовании заметно больше и составила 12 недель. Более быстрое прекращение бактериовыделения в нашем исследовании, достигнутое, несмотря на более широкий спектр ЛУ МБТ (в КИ [26] не включали больных с ШЛУ МБТ или уже пролеченных ранее по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, каковых в нашем исследовании было большинство), следует связать с включением в режим химиотерапии, помимо бедаквилина, также линезолида и более частым назначением циклосерина или теризидона (81,5%, 95%ДИ 71,1, 91,9% против 37,9%, 95%ДИ 26,2, 49,6%), капреомицина (46,3%, 95%ДИ 33,0, 59,6% против 6,1%, 95%ДИ 0,3, 11,8%) и максимально возможным использованием моксифлоксацина (42,6%, 95%ДИ 29,4, 55,8%).

Относительная немногочисленность группы пациентов, включенных в исследование, не позволяет исчерпывающе полно оценить влияние на эффективность лечения особенностей течения туберкулезного процесса, спектра ЛУ МБТ, сопутствующих заболеваний, особенностей поведения пациентов и прочих факторов (табл. 7). Однако выявлена достоверная ($p < 0,05$) связь сохранения бактериовыделения с наличием крупных и/или множественных полостей. Примечательно, что не только частота, но и сроки конверсии мокроты не различались у пациентов с ШЛУ МБТ и без таковой (как по критериям $\chi^2$ и Манна-Уитни, так и по лог-ранговому тесту $p > 0,05$), но были связаны с объемом специфического поражения легочной ткани и распространенностью деструктивных изменений (рис. 2).

***Характеристика пациентов с неэффективным курсом лечения.*** Все шесть пациентов, у которых к концу 24-й недели лечения не было достигнуто прекращение бактериовыделения, были мужчинами, страдавшими фиброзно-кавернозным туберкулезом, в возрасте 32, 34, 35, 54, 55 и 57 лет. Длительность заболевания у двух пациентов превысила 10 лет, у четырех составляла от 5 до 10 лет, по поводу туберкулеза были оперированы четыре пациента, у которых произведены пневмонэктомия,

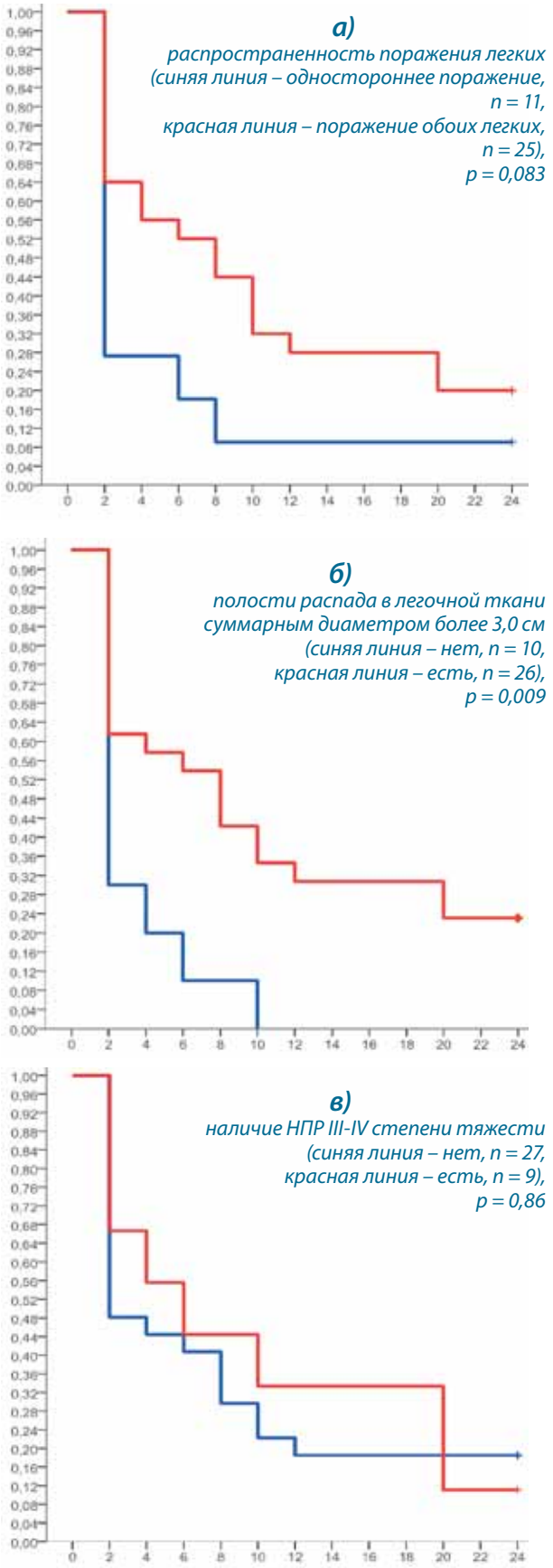



*Рис. 2. Темпы прекращения бактериовыделения в зависимости от некоторых характеристик туберкулезного процесса и переносимости химиотерапии (n = 36). По оси абсцисс – недели лечения, по оси ординат – кумулятивная доля пациентов с сохраняющимся бактериовыделением*

резекция верхней доли и шестого сегмента правого легкого (с развитием несостоятельности культи верхнедолевого бронха и эмпиемы плевры), резекция верхней доли правого легкого и резекция верхней доли правого легкого с четырехреберной торакопластикой. Сопутствующие заболевания были представлены ХОБЛ (у четырех пациентов), энцефалопатиями смешанного генеза (у двух пациентов), хроническим пиелонефритом, вирусным гепатитом С, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (по одному пациенту), алкоголизмом (у одного пациента). Четыре пациента были включены в исследование в связи с неэффективностью предыдущего курса химиотерапии и по одному – по поводу рецидива туберкулеза в единственном легком и после досрочного прерывания курса лечения. У четырех пациентов была выявлена ШЛУ МБТ, у одного – МЛУ в сочетании с ЛУ к фторхинолонам, а еще у одного выделенные МБТ сохраняли чувствительность к рифампицину, но назначение его было невозможно в связи с тяжелым токсико-аллергическим гепатитом. Помимо спектра ЛУ МБТ, назначению адекватного режима химиотерапии у пациентов препятствовали НПР III и IV степени тяжести при приеме аминогликозидов, моксифлоксацина, циклосерина, линезолида, рифампицина в прошлом.

В соответствии со спектром ЛУ МБТ, с учетом сопутствующих заболеваний и НПР в прошлом, были сформированы следующие режимы химиотерапии:

1) бедаквилин, линезолид, циклосерин, азитромицин;

2) бедаквилин, линезолид, циклосерин, левофлоксацин, протионамид;

3) бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, теризидон, протионамид;

4) бедаквилин, моксифлоксацин, теризидон, азитромицин, меронем;

5) бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин, пиразинамид;

6) бедаквилин, линезолид, спарфлоксацин, капреомицин, протионамид.

При исследовании лекарственной чувствительности культур, выделенных от пациентов на 24-й неделе, в одном случае отмечено появление ЛУ к этамбутолу (хотя пациент не получал этот препарат в связи с противопоказаниями со стороны органа зрения), у другого пациента выделенная на 16-й неделе лечения культура была определена как приобретшая устойчивость к циклосерину (который пациент получал), но у выделенных впоследствии двух культур МБТ чувствительность к циклосерину была сохранена.

У трех пациентов (с режимами химиотерапии 1, 4 и 5), учитывая положительную клиническую и рентгенологическую динамику и уменьшение массивности бактериовыделения, по жизненным показаниям решением центральной врачебной комиссии длительность приема бедаквилина была продлена свыше определенных инструкцией по применению препарата [7] 24 недель, и результаты их лечения будут включены в анализ более длительных курсов химиотерапии с включением в режим бедаквилина. У пациентов с режимами химиотерапии 2, 3 и 6 продолжение лечения с применением бедаквилина ввиду отсутствия существенного клинико-рентгенологического эффекта было признано центральной врачебной комиссией нецелесообразным. Продолжается лечение этих пациентов по режимам без включения бедаквилина и наблюдение за ними для определения отдаленных явлений токсичности.

### Безопасность лечения

Безопасность режимов химиотерапии, включавших бедаквилин, определена на основании анализа данных о 54 пациентах, из которых, как было указано выше, 47 чел. приняли полное число суточных доз бедаквилина, не менее 75% суточных доз – 50 чел. (92,6%), не менее 50% – 52 чел. (96,3%).

***Частота и выраженность НПР.*** За все время участия в исследовании развитие НПР отмечено у 43 из 54 пациентов (79,6%, 95%ДИ 68,9, 90,4%), число НПР у каждого пациента составило от одной до пяти (медиана – 2,0 НПР), а всего зарегистрировано 100 эпизодов НПР. Первая НПР развивалась на сроках от трех дней до 18 недель от включения пациента в исследование (медиана – 4,6 недели, ИКР – 2,0–6,0 недель).

Большинство НПР были легкими и средней тяжести, НПР III–IV степени тяжести по международным критериям [27] составили только 12,0% от их общего числа (12 эпизодов из 100) и были отмечены у 11 пациентов (20,4%, 95%ДИ 9,6, 31,13%): у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) развилось лекарственное поражение печени, у трех (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) – эозинофилия периферической крови (до 19, 20 и 21%, во всех случаях – без других признаков аллергической реакции), у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8) – удлинение интервала QTc до 520 мс и более (без аритмических эпизодов), у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8) – тошнота и рвота, потребовавшие внутривенной регидратации (у одного пациента развился коллапс), а еще у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) с хронической почечной недостаточностью (ХПН) – нарастание азотемии и уровня калия в крови (более 6,0 ммоль/л). У одной из пациенток с удлинением интервала QTc до 520 мс развилась также нормохромная анемия со снижением гемоглобина до 69 г/л (табл. 8).

Причинно-следственная связь НПР с бедаквилином была расценена как возможная, вероятная или определенная [9, 39] у 26 пациентов (48,1% всех участников, 95%ДИ 34,8, 61,5%), у которых развились 33 НПР (33,0% всех НПР, 95%ДИ 24,0, 42,6%).

***Коррекция режима химиотерапии в связи с развитием НПР.*** Отмену бедаквилина в связи с НПР производили у шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%), но окончательно он был исключен из режима химиотерапии только в трех случаях

(5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). У двух пациенток причиной полного прекращения приема бедаквилина был кардиотоксический эффект (у одной из них отменены и все остальные ПТП из-за выраженной анемии) и у одного – электролитный дисбаланс на фоне прогрессирования ХПН (в этом случае химиотерапия также была полностью прекращена). У трех пациентов отмена бедаквилина была временной (на фазе приема три раза в неделю, на срок от трех дней до трех недель): при бессимптомном удлинении интервала QTc до 470 мс и при временном полном прекращении химиотерапии в связи с гиперэозинофилией периферической крови (на 21 день) и при тяжелых гастроинтестинальных НПР с развитием коллапса (на три дня, с возобновлением полихимиотерапии после эффективной внутривенной регидратации).

*Прочие ПТП* отменяли (на различные сроки, вплоть до полного исключения ПТП-виновника из режима химиотерапии) у 26 пациентов (48,1%, 95%ДИ 34,8, 61,5%), включая полную отмену химиотерапии у четырех пациентов (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) – по поводу упомянутых выше гиперэозинофилии периферической крови (на 21 день) и коллапса (временно), а также тяжелой анемии в сочетании с кардиотоксическим эффектом и прогрессирования ХПН (окончательно).

***Гастроинтестинальные НПР*** были отмечены у 19 пациентов (35,2%, 95%ДИ 22,4, 47,9%), из них у двух (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) они были определены как III–IV степени тяжести. Чаще всего у пациентов возникали тошнота и рвота (8 чел. – 14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%), а также диарея и симптомы абдоминального дискомфорта (6 чел. – 11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%). Имели место также жалобы на анорексию (4 чел. – 7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%) и выраженную изжогу (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%). У 10 из этих 19 пациентов (52,6%, 95%ДИ 30,1, 75,1%) гастроинтестинальные НПР ассоциировались с приемом протионамида и/или аминосалициловой кислоты (причинно-следственная связь расценена как возможная или вероятная), причем у двух пациентов понадобилось полностью исключить эти препараты из режима химиотерапии. У одного пациента желудочно-кишечные НПР были полностью купированы только после отмены пиразинамида. По одному случаю развития диспепсии и диареи было связано с приемом левофлоксацина, азитромицина, румикоза; в этих случаях отмены препаратов-виновников удалось избежать. У пяти пациентов виновника НПР достоверно установить не удалось, однако двое из этих пяти пациентов также получали одновременно аминосалициловую кислоту и протионамид, а у трех остальных (с жалобами на диарею и

*Таблица 8. Неблагоприятные побочные реакции при режимах химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин (n = 54)*

| Вид НПР | Количество пациентов | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | всего | | | в том числе III-IV степени тяжести | | | в том числе с отменой химиотерапии | | | | | |
| | | | | | | | только препарата-виновника | | | всех препаратов | | |
| | *абс.* | % | 95%ДИ | *абс.* | % | 95%ДИ | *абс.* | % | 95%ДИ | *абс.* | % | 95%ДИ |
| **Гастроинтестинальные** | 19 | 35,2 | 22,4, 47,9 | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 | 3[1] | 5,6 | 0,0, 11,7 | 1[2] | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Аллергические** | 14 | 25,9 | 14,2, 37,6 | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 | 8[3] | 14,8 | 5,3, 24,3 | 1[4] | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Нейротоксические** | 13 | 24,1 | 12,7, 35,5 | – | – | – | 4[5] | 7,4 | 0,4, 14,4 | – | – | – |
| **Кардиотоксические** | 12 | 22,2 | 11,1, 33,3 | 2 | 3,7 | 0,0, 8,8 | 4[6] | 7,4 | 0,4, 14,4 | – | – | – |
| **Электролитный дисбаланс** | 10 | 18,5 | 8,1, 28,9 | – | – | – | – | – | – | 1[7] | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Гепатотоксические** | 9 | 16,7 | 6,7, 26,6 | 3 | 5,6 | 0,0, 11,7 | 3[8] | 5,6 | 0,0, 11,7 | – | – | – |
| **Нефротоксические** | 8 | 14,8 | 5,3, 24,3 | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 | 1[9] | 1,9 | 0,0, 5,5 | 1[10] | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Гематологические** | 7 | 13,0 | 4,0, 21,9 | 1 | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | 0,0, 5,5 | 1[11] | 1,9 | 0,0, 5,5 |
| **Нарушения зрения** | 3 | 5,6 | 1,3, 15,7 | – | – | – | 1[12] | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | – |
| **Артралгии** | 3 | 5,6 | 1,3, 15,7 | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| **Нарушения слуха** | 2 | 3,7 | 0,3, 13,2 | – | – | – | 1[13] | 1,9 | 0,0, 5,5 | – | – | – |

[1] По одному случаю отмены протионамида, пиразинамида, аминосалициловой кислоты
[2] Полное прекращение химиотерапии на три дня
[3] Четыре случая отмены капреомицина, два случая отмены линезолида и по одному случаю отмены амикацина и меронема
[4] Полное прекращение химиотерапии на три недели вследствие стойкой гиперэозинофилии периферической крови
[5] По два случая отмены циклосерина и теризидона
[6] Три случая отмены бедаквилина (один – временной и два – окончательной, в том числе при полной отмене химиотерапии в связи с гипохромной анемией), один случай отмены азитромицина
[7] Полное прекращение химиотерапии на фоне гиперкалиемии при прогрессировании ХПН (пациент А. – см. пояснения в тексте)
[8] Два случая отмены протионамида, один случай отмены пиразинамида и изониазида
[9] Полная отмена капреомицина
[10] Полное прекращение химиотерапии при прогрессировании ХПН (пациент А. – см. пояснения в тексте)
[11] Полная отмена химиотерапии в связи с гипохромной анемией (в сочетании с кардиотоксическими эффектами)
[12] Полная отмена этамбутола
[13] Полная отмена капреомицина

дискомфорт в правом подреберье) нельзя было полностью исключить участие в генезе НПР бедаквилина.

НПР со стороны ***сердечно-сосудистой системы*** заключались в удлинении интервала QTc на ЭКГ, в том числе в сочетании с жалобами на боли в области сердца, сердцебиение, и были отмечены у 12 пациентов (22,2%, 95%ДИ 11,1, 33,3%), но только у двух из них (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) они соответствовали критериям III–IV степени тяжести. У девяти пациентов из 12 в режим химиотерапии, помимо бедаквилина, входили другие препараты с потенциальным влиянием на длительность интервала QTc. В трех случаях (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) указанные нарушения повлекли за собой отмену бедаквилина (у одной пациентки – временную) и в одном (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) – азитромицина. Остальные восемь пациентов продолжили химиотерапию в прежнем объеме на фоне симптоматической коррекции.

***Гепатотоксические НПР*** развились у девяти пациентов (16,7%, 95%ДИ 6,7, 26,6%), преимущественно в виде «порогового» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышения трансаминаз и/или общего билирубина. Симптомы клинически значимого лекарственного поражения печени (III–IV степени тяжести) с повышением трансаминаз в пределах 3–10 норм, умеренным повышением ферментов холестаза, клинической симптоматикой отмечены только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). В двух случаях эти НПР были ассоциированы с приемом протионамида, в одном – явились следствием приема больших доз алкоголя на фоне приема высоких доз изониазида (0,9 г в сутки) в сочетании с пиразинамидом (1,5 г в сутки). У всех трех пациентов проведена коррекция химиотерапии (отмена протионамида и препаратов первого ряда, соответственно). У одного пациента с хроническим активным гепатитом С отмечено волнообразное повышение трансаминаз в ходе всего периода 24-недельной терапии, что потребовало периодической коррекции гепатотропной терапии (без отмены ПТП).

***НПР аллергического характера*** были отмечены у 14 пациентов (25,9%, 95%ДИ 14,2, 37,6%), в том числе III–IV степени тяжести – у трех (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%). Они были представлены как эозинофилией (максимально до 21% лейкоцитов) периферической крови (6 чел. – 11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) без каких-либо других проявлений аллергической реакции, так и различными вариантами кожных проявлений аллергии (дерматит, папулезная сыпь на конечностях, кожный зуд (8 чел. – 14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%). Чаще всего причиной развития аллергических реакций (гиперэозинофилия, папулезная сыпь) являлся капреомицин (4 чел. – 7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%), у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) генерализованный кожный зуд появился на фоне смены препаратов линезолида, и по одному случаю (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) аллергических НПР (эозинофилия) было связано с введением амикацина и меронема. Во всех случаях эти препараты были исключены из режима химиотерапии. У остальных шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%) препарат-виновник аллергических НПР установить не удалось, в одном случае (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) потребовалась отмена на 21 день всех ПТП. Одна из пациенток связывала аллергический дерматит кистей рук с приемом бедаквилина, однако кожные изменения быстро регрессировали на фоне аппликации гидрокортизоновой мази; коррекция режима ПТП не понадобилась.

***Нейротоксические НПР*** отмечены у 13 пациентов (24,1%, 95%ДИ 12,7, 35,5%) и, хотя III–IV степени тяжести они не достигли ни в одном из случаев, привели к отмене наиболее вероятных препаратов-виновников у четырех пациентов. Это объясняется субъективными ощущениями пациентов и риском досрочного прерывания по их причине лечения в целом. НПР данного типа были весьма разнообразны, часто сочетались у одного пациента и были представлены усилением симптомов энцефалопатии (3 чел. – 5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), головными болями (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%), несистемным головокружением (2 чел. – 3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%), нарушениями сна (5 чел. – 9,3%, 95%ДИ 1,5, 17,0%). В абсолютном большинстве случаев (у 10 из 13 пациентов – 76,9%) указанные жалобы были связаны с приемом циклосерина или теризидона и уменьшались либо после отмены данных препаратов, либо на фоне симптоматической коррекции. У трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) связь нейротоксических явлений (эпизоды головной боли, головокружения, бессонницы) с приемом какого-либо из ПТП установить не удалось. Изменения эмоционального состояния отмечены у шести пациентов (11,1%, 95%ДИ 2,7, 19,5%). Из них три пациента (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%) предъявляли достаточно типичные жалобы на появление чувства тревоги и снижение настроения, которые исчезли после отмены циклосерина. Трое других (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%), напротив, отмечали повышение эмоционального фона, вплоть до эйфории, прилив сил, повышение либидо и мотивации к деятельности (по типу гипомании). Примечательно, что последний тип реакций пациенты связывали именно с приемом бедаквилина, поскольку остальные включенные в режим химиотерапии ПТП они получали и ранее, но подобного эффекта не отмечали.

***Нефротоксические НПР*** отмечены у восьми пациентов (14,8%, 95%ДИ 5,3, 24,3%). Большинство этих НПР (у семи пациентов) было представлено обратимым «пороговым» (в пределах 1,5 нормальных значений) повышением креатинина, только в одном случае одновременно отмечено повышение уровня калия крови (5,5 ммоль/л). У четырех пациентов данная реакция была ассоциирована с введением капреомицина (у одного пациента этот ПТП был отменен), у остальных не представлялось возможным четко идентифицировать причинно-следственную связь с каким-либо из получаемых препаратов.

У пациента А. (мужчина 34 лет, страдавший фиброзно-кавернозным туберкулезом с ШЛУ МБТ более 10 лет) с тяжелой коморбидной патологией (вторичный амилоидоз с преимущественным поражением почек, хроническая болезнь почек IV ст., ХПН II ст., хронический гепатит, хронический панкреатит, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, ХОБЛ, легочно-сердечная недостаточность III ст.) в ходе лечения по режиму с включением бедаквилина (получал также линезолид, моксифлоксацин, теризидон, азитромицин) на 16-й неделе отмечено прогрессирование ХПН до IV терминальной стадии с нарастанием уровня креатинина с 2,3 норм до 4,3 норм в течение 1,5 суток, гиперкалиемией до 6,4 ммоль/л, анурией, левожелудочковой недостаточностью. Химиотерапия была полностью прекращена. Заместительная почечная терапия (гемодиализ) была неэффективной, в последующем – перевод больного на ИВЛ, развитие полиорганной недостаточности, глубокое угнетение ЦНС и смерть.

***Нарушения электролитного баланса*** имели место у 10 пациентов (18,5%, 95%ДИ 8,1, 28,9%). Чаще всего (у 7 чел. – 13,0%, 95%ДИ 4,0, 21,9%) фиксировали гиперкалиемию в пределах 5,5–6,0 ммоль/л без клинических проявлений. Лишь у трех человек (включая описанного выше пациента А.) гиперкалиемия сочеталась с повышением азотистых шлаков в крови, несомненными признаками нефротоксической реакции. У двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,0, 8,8%) выявлена гипокалиемия (минимально 2,8 ммоль/л), в одном случае в сочетании с гипокальциемией (1,09 ммоль/л); оба случая ассоциировались с приемом бедаквилина, поскольку препараты группы аминогликозидов или капреомицин эти пациенты не получали. Еще у одного пациента (1,9%, 95%ДИ 0,0, 5,5%) развилась умеренная гипокальциемия до 2,08 ммоль/л, без изменения уровня других электролитов, клинически проявившаяся кратковременными судорогами икроножных мышц.

***Гематологические НПР*** отмечены у пяти пациентов (9,2%, 95%ДИ 3,6, 20,3%) и у всех ассоциировались преимущественно с приемом линезолида. У одной пациентки с исходно нормальным уровнем гемоглобина (128 г/л) отмечено постепенное развитие выраженной нормохромной анемии (без признаков угнетения других ростков кроветворения) со снижением уровня гемоглобина минимально до 69 г/л и содержания эритроцитов до $2,4 \times 10^{12}$/л на 10-й неделе лечения. Поскольку эти изменения сочетались с выраженными кардиотоксическими НПР, химиотерапия была полностью прекращена, в последующем отмечено медленное восстановление показателей красной крови; учитывая отсутствие признаков прогрессирования процесса (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов) и отрицательные результаты посевов мокроты на МБТ на 4-й, 6-й и 8-й неделях лечения, прием ПТП не возобновляли. У другого пациента с исходным содержанием гемоглобина 149 г/л отмечено его медленное снижение до $10^9$ г/л к 16-й неделе лечения, а число эритроцитов при этом снизилось до $3,4 \times 10^{12}$/л. Терапия пероральными препаратами железа привела к улучшению, позволившему продолжить прием ПТП в прежнем режиме. Развитие анемии легкой степени тяжести (снижение гемоглобина до 111 г/л) на 3-й неделе исследования отмечено еще у одной пациентки, что также потребовало проведения заместительной терапии препаратами железа с хорошим эффектом. Еще у двух пациентов отмечена умеренная тромбоцитопения (минимально до $134 \times 10^9$/л, без каких-либо проявлений геморрагического синдрома, на 3-й и на 1-й неделях лечения) с последующим спонтанным восстановлением; каких-либо мер по коррекции НПР в этих случаях не проводили.

***Нарушения зрения*** отмечены у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 1,3, 15,7%): у двух по типу зрительных феноменов в виде «белых вспышек» либо внезапного усиления яркости изображения, и у одного – в виде преходящего легкого снижения остроты зрения, расцененного офтальмологом как астенопия на фоне приема ПТП, что обусловило полную отмену этамбутола.

***Нарушения слуха*** имели место у двух пациентов (3,7%, 95%ДИ 0,3, 13,2%) – в виде легкого снижения слуха, в одном случае в сочетании с шумом в ушах; у этого пациента потребовалась отмена капреомицина.

Появление ***артралгий*** отметили трое пациентов (5,6%, 95%ДИ 1,3-15,7%). Гиперурикемии не было выявлено ни в одном из случаев, и артралгии были предположительно ассоциированы с приемом фторхинолонов; только у одного пациента потребовался короткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов, у остальных артралгии прошли самостоятельно.

Подводя итог анализу безопасности включавших бедаквилин режимов химиотерапии, можно отметить, что в целом частота и выраженность наблюдаемых нами НПР соответствовали данным наиболее представительного многоцентрового КИ бедаквилина [26], которое включало пациентов с гораздо менее отягощенным туберкулезным анамнезом и менее тяжелой сопутствующей патологией. Частота НПР в данном КИ составила 69,6% (95%ДИ 59,5, 79,8%) против отмеченных нами 79,6% (95%ДИ 68,9, 90,4%, $p > 0,05$), а частота НПР III–IV степени тяжести – 43,0% (95%ДИ 32,1, 54,0%) и 22,2% (95%ДИ 11,21, 33,3%), соответственно ($p > 0,05$). Не было достоверных различий и в частоте прекращения химиотерапии вследствие НПР: 5,1% при 95%ДИ 0,2, 9,9% в КИ [26] и 5,6% при 95%ДИ 0,0, 11,7% в нашем исследовании.

В то же время спектр НПР, хотя и соответствовал описанному при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ [1, 8, 13, 19, 45, 48], но достоверно отличался от описанного в КИ [26]. Например, частота артралгий в этом исследовании достигла 36,7% (95%ДИ 26,1, 47,4%), а среди наших пациентов отмечена только у 5,6% (95%ДИ 1,3, 15,7%, $p < 0,05$), гиперурикемия, не наблюдаемая нами, отмечена в КИ [26] у 25,3% пациентов

(95%ДИ 15,7, 35,0%). Головные боли беспокоили наших пациентов в 3,7% случаев (95%ДИ 0,0, 8,8%), а в КИ [26] – в 29,1% (95%ДИ 19,1, 39,1%). Связано ли это с формированием режимов химиотерапии с учетом сведений о переносимости ПТП в прошлом и/или является следствием проводимой нами активной терапии сопровождения, будет уточнено в ходе дальнейших клинических наблюдений. В любом случае следует отметить вполне удовлетворительную переносимость исследуемых режимов химиотерапии в подавляющем большинстве случаев.

### Ограничения исследования и их обсуждение

Анализ первого опыта использования в повседневной практике режимов химиотерапии с включением бедаквилина при невозможности сформировать адекватный режим химиотерапии, естественно, не может дать ответ на все волнующие клиницистов вопросы.

В первую очередь следует указать, что оценка эффективности и безопасности проведена только по результатам 24-недельного исследования и в исследовании отражены лишь непосредственные результаты курсов химиотерапии с включением бедаквилина. Однако первоочередной задачей исследования было определение целесообразности и возможности реализации курсов лечения туберкулеза с одновременным включением бедаквилина и ПТП третьего ряда у остро нуждающихся в новых режимах химиотерапии пациентов, которые остались за пределами опубликованных на момент начала исследования КИ бедаквилина (ШЛУ МБТ, повторные курсы лечения по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ, сопутствующие заболевания, алкоголизм, наркомания) [25, 26, 46]. Получение данных о непосредственной эффективности и безопасности химиотерапии по режимам с включением бедаквилина и ПТП третьего ряда у подобных пациентов является необходимым первым этапом расширения применения препаратов с новыми механизмами антимикобактериального действия. Поэтому настоящее исследование можно рассматривать как пилотное исследование (*pilot trial*), направленное на первичную оценку эффективности, безопасности и переносимости, оценку методологии, которая может быть использована в последующих клинических исследованиях, и накопление клинического опыта работы с комплексом новых препаратов в открытом исследовании.

Кроме того, при оценке исходов химиотерапии с приемом бедаквилина в течение первых 24 недель только через 18–24 месяца, в соответствии с критериями ВОЗ, на результаты лечения будут оказывать влияние факторы, не имеющие отношения к химиотерапии, а обусловленные поведением больных (смертность от всех причин, досрочное прекращение лечения), и оценка нового режима как противоэпидемического фактора будет затруднена.

Наблюдение за всеми пациентами, включенными в наше исследование, продолжается по единому протоколу, как в отношении отсроченной токсичности, так и в отношении стойкости клинико-рентгенологического и микробиологического эффекта, и результаты его будут впоследствии опубликованы. Следует отметить отсутствие признаков отсроченной токсичности бедаквилина по данным ранее проведенных КИ [24, 26].

Важным остается вопрос и о формировании устойчивой к бедаквилину популяции МБТ на фоне лечения, поскольку мутации, обеспечивающие выживаемость МБТ при его воздействии уже известны [16]. Однако, как указали в недавней редакционной статье в *Eur. Respir. J. M. Salfinger* и *G.B. Migliori* [42], мониторинг ЛУ МБТ к бедаквилину возможен лишь путем определения минимальных ингибирующих концентраций препарата для каждой из выделенных культур МБТ, но протокол такого исследования пока не опубликован. Культуры МБТ, выделенные от включенных в наше исследование пациентов до начала приема бедаквилина и в ходе лечения, сохранены, и их устойчивость к бедаквилину в различных концентрациях будет определена в рамках отдельного исследования.

Еще одним ограничением исследования является невключение пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, среди которых особо высока доля туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя [6, 29, 31, 38]. В связи с крайне ограниченными данными о применении бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией [46] было принято решение не включать пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез в исследование до накопления собственного опыта работы с бедаквилином в составе поликомпонентного режима химиотерапии. Назначение пациентам с ВИЧ-инфекцией режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, начато в МНПЦ борьбы с туберкулезом с января 2015 г., и результаты будут опубликованы в рамках отдельного исследования.

## Заключение

Режимы химиотерапии, содержащие бедаквилин в сочетании с ПТП резерва и, при необходимости, с активными в отношении МБТ антибактериальными препаратами широкого спектра действия, высокоэффективны при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ МБТ, даже несмотря на длительное неэффективное лечение пациентов в прошлом. Эффективность подобных режимов по критерию прекращения бактериовыделения к концу 24-й недели лечения достигает более чем 85%. В то же время у значительной части пациентов к исходу 24-й недели лечения, хотя и отмечается явная положительная клинико-рентгенологическая динамика, но все же сохраняются характерные для активного туберкулеза изменения в легочной ткани. В связи с этим представляется целесообразным увеличение сроков приема бедаквилина до 36–48 недель, а возможно, и на большие сроки. Это особо актуально для включенных в наше исследование пациентов, у большинства из которых без включения бедаквилина невозможно сформировать эффективный

режим химиотерапии, то есть речь идет о жизненных показаниях к такому продлению на период интенсивной фазы лечения. По решению центральной врачебной комиссии длительность лечения по режиму с включением бедаквилина была продлена свыше 24 недель у 25 пациентов, итоги лечения которых к концу 36-й и 48-й недель будут проанализированы в дальнейших публикациях.

Весомым аргументом в пользу увеличения длительности приема бедаквилина представляется определенная в настоящем исследовании удовлетворительная переносимость подобных режимов даже при многообразной сопутствующей патологии и серьезных НПР химиотерапии в прошлом. Несмотря на развитие НПР почти у 80% пациентов, они достигали III–IV степени тяжести только у 22,2% (12 чел., 95%ДИ 11,1, 33,3%), а полная отмена химиотерапии из-за невозможности купирования НПР потребовалась только у четырех пациентов (7,4%, 95%ДИ 0,4, 14,4%), причем у двух из них химиотерапия была возобновлена в срок от трех дней до трех недель и лишь в двух случаях (3,7%, 95%ДИ 0,3, 13,2%) пришлось прерывать химиотерапию на более длительный срок: у одной пациентки – в связи с выраженной анемией, еще у одного – в связи с электролитным дисбалансом на фоне прогрессирования ХПН. Включение бедаквилина не приводило к развитию существенного числа НПР III–IV степени тяжести, обусловленных этим препаратом либо его взаимодействием с иными лекарственными средствами. Полная отмена бедаквилина из-за вызывавшего наибольшие опасения кардиотоксического действия потребовалась только у трех пациентов (5,6%, 95%ДИ 0,0, 11,7%).

Основными направлениями дальнейшего изучения возможностей бедаквилина в комплексной терапии туберкулеза в Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом являются:

– разработка для больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя новых режимов химиотерапии, использующих бедаквилин в сочетании с наиболее эффективными из существующих препаратов с антимикобактериальным действием;

– расширение использования бедаквилина у пациентов с ВИЧ-инфекцией и иными сопутствующими заболеваниями;

– определение эффективности и безопасности включающих бедаквилин курсов химиотерапии длительностью по меньшей мере 9–12 месяцев;

– изучение отдаленных результатов включающих бедаквилин курсов химиотерапии для определения факторов риска неэффективности терапии и рецидивов.

### *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. Борисов С.Е., Н.В. Литвинова, Т.Н. Иванушкина и др. Лекарственная устойчивость возбудителя и результаты интенсивной фазы лечения больных туберкулезом органов дыхания // МедАльянс. – 2013. – № 1. – С. 74-78.*

*3. Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Рыбка Л.Н., Данилова И.Д. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. 2013 г. / Под ред. Богородской Е.М. и Литвинова В.И. – М.: МНПЦБТ, 2014. – Гл. 5. – С. 80-93.*

*4. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н. и др. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 3. – С. 17-20.*

*5. Гармаш Ю.Ю., Борисов С.Е. Формирование режимов химиотерапии больных туберкулезом с позиции современного законодательства // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 1. – С. 51-55.*

*6. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2013 / Всемирная организация здравоохранения (WHO/HTM/2013/11). – С. 45-57.*

*7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: http://www.ros-med.info/reestrls/ info.php?action= info&id=26223. (Дата обращения 20.04.2015 г.).*

*8. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И., Кононец А.С. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 2. – С. 50-52.*

*9. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: http://pandia.ru/text/78/557/9463.php. (Дата обращения 29.03.2015).*

*10. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / Под общ. ред. Юргеля Н.В., Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.*

*11. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.*

*12. ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html. (Дата обращения 03.09.2014 г.).*

*13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – М. – Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2014. – 72 с.*

*14. Accelerated approval NDA 204384. – 8 p. [Электронный ресурс] URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000ltr.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).*

15. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // PLoS Med. – 2012. – Vol. 9. – N. 8. – e1001300.
16. Andries K., Villellas C., Coeck N. et al. Acquired resistance of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N. 7. – e102135.
17. Bastos M.L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 59. – N. 10. – P. 1364-1374.
18. Ben Amor Y., Day M.S., Schluger N.W. Preventing the next generation of extensively drug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14. – N. 5. – P. 525-527.
19. Borisov S., Ivanushkina T., Litvinova N. The individual-tailored treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014. – Vol. 18. – N. 11. – Suppl. 1. 45th World Conf. On Lung Health of the Int. Union against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2014. – S. 406.
20. Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). – 2012. – 69 p. [Электронный ресурс] URL: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
21. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G.B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – N. 9. – P. 621-629.
22. Chan B., Khadem T. M., Brown J. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2013. – Vol. 70. – N. 22. – P. 84-94.
23. Clayden P., Collins S., Daniels C. 2014 pipeline report/ HIV, hepatitis C virus (HCV), and tuberculosis (TB) drugs, diagnostics, vaccines, preventive technologies, research toward a cure, and immune-based and gene therapies in development / Ed. by A. Benzacar. – HIV i-Base /Treatment Action Group, 2014 – P. 197-216. [Электронный ресурс] URL: http://www.pipelinereport.org/sites/g/files/ g575521/f/201407/TB%20Treatment.pdf. (Дата обращения 20.04.2015 г.).
24. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. – Vol. 56. – N. 6. – P. 3271-3276.
25. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2397-2405.
26. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – N. 8. – P. 723-732.
27. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. [Электронный ресурс] URL: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/ resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmidadulttox.pdf. (Дата обращения: 09.07.2013).
28. Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42. – N. 1. – P. 156-168.
29. Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – N. 9728. – P. 1830-1843.
30. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // Tuberculosis (Edinb). – 2010. – Vol. 90. – N. 3. – P. 162-167.
31. Günther G., van Leth F., Alexandru S. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – N. 3. – P. 409-416.
32. Jeon D.S., Shin D.O., Park S.K. et al. Treatment outcome and mortality among patients with multidrug-resistant tuberculosis in tuberculosis hospitals of the public sector // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26. – N. 1. – P. 33-41.
33. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – N. 9. – e16914.
34. Kim D.H., Kim H.J., Park S.K. et al. Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis.// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – N. 1. – P. 113-119.
35. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3. – N. 3. – P. 201-209.
36. Kurbatova E.V., Dalton T., Ershova J. et al. Additional drug resistance of multidrug-resistant tuberculosis in patients in 9 countries // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 21. – N. 6. – P. 977-983.
37. Migliori G.B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2010. – Vol. 16. – N. 3. – P. 171-179.
38. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva: WHO, 2010. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/ 2010/ 9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 29.03.2015).
39. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // Clin. Pharmacol. Ther. – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.
40. Pym A., Diacon A., Conradie F. et al. Bedaquiline as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209) // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. – 17. – Suppl. 2. – S.236.
41. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. – 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).

42. Salfinger M., Migliori G.B. Bedaquiline: 10 years later, the drug susceptibility testing protocol is still pending // Eur. Resp. J. – 2015. – Vol. 45. – P. 317-321.
43. Schag C.C., Heinrich R.L., Ganz P.A. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines // J. Clin. Oncology. – 1984. – Vol. 2. – P. 187-193.
44. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – N. 3. – P. 426-432.
45. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/ publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
46. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. – Geneva: WHO, 2013. – 57 p.
47. Yew W.W., Cynamon M., Zhang Y. Emerging drugs for the treatment of tuberculosis // Expert Opin. Emerg. Drugs. – 2011. – Vol. 16. – P. 1-21.
48. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Ther. – 2013. – [Электронный ресурс] URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmedhealth/PMH0061918/ (Дата обращения 29.03.2015).
49. Zumla A., Abubakar I., Raviglione M. et al. Drug-resistant tuberculosis – current dilemmas, unanswered questions, challenges, and priority needs // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205. – Suppl. 2. – S228-S240.

***Сведения об авторах***

***Борисов Сергей Евгеньевич*** *– заместитель директора по научно-клинической работе ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*
*Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. +7 (499) 268-50-10, факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: sebarsik@gmail.com*

***Иванушкина Таисия Николаевна*** *– заведующая туберкулезным легочным отделением № 2 Клиники № 1 ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. +7 (903) 151-47-52*
*e-mail: taisiyai@mail.ru*

***Иванова Диана Александровна*** *– ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ 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. +7 (499) 269-14-10, факс 8 (495) 964-86-37*
*e-mail: d-ivanova@list.ru*

***Филиппов Алексей Вениаминович*** *– старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. +7 (909) 923-47-34*
*e-mail: alex.phil.2010@yandex.ru*

***Литвинова Наталья Витальевна*** *– старший научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. + 7 (903) 771-83-58*
*e-mail: natali.litwinowa2015@yandex.ru*

***Родина Ольга Викторовна*** *– врач фтизиатр туберкулезного легочного отделения № 1 Клиники № 1 ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. + 7 (903) 748-05-70*
*e-mail: o.v.rodina179@mail.ru*

***Гармаш Юлия Юрьевна*** *– заместитель главного врача по медицинской части ГКУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
*Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. +7 (499) 268-08-16, факс +7 (499) 785-20-82*
*e-mail: ygarmash@mail.ru*

***Сафонова Светлана Григорьевна*** *– заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук*
*Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. + 7 (499) 268-08-76, факс + 7 (499) 785-20-82*
*e-mail: safonova.s.g@inbox.ru*

***Богородская Елена Михайловна*** *– директор ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук*
*Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10*
*Тел. + 7 (499) 268-00-05*
*e-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru*

Департамент здравоохранения г.Москвы
ГКУЗ Московский научно-практический центр
борьбы с туберкулезом
Межрегиональная общественная организация
"Московское общество фтизиатров"

# МАТЕРИАЛЫ
## II Ежегодной конференции московских фтизиатров «Приоритеты противотуберкулезной работы в мегаполисе в период снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу» 25–26 сентября 2014 года

*В соответствии с Распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы от 8 августа 2014 г. № 918-р 25 и 26 сентября 2014 г. состоялась Городская научно-практическая конференция «Приоритеты противотуберкулезной работы в мегаполисе в период снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу».*

*В этом номере журнала опубликованы поступившие в адрес Оргкомитета конференции тезисы, посвященные хирургическому лечению больных туберкулезом, проблемам туберкулеза внелегочных локализаций и сочетания туберкулеза с иными заболеваниями.*

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

*Редакционная коллегия*

# ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ, ОСЛОЖНЕННОМ АСПЕРГИЛЛЕМОЙ ЛЕГКИХ

*С.П. Абулкасимов, Ш.Ю. Сабиров, Т.Х. Хабибуллаев, Э.Н. Холбоев, Ш.А. Рахманов*
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

### Цель исследования

Изучение частоты развития аспергиллем у больных туберкулезом легких и эффективность их хирургического лечения.

### Материалы и методы

В 2012–2014 гг. выполнены 383 резекции легких и пневмонэктомии при различных формах туберкулеза легких. У 10 больных фиброзно-кавернозный туберкулез был осложнен аспергиллемой с рецидивирующим кровохарканьем, что составило 2,6%. Среди находившихся под нашим наблюдением 10 больных было двое мужчин и восемь женщин в возрасте от 26 до 56 лет. Длительность туберкулезного процесса в легких у двух больных составила менее 2 лет, у двух – от 2 до 3 лет, еще у двух – от 3 до 5 лет, у трех – свыше пяти лет. Все эти больные состояли на диспансерном учете с диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза. Рецидивирующее кровохарканье наблюдали у них в течение от 1 до 3 лет, малыми порциями. У всех больных при поступлении в клинику микобактерии туберкулеза в мокроте обнаружены не были. Однако из мокроты у трех больных выделены грибы рода *Candida*, а у трех больных грибы в умеренном количестве обнаружены в моче.

### Результаты

Проведены следующие виды операций: лобэктомия – у семи больных, комбинированная резекция (верхняя доля и VI сегмент) – у одного, задневерхняя пятиреберная торакопластика с кавернопластикой – у одного, верхняя лобэктомия с задневерхней четырехреберной торакопластикой – у одного. В послеоперационном периоде у одной больной развилась эмпиема щелевидной остаточной плевральной полости с бронхи-альным свищем. После консервативных мероприятий эмпиема ликвидирована, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с сухой щелевидной остаточной полостью. В остальных случаях осложнений не отмечено.

### Заключение

Аспергиллема встречается как осложнение фиброзно-кавернозного туберкулеза в 2,6% случаев. Хирургическое лечение заключается в основном в резекционных вмешательствах; в некоторых сложных случаях можно ограничиться кавернотомией, удалением аспергиллемы и кавернопластикой с торакопластикой. Хорошие результаты хирургического лечения достигнуты у 90% больных, удовлетворительные – у 10%.

***Абулкасимов Суннатилла Пирназарович**, тел.: + 9 (9894) 605-64-81, + 9 (9871) 288-29-45, факс + 9 (9871) 278-04-70, e-mail: sabulkasimov@mail.ru*

# НЕКОТОРЫЕ ТАКТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА РЕБЕР

*А.В. Асеев, Д.С. Рясенский, Ю.Ф. Платонов*

*ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России*

## Актуальность

Туберкулез может поражать любые отделы ребер, но чаще – передние и боковые отделы IV–VII ребер. Поражение I–II ребер или задних отделов бывает крайне редко. Течение казеозного воспаления ребер малосимптомное, длительное, диагностические мероприятия обычно связаны с развитием натечника на грудной стенке. Изолированное поражение ребер без одномоментного поражения легких бывает редко. Лечение туберкулеза ребер в свете учения П.Г. Корнева должно быть комплексным, наряду с этиотропной противотуберкулезной терапией используют хирургические технологии.

## Материалы и методы

Наблюдали 14 пациентов в возрасте от 32 до 68 лет – 13 мужчин и одну женщину, с туберкулезным поражением ребер. У всех имел место также туберкулез легких: инфильтративный туберкулез в фазе распада и обсеменения – у четырех пациентов, инфильтративный туберкулез с формированием туберкулем на фоне лечения – у одного, осумкованный плеврит туберкулезной этиологии – у одного, фиброзно-кавернозный туберкулез в фазе инфильтрации и обсеменения – у трех, диссеминированный туберкулез легких – у одного, посттуберкулезный пневмосклероз – у двух. Таким образом, распространенные формы туберкулеза органов дыхания составили более 80%.

## Результаты

При обзорной рентгенографии, прицельной томографии деструктивных изменений в ребрах не обнаружено ни у одного больного. Наиболее информативным рентгенологическим методом исследования была фистулография через свищевой ход или при пункции «холодного» натечника на грудной стенке. На прямых фистулограммах хорошо видна подкожная гнойная полость, иногда с жировыми секвестрами, свищевыми ходами вдоль ребра, у половины больных определяли тонкие свищевые ходы внутрь грудной клетки, проходящие в предплевральной или преперикардиальной клетчатке и слепо заканчивающиеся на задней поверхности ребер (реберных хрящей). Бактериологическое исследование содержимого натечника и биоптатов пиогенной капсулы позволило идентифицировать возбудителя у шести человек (42,9%). Всем больным проведены этиотропная терапия туберкулеза с учетом чувствительности возбудителя, хирургическое лечение в объеме абсцессэктомии и резекции пораженных фрагментов ребер. При подкожной абсцессэктомии у 10 больных дно гнойной полости было образовано участком ребра, лишенным надкостницы и изъеденным в виде «тающего сахара», у четырех наружная надкостница была сохранена. У 13 больных, наряду с этим, были выявлены свищевые ходы в межреберьях: у четырех они были одиночными и большого диаметра, у девяти – множественными и небольшого диаметра. В дальнейшем проводили ревизию всех свищевых ходов, их рассечение, удаление пиогенной капсулы и резекцию пораженных участков ребер. Линия резекции ребра располагалась не ближе 5 см от видимой глазом границы поражения. Полость раны промывали раствором хлоргексидина, послойно ушивали с оставлением дренажей. В последующем по дренажам вводили противотуберкулезные препараты (наряду с системной химиотерапией) до полной облитерации полости раны. При гистологическом исследовании пиогенной капсулы во всех случаях были обнаружены казеозные гранулемы с клетками Пирогова-Ланганса. В отдаленные сроки у двух больных отмечен рецидив процесса в виде формирования натечника в области послеоперационного рубца, который был связан с нерадикальной резекцией ребра и требовал этапных операций удаления измененной костной ткани.

## Заключение

Основным методом выявления туберкулеза ребер явилась фистулография. Бактериологическая верификация диагноза оказалась возможной лишь у 42,9% больных, основой подтверждения специфического характера процесса явилось гистологическое исследование пиогенной оболочки натечника. Граница резекции ребра должна быть не ближе 5 см от видимой глазом границы поражения, радикальность операции при этом составляет 85,7%. Хирургическое вмешательство необходимо рассматривать как обязательный компонент лечения больных с туберкулезом ребер.

***Асеев Александр Владимирович**, тел. +7 (910) 648-52-05, e-mail: aseev-alex@mail.ru*

# ТОРАКАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА – ВОПРОСЫ КОЛЛЕГИАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

*А.А. Воробьев*

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

## Актуальность

Торакальные хирурги противотуберкулезных учреждений осуществляют постоянное коллегиальное взаимодействие с анестезиологами, рентгенологами, эндоскопистами, специалистами по лабораторной и функциональной диагностике, коллегами многих других клинических или параклинических специальностей. Алгоритмы этого взаимодействия отлажены, так как оно, как правило, осуществляется в пределах одного медицинского учреждения, оказывающего помощь по профилю торакальной хирургии туберкулеза. Однако взаимодействие представителей двух ведущих специальностей, определяющих лечебную тактику у пациента – фтизиатра и торакального хирурга – отлажено недостаточно, что особенно часто проявляется при их работе в различных учреждениях. Несогласованность действий, отсутствие единой концепции ведения пациента порой приводят к:

– проведению плановых оперативных вмешательств в неоптимальные сроки (либо после необоснованно длительного курса противотуберкулезной терапии, либо после недостаточного ее курса);

– проведению неадекватного по длительности и качеству курса послеоперационной противотуберкулезной терапии;

– необоснованному назначению длительной тест-терапии в случаях гипердиагностики туберкулеза, особенно при локальных поражениях легких.

## Результаты и обсуждение

Для ликвидации этого диссонанса, наряду с регулярными приемами торакальных хирургов в консультационном отделении нашей клиники, с 1970-х гг. проводили выездные консультации в противотуберкулезных учреждениях г. Москвы, однако эти выезды были немногочисленными и практически бессистемными. В конце 1990-х гг., после создания МНПЦ борьбы с туберкулезом и в связи с существенным снижением хирургической активности, начаты регулярные выездные консультации торакальных хирургов МНПЦ борьбы с туберкулезом в большинстве противотуберкулезных диспансеров, в туберкулезных больницах и санаториях г. Москвы. Эта работа позволила наладить многолетние профессиональные контакты между фтизиатрами и торакальными хирургами, провести их «взаимообучение», вывести на высокий уровень (до семи операций на койку в год) хирургическую активность клиники. Однако активность и эффективность выездной консультационной работы в разных противотуберкулезных учреждениях была различной – от высокой до явно недостаточной. Причинами недостаточной эффективности являлись различная подчиненность учреждений, «местнические» настроения, отсутствие централизованного контроля и авторитетного «арбитра» при расхождении точек зрения фтизиатров и торакальных хирургов на определение лечебной тактики.

В связи с этим после реорганизации МНПЦ борьбы с туберкулезом в ноябре 2012 г., когда в состав центра в качестве филиалов и структурных подразделений вошли все противотуберкулезные диспансеры г. Москвы, уже в декабре 2012 г. приказом главного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы создана подкомиссия по торакальной хирургии в составе ЦВКК по туберкулезу (далее – ПТХ ЦВКК). Основной целью работы ПТХ ЦВКК является повышение эффективности хирургической помощи больным туберкулезом в г. Москве. Для достижения этой цели проводят:

– централизованный контроль организации консультационной работы хирургов во всех противотуберкулезных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы;

– рассмотрение материалов пациентов, подготовленных к плановым оперативным вмешательствам;

– рассмотрение случаев тяжелых послеоперационных осложнений, летальности, жалоб пациентов.

Заседания ПТХ ЦВКК проводят еженедельно в клиниках № 1 и № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, при необходимости проводят дополнительные заседания. В 2013 г. рассмотрены материалы 528 пациентов, за первые 6 мес. 2014 г. – 340.

Кроме работы ПТХ ЦВКК продолжается активная консультационная работа торакальных хирургов: за всеми филиалами и структурными подразделениями центра закреплены специалисты клиники № 1 для осуществления выездных консультаций и постоянного профессионального контакта. Консультации торакальных хирургов проводят в клинико-диагностическом центре МНПЦ борьбы с туберкулезом и эмпиемном кабинете;

торакальные хирурги совместно с фтизиатрами при необходимости участвуют в работе окружных врачебных комиссий и городской пульмонологической комиссии, в клинических обходах и консилиумах.

Укреплению профессионального взаимодействия способствовали выступления торакальных хирургов на регулярных рабочих встречах с участием фтизиатров, заведующих отделениями и филиалами центра, на научно-практической конференции, посвященной гипердиагностике туберкулеза. В рамках II Ежегодной конференции московских фтизиатров проведена школа для фтизиатров «Хирургические методы лечения туберкулеза разных локализаций», на которой торакальными хирургами сделаны шесть докладов. Доклады были посвящены границам и возможностям оперативного лечения при распространенном и осложненном туберкулезе легких, хирургическому лечению туберкулем, возможностям хирургии при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза, диагностике и лечению перикардитов.

Особо тесного коллегиального взаимодействия требуют современные условия работы противотуберкулезных учреждений в г. Москве, характеризующиеся, с одной стороны, снижением уровня заболеваемости туберкулезом органов дыхания, а с другой – увеличением потребности в диагностике заболеваний легких и плевры, в том числе оперативной. В торакальных легочно-хирургических отделениях клиники № 1 доля оперативных вмешательств по поводу нетуберкулезных заболеваний (с лечебно-диагностической целью) или при их сочетании с туберкулезом ежегодно увеличивается и приближается к одной трети (32% за 6 месяцев 2014 г.). Мероприятия, направленные на усиление коллегиального взаимодействия, позволили существенно сократить сроки предоперационного обследования и противотуберкулезной тест-терапии в этой группе пациентов.

### Заключение

В целом на фоне снижения уровня заболеваемости туберкулезом органов дыхания и сокращения коечного фонда фтизиатрической (в том числе торакальной) службы в г. Москве за счет оптимизации лечебно-диагностической тактики уровень хирургической активности сохраняется на высоком уровне. Большое значение в этом имеет дальнейшее улучшение коллегиального взаимодействия между фтизиатрами и торакальными хирургами.

***Воробьев Андрей Александрович**, тел. +7 (916) 344-55-76, e-mail: andre-vorobev@yandex.ru*

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ САНАЦИОННЫХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ПУНКЦИЙ ПРИ ТУБЭМПИЕМЕ ПЛЕВРЫ КАК ЭТАП ПОДГОТОВКИ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

***С.А. Григоренко***

***КУЗ «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С. Похвисневой»***

### Актуальность

В последнее время отмечена выраженная тенденция к росту заболеваемости туберкулезом и его распространенности, инвалидизации и смертности как от туберкулеза органов дыхания, так и от его осложнений. Проблема лечения одного из самых тяжелых осложнений туберкулеза, такого как эмпиема плевры, на сегодняшний день является сложной и полностью не решенной.

### Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных, страдающих туберкулезом легких, осложненным эмпиемой плевры, на основе анализа различных подходов к лечению.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 43 больных, находившихся на стационарном лечении в легочно-хирургических отделениях Воронежского областного клинического ПТД им. Н.С. Похвисневой в 2006–2012 гг. с установленным диагнозом туберкулеза легких. Среди больных было 35 мужчин и семь женщин, средний возраст составил у мужчин 46,0 ± 8,0 лет и у женщин 34,0 ± 5,0 лет. По клиническим формам пациенты распределились следующим образом: фиброзно-кавернозный туберкулез – 36 больных (у 24 – двухсторонний, у 12 – односторонний), казеозная пневмония – у пяти (у трех – двухсторонняя, у двух – односторонняя),

инфильтративный туберкулез в фазе распада – у двух больных. Все больные состояли на диспансерном учете по II Б группе. При поступлении состояние всех больных оценивали как средней тяжести и тяжелое. 38 (88,3%) больных имели сопутствующую патологию. Во всех случаях пиопневмоторакс возникал из-за прорыва деструкции легочной ткани.

**Результаты**

Все пациенты были разделены на две группы: I – больные, у которых операция была произведена после длительного пункционного лечения (30 чел.) и II – больные, которым хирургическое лечение было проведено в течение первых 10 суток с момента госпитализации (13 чел.). Лечение у больных I группы проводили по схеме: дренирование плевральной полости в течение 5–7 дней, последующая длительная (от 62 до 97 дней) ежедневная санация эмпиемы плевральными пункциями с введением растворов антисептиков (фурацилин, хлоргексидин, раствор борной кислоты) и хирургическое лечение (плевропневмонэктомия во всех случаях). У пациентов II группы после неэффективного дренирования, по длительности аналогичного I группе больных, проведено хирургическое лечение: декортикация легкого, плеврэктомия, ушивание дефекта (семь пациентов) или плевропневмонэктомия (шесть больных). В I группе расправление легкого достигнуто у 25 (83,3%) больных, у пяти (16,6%) пациентов послеоперационный период осложнился бронхиальным свищом и рецидивом эмпиемы. Во II группе расправление легкого было достигнуто у 11 (84,6%) больных, в двух (15,3%) случаях послеоперационный период также осложнился бронхиальным свищом. Все больные обеих контрольных групп, имевшие бронхиальный свищ, в последующем умерли от прогрессирования туберкулезного процесса и интоксикации, вызванной эмпиемой плевры, в течение от 4 до 10 месяцев. Летальность составила 16,2%.

**Заключение**

Эффективность различных видов хирургического лечения туберкулезной эмпиемы плевры не зависит от предшествующей санации полости эмпиемы плевральными пункциями. Это позволяет сократить срок пребывания больных с данной патологией в хирургическом отделении за счет более раннего оперативного лечения.

***Григоренко Сергей Александрович**, тел. + 7 (473) 226-83-09, e-mail: vokptd@vmail.ru*

# ПРИМЕНЕНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА У БОЛЬНЫХ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО УДАЛЕНИЮ ЛЕГКОГО

***Г.В. Диденко, Т.Н. Иванушкина, С.Е. Борисов***

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

**Актуальность**

Удаление морфологического субстрата инфекционного поражения и создание благоприятных условий для проведения противотуберкулезной терапии и достижения клинического излечения у больных туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью возбудителя является актуальной фтизиатрической задачей глобального масштаба. Широкое применение хирургических методов лечения у подобных больных сдерживается ограниченными возможностями этиотропной терапии, что обусловливает повышенный риск послеоперационного прогрессирования туберкулеза. Появление новых препаратов с антимикобактериальной активностью открывает возможности для снижения этого риска и расширения показаний к хирургическому лечению наиболее опасной в эпидемиологическом отношении группы больных туберкулезом.

**Цель исследования**

Оценить эффективность включения в пред- и послеоперационные режимы химиотерапии больных туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью возбудителя препарата линезолид.

**Материалы и методы**

Проведен анализ результатов хирургического лечения в клинике № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы 21 больного с распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с наличием множественной (либо

*Таблица. Результаты пневмонэктомий в различные периоды исследования*

| Период наблюдения (годы) | Число больных | Результаты пневмонэктомий (*абс.* / %) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Осложнения | Повторные операции | Прогрессирование процесса | Летальность |
| **2006–2008** | 61 | 17 / 27,9 | 17 / 27,9 | 3 / 4,9 | 3 / 4,9 |
| **2010–2014** | 21 | 6 / 28,6 | 6 / 28,6 | – | – |

широкой) лекарственной устойчивости возбудителя за период 2010–2014 гг. Средняя длительность заболевания пациентов к моменту оперативного вмешательства составила 4,5 года. У пяти больных (23,8%) имела место лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к четырем препаратам I ряда (SHRE), у 10 больных (47,6%) – к пяти-шести препаратам (I и II ряда), у шести (28,6%) – более чем к шести препаратам. Во всех случаях специфическое поражение легких было двусторонним; у пяти больных (23,8%) процесс был осложнен туберкулезным поражением долевого бронха. Критериями для определения возможности операции при двустороннем поражении легких служили: оценка функционального состояния больного; наличие сопутствующих заболеваний; рентгенологическая картина, в первую очередь – степень распространенности процесса в остающемся легком (если суммарная картина соответствовала поражению не более одной доли, то рассматривался вопрос выполнения операции). Противотуберкулезную химиотерапию проводили с применением линезолида (600 мг в сутки) как до операции, в условиях терапевтических отделений (у 13 больных – 61,9%), так и после (21 больной – 100%), Средняя длительность стационарного лечения больных перед оперативными вмешательствами составила 3,5 мес., но у семи больных (33,3%) длительность приема линезолида составила от 14 до 30 дней. Среднее количество суточных доз линезолида в послеоперационном периоде составило 86.

## Результаты

Левосторонняя пневмонэктомия выполнена у 15 больных (71,4%), правосторонняя – у шести (28,6%). Осложнения в послеоперационном периоде развились у шести больных (28,6%): у двух больных (9,5%) – частичная несостоятельность культи главного бронха, у четырех (19,0%) – вялотекущая эмпиема остаточной плевральной полости без признаков бронхоплеврального свища. Пациентам при указанных осложнениях выполняли по показаниям корригирующую торакопластику, у одного больного (4,8%) выполнена торакостомия, в последующем – этапные торакомиопластики. Летальных исходов не отмечено. При анализе архивных данных за 2006–2008 гг. получены следующие сведения. После 61 операции удаления легкого при фиброзно-кавернозном туберкулезе в фазе обсеменения с обеих сторон с наличием множественной лекарственной устойчивости осложнения развились у 17 больных (27,9%), у трех больных (4,9%) отмечено прогрессирование процесса в единственном легком. Послеоперационная летальность составила 4,9% (таблица).

## Заключение

Анализ результатов лечения в исследуемых группах не показал достоверных различий по количеству осложнений в послеоперационном периоде на госпитальном этапе. Однако более отдаленные результаты, отсутствие летальности позволяют сделать вывод об эффективности применения линезолида при распространенном фиброзно-кавернозном туберкулезе с множественной (широкой) лекарственной устойчивостью возбудителя в до- и послеоперационном периодах.

***Диденко Геннадий Викторович**, тел. + 7 (910) 408-49-05, e-mail: g.didenko@bk.ru*

# ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДВУХСТОРОННИМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

*В.А. Карнаухов, Д.В. Краснов*

*ГУЗ «Тульский областной противотуберкулезный диспансер № 1»*

### Актуальность

С 2009 г. в Тульской области отмечается стабильное снижение показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу, однако распространение фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ) среди населения значительно превышает уровень выявления этих форм. Доля больных ФКТ среди состоящих на учете составляет 13,3%. Аналогична и ситуация с деструктивным туберкулезом легких. Несмотря на то, что в течение пяти лет показатель распространенности деструктивного туберкулеза легких уменьшился на 18,0% (с 41,2 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 33,8 в 2013 г.), он пока еще в 2,4 раза превышает регистрируемую в области заболеваемость туберкулезом с деструктивными изменениями. Все это свидетельствует о накоплении тяжелых форм туберкулеза легких в контингентах в результате недостаточно эффективного лечения и диспансерного наблюдения за больными. В противотуберкулезных учреждениях области по поводу ФКТ наблюдают 227 больных. Доля хирургического оздоровления контингентов в 2013 г. составила 9,6%.

### Цель исследования

Изучение эффективности двухсторонней остеопластической торакопластики при распространенном деструктивном туберкулезе легких.

### Материалы и методы

Двухсторонняя поэтапная остеопластическая торакопластика выполнена у 16 больных (11 мужчин и пяти женщин, в возрасте от 24 до 56 лет), страдавших туберкулезом от трех до семи лет. ФКТ с двухсторонним поражением верхних долей обоих легких имел место у 14 больных, с поражением $C_6$ справа – у двух больных.

Функция внешнего дыхания, снижение по рестриктивному типу III степени – у 11 больных, ДН III ст., у 5 больных – снижение по рестриктивному типу II степени, ДН II-III ст. Бактериовыделение обнаружено у 16 больных, как при люминесцентной микроскопии, так и при посеве мокроты. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) была выявлена у 16 больных (у 100% – множественная лекарственная устойчивость в сочетании с устойчивостью к S, K, Cap, Fq, Cs, Et). Сопутствующие заболевания имели место у 14 больных. Специфические поражения бронхиального дерева выявлены у 14 больных. Химиотерапию перед операцией проводили по IV режиму (интенсивная фаза), в зависимости от чувствительности к противотуберкулезным препаратам, в течение 2–6 месяцев после поступления. Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение указанных сроков, прогрессирование процесса являлись абсолютным показанием к проведению оперативного лечения в объеме поэтапной остеопластической торакопластики. 14 больным были выполнены четырех- и пятиреберные поэтапные остеопластические торакопластики, двум пациентам – четырех- и шестиреберные. Операции проводили с 30-дневным перерывом на реабилитацию. Ближайшие удовлетворительные результаты получены у 10 пациентов (62,5%): прекращение бактериовыделения, каверна не визуализируется, на месте каверны – гомогенное затемнение. У шести пациентов продолжалось бактериовыделение и визуализировалась деформированная каверна (37,5%). Отдаленные результаты в настоящее время представлены быть не могут, наблюдение продолжается.

### Заключение

Двухсторонняя поэтапная остеопластическая торакопластика у данной категории хронических, ослабленных, истощенных больных является операцией выбора.

***Карнаухов Вячеслав Анатольевич**, тел. + 7 (906) 624-75-75, e-mail: s_karnauhov@mail.ru*

# ПЛАСТИКА КУЛЬТИ ГЛАВНОГО БРОНХА ЛОСКУТОМ ШИРОЧАЙШЕЙ МЫШЦЫ СПИНЫ

*И.А. Львович, А.А. Новиков, В.А. Фролов*
*ОКУ «Липецкий областной противотуберкулезный диспансер»*

### Цель исследования

Изучить эффективность пластики культи главного бронха (ГБ) лоскутом широчайшей мышцы спины (в дальнейшем – миопластика) при пневмонэктомиях (плевропневмонэктомиях, заключительных пневмонэктомиях после ранее перенесенных резекций легкого) по поводу распространенного деструктивного туберкулеза легкого при значительном риске развития послеоперационной несостоятельности культи главного бронха, а также при уже развившихся несостоятельностях культи ГБ.

### Материалы и методы

В 2008–2014 гг. в туберкулезном легочно-хирургическом отделении Липецкого ОПТД произведено 25 миопластик (23 – первичных, две – по поводу осложнений), из них 18 (72%) – на правом ГБ и семь (28%) – на левом. К факторам риска развития послеоперационной несостоятельности культи ГБ относили перенесенный (или активный) туберкулез бронхов, рубцовые изменения главного бронха, лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) (особенно множественную или широкую лекарственную устойчивость), большую длительность и травматичность операции со значительной кровопотерей, отсутствие возможности пластического закрытия культи другими интраплевральными тканями.

Операции производили по методу А.А. Абражанова. После пневмонэктомии (ПЭ) производили ручное ушивание культи ГБ (по методу Overholt). После этого мобилизовали лоскут широчайшей мышцы спины необходимой длины, частично резецировали нижнее ребро торакотомной раны, лоскут проводили в «окно» в ребре. Далее несколькими П-образными атравматичными швами фиксировали лоскут к культе ГБ в виде «шапочки». Операцию заканчивали по общим принципам закрытия ран без дренирования последних, но с дренированием плевральной полости в течении 1–2 суток.

### Результаты и обсуждение

У 23 больных (92,0%), перенесших данную операцию, послеоперационных осложнений со стороны плевральной полости не отмечено. У одного больного (4,0%) с многолетним туберкулезным анамнезом, широкой лекарственной устойчивостью МБТ развилась послеоперационная несостоятельность культи правого ГБ с туберкулезной эмпиемой плевры, что потребовало реторакотомии, при которой была выявлена дислокация мышечного лоскута с культи правого ГБ, произведена ремиопластика, плеврэктомия, но у больного развилась некупируемая декомпенсация хронического легочного сердца, от которой он скончался. У одного больного, перенесшего обычную левостороннюю пневмонэктомию, на четвертые сутки развилась ранняя несостоятельность левого ГБ, в связи с чем ему в срочном порядке были произведены реторакотомия, миопластика культи ЛГБ лоскутом широчайшей мышцы спины. Дальнейший послеоперационный период протекал без особенностей.

### Заключение

Использование пластики культи ГБ лоскутом широчайшей мышцы спины позволило свести до минимума столь тяжелое осложнение пневмонэктомии у больных туберкулезом, как несостоятельность культи ГБ с развитием бронхиального свища и туберкулезной эмпиемы плевры.

***Львович Илья Аронович**, + 7 (474) 255-22-21 (доб. 3-36), e-mail: lipetsk_opd@rambler.ru*

# РЕАБИЛИТАЦИЯ ИНВАЛИДОВ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ МЕТОДАХ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЛИПЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

*Н.И. Малюков[1], Н.А. Панюшкина[1], О.А. Овчинникова[2], И.К. Фомичева[2]*

### Актуальность

Реабилитация инвалидов – это система медицинских, профессиональных, социально-экономических мероприятий, направленных на устранение или возможно более полную компенсацию нарушенных функций, ограничений жизнедеятельности. Цель реабилитации – восстановление здоровья, трудоспособности, профессионального, социального, психологического статуса инвалидов.

### Цель исследования

Изучить структуру первичной инвалидности больных туберкулезом и определить потребность инвалидов, получивших оперативное лечение, в реабилитационных мероприятиях.

### Материалы и методы

По данным Специализированного бюро № 12 для освидетельствования больных туберкулезом, в 2009 г. признаны первично инвалидами вследствие туберкулеза 181 чел., из них после оперативного лечения – 22, что составило 12,2%. Из них I группа инвалидности не была установлена никому, II группа установлена 13 больным (59,1%), III группа – 9 (40,9%). Лица мужского пола составили 86,4%, преобладали пациенты в возрасте до 44 лет (59%), не имели места работы на момент лечения и освидетельствования 15 чел. (68,2%).

### Результаты и обсуждение

Оперативное лечение проведено пациентам со следующими клиническими формами: фиброзно-кавернозный туберкулез – 40,9%, инфильтративный туберкулез с распадом – 18,2%, туберкулема – 31,8%, кавернозный туберкулез – 9,1%. По объему проведенного оперативного лечения пациенты распределились следующим образом: пневмонэктомия – в шести случаях (27,3%), лобэктомия – в 10 (45,4%), резекция одного-двух сегментов легкого – в шести (27,3%).

Среди инвалидов, прошедших оперативный этап лечения, определена высокая потребность в различных видах медицинской реабилитации. В восстановительной терапии в условиях стационара нуждалось 68,2%, в амбулаторных условиях – 100%, в санаторном лечении – 72,7%. Анализ индивидуальных программ реабилитации показал, что медицинская реабилитация в части восстановительной терапии выполнена на 100%, в части санаторного лечения – на 81,3%. Потребность в различных видах профессиональной реабилитации составила: в профессиональной ориентации – 18,2%, в профессиональном обучении – 18,2%, в профессионально-производственной адаптации – 22,7%, в рациональном трудоустройстве – 40,9%.

Динамическое наблюдение через один и два года показало, что никто из инвалидов не смог трудоустроиться, приобрести профессию, сохранить рабочее место с учетом производственной адаптации. В 100% разрабатывалась социальная часть индивидуальной программы реабилитации, но ни один инвалид не обратился за этим видом реабилитации, что можно объяснить психологическими особенностями и заниженной самооценкой больных туберкулезом.

При повторном освидетельствовании изученного контингента инвалидов через два года наблюдения полная реабилитация составила 36,8% (восемь пациентов).

### Заключение

Оперативное лечение при туберкулезе легких чаще получали мужчины трудоспособного возраста, неработающие. Преимущественно проводили резекции доли или одного-двух сегментов легкого (72,7%). Уровень показателей медицинской реабилитации можно считать удовлетворительным, но существующие проблемы профессиональной и социальной реабилитации требуют серьезного внимания в современных социально-экономических условиях.

***Фомичева Ирина Константиновна**, тел. + 7 (474) 255-22-36, e-mail: fomicheva.19@yandex.ru*

[1] ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Липецкой области» Минтруда России, г. Липецк
[2] ОКУ «Липецкий областной противотуберкулезный диспансер»

# ОТСРОЧЕННАЯ ЭКСТРАПЛЕВРАЛЬНАЯ ТОРАКОПЛАСТИКА КАК ЭТАП КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*А.С. Медяков, Н.Ю. Горбунов, Д.М. Гатаутов, Г.В. Гиллер, А.А. Графов, Л.П. Винницкая*
*ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер»*

## Актуальность

По данным различных источников, частота послеоперационных рецидивов при туберкулезе легких составляет от 7 до 28%. Послеоперационные рецидивы характеризуются более тяжелым течением туберкулезного процесса с переходом в хроническую форму с постоянным бактериовыделением. Лечение данной группы больных представляет определенные сложности, так как у многих пациентов присутствует устойчивость МБТ, уменьшается приверженность к лечению, увеличивается количество неблагоприятных побочных реакций, ограничено применение методов коллапсотерапии. Хирургическое лечение в настоящее время следует рассматривать как этап комплексного длительного лечения.

## Материалы и методы

В настоящее время в Челябинском ОКПТД для профилактики послеоперационных рецидивов туберкулеза в качестве второго этапа оперативного лечения применяется отсроченная экстраплевральная задне-верхняя 3–5-реберная торакопластика. Показаниями для данного вида операции служат: 1) наличие очагов в оставшихся отделах оперированного легкого, 2) удаление значительного объема легочной ткани (верхняя лобэктомия слева, комбинированная лобэктомия справа), 3) туберкулезное поражение контрлатерального легкого, 4) при ригидном легком и высоком риске формирования остаточной полости.

## Результаты и обсуждение

За прошедший год в условиях 2-го торакального хирургического фтизиатрического отделения Челябинского ОКПТД отсроченная торакопластика произведена 34 пациентам, что составило 15,0% от всех резекций легких по поводу туберкулеза. Из них женщин – 10, мужчин – 24. Возраст – от 17 до 49 лет. Диагноз кавернозного и фиброзно-кавернозного туберкулеза – у 17 человек (50%), туберкулемы с распадом – у 17 (50%). Бактериовыделение наблюдалось у 24 человек (70%), из них с ЛУ и МЛУ – 18 (53%). Лобэктомии и комбинированные лобэктомии выполнены 15 пациентам (44%), сегментарные и атипичные резекции – 19 (56%).

Всем пациентам при отсутствии противопоказаний в период между первым и вторым этапами оперативного лечения коррекция объема плевральной полости осуществлялась наложением искусственного пневмоперитонеума. Оптимальным сроком для выполнения торакопластики являются третья–четвертая недели после резекции на фоне интенсивной химиотерапии. Объем торакопластики зависит от конституциональных особенностей пациента (форма и тип грудной клетки, индекс массы тела) и степени распространенности туберкулезного процесса. Осложнения составили 5,8%, из них у одного пациента наблюдалось расхождение краев послеоперационной раны, и еще у одного в раннем послеоперационном периоде – ателектаз-пневмония, купированная назначением антибактериальной, дезинтоксикационной терапии, а также санацией трахеобронхиального дерева. Случаев послеоперационной летальности не было.

При выписке: рентгенологически у всех пациентов пневматизация оперированных легких удовлетворительная, отрицательной динамики нет, бактериовыделение не определялось у 100%.

## Заключение

Отсроченная торакопластика является одним из важнейших этапов комплексного лечения пациентов с риском пострезекционного рецидива и имеет минимальные послеоперационные осложнения.

***Медяков Александр Сергеевич**, тел. +7 (351) 232-10-75, e-mail: dr.medyakov@gmail.com*

# ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*О.Н. Нематов, Ш.Ю. Сабиров, Ш.Э. Маюсупов, А.Б. Шарипов, Э.Н. Холбоев, А.А. Рискиев*
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

## Актуальность

Видеоассистированные торакоскопические (ВАТС) анатомические резекции легких (сегментэктомия, лобэктомия и пневмонэктомия) получили большое распространение в мире. Подавляющее большинство операций в специализированных центрах при небольших периферических поражениях легких выполняют чисто торакоскопически (ВТС), а при поражениях чуть большего размера операцию обычно производят видеоассистированным торакоскопическим путем, когда выполняется мини-торакотомия (длиной 8–12 см) без полного рассечения межреберья, с освещением операционного поля торакоскопом, введенным через торакотомную рану. Преимущество такого доступа – значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и нарушений биомеханики дыхания в послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

С октября 2013 г. по сентябрь 2014 г. в отделении хирургии туберкулеза легких РСНПМЦФиП 153 больным выполнены ВАТС анатомические резекции легких по поводу деструктивного туберкулезного процесса. Возраст больных колебался от 18 до 67 лет, средний возраст составил 34,0 ± 5,0 года. Мужчин было 86, женщин – 67 (соотношение 1,2 : 1). В 146 случаях операция выполнена по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ), в остальных случаях имел место цирротический туберкулез как последствие ФКТ. Выполнено: 51 ВАТС сегментэктомия, в 13 случаях – комбинированная резекция (не более двух сегментов), 56 лобэктомий, 33 пневмонэктомии. Все операции выполнены трансторакальным доступом.

## Результаты

У всех пациентов послеоперационный период протекал гладко. Все больные рано активизированы, отмечалось субъективное хорошее самочувствие. Наркотические анальгетики применяли только первые сутки после операции, последующие 3–4 суток больные получали ненаркотические анальгетики. Послеоперационные осложнения отмечены у трех больных. У двух больных рана зажила вторичным натяжением, у одного больного в послеоперационном периоде развилась неспецифическая пневмония. Дренажи удалены в среднем через четыре дня после сегментэктомии и лобэктомии и в среднем через 23 дня после пневмонэктомии. Каждый день проводили санацию гемиторакса растворами антибиотиков. Средняя длительность госпитализации составила 18 дней. За короткое время наблюдений все больные живы, рецидива и реактивации не зарегистрировано ни у одного больного.

## Выводы

В специализированных клиниках ВАТС анатомические резекции легких являются безопасным и надежным способом при лечении деструктивных форм туберкулеза легких. У больных в послеоперационном периоде отмечается субъективное относительно хорошее самочувствие за счет ранней активизации. Ускоряется психологическая реабилитация больных, сокращается время пребывания больного в стационаре. В некоторых учреждениях при отсутствии эндовидеостойки можно использовать осветитель любого вида, предназначенный для эндоскопических манипуляций.

***Нематов Одилжон Низомиддинович**, тел. +9 (9871) 288-29-45, e-mail: dr.odiljon@mail.ru*

# ТРАНССТЕРНАЛЬНАЯ, ТРАНСМЕДИАСТИНАЛЬНАЯ ОККЛЮЗИЯ ГЛАВНЫХ БРОНХОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ БРОНХИАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*О.Н. Нематов, Ш.Ю. Сабиров, Ш.Э. Маюсупов, А.Б. Шарипов, Э.Н. Холбоев, А.А. Рискиев*
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

## Актуальность

Вероятность появления свища после долевых резекций составляет от 0,5 до 3%, после пневмонэктомии – от 1 до 20% и более. Госпитальная летальность, связанная с наличием этого осложнения, достигает 30–50%, в течение последующих трех лет умирает около 80% пациентов с хроническими бронхопульмональными свищами. Причинами смерти, как правило, являются аррозивное кровотечение, аспирационная пневмония, сепсис, легочно-сердечная недостаточность.

## Материалы и методы

С октября 2013 г. по сентябрь 2014 г. в отделении хирургии туберкулеза легких РСНПМЦФиП пролечено пять больных со свищами бронхов после оперативных вмешательств на органах дыхания. Эти больные были прооперированы по поводу туберкулеза легких и хронической эмпиемы плевры туберкулезной этиологии. Возраст больных: 27, 29, 32, 37 и 41 год (в среднем 33,2 года). Все больные были мужского пола. У трех больных бронхиальные свищи находились справа, у двух – слева. У одного больного ранее произведена пневмонэктомия, через год, после перенесенного ОРВИ, у него появился бронхиальный свищ. Трем больным с фиброзно-кавернозным туберкулезом верхней доли легкого произведена операция – верхняя лобэктомия, после операции в раннем периоде развились бронхиальные свищи. У последнего больного субтотальная эмпиема остаточной полости туберкулезной этиологии существует с 2007 г., больному ранее произведены операции: плеврэктомия с декортикацией, торакомиопластика – и установлен бронхоблокатор в главный бронх – без эффекта. У трех больных обнаружена множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Для устранения бронхиальных свищей всем больным первым этапом выполнена операция – окклюзия главного бронха трансстернальным доступом, у двоих – с вскрытием полости перикарда, а у остальных – без вскрытия полости перикарда. Вторым этапом через 1,5–2 месяца всем больным выполнены операции доудаления легкого.

## Результаты

Под нашим наблюдением в послеоперационном периоде у одного больного обнаружена реактивация туберкулеза в единственном легком, которая устранена консервативными мероприятиями. У остальных больных осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Все больные выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Средний срок пребывания в стационаре составил 63 дня.

## Выводы

На основании полученного опыта можно отметить, что этапные операции с трансстернальным доступом на первом этапе являются предпочтительными для закрытия бронхиального свища, после таких операций мы не наблюдали осложнений и не было необходимости в длительном пребывании больного в стационаре.

***Нематов Одилжон Низомиддинович**, тел. +9 (9871) 288-29-45, e-mail: dr.odiljon@mail.ru*

# К ВОПРОСУ О ДИАГНОСТИКЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭМПИЕМЕ ПЛЕВРЫ

*В.К. Полянский, Г.Г. Савицкий, А.В. Лятошинский*

*Филиал № 2 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Пушкино, Московская область*

## Материалы и методы

Наблюдали 333 больных туберкулезной эмпиемой плевры в возрасте от 18 до 87 лет, с длительностью патологического процесса от шести месяцев до 54 лет. Резко преобладали мужчины (325 чел. – 97,6%), что объясняется ведомственной принадлежностью лечебного учреждения.

## Результаты и обсуждение

У 164 (49,2%) больных эмпиема локализовалась справа, у 160 (48,1%) – слева и у девяти (2,7%) носила двусторонний характер. Ограниченная эмпиема плевры диагностирована у 161 (48,4%), распространенная – у 119 (35,7%) и тотальная – у 53 (15,9%) больных. Острую фазу эмпиемы наблюдали у 3,0%, подострую – у 52,0%, стабильную – у 45,0% больных. Эмпиема с бронхиальным свищом обнаружена у 34,2% больных. Выраженность клинических проявлений зависела от фазы воспалительного процесса, протяженности эмпиемы, наличия легочного компонента, свищевых осложнений. Наиболее выраженными они были в острой, менее – в подострой фазе. При стабильной фазе отмечено малосимптомное течение.

С целью определения характера плевролегочных изменений, наряду с рентгенологическим, проводили радиоизотопное исследование капиллярного кровотока легких. Выявляемые при этом изменения были более выраженными, чем рентгенологические, что объясняется развитием плеврогенного склероза, эмфиземы легких, коллапса легкого и бронхиальных свищей. Превалировали распространенные (81,5%) и двухсторонние (16,8%) нарушения капиллярного кровотока. При ограниченных эмпиемах, характеризующихся малым количеством экссудата и массивными плевральными наслоениями, большое диагностическое значение придавали ультразвуковому исследованию (УЗИ). Кроме того, с помощью УЗИ уточняли степень утолщения плевральных листков, наличие многокамерных полостей, выполняли их дренирование.

Плевральная жидкость представляла собой экссудат гнойного характера. У 43,3% пациентов он был серозно-гнойный, у 30,6% – гнойно-фибринозный и у 26,1% – гнойно-геморрагический. Микобактерии туберкулеза в плевральном экссудате обнаружены у 42,6%, L-формы – у 20,4%, сочетание типичных и L-форм микобактерий – у 8,4% больных. Неспецифическую микрофлору обнаружили у 19,7% больных.

Для выявления степени необратимости морфологических изменений у больных выполняли биопсию плевры, для чего использовали видеоторакоскопию. В острой фазе эмпиемы обнаружены отек и имбибиция стромы, нейтрофильная и лимфоцитарная инфильтрация, участки казеозного некроза и туберкулезные гранулемы. Для подострой фазы характерны фиброзная трансформация плевры, перекалибровка сосудов по «замыкательному» типу, участки специфической грануляционной ткани, лимфоидно-макрофагальная инфильтрация. В стабильной фазе воспалительные изменения были менее выражены, превалировали фиброз и гиалиноз плевры, определялись участки грануляционной ткани и кальцинации. Морфологические исследования биоптатов плевры позволяли установить, что после третьего – пятого месяцев с момента развития туберкулезного плеврита в плевральных листках, особенно в париетальном, уже отмечаются необратимые изменения, характерные для хронической эмпиемы плевры. Ранняя диагностика необратимых изменений плевры стала одним из основных критериев бесперспективности дальнейшей консервативной терапии, принятия решения о выполнении радикального оперативного вмешательства и его сроках.

Различные хирургические вмешательства, в том числе реконструктивно-пластического характера, выполнены у 238 (71,5%) больных. Плеврэктомия и декортикация легкого произведены у 156 (65,5%), плеврэктомия, декортикация с резекцией легкого – у 48 (20,2%), реампутация культи бронха, миопластика, торакопластика – у 10 (4,2%), плевропневмонэктомия – у 21 (8,8%) больного. В трех случаях (1,3%) осуществлены двухсторонние последовательные плеврэктомия и декортикация легкого. Эффективность хирургического лечения эмпием плевры составила 99,1%. В послеоперационном периоде у 28 (11,8%) больных развились осложнения, которые были устранены консервативными методами. Четверо больных (1,7%) умерли из-за прогрессирования

туберкулезного процесса. В группе, где оперативное вмешательство произведено в ранние сроки, интра- и послеоперационных осложнений не отмечено.

### Заключение

Наш опыт лечения туберкулезных эмпием плевры позволяет считать, что хроническая туберкулезная эмпиема плевры является самостоятельной формой плевролегочной патологии, характеризующейся волнообразным течением, своеобразной патоморфологической картиной и приводит в большей части случаев к неблагоприятному исходу. Диагностика эмпиемы плевры на ранних стадиях заболевания и своевременное применение радикальных оперативных вмешательств способствуют полной клинической и функциональной реабилитации больных. Следует отказаться от принятой в недалеком прошлом тактики длительного лечения больных с хроническим плевритом и эмпиемой плевры туберкулезной этиологии, как не соответствующей современному уровню легочной хирургии.

***Савицкий Геннадий Григорьевич**, тел. + 7 (495) 993-37-60, e-mail: Savitskiygg@mail.ru*

# МЕТОДЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЛОСТЯМИ ДЕСТРУКЦИИ В ЛЕГКИХ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

***В.К. Полянский, А.В. Лятошинский***

***Филиал № 2 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Пушкино, Московская область***

### Актуальность

Современная специфическая терапия деструктивного туберкулеза легких не всегда позволяет добиться абациллирования больных и закрытия полостей деструкции. Препятствуют этому, наряду с лекарственной устойчивостью микобактерий, структура внутренней стенки каверны, покрытой пиогенной оболочкой, нарушение микроциркуляции в пораженной легочной ткани, что ограничивает поступление специфических препаратов в полость деструкции. Альтернативой резекционным оперативным вмешательствам могут служить методы местного лечения.

### Материалы и методы

С целью санации полостей деструкции у больных туберкулезом легких проводили трансторакальное пунктирование полости, после чего устанавливали тонкий (диаметром 1–2 мм) фторопластовый дренаж с целью введения специфических препаратов. Материал дренажа не вызывал воспаления окружающих тканей и позволял функционировать до трех месяцев, в отличие от других дренажей (например, полихлорвиниловых), которые приходилось удалять через 1–2 недели. В дренаж ежедневно вводили растворы изониазида с канамицином или изониазида с рифампицином. В ряде случаев выполняли напыление на стенки полости порошка (чаще рифампицина) с помощью набора «Инполин». Такой метод введения специфических препаратов позволял создать максимальную концентрацию в очаге поражения и снизить их дозу, вводимую энтерально или парантерально. С целью улучшения условий для рубцевания полости дополнительно накладывали пневмоперитонеум.

Для обеспечения асептического воспаления в стенке каверны, образования грануляционной ткани, являющейся основой формирования рубца, использовали метод диатермокоагуляции (ДТК) стенок каверны. Диатермокоагуляцию выполняли под местной анестезией в рентгеноперационной. Под контролем рентгеноскопии производили трансторакальную пункцию полости иглой-электродом. Электроотсосом аспирировали воздух из полости и после спадания ее стенок осуществляли диатермокоагуляцию аппаратом ЭН-57-М в течение 5–7 с в трех-пяти точках. При отсутствии эффекта от первой коагуляции ДТК повторяли через 2–3 недели. При поликавернозе ДТК проводили попеременно с интервалом в семь суток. По показаниям до и после ДТК накладывали пневмоперитонеум или пневмоторакс.

Под нашим наблюдением находилось 163 пациента, из них 123 (75,5%) – с кавернозным туберкулезом легких, 29 (17,8%) – с фиброзно-кавернозным и 11 (6,7%) – с пострезекционными остаточными полостями. До поступления в хирургический стационар все больные длительно получали противотуберкулезную химиотерапию.

### Результаты и обсуждение

Применяемая нами методика позволила сократить сроки абациллирования больных, ускорить закрытие полостей деструкции или уменьшить их размеры, тем самым снизить необходимость в оперативных вмешательствах или их объемы. Быстрее всего положительный эффект достигали при тонкостенных полостях диаметром до 3 см, без выраженных фиброзных изменений вокруг них и дренирующихся бронхами V–VI порядка. В этих случаях после коагуляции на месте каверны в

течение месяца формировались рубец или сетчатый фиброз. Повторной ДТК, как правило, не требовалось. При полостях диаметром от 3 до 5 см, дренирующихся субсегментарными бронхами, их полного закрытия не происходило, хотя они и уменьшались в размерах. Поэтому ДТК повторяли через 2–3 недели. Всего выполнили 236 ДТК. По одной ДТК выполнено в 45,7% случаев, по две – в 39,5%, по три – в 9,9%, по четыре – в 3,7%, по пять – в 1,2% случаев. При кавернах диаметром 5 см и более, дренирующихся сегментарными бронхами, с выраженным перифокальным воспалением, с толстыми ригидными стенками ДТК успеха не имела. При расположении каверны в прикорневой зоне ДТК не проводили ввиду опасности повреждения крупных сосудов. Если после трех-четырех ДТК каверна не уменьшалась более чем на половину от первоначального размера, выполняли резекцию пораженного сегмента легких. В этих случаях, даже если полностью закрыть полость деструкции не удавалось, объем оперативного вмешательства был значительно меньше, чем если бы оно было предпринято до ДТК. Зафиксировали ряд осложнений: в 5,1% случаев возник пневмоторакс, в 2,9% – кровохарканье. При этом пневмоторакс носил ограниченный характер, клинически не проявлялся и рассматривался нами как дополнительный фактор коллапсотерапии. Кровохарканье быстро прекращалось на фоне проведения консервативной терапии. С целью профилактики осложнений после ДТК применяли строгий постельный режим в первые 4–6 ч с постепенным увеличением физической нагрузки в течение семи суток. В результате проводимой нами комплексной терапии при кавернозном и фиброзно-кавернозном туберкулезе удалось добиться закрытия каверн в 82,8% случаев. В отдаленном периоде (через 2–6 лет) результаты лечения изучены у 129 больных. Клиническое излечение достигнуто у 88,4%, улучшение – у 8,5%, рецидив заболевания диагностирован у 3,1% пациентов.

### Заключение

Применение местных методов в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких позволяет уменьшить нуждаемость в резекционных оперативных вмешательствах. ДТК показана при кавернозном туберкулезе легких при одиночной тонкостенной каверне диаметром до 5 см и отсутствии инфильтративных изменений в прилегающей легочной ткани; при наличии двух аналогичных по диаметру каверн, расположенных в разных сегментах одного или обоих легких. При фиброзно-кавернозном туберкулезе ДТК показана больным с изолированной каверной диаметром до 3 см со спадаемой стенкой. ДТК противопоказана при кавернах диаметром более 5 см или при прикорневой локализации.

***Полянский Валерий Константинович**, 141200, Московская обл., г. Пушкино, ул. Лесная, д. 67, тел. + 7 (495) 993-38-82*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

***Ш.Ю. Сабиров, О.Н. Нематов, С.П. Абулкасимов, Ш.А. Рахманов, Э.Н. Холбоев***

***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии Минздрава Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан***

### Материалы и методы

Изучены результаты хирургического лечения 225 больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Продолжительность заболевания у 61 больного составила до двух лет, у 105 – три-четыре года, у 59 – более пяти лет. Среди больных преобладали лица молодого и наиболее трудоспособного возраста от 20 до 45 лет – 194 чел. (86,2%), а также мужчины – 154 (68,4%). В течение продолжительного времени неоднократно проводилась неэффективная стационарная и амбулаторная химиотерапия. Туберкулезный процесс осложнился легочным кровотечением и рецидивирующим кровохарканьем у 74 больных (32,9%). Клиническое течение легочного туберкулеза сопровождалось выраженной интоксикацией организма, проявлениями общей и бронхолегочной симптоматики (общая слабость, плохой аппетит, похудание, кашель, выделение слизисто-гнойной мокроты, одышка, боли в грудной клетке, температурная реакция), изменениями в периферической крови (анемия, лейкоцитоз, высокая СОЭ), постоянным бактериовыделением. При бактериологическом исследовании у всех больных в мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза, устойчивые к противотуберкулезным препаратам первого ряда. При рентгенологическом исследовании диагностирована различная распространенность туберкулезного процесса. Только

у 38 больных выявлен ограниченный туберкулезный процесс в пределах одной доли легкого, распространенный – у 187, из них у 124 больных (66,3%) имелась односторонняя локализация, у 63 (33,7%) – двухстороннее поражение легких. При бронхологическом исследовании у 129 больных диагностирован диффузный катаральный неспецифический бронхит долевых и сегментарных бронхов, у 51 – туберкулезный эндобронхит, из них у 15 – со стенозом бронхов. Клиническую тяжесть и течение болезни дополнительно усугубляли различные сопутствующие заболевания у 68 больных (30,2%), в том числе: хронические неспецифические заболевания легких – у 29: язвенная болезнь 12-перстной кишки – у 17: хронический гастрит – у шести: сахарный диабет – у 16. При изучении показателей легочной вентиляции установлено значительное снижение жизненной емкости легких до 48,0 ± 5,0% по сравнению с должными величинами, повышение минутного объема дыхания – до 108,0 ± 4,0%. Нарушения легочной вентиляции, как правило, носили рестриктивный характер.

### Результаты

Подготовка к оперативным вмешательствам в связи с распространенностью, активностью и осложненным течением туберкулеза и исходной клинической тяжестью больных носила многоплановый характер. Предоперационную химиотерапию в режиме DOTS-Plus (E Z Ofl Pt K PAS Cs) проводили у 53 больных, химиотерапию препаратами основного и резервного ряда (в среднем два месяца E Z Ofl/Lev Pt K/Am) – у 172. У 141 больного химиотерапия сочеталась с пневмоперитонеумом. Послеоперационная химиотерапия у больных, не включенных в программу DOTS-Plus, продолжалась от 6 до 12 месяцев, в зависимости от распространенности процесса и объема оперативного вмешательства. Следует отметить, что после операции больные продолжали интенсивную фазу лечения не менее двух месяцев. После предоперационной подготовки клинико-рентгенологическая стабилизация туберкулезного процесса в легких и плевре с прекращением бактериовыделения достигнута у 133 больных.

Различные виды частичных резекций легких выполнены у 57 больных, из них сегментарная резекция – у 11, лобэктомия – у 38, комбинированная резекция – у восьми. Пневмонэктомия при распространенном туберкулезе легких произведена у 72 больных и задневерхняя 5–6-реберная торакопластика – у 96.

Послеоперационные осложнения развились у 28 больных (12,4%), из них бронхиальный свищ и эмпиема плевры – у 14, раннее обострение туберкулеза – у девяти, легочно-сердечная недостаточность – у пяти. Осложнения после частичных резекций легких возникли у трех больных (5,3%), после пневмонэктомии – у 13 (18,1%), после торакопластики – у 12 (12,5%). Указанные осложнения терапевтическим лечением и повторными операциями ликвидированы у 19 из 24 больных.

Хорошая клиническая эффективность хирургического лечения отмечена у 206 больных (91,5%), из них после частичных резекций легких – у 55 (96,5%), пневмонэктомии – у 63 (87,5%), торакопластики – у 88 (91,7%). Умерло восемь больных (3,6%) от прогрессирования легочного туберкулеза и эмпиемы плевры, в том числе после резекционных операций – шесть и после торакопластики – двое. Следует отметить, что достоверной разницы в исходах оперативного вмешательства в зависимости от режима химиотерапии не установлено.

### Заключение

Приведенные данные свидетельствуют, что выбор рациональных методов резекций легких и торакопластики, повышение их эффективности и расширение операбельности больных распространенным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя имеет важное научно-практическое и эпидемиологическое значение. Хирургические методы лечения при указанной легочной патологии являются одними из основных. У этого контингента больных резекционные и торакопластические операции считаются одними из главных и эффективных методов лечения и способствуют оздоровлению 91,5% пациентов с хроническим и распространенным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

***Сабиров Шавкат Юсупович,*** *тел.:+ 9 (9894) 608-98-96, + 9 (9871) 288-29-45, факс + 9 (9871) 278-04-70, e-mail: shavkat.sabirov.63@mail.ru*

# ТУБЕРКУЛЕЗ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

*А.В. Асеев[1], Р.И. Мираки[2], Ю.Ф. Платонов[1]*

### Актуальность

Диагностика туберкулеза женских половых органов нередко представляет значительные трудности ввиду того, что на ранних стадиях развития туберкулеза существует сходство его клинических проявлений с другими гинекологическими заболеваниями.

### Материалы и методы

Наблюдали восемь женщин в возрасте от 24 до 37 лет, госпитализированных в противотуберкулезный диспансер для обследования и лечения по поводу гинекологического туберкулеза. Основной жалобой при поступлении было первичное бесплодие. Для верификации процесса выполняли гистеросальпингографию (ГСГ), диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала в секреторную фазу менструального цикла. В комплексной диагностике туберкулеза женских половых органов важное место занимает рентгенологическое исследование легких и брюшной полости, выявление свежих очагов поражения и петрификатов указывает на перенесенный ранее туберкулез). Наиболее информативна телевизионная гистеросальпингоскопия. В качестве контрастного вещества использовали раствор верографина или урографина, которые практически не вызывает у больных осложнений при проходимых маточных трубах.

В задачи рентгенологических методов входили: определение размеров и положения полости матки, выявление специфических изменений в полости матки и маточных трубах (утолщение эндометрия, слизистой оболочки труб, набухание складок труб, ригидность труб; при распаде бугорков – выявление ниш, зазубренности контуров полости матки, свищей), оценка деформаций, подвижности и проходимости маточных труб, обнаружение обызвествлений в трубах, яичниках, тазовых лимфатических узлах. Выявляли быстрое (в течение 2–3 мин) заполнение контрастом проходимых отделов маточных труб при полном отсутствии перистальтики и движений трубы. Маточные трубы были тонкие, ригидные, имелись запаянные ампулярные отделы. Определялась деформация маточной трубы в виде четок, «курительной трубки».

Лапароскопия расширяет диагностические возможности в гинекологии. Лапароскопическая картина туберкулезного процесса в области гениталий характеризуется: 1) распространенным спаечным процессом; 2) кальцинатами на поверхности маточных труб, на брюшине, в лимфатических узлах; 3) наличием туберкулем; 4) укорочением, утолщением, сегментированностью маточных труб, отсутствием перистальтики; 5) просовидными высыпаниями на брюшине. Обычно лапароскопические операции по бесплодию предполагают диагностическую и лечебную составляющие. При этом важно не забывать, что любые патологические интраоперационные находки должны быть подвергнуты морфологической и бактериологической оценке. Количество биопсийных проб при однотипных изменениях может достигать 8–10 кусочков. Неотъемлемым компонентом определения активности туберкулезного процесса являются провокационные туберкулиновые пробы, наиболее часто использовали пробу Коха. Оценку очаговой реакции проводили по изменениям структуры исследуемого органа и появлению бактериовыделения. Оценивали изменения ультразвуковой характеристики матки и яичников (сравнение видеофильмов УЗИ органов малого таза до введения туберкулина и через трое суток после него).

### Заключение

У всех обследованных женщин был установлен диагноз туберкулеза маточных труб, трубный фактор бесплодия. Ведущим направлением верификации диагноза были лучевые методы диагностики; бактериологические и морфологические методы оказались малоинформативными. Несмотря на проведенное консервативное и оперативное лечение, восстановить репродуктивную функцию у наших пациенток не удалось.

***Асеев Александр Владимирович**, тел. +7 (910) 648-52-05, e-mail: aseev-alex@mail.ru*

[1] ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России
[2] ГКУЗ Тверской области «Тверской областной клинический противотуберкулезный диспансер»

# ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИКАРДИТА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*А.В. Асеев, Д.С. Рясенский, Ю.Ф. Платонов*

*ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России*

### Актуальность

Туберкулезный перикардит является частным проявлением внелегочного туберкулеза. Пункционная эвакуация гидроперикарда и коррекция противотуберкулезной терапии, как правило, позволяют ликвидировать накопление жидкости, но не предотвращают облитерацию полости перикарда и формирование панцирного сердца.

### Материалы и методы

Наблюдали восемь больных туберкулезом легких в возрасте от 22 до 34 лет с выпотным перикардитом туберкулезной этиологии. На момент обследования у них сформировался распространенный фиброзно-кавернозный туберкулез легких, у двух – осложненный эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, у трех была выявлена ВИЧ-инфекция IIIБ стадии.

Накопление жидкости в полости перикарда происходило медленно, не сопровождалось бурными рефлекторными реакциями. Как правило, гидроперикард выявляли при контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки в ходе основного курса лечения туберкулеза.

### Результаты

При УЗИ перикарда эпигастральным доступом и через IV межреберье слева от грудины была выявлена жидкость в полости перикарда. Наибольшей ширина полоски жидкости гидроперикарда была в систолу и составила в проекции IV межреберья слева от грудины 6 см, в эпигастральной области не превышала 2 см. У четырех больных при УЗИ были выявлены признаки «волосатого сердца». В связи с угрозой декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности выполнена пункция перикарда в точке наибольшей ширины полоски жидкости гидроперикарда в IV межреберье слева от грудины. Толщина грудной стенки клетчатки перикардиального жирового треугольника была 3–4 см, в связи с чем для пункции под местной анестезией использовали иглу для внутримышечных инъекций. Удаляли от 100 до 300 мл жидкости, у двух больных она была желтой прозрачной, у шести – вида «мясных помоев». Критерием для прекращения эвакуации гидроперикарда было появление у врача субъективного чувства царапанья пункционной иглы об эпирикард. Процедуру заканчивали внутриперикардиальным введением 1,0 стрептомицина и 1,0 изониазида. Осложнений не было. При бактериологическом исследовании перикардиального выпота микобактерии туберкулеза не были обнаружены ни в одном случае. Повторных пункций перикарда не потребовалось, однако при контрольных УЗИ отмечали наличие небольшого количества жидкости в полости перикарда. В течение 1–2 месяцев в этой жидкости появились хлопья и нити фибрина, а через 6–8 месяцев развилось панцирное сердце с декомпенсацией правожелудочковой сердечной недостаточности: развитие ортостатического коллапса, гепатомегалии, асцита, отека нижних конечностей. У двух больных выполнено хирургическое лечение – перикардэктомия, которую производили из стернотомического доступа. Во время операции была выявлена полная облитерация полости перикарда, листки перикарда были утолщены, местами до 15 мм. Уже во время операции отмечены положительные изменения центральной гемодинамики. При гистологическом исследовании удаленного перикарда выявлены признаки хронического неспецифического воспаления. Посев операционного материала на среду Финна-2 и Левенштейна-Йенсена выявил рост микобактерий туберкулеза, в обоих случаях устойчивых к препаратам основного ряда (HRZES), что позволило провести коррекцию последующей противотуберкулезной терапии. Длительность послеоперационного наблюдения составляет пять лет. Оба пациента живы, хотя сохраняются явления правожелудочковой сердечной недостаточности в фазе компенсации.

### Заключение

Возможно, использование молекулярно-генетических методов исследования и посев на жидкие среды позволят увеличить частоту и уменьшить сроки идентификации возбудителя и характер его лекарственной устойчивости, улучшить результаты лечения. У данной категории больных целесообразно использовать не только системную противотуберкулезную терапию, но и длительное местное внутриперикардиальное введение препаратов, включая растворы противотуберкулезных средств и протеолитических ферментов. Для этого необходимо дренирование полости перикарда

эпигастральным доступом, что должно быть учтено при составлении протокола лечения больных с экссудативным перикардитом туберкулезной этиологии.

***Асеев Александр Владимирович**, тел. +7 (910) 648-52-05, e-mail: aseev-alex@mail.ru*

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ЖЕНЩИН В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

***Т.Р. Возякова[1, 2], Л.Б. Чупракова[1], Ж.В. Еленкина[1], 2, Н.А. Апраксина[1, 2], Н.Г. Рыскова[1]***

## Актуальность

Выявление генитального туберкулеза остается одной из самых сложных диагностических, а также лечебных и реабилитационных задач в системе оказания медицинской помощи населению в России. В связи с особенностями диагностики туберкулез женских половых органов (ЖПО) при жизни выявляется лишь у 10–15% женщин или является «случайной находкой» во время операции. Главная проблема – отсутствие в стандарте оказания медицинской помощи женщинам с хроническими заболеваниями ЖПО и бесплодием, составляющим группу риска по туберкулезу, обследования для исключения или подтверждения этого заболевания.

## Цель исследования

Изучение возможностей микробиологических и гистологических методов исследования биопсийного материала эндометрия, менструальной крови и операционного материала, полученных у женщин из группы риска, в диагностике туберкулеза ЖПО.

## Материалы и методы

В исследование были включены 692 женщины в возрасте от 20 до 48 лет, которые были разделены на две группы. В I группу вошли 469 пациенток из группы риска по бесплодию, проходившие обследование в специализированном центре с применением гистероскопии и лапароскопии в 2012–2013 гг., что составило, в свою очередь, 60,9% всех обратившихся по поводу бесплодия. Во II группу вошли 196 женщин, направленных в Республиканский ПТД с подозрением на туберкулез ЖПО. Диагностическим материалом для проведения бактериологического анализа на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) методом микроскопии и посева явились менструальная кровь, биоптаты эндометрия, взятые при проведении гистероскопии, и операционный материал, полученный при лапароскопических операциях на яичниках, маточных трубах у женщин из групп риска по бесплодию (группа I). Все виды диагностического материала были исследованы гистологически. У пациенток группы II для исследования на МБТ была доступна только менструальная кровь. Были также изучены анамнез и клинические проявления заболевания.

## Результаты и обсуждение

В I группе МБТ были выделены у 16 пациенток из 496 обследованных (3,2%), из них только 10 женщин были жителями Чувашии. Положительная микроскопия на МБТ биоптата эндометрия с подтверждением роста культуры на плотных питательных средах имела место в одном случае (6% обследованных), в 13 образцах диагностического материала (81,2%) МБТ выявлены только при прямой бактериоскопии и в двух случаях (12,5%) был получен положительный рост культуры при негативном результате микроскопии. Все положительные образцы были получены из эндометрия, в иных образцах операционного материала МБТ выявлены не были. Генитальный туберкулез в I группе диагностирован у 16 пациенток (3,2%) на основании положительного результата бактериологического исследования биоптата эндометрия на МБТ. Во II группе из 196 образцов менструальной крови только в одном удалось обнаружить МБТ методом прямой бактериоскопии, однако культура выделена не была.

При изучении анамнеза у вновь выявленных больных туберкулезом гениталий из I группы первичное бесплодие отмечено в 13 случаях, что составило 81,2%, вторичное бесплодие без детей в семье – в трех случаях (18,8%). Четыре женщины имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО. Единственная больная туберкулезом ЖПО, выявленная из группы II, страдала невынашиванием беременности. Ранее туберкулезом легких или других органов никто не болел. Только у трех пациенток (18,8%) удалось установить в анамнезе контакт с больным туберкулезом и наличие виража туберкулиновых проб в детском возрасте.

[1] КУ «Республиканский противотуберкулезный диспансер» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары
[2] ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Гистологическое исследование биоптатов показало наличие признаков хронического неспецифического воспаления во всех 16 образцах. Специфических изменений, характерных для туберкулеза, не было описано ни в одном образце.

В I группе положительную пробу Манту имели 10 пациенток (62,5%), гиперергическую или сомнительную – по три (по 18,8%). Положительного результата при пробе с Диаскинтестом® не получено ни у одной из пациенток. У единственной больной, выявленной из II группы, проба Манту была положительной, при пробе с Диаскинтестом® отмечена папула 7 мм. При рентгенологическом обследовании органов дыхания очаговых и инфильтративных изменений выявлено не было.

К середине 2014 г. все 10 пациенток – жительниц Чувашии завершили курс химиотерапии. Результатом эффективного лечения стало наступление у четырех пациенток беременности, в том числе у одной женщины – в результате пятой попытки ЭКО после предыдущих четырех неудачных. Две пациентки родили в срок здоровых доношенных детей. У других беременность продолжается. По итогам 2013 г. заболеваемость генитальным туберкулезом в Чувашской Республике составила 0,8 на 100 тыс. населения, а всеми формами внелегочной локализации – 1,8, в то время как в 2011 г. эти показатели были равны, соответственно, 0,2 и 1,3 на 100 тыс.

### Заключение

В структуре причин бесплодия туберкулез ЖПО составил 3,4% среди обследованных на туберкулез с применением инструментальных методов. Благодаря внедрению микробиологических методов исследования на МБТ эндометрия и менструальной крови, в четыре раза увеличился показатель заболеваемости генитальным туберкулезом, что отразилось на росте показателя заболеваемости внелегочным туберкулезом в Чувашской Республике в целом по итогам 2013 г. в 1,4 раза.

***Возякова Татьяна Романовна**, тел. + 7 (903) 322-70-28, e-mail: trv5@mail.ru*

# ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ РАБОТЫ СРЕДИ ГРУПП РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

***Е.Г. Ефимова[1], Д.В. Васильев[2], В.М. Пермякова[2]***

### Актуальность

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России определяется в основном туберкулезом органов дыхания. Внелегочный туберкулез (ТБ) играет скромную роль в формировании эпидемиологической ситуации. Общеизвестно, что внелегочные локализации инфекционного процесса возникают намного чаще, чем регистрируются, и выявляют больных зачастую несвоевременно, что снижает качество лечения.

### Цель исследования

Выявить особенности организации противотуберкулезной работы среди групп риска развития туберкулеза мочеполовой системы.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни пациентов, страдавших ТБ мочевыделительных и половых органов в период с 2000 по июнь 2014 гг., и 15 историй болезни лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных для лечения ТБ органов дыхания, сочетавшегося с ТБ мочеполовой системы. Учитывали форму ТБ, наличие поражения органов дыхания, стадию ВИЧ-инфекции. Социальную характеристику больных составляли с учетом возраста, пола пациента, его семейного положения. Образ жизни характеризовали по наличию или отсутствию потребления наркотических веществ, по формированию зависимости от наркотических веществ и/или алкоголя.

### Результаты и обсуждение

В 2000–2005 гг. в Ивановской области всего выявлено 37 больных (от трех до девяти пациентов в год), страдавших чаще паренхиматозным ТБ почек (25 чел.) или папиллитом (2 чел.). В 2006–2007 гг. выявляли только паренхиматозный ТБ почек, по одному случаю в год. В 2008–2011 гг. число впервые выявленных пациентов несколько возросло (до 15 чел.), а в структуре форм процесса первое место занял кавернозный ТБ почек,

[1] ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России
[2] ОБУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер им. М.Б. Стоюнина», г. Иваново

диагностированный у 11 чел. В 2000–2011 гг. среди больных ТБ мочеполовой системы отсутствовали лица, живущие с ВИЧ-инфекцией. Среди пациентов доля больных молодого возраста была низкой (до 25 лет – 4%), большинство составляли лица трудоспособного возраста, преобладали мужчины. Эти социально адаптированные пациенты не являлись потребителями наркотических веществ, имели постоянную работу, удовлетворительные материально-бытовые условия, проживали, как правило, в зарегистрированном браке, редко страдали алкогольной зависимостью. Социальные портреты и образ жизни больных, выявляемых в 2000–2007 гг. и 2008–2011 гг., не отличались.

Анализ организации работы в группах риска показал, что в 2007 г. был введен платный посев мочи на микобактерии туберкулеза (МБТ) для больных, обследующихся в учреждениях общей лечебной сети Ивановской области. Можно предположить, что финансовые возможности населения, личная уверенность пациента в нетуберкулезной этиологии собственного заболевания значительно снизили частоту обследования «за свой счет» по сравнению с ранее доступным бесплатным обследованием. Кроме того, анализ направлений на консультацию к фтизиоурологу и конкретных клинических ситуаций показал, что урологи общей лечебной сети в последние годы чаще опираются в выявлении больных ТБ на сонографию, идентифицирующую полостные образования, не назначая годами посевы мочи на МТБ.

В 2012–2014 гг. ТБ мочевыводящих и половых органов стали выявлять не только у социально адаптированных пациентов, но и у лиц трудоспособного возраста, живущих с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, потребителей инъекционных наркотических веществ, имеющих алкогольную зависимость, не работающих без объективных причин, страдающих ТБ органов дыхания. Данную когорту больных выявляют на этапе скринингового обследования, включающего посевы мочи и сонограмму почек, выполняемые в период стационарного лечения по поводу ТБ органов дыхания. Абсолютное число выявляемых больных ТБ мочеполовой системы среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, увеличивается практически в два раза за год. В текущем году доля больных ТБ мочеполовой системы среди больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и ТБ органов дыхания, по предварительным данным, увеличившись по численности в три раза, достигла 33%.

**Заключение**

В условиях низкой доступности, неудовлетворительной мотивации к платным посевам мочи на МТБ у пациентов из групп риска и отдельных врачей-специалистов, отсутствия в стандартах стационарной помощи больным из групп риска в общей лечебной сети посевов мочи на МБТ, при неуклонном росте числа больных ТБ мочеполовой системы среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, улучшить качество диагностики туберкулеза позволит повышение доступности обследования (посевов мочи) на туберкулез для лиц из групп риска в сочетании с организацией работы школ здоровья для пациентов групп риска, привлечением внимания врачей общей лечебной сети к актуализации проблемы внелегочного туберкулеза в условиях распространения ВИЧ-инфекции.

Отдельный мониторинг внутри учреждения числа больных ТБ мочевыделительных и половых органов, состоящих на учете по поводу туберкулеза органов дыхания, позволит повысить качество планирования медицинской помощи и учета фармакоэкономических аспектов работы фтизиоуролога, фтизиогинеколога.

Кроме того, обследование на ТБ (посевы мочи) лиц, живущих с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, представляется целесообразным выполнять не только больным туберкулезом органов дыхания на этапе стационарного лечения, но и на этапе амбулаторной помощи (в условиях специализированного ВИЧ-приема противотуберкулезного диспансера), в плановом порядке.

***Ефимова Елена Геннадьевна**, тел. + 7 (910) 981-40-24, e-mail: elena-efimov@yandex.ru*

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ВНЕЛЕГОЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ

*Т.Х. Доманская, И.М. Виноходова, О.Н. Давыдова*

*ГКУЗ «Туберкулезный санаторий № 58 Департамента здравоохранения города Москвы»*

### Актуальность

Общеизвестно, что доля больных туберкулезом внелегочных локализаций (ТВЛ) среди заболевших туберкулезом невелика. Показатель заболеваемости ТВЛ в 2012 г. в г. Москве составил 1,8 на 100 тыс. населения (209 случаев), доля страдающих ТВЛ среди всех впервые выявленных больных составила 4,4%. По данным аналитического обзора статистических показателей по туберкулезу за 2012 г., в г. Москве 85,8% больных ТВЛ выявлены при обращении с жалобами, 12,3% – при профосмотре и 1,9% – посмертно. Основную массу больных ТВЛ выявляют в общей лечебной сети.

Сущность санаторно-курортного лечения великий физиолог И.П. Павлов определил так: «Всякие медицинские предписания пациенту, остающемуся на месте, в тех же условиях, едва ли могут помочь, раз основная причина заболевания продолжает действовать. Тут единственный выход – вырвать человека из его обстановки, освободить от постоянных работ, прервать течение неотвязных мыслей и на известный срок сделать для него целью исключительное внимание к здоровью…».

Цель санаторного этапа лечения – достижение полной или частичной медицинской, функциональной и трудовой реабилитации пациентов.

### Цель исследования

Определить эффективность лечения основного и сопутствующих заболеваний у больных ТВЛ в условиях санатория.

### Материалы и методы

С августа 2011 г. на базе Туберкулезного санатория № 58 развернуто отделение для оказания лечебной и реабилитационной помощи больным ТВЛ. Проанализированы медицинские карты 685 больных ТВЛ, находившихся на лечении. Все пациенты направлены МНПЦ борьбы с туберкулезом и его филиалами. Доля пациентов в активной фазе ТВЛ составила 21,6% – 148 чел. (мужчин – 49,3%, женщин – 50,7%), ТВЛ в неактивной фазе имели 537 пациентов. В разработку включены все медицинские карты пациентов, в т. ч. выписанных раньше рекомендованного срока лечения.

### Результаты и обсуждение

Наибольший интерес представляют больные с активной фазой ТВЛ. Большую часть 56,1% (83 чел.) составили лица старше 60 лет. Прослеживается тенденция увеличения числа больных ТВЛ с увеличением возраста. Так, среди лиц до 40 лет ТВЛ отмечен в 11,5% (17 чел.), от 40 до 60 лет – в 32,4% (48 чел.), 60 лет и старше – в 56,0% (83 чел.).

По социальному статусу пациенты ТВЛ в подавляющем большинстве – лица пенсионного возраста (73,0%), безработных трудоспособного возраста – 17,6%, работающих – 8,1%, учащихся – 1,3%. Работающим пациентам на период санаторного лечения выдавали листок нетрудоспособности. У 74 пациентов с активным ТВЛ (50,6%) имеется инвалидность по заболеванию, в том числе у пяти из них – по туберкулезу.

Клинические формы ТВЛ представлены по мере убывания следующим образом: туберкулез костей и суставов – 42,6%, туберкулез мочеполовой системы – 35,1%, туберкулез периферических лимфатических узлов – 9,5%, генерализованный туберкулез (сочетанный с поражением двух и более органов, относящихся к разным системам) – 6,0%, туберкулез глаз – 4,7%, туберкулез кожи –1,4%, туберкулез брюшины – 0,7%.

Большая часть пациентов наблюдается в IA ГДУ – 53,4% (79 чел.), с рецидивом ТВЛ в IБ ГДУ – 4,7% (7 чел.), с хроническим течением туберкулеза во IIA ГДУ и IIБ ГДУ – 21,6% и 20,3% соответственно.

Из 148 пациентов ТВЛ только у трех не было сопутствующих заболеваний. Чаще всего выявляли патологию сердечно-сосудистой системы – в 47,3%, реже диагностировали неспецифическую патологию мочеполовой и пищеварительной систем – по 19,1%, костно-мышечной системы – в 17,8%, органов зрения – в 17,6%, ЛОР-патологию – в 17,0%, заболевания органов дыхания – в 8,8%, сахарный диабет II типа – в 3,4%, заболевания нервной системы – в 7,4%.

В санатории проводили полностью или продолжали основной курс комплексного лечения, включая химиотерапию (в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г.) и средства патогенетического воздействия на фоне санаторных факторов. Химиотерапию проводили преимущественно по I (III) режиму – 21 чел. (14,2%), при установленной множественной лекарственной устойчивости микобактерий (по данным направивших учреждений) лечение по IV режиму проведено у двух пациентов (1,3%), лечение по II режиму – у 6 (4,1%). Сезонная химиотерапия проведена у 67,6% (100 чел.). Лечение сопутствующих заболеваний по факту завершения специфической терапии проведено в 12,8% (19 чел.).

Средняя длительность пребывания в санатории составила 58,5 койко-дней.

По показаниям в составе комплексной терапии применяли методы аппаратной физиотерапии: электрофорез с лидазой, электрофорез с 1% раствором йодида калия, фонофорез с лекарственными препаратами, дарсонвализацию, синусоидальные модулированные токи, УВЧ, УФО, ультразвук инфракрасный лазер, хвойно-морские и гидромассажные ванны, лечебную физкультуру. В качестве общеукрепляющих процедур дополнительно использовали витаминотерапию, белково-кислородные коктейли, аэрофитотерапию (аэрофитоны оказывают противомикробное действие, стимулируют общий и местный иммунитет, положительно влияют на психологическое состояние пациента), галотерапию (повышение общей и местной резистентности организма), массаж, ингаляции лекарственных препаратов. Каждому из больных активным ТВЛ в план лечения включали не менее трех санаторных факторов. Лечение сопутствующей патологии проводили по рекомендациям врачей-специалистов. У двух из восьми больных генерализованным туберкулезом лечение сопутствующей ВИЧ-инфекции выполняли по рекомендациям врача-инфекциониста.

Проводимый комплекс мероприятий позволил достигнуть у лиц с активным ТВЛ на этапе санаторного лечения регрессии и стабилизации специфических изменений, нормализации показателей активности воспаления, улучшения клинической симптоматики, нормализации лабораторных данных, лучшей переносимости противотуберкулезных препаратов. Данный комплекс признаков расценивали как клиническое улучшение.

Клиническое улучшение достигнуто в 93,9% (139 чел.), без изменений выписаны 4,7% (7 чел.). Двое пациентов с туберкулезным спондилитом были вывезены по месту жительства с переломом правой голени и с переломом лучевой кости. Отрицательной динамики не было.

### Заключение

Санаторное лечение следует проводить преимущественно в местных климатических условиях, так как в этом случае удается снизить нагрузку в период адаптации, что наиболее показано для больных старших возрастных групп. Эффективность санаторного лечения, стойкость его результатов в значительной степени зависят от правильного медицинского отбора, ориентирования больного на реабилитацию и своевременного направления в санаторий. Соблюдение преемственности лечения больных на этапах – диспансер, стационар и санаторий – позволит не только повысить эффективность лечения, но и обеспечить качество использования санаторных коек.

***Доманская Татьяна Харлампиевна**, тел. + 7 (495) 992-77-35, e-mail: info@ts58.mosgorzdrav.ru*

# ТАКТИКА ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОКСИТА С ДЕФЕКТАМИ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ

***В.Н. Лавров[1], Т.А. Кадыров[2]***

### Актуальность

Одним из проблемных моментов при эндопротезировании тазобедренного сустава при последствиях деструктивных форм туберкулезного коксита считают наличие остаточных очагов деструкции вертлужной впадины и дефекты ее дна, что затрудняет крепление вертлужного компонента протеза, может привести к его смещению в полость таза, и децентрализации функции тазобедренного сустава, а также служит источником рецидива специфического процесса на месте эндопротеза, которые развиваются с частотой от 23 до 47%.

### Цель работы

Определение оптимальной тактики эндопротезирования тазобедренного сустава при последствиях деструктивных форм туберкулезного коксита с костнопластическим замещением различных дефектов вертлужной впадины.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов эндопротезирования тазобедренного сустава при последствиях туберкулезного коксита с различными деструктивными изменениями вертлужной впадины за период с 1994 по 2009 гг. (51 больной в возрасте от 31 до 71 года).

[1] ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, г. Москва
[2] НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России»

### Результаты и обсуждение

На фоне специфической терапии на предыдущих этапах лечения 34 больным (66,7%) произведены оперативные вмешательства лечебно-диагностического и лечебно-вспомогательного характера: некроэктомия очага деструкции шейки, головки бедра и вертлужной впадины (18 чел.), абсцессотомия и артротомия с дренированием абсцесса (10 чел.), резекция большого вертела (6 чел.).

При осмотре больных в клинике отмечено: все пациенты ходили с помощью опоры из-за выраженного болевого синдрома и нарушения опорной функции сустава. Функциональное укорочение конечностей отмечено у 29 чел. (56,8%), анатомическое – у 11 (21,6%), сгибательно-приводящая контрактура, выраженная в разной степени – у 51 пациента. Инвалидность II–III группы была у всех больных.

При рентгенографии хорошо констатировались очаги деструкции головки бедренной кости и вертлужной впадины, деструктивные изменения в разных ее отделах носили полостной и сегментарный характер, в ряде случаев – сочетанный характер. Исследование пораженного тазобедренного сустава с помощью компьютерной томографии (КТ) позволяло детализировать характер деструктивных изменений в большей степени, чем по обычным рентгенограммам. Выявляли границы мелких очагов, их содержимое, степень выраженности остеопороза, его распространенность; хорошо визуализировались деструктивные изменения медиальной стенки и дна вертлужной впадины. Виды деструкции вертлужной впадины были следующими: полостная верхняя – 12 чел. (23,5%), полостная медиальная – 12 чел. (23,5%), полостная задняя с дефектами медиальной стенки – 6 чел. (11,8%), сегментарная краевая – 5 чел. (9,8%), сегментарный дефект с разрушением медиальной стенки – 10 чел. (19,6%), сегментарная краевая нижняя – 2 чел. (3,9%), смешанная деструкция – 4 (7,8%).

По данным рентгенологического и КТ исследований, деструкцию медиальной стенки вертлужной впадины мы подразделяли на три степени:

1 – разрушение суставной впадины с истончением медиальной стенки на 3–5 мм – 11 чел. (21,6% наблюдений);

2 – истончение медиальной стенки на 10–15 мм у 11 чел. (21,6%);

3 – полный дефект медиальной стенки вертлужной впадины – у 10 больных (19,6%).

Данная классификация позволяет определить тактику и объем костнопластического замещения медиальной стенки при эндопротезировании тазобедренного сустава.

После уточнения локализации и объема дефекта вертлужной впадины определяли методику костнопластического замещения образовавшегося дефекта и более рациональный доступ к суставу, в зависимости от расположения дефекта вертлужной впадины.

Поскольку остаточные посттуберкулезные очаги в легких, почках и других органах могут привести к обострению туберкулеза в послеоперационном периоде, а также учитывая уже накопленный опыт эндопротезирования тазобедренного сустава при последствиях туберкулезного коксита, в период предоперационной подготовки проводили краткосрочную противотуберкулезную терапию (по режиму химиотерапии I, интенсивная фаза) в течение 15–30 дней.

С целью профилактики остеопороза в пред- и послеоперационном периодах применяли отечественный препарат панциол по 400 мг (1 капсула) в течение 30 дней. Препарат приготовлен на основе оссенгидрооксиапатитового комплекса из рогов северного оленя, он является иммуномодулятором и обеспечивает высокую усвояемость кальция.

Костнопластическое замещение полостных и сегментарных дефектов в передних, задних отделах и полусфере вертлужной впадины у 19 больных (37,2%) и при деструкции медиальной стенки первой степени – у 11 (21,6%) производили аутотрансплантатами – резецированной головкой и шейкой бедра или трансплантатом из крыла подвздошной кости больного. Аутотрансплантаты, обработанные раствором противотуберкулезного препарата (рифампицин, изониазид), плотно внедряли в обработанный до здоровой кости дефект вертлужной впадины (патент Российской Федерации № 2192193 от 10 ноября 2002 г.). Этим достигается восстановление непрерывности и целостности вертлужной впадины, что создает условия жесткой фиксации чашки имплантата, нормального центра ротации головки эндопротеза и равномерной нагрузки на оба тазобедренных сустава.

Деструктивные изменения медиальной стенки и дна вертлужной впадины II–III степени у 21 больного (41,2%) представляли собой большую сложность в креплении и централизации чашки имплантата. В этих случаях мы использовали лиофилизированные аутотрансплантаты, они сохраняют устойчивость к компрессии, более гистосовместимы, чем замороженные трансплантаты. После обработки аутотрансплантатов раствором противотуберкулезного препарата (рифампицин, изониазид) их плотно внедряли в обработанный дефект медиальной стенки вертлужной впадины, уплотняли импактором и обрабатывали шаровыми фрезами с целью формирования ровной полусферы впадины, после чего крепили

антипротрузионное кольцо Мюллера или Бурх-Шнайдера (патент Российской Федерации № 2221508 от 20 января 2004 г.). Бедренный компонент эндопротеза устанавливали по обычной методике с оставлением в зоне двух дренажей на слабом вакууме на 24 часа.

Послеоперационный период проходил на фоне противотуберкулезной терапии 3–4 препаратами в течение 4–6 месяцев. Нагрузку на конечность разрешали через 4–6 месяцев после перестройки и приживления аллотрансплантатов.

Исходы оперативного лечения до одного года после операции хорошие у 34 (66,7%) и удовлетворительные – у 17 (33,3%) пациентов. Исходы эндопротезирования тазобедренного сустава в сроки от 6 до 10 лет прослежены у 31 пациента. Хорошие результаты отмечены у 18 (58,1%) пациентов, удовлетворительные – у 6 (19,4%) и неудовлетворительные – у 7 (22,5%).

### Заключение

Эндопротезирование тазобедренного сустава с костнопластическим замещением полостных и сегментарных дефектов медиальной стенки и вертлужной впадины при последствиях туберкулезного коксита позволяет в короткие сроки восстановить потерянную функцию и статику сустава и получить хороший и удовлетворительный результаты в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде и является наиболее эффективной и перспективной операцией.

***Лавров Валерьян Николаевич**, тел. + 7 (916) 147-56-14, e-mail: kadiroff77@mail.ru*

# КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЗВОНОЧНИКА

***Ю.А. Цыбульская[1], Р.В. Ставицкий[2], И.М. Лебеденко[3], И.В. Шутихина[1, 4], Н.В. Селюкова[4], О.В. Батурин[4], С.В. Смердин[4], Л.С. Коков[1]***

### Актуальность

При диагностике туберкулезного спондилита, как правило, применяют лучевые методы. Однако даже при наличии высокотехнологичных методов лучевой диагностики туберкулез позвоночника до сих пор определяют, как правило, на поздних стадиях.

### Цель исследования

Уточнить возможности применения многосрезовой линейной томографии позвоночника (томосинтеза) и автоматизированной классифицирующей системы Экспериментального научного объединения по физике, информатике и технике (АКС ЭНОФИТ) в выявлении костных деструктивных изменений при туберкулезном спондилите.

### Материалы и методы

С 2013 г. проспективно изучено 20 больных (11 мужчин, 9 женщин) с гистологически подтвержденным диагнозом «туберкулезный спондилит»; средний возраст пациентов – 51 год.

Томосинтез позвоночника в двух проекциях был выполнен всем больным перед планированием оперативного вмешательства. Компьютерную томографию (КТ) проводили также всем пациентам на амбулаторном этапе. Лучевая нагрузка при томосинтезе в 1,5–2 раза ниже, чем при КТ.

Примененная для диагностики изменений в костно-суставной системе АКС ЭНОФИТ базируется на нестатистических методах распознавания образов и кластерном анализе и сопоставляет исследуемый набор показателей крови с наборами обучающей выборки. Совокупность показателей крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) позволяет отразить изменения в гомеостазе. Рассчитывается гомеостаз в общем во всем организме и по 9–11 основным системам (в зависимости от пола): органы дыхания, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, урологическая, эндокринная, гемопоэтическая системы, гинекологическая сфера, молочная железа, ЦНС и органы чувствительности, пищеварительная система, печень и желчевыводящие пути. Состояние организма и его систем оценивается: 0–20% – 1-й класс (здоров), 21–40% – 2-й класс (начальное

[1] Кафедра лучевой диагностики Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва
[2] ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва
[3] ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
[4] НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

отклонение здоровья), 41–70% – 3-й класс (выраженное отклонение), 71–100% – 4-й класс (наличие тяжелого заболевания).

### Результаты

Туберкулезный процесс локализовался в грудном отделе позвоночника у 8 (40%), в поясничном – у 12 пациентов (60%). По данным томосинтеза, деструкция замыкательных пластин диагностирована в 20 случаях (100%), снижение высоты межпозвонковой щели и тел позвонков – в 18 наблюдениях (90%), передне-клиновидная деформация – в 16 случаях (80%), паравертебральное утолщение тканей – в 9 (45%). При КТ деструкция замыкательных пластин выявлена во всех 20 наблюдениях (100%), снижение высоты тела позвонков – у 18 больных (90%), переднеклиновидная деформация – у 16 (80%), снижение высоты межпозвонкового диска – у 18 (90%), паравертебральный абсцесс – у 15 (75%).

Проанализированы количественные показатели периферической крови, которые в дальнейшем подвергались обработке с помощью АКС ЭНОФИТ. При статистическом анализе достоверная корреляция ($p < 0,05$) была отмечена между соотношением гемоглобин/эритроциты, тромбоциты/лейкоциты, тромбоциты/нейтрофилы (прямая зависимость). Обратная зависимость ($p < 0,05$) – в группах лимфоциты/лейкоциты, нейтрофилы/лейкоциты. При оценке гомеостаза у большинства исследуемых больных (14 чел.) изменения в костно-суставной системе относились к 3-му классу (в среднем, степень повреждения = 55%).

### Обсуждение и выводы

Рентгеновская цифровая многосрезовая линейная томография позвоночника позволяет с высокой точностью визуализировать костно-деструктивные изменения при туберкулезе позвоночника и, таким образом, заменить КТ в некоторых случаях. Томосинтез также позволяет получить цифровые рентгеновские изображения высокой информативности при меньшей дозе излучения по сравнению с КТ. Однако на КТ лучше визуализируются изменения в паравертебральных тканях. В дополнение к основным лучевым методам мы предлагаем неинвазивный вариант диагностики при подозрении на туберкулезный спондилит – АКС ЭНОФИТ, полученные данные можно использовать для выявления костной патологии на ранней стадии заболевания, что позволит вовремя направить пациентов на дообследование и в дальнейшем предупредить развитие необратимых осложнений.

***Цыбульская Юлия Александровна**, тел. + 7 (968) 590-08-37, e-mail: zena2004@yandex.ru*

# ТУБЕРКУЛЕЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕПТИЧЕСКИХ ПНЕВМОНИЙ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ

*Н.А. Глазкова[1], В.М. Кордонская[1], Н.А. Колыченкова[1], Н.В. Кричевская[1], О.Э. Соборникова[1], О.А. Осадчая[1], В.Ю. Мишин[2]*

### Цель исследования

Изучить особенности диагностики клинического течения и лечения септических пневмоний у наркозависимых пациентов.

### Материалы и методы

Проспективное исследование 47 наркозависимых пациентов, больных септической пневмонией, в возрасте 20–40 лет (мужчин 78,7%, женщин – 21,3%). Всем больным проводили комплексное клинико-рентгенологическое обследование, включая посев крови на неспецифическую флору. Подтверждением диагноза служили результаты ЭХО-КГ (вегетации на клапанах), рост микрофлоры из крови, характерные изменения клинических анализов, данные УЗИ органов брюшной полости и плевральных полостей, а также положительная рентгенологическая динамика на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. Лечение начинали с цефалоспоринов III поколения в сочетании с метронидазолом. Антибиотики вводили только внутривенно. После получения результатов посевов крови проводили коррекцию лечения.

### Результаты

Острое начало заболевания в виде подъема температуры до гектических цифр, появление озноба, общей слабости отмечали все больные. Кашель в 89,4% случаев отсутствовал, а у 10,6% больных появился через несколько дней после начала заболевания, был сухим или малопродуктивным. В общем анализе крови отмечали: гипохромную анемию (гемоглобин ниже 90 г/л – у 53,2% больных, ниже 60 г/л – у 6,4%), умеренный лейкоцитоз с незначительным палочкоядерным сдвигом – у 85,1%, выраженный лейкоцитоз (более $20 \times 10^9$/л) – у 21,3%, значительное ускорение СОЭ (выше 40 мм/ч) – у 85,1% больных. Посев крови дал рост микроорганизмов у 37 больных (78,7%), у которых были высеяны *Staphylococcus aureus* у 56,8%, *Staphylococcus haemolyticus* у 10,8%, *Staphylococcus epidermidis* у 8,1%, у остальных пациентов в равной степени высевались *Enterobacter sakazakii, Bacillus cereus, Enterobacter aerogenes, Kocuria rosea, Enterococcus faecium, Staphylococcus sciuri, Staphylococcus hominis*. У 80,9% больных выявлен эндокардит с поражением трикуспидального клапана. При УЗИ органов брюшной полости гепатоспленомегалия определена в 76,6% случаев.

У 91,5% больных в легких имел место двухсторонний инфильтративный процесс с наличием полостей распада в 80,9% случаев, при этом полости локализовались в верхних или верхнемедиальных отделах легких и преимущественно были множественными (у 34 из 38 чел. – 89,5%). У 57% больных размеры инфильтратов в легких были небольшими (до 3 см), у 32% – отмечалось наличие средних и крупных инфильтратов в легких. Гидроторакс выявлен у 53,2% пациентов. При рентгенологическом обследовании в процессе лечения отмечено, что, наряду с отсутствием динамики или положительной рентгенологической динамикой в виде уменьшения инфильтрации и очагов, уменьшения в размерах и истончения стенок полостей, уменьшения выпота в плевральных полостях, у 21% больных отмечалось появление или увеличение распада в инфильтратах, а у 6% – дополнительные очаги и инфильтраты в легких. В то же время у 19% пациентов отмечено появление одно- или двухстороннего выпота и его увеличение (у одного больного). Полное закрытие мелких полостей наблюдали у 13% больных. Остаточные изменения в легких при рентгенологическом обследовании определялись в виде мелких очагов, участков фиброза, тонкостенных полостей. Средний срок пребывания больных в диагностическом отделении составил 22 дня.

### Заключение

На основании проведенного исследования был разработан клинико-анамнестический портрет больного септической пневмонией у наркозависимых: 53,2%

[1] ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

пациентов в возрасте до 30 лет, все отмечали острое начало заболевания с повышением температуры тела до гектических цифр, ознобом, выраженными симптомами интоксикации и выраженными воспалительными изменениями в крови. При положительном почти у 80% больных посеве крови на неспецифическую флору чаще всего выделяли *Staphylococcus aureus* (около 60% больных). Рентгенологически преобладали двусторонние изменения (более 90%), с наличием множественных, чаще округлых инфильтратов разной величины и очагов, часть из них – с деструкцией. Полости распада (около 80% пациентов) чаще локализовались в обоих легких. Более чем у половины пациентов в плевральных полостях выявляли жидкость. При знании данного клинико-анамнестического портрета диагностика септической пневмонии не представляет особой сложности. При этом диагностика и лечение больного септической пневмонией требуют значительных материальных затрат и совместных усилий врачей различных специальностей (пульмонолога, нарколога, инфекциониста, кардиолога, реаниматолога). С учетом высокого риска вторичного иммунного дефицита на фоне применения внутривенных наркотических средств, хронического вирусоносительства гепатита С и асоциального образа жизни пациенты с септической пневмонией являются группой риска по заболеванию туберкулезом. Однако вопрос о переводе в туберкулезный стационар должен решаться после выполнения полного спектра диагностических обследований, включающих трехкратный посев крови на неспецифическую флору, динамическое рентгенологическое обследование на фоне проводимой терапии.

***Колыченкова Наталия Алексеевна**, тел. + 7 (915) 405-28-47, e-mail: klinia@mail.ru*

# ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КОНТИНГЕНТА ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

***Л.Н. Горская[1], Н.А. Гриненко[1], Л.Г. Терентьева[1], Ю.В. Смагина[1], Л.А. Монахова[1], М.С. Муратов[1], В.Ю. Мишин[1, 2]***

### Цель исследования

Изучить особенности формирования контингента туберкулезного психиатрического отделения, каналов госпитализации, структуры заболеваемости, сопутствующей психиатрической патологии.

### Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование 341 пациента, пролеченного и выбывшего (включая переведенных и умерших) из туберкулезного психиатрического отделения Туберкулезной клинической больницы № 3 (ТКБ № 3) с 01.01.2011 г. по 31.12.2013 г. Клиническое обследование и лечение больных осуществляли в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г.

### Результаты

Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 21 года до 95 лет, большую часть составили лица в возрасте от 51 до 71 года – 38,7%, преимущественно пациенты пожилого и старческого возраста (от 71 года до 80 лет – 17,7%, а старше 80 лет – 14%). Мужчин было в три раза больше, чем женщин (75,5% и 24,5%, соответственно). 9,1% пациентов составили инвалиды I группы, 46,3% – инвалиды II группы, 4,9% – инвалиды III группы и 15,5% – пенсионеры; работающие составили всего 3,8%, остальные пациенты группы инвалидности не имели и не работали. Из противотуберкулезных учреждений после консультации психиатра было направлено 20,3% больных, из учреждений соцзащиты (психоневрологические интернаты и пансионаты ветеранов труда и войны) – 18,4%, из психиатрических больниц, психосоматических отделений городских больниц после консультации фтизиатра – 12,6%, из других отделений ТКБ № 3 (после консультации фтизиатра и психиатра и при наличии добровольного согласия пациента на перевод) – 48,7%. По психиатрической патологии пациенты распределились следующим образом: шизофрения – 12,1%, психические и поведенческие расстройства в связи с употреблением алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ) – 40,7%, когнитивные нарушения в пожилом возрасте – 29,1%, органические заболевания головного мозга смешанного генеза (сосудистого, посттравматического, токсического, метаболического) – 11,1%, умственная отсталость различной степени выраженности, врожденная или приобретенная в раннем возрасте – 7,9%; у трех больных диагностирована болезнь Дауна и

[1] ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

у двух – болезнь Паркинсона. Причинами внутрибольничных переводов чаще всего были психические и поведенческие расстройства в связи с употреблением алкоголя и других ПАВ (28,1% случаев) и когнитивных нарушений в пожилом возрасте (17%). В случае перевода из других медицинских учреждений чаще встречались психические и поведенческие расстройства в пожилом возрасте (12% пациентов), шизофрения (8,7%), умственная отсталость различной степени выраженности (6,4%). Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания лидирует инфильтративный туберкулез легких (30,2%), диссеминированный туберкулез легких выявлен у 18,4% больных, фиброзно-кавернозный – у 7,6%, очаговый – у 5,3%, туберкулема, туберкулез ВГЛУ и цирротический туберкулез легких встречались в равных долях по 4,3%, казеозная пневмония выявлена в 2,3% случаев. Реже всего встречался плеврит туберкулезной этиологии – 0,29%. Диагноз посттуберкулезных изменений был выставлен в 5,6% случаев. Диагноз туберкулеза не был подтвержден в 20,2% случаев. Среди выявленных нетуберкулезных заболеваний легких внебольничная пневмония была диагностирована у 12,3% пациентов, рак различных локализаций (рак легких и метастатические поражения легких) – у 4,4%, саркоидоз, идиопатический и аллергический альвеолит, нетуберкулезный плеврит, кистозно-буллезная дисплазия легких распределились в равных долях – по 0,3%. Бактериовыделение у пациентов туберкулезного психиатрического отделения было выявлено в 41,15% случаев, полости распада – в 29,0%. Туберкулез органов дыхания у пациентов, поступивших из учреждений социальной защиты (психоневрологические интернаты и пансионаты ветеранов труда и войны), установлен в 9,3% случаев, а у переведенных из психиатрических больниц и психосоматических отделений городских больниц – в 8,7%.

### Заключение

В туберкулезное психиатрическое отделение ТКБ № 3 за период с 01.01.2011 г. по 31.12.2013 г. большая часть пациентов поступила переводом из других отделений больницы (48,7%). В основном это были пациенты, страдающие психическими и поведенческими расстройствами в связи с употреблением алкоголя и других ПАВ (28,1%). Чаще всего у пролеченных и выбывших (включая переведенных и умерших) был диагностирован инфильтративный туберкулез легких (30,2%). В случае исключения туберкулеза легких, у больных чаще всего диагностировали внебольничную пневмонию (12,3%).

***Горская Людмила Николаевна**, тел. + 7 (495) 571-54-26, e-mail: tkb_3@mail.ru*

# ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

***С.В. Корниенко, С.Н. Здобникова***

***КУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С. Похвисневой»***

### Цель исследования

Определить частоту развития и особенности проявлений туберкулеза легких у больных сахарным диабетом (СД).

### Материалы и методы

Использована база данных дифференциально-диагностического отделения Воронежского ОКПТД за период с 2011 по 2013 гг. В разработку вошли истории болезни 87 пациентов с СД. Проведен анализ тяжести течения, степени компенсации СД у больных туберкулезом, определено соотношение выявленного туберкулеза и прочих заболеваний легких в данной группе больных. Изучены степень выраженности иммунного ответа (на примере туберкулиновых проб), наличие бактериовыделения и распада легочной ткани, сроки догоспитального профилактического флюорообследования (ФГ).

### Результаты

Из 87 больных СД 26 чел. (30%) были в возрасте 21–55 лет, 51 чел. (59%) в возрасте 56–74 лет, 10 чел. (11%) старше 75 лет. Сахарный диабет был выявлен в диагностическом отделении у 15 чел. (17% обследованных). Профилактическая ФГ в текущем году проведена у 39 больных (45%), в предыдущие два года – у 40 (46%), три года назад и более – у восьми (9%). СД I типа диагностирован у девяти больных (10%), II типа – у 78 (90%). Компенсированная форма СД отмечена у 12 больных (13%), субкомпенсированная – у 38 (44%), декомпенсированная – у 37 (43%). Среднетяжелое течение СД имело место у 20 больных (23%), тяжелое – у 61 (70%).

У 17 пациентов (20%) был выявлен туберкулез легких, у 19 (22%) – остаточные изменения спонтанно излеченного туберкулеза легких, 51 (58%) страдал

неспецифической воспалительной патологией легких, в том числе у 23 больных выявлены различные формы затяжной пневмонии, шесть перенесли деструктивные пневмонии, у 12 выявлен рак легких, у семи – саркоидоз легких, у двух – идиопатическая интерстициальная пневмония, у одного больного – тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.

Среди больных туберкулезом легких у 35% (6 чел.) выявлен распад легочной ткани, у 47% (8 чел.) в первых анализах мокроты были обнаружены кислотоустойчивые микобактерии методом люминесцентной микроскопии.

У больных с компенсированными формами СД туберкулез легких не встречался, среди пациентов с субкомпенсированным СД туберкулез выявлен у 18% (7 чел.), из 37 больных с декомпенсированным СД туберкулез диагностирован у 10 – 27%.

Положительная проба Манту с 2 ТЕ отмечена у больных туберкулезом легких в 70% случаев (12 из 17 чел.), в том числе у всех пациентов с субкомпенсированной формой СД и у пяти – с декомпенсированным СД. Гиперергическая проба Манту не встречалась. Проба с препаратом Диаскинтест® оказалась положительной у пяти больных с субкомпенсированной формой СД и у семи – с декомпенсированным СД, что составило 70% от всех больных туберкулезом легких.

Посттуберкулезные изменения в легких чаще встречались у больных с субкомпенсированным течением СД – 12 чел. (63% случаев) и у 7 больных (19%) с декомпенсированным СД.

### Заключение

Высокая заболеваемость туберкулезом легких больных сахарным диабетом (42%), выявление среди них запущенных форм (35% – распад, 47% – положительная бактериоскопия), низкий процент охвата своевременными профилактическими флюорографическими осмотрами этой группы пациентов (45%) свидетельствуют о несоблюдении врачами общей лечебной сети сроков диспансеризации больных сахарным диабетом (с проведением дважды в год флюорографического осмотра).

***Здобникова Светлана Николаевна**, тел.: +7 (920) 225-30-10, +7 (473) 226-83-21, e-mail: szdobnikova@rambler.ru*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПА

***Е.И. Кулешова[1], Г.А. Батурова[1], З.Ф. Александрова[1], Е.В. Казьмина[1], В.Ю. Мишин[1, 2]***

### Актуальность

Лечебное действие плазмафереза заключается в снижении концентрации патологических веществ в крови и тканях, повышении общего стимулирующего действия на обмен веществ, нормализации иммунного статуса, улучшении микроциркуляции и усилении метаболизма кислорода в тканях. Все эти воздействия могут повысить эффективность лечения больных туберкулезом, в том числе и при сопутствующих заболеваниях, к наиболее значимым из которых относится сахарный диабет (СД).

### Цель исследования

Изучить эффективность плазмафереза в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом I и II типа.

### Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование 44 больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом в возрасте от 20 до 60 лет, находившихся в 2013 г. на стационарном лечении в Туберкулезной клинической больнице № 3. Мужчин было 34, женщин – 10. Диссеминированный туберкулез легких был диагностирован у 9 (20,3%) больных, очаговый туберкулез – у одного (2,3%), инфильтративный туберкулез – у 32 (72,6%), казеозная пневмония – у двух (4,8%). Туберкулезный процесс у всех больных носил распространенный характер с поражением более двух долей легких, а каверны в легких обнаружены у 39 (88,6%) пациентов. Методом микроскопии и при посеве мокроты на твердые питательные

[1] ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

среды у всех пациентов выявлены микобактерии туберкулеза, при этом в 9,1% случаев (у четырех пациентов) обнаружена их множественная лекарственная устойчивость. СД I типа диагностирован у 5 (11,4%) больных, II типа – у 39 (88,6%). У всех больных диагностирована декомпенсация СД, в виду чего все больные получали инсулинотерапию. Осложнения СД в виде диабетической полинейропатии отмечены у 24 (54,6%) больных, нефропатии – у 20 (45,5%) и ретинопатии – у 15 (34,1%). Лечение туберкулеза легких проводили в соответствии с приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. и Национальным руководством по фтизиатрии (2007 г.). Плазмаферез проводили прерывистым методом с использованием контейнеров для забора крови типа «Гемакон 500/300» или «Компопласт 300/300», центрифуги «ОС-6М», плазмаэкстрактора «ПР-01», одноразовых систем для переливания крови, инфузионных растворов (0,9% р-р NaCl, р-р Рингера, реополиглюкин или полиглюкин). Эффективность терапии оценивали через четыре месяца лечения по клинико-рентгенологическим и микробиологическим показателям. Иммунологическое исследование включало определение количественного содержания $CD4^+$ лимфоцитов в периферической крови.

### Результаты

I (основную) группу составили 24 больных, которым проводили лечение с использованием химиотерапии и выполняли плазмаферез. Во II (контрольную) группу вошло 20 пациентов, которым проводили только химиотерапию. Через четыре месяца комплексного лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто в I группе у 79,2% больных (19 чел.), а во II – у 70% (14 чел.), закрытие каверн – у 58,3% и 55,0% больных, соответственно. Положительный клинический эффект в I группе проявлялся более быстрым исчезновением синдрома интоксикации и иных клинических проявлений сочетанного заболевания, компенсацией СД и практически отсутствием побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) и нормализацией количественного содержания $CD4^+$ лимфоцитов в периферической крови. У пациентов II группы наблюдали затяжное течение интоксикационного синдрома, клинических проявлений и сохранявшийся длительнее время декомпенсированным СД, что требовало продолжения инсулинотерапии. Во II группе часто развивались побочные реакции на ПТП в виде повышения активности трансаминаз печени – у трех больных (15%), головокружения – у двух (10%), агранулоцитоза – у одного (5%), при этом сохранялось снижение количественного содержания $CD4^+$ лимфоцитов в периферической крови.

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения плазмафереза у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом, особенно при его декомпенсации, т. к. применение плазмафереза позволяет корригировать большинство нарушенных параметров гомеостаза, нормализовать иммунный статус, улучшать микроциркуляцию в легких и других органах, что создает благоприятный фон для проведения основного курса противотуберкулезной терапии в туберкулезных стационарах.

***Кулешова Елена Ивановна**, тел. + 7 (915) 877-88-46, e-mail: tkb_3@mail.ru*

# РАК ЛЕГКОГО У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

***В.К. Полянский, Г.Г. Савицкий, А.В. Лятошинский***

***Филиал № 2 ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Пушкино, Московская область***

### Актуальность

Сочетанию рака легкого и туберкулеза в последние годы посвящено значительное количество работ, однако ясности в существе причинной связи этих патологических процессов до сих пор нет. Частота одновременного заболевания туберкулезом и раком легких колеблется от 0,22 до 15,8%. Среди больных туберкулезом легких рак встречается чаще, чем среди всей популяции. Ряд авторов считают, что рак и туберкулез – два независимых друг от друга заболевания и их сочетание носит случайный характер. Существуют убедительные исследования, позволяющие утверждать, что туберкулез является благоприятной почвой для развития рака. При этом ведущую роль отводят рубцово-склеротическим изменениям на месте туберкулезного процесса и эпителизирующихся каверн. То есть туберкулез как хроническое воспаление способствует возникновению рака в легочной ткани.

### Цель исследования

Изучить клинико-рентгенологические проявления, особенности диагностики и хирургического лечения рака легкого у больных туберкулезом.

### Материалы методы

Проанализированы результаты лечения 35 больных, 34 мужчин (97,1%) и одной женщины, у которых диагностировано сочетание рака легкого и туберкулеза.

### Результаты

Средний возраст больных составил 55 ± 1,2 года. Наиболее часто сочетание рака и туберкулеза легких имело место в возрасте от 52 до 72 лет (94,3%). Из обследованных 71% больных считали себя заядлыми курильщиками, 25,4% – страдали хроническим бронхитом, 41% – в прошлом перенесли острую пневмонию, 8,6% – экссудативный плеврит. В момент выявления опухоли у 55,7% больных туберкулезный процесс был активным. У остальных специфические изменения потеряли активность и их диагностировали в виде кальцинатов, посттуберкулезного пневмосклероза, фиброзно-очаговых изменений. У четырех (11,4%) больных туберкулез и рак выявлены одновременно. Центральный рак встречался при активном туберкулезном процессе чаще, чем при посттуберкулезных изменениях (соответственно, в 60,4% и 39,6% случаев) и преимущественно сочетался с фиброзно-кавернозным (25,8%), диссеминированным (14,1%) и очаговым (13,5%) туберкулезом. Периферический рак одинаково часто диагностировали как при активном туберкулезе легких, так и при посттуберкулезных изменениях. Наиболее частыми симптомами раковой интоксикации были похудание (60,2%), слабость (64,4%), лихорадка (37,6%). Из бронхолегочных симптомов – кашель с мокротой (62,4%), одышка (50,2%), боли в грудной клетке на стороне опухоли (49,4%), кровохарканье (36,2%). Атипичные клетки в мокроте обнаружены у 28,6% больных. Бактериовыделение выявлено у 54,3% больных. Среди гематологических показателей у больных раком и туберкулезом снижение гемоглобина отмечено у 47,9%, лейкоцитоз – у 44,6%. У 86,5% больных имело место повышение СОЭ, которая в среднем составила 32,1 ± 4,0 мм/ч. Рентгенологическими проявлениями опухоли у больных туберкулезом оказались округлая тень (46,6%), ателектаз и гиповентиляция (30,6%), расширение корня легкого на стороне поражения (22,8%). В 11,4% случаев в тени опухоли выявлена деструкция. Наибольшие трудности возникли при появлении в зоне туберкулезного поражения новой тени, что, к сожалению, нередко расценивалось как обострение специфического процесса. Клинико-рентгенологический диагноз рака легкого у 19 (54,3%) больных подтвержден данными бронхоскопии с биопсией, у 7 (20,0%) – при трансторакальной игловой биопсии. При этом морфологический тип опухоли верифицирован у 17 (48,6%) человек. Из 35 больных оперированы 33 (94,3%). Трем из них (9,1%) произведена диагностическая торакотомия, во время которой установлен неоперабельный характер опухоли. Пневмонэктомия по поводу центрального рака легкого произведена девяти (27,3%) больным, лобэктомия – 21 (63,6%) больному (у двух из них – с циркулярной резекцией главного бронха). Двум больным ввиду неоперабельности онкологического процесса проводили только симптоматическую терапию.

### Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что риск развития рака легкого у больных туберкулезом увеличивается с возрастом. Рак легкого чаще развивается у больных с активными формами туберкулеза, которые характеризуются хроническим течением с выраженными фиброзными изменениями. Диагностика рака на фоне туберкулезных изменений является одной из сложных дифференциально-диагностических задач. Хирургические вмешательства при сочетании рака и туберкулеза отличаются техническими трудностями, обусловленными развитием спаечного процесса в плевре и рубцовыми изменениями в корне легкого вокруг пораженных туберкулезным процессом лимфатических узлов. Риск операции значительно уменьшается при лобэктомиях, поэтому у данной категории больных необходимо стремиться к ранней диагностике заболевания, когда еще возможно выполнение органосохраняющих вмешательств.

***Савицкий Геннадий Григорьевич**, тел. + 7 (495) 993-37-60, e-mail: Savitskiygg@mail.r*

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В НЕКОТОРЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*В.В. Пунга, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов, Л.И. Русакова, Т.В. Измайлова*

*ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН, г. Москва*

### Актуальность

Всемирная организация здравоохранения выделяет четыре заболевания, которые представляют угрозу существования человеческой цивилизации – это СПИД, сахарный диабет (СД), туберкулез и малярия. По прогнозам ученых, к 2025 г. количество больных СД в мире увеличится вдвое, а к 2030 г., по расчетам Международной федерации диабета, с этим диагнозом будет 500 млн человек. Фактическая распространенность СД больше регистрируемой в 3,1 раза для больных в возрасте 30–39 лет, в 4,1 раза – для возраста 40–49 лет, в 2,2 раза – для 50–59-летних и в 2,5 раза – для 60–69-летних. В России, по данным 2013 г., предположительная распространенность СД составляет 6,0%, а численность больных – 9 млн человек. По данным отечественной и зарубежной литературы, больные СД в 3–10 раз чаще заболевают туберкулезом, чем остальное население. Туберкулез (ТБ) протекает у больных СД тяжелее, результаты лечения хуже. В официальной статистике нет данных о регистрации больных с сочетанной патологией (ТБ/СД), поэтому масштабы ее распространенности неизвестны.

### Цель исследования

Изучить распространенность сочетанной патологии ТБ/СД, особенности выявления, клинического течения, частоту обнаружения лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) у больных ТБ в сочетании с СД.

### Материалы и методы

Проведен анализ распространения, характера выявления, клинического течения и частоты обнаружения ЛУ МБТ у больных ТБ в сочетании с СД в курируемых ЦНИИТ РАМН 15 субъектах Российской Федерации. Использованы официальные статистические данные (формы ГСТ №№ 8, 33, 12) за 2010–2012 гг., отраслевая статистика (формы №№ 01-ТБ/у, ТБ-7) и данные из анкет и электронных таблиц, разработанных ЦНИИТ РАМН. В исследование включены 360 больных сочетанной патологией ТБ/СД, контрольную группу составили 5602 больных ТБ без СД.

### Результаты

Впервые в Российской Федерации получены данные о заболеваемости и распространенности сочетанной патологии ТБ/СД. За 2010–2012 гг. в России в целом и в 14 субъектах заболеваемость и распространенность ТБ снизились (заболеваемость: 77,2 и 63,0 на 100 тыс. населения, соответственно, снижение на 18,4%; распространенность: 178,7 и 147,5 на 100 тыс. населения, соответственно, снижение на 17,5%). Заболеваемость и распространенность СД увеличились в 13 территориях (заболеваемость: 227,5 и 240,1 на 100 тыс. населения, соответственно, увеличение на 7,0%, распространенность: 2372,3 и 3198,7 на 100 тыс. населения, соответственно, увеличение на 25,8%). При этом показатель заболеваемости населения СД оказался в 3–3,8 раза выше, чем показатель заболеваемости туберкулезом, а распространенность СД превысила распространенность ТБ уже в 13,3–21,7 раза. По данным 2012 г., наиболее низкие показатели заболеваемости и распространенности СД регистрировали в Республике Дагестан (86,6), Республике Ингушетия (111,3) и Чеченской Республике (115,0 на 100 тыс. населения). В этих же территориях распространенность СД была в 2–3 раза ниже, чем в среднем по России, хотя в динамике наблюдения в республиках Северного Кавказа заболеваемость и распространенность СД увеличились, но темп прироста показателей был в 3–4 раза ниже, чем среди остальных территорий, курируемых ЦНИИТ РАМН. Эта ситуация объясняется неудовлетворительной работой по диагностике и регистрации больных СД. В динамике за 2010–2012 гг. в 10 территориях отмечен рост показателя заболеваемости и распространенности сочетанной патологии. С учетом менее длительного диспансерного наблюдения больных ТБ, чем больных СД, акцент анализа был направлен на показатель заболеваемости ТБ в сочетании с СД. Показатель заболеваемости сочетанной патологией рассчитали к населению, к больным с впервые выявленным ТБ и больным с впервые зарегистрированным СД. Показатель заболеваемости ТБ/СД вырос в 13 территориях, хотя темп его прироста различен. Показатель заболеваемости впервые выявленных больных ТБ/СД среди выявленных больных СД оказался наиболее высоким в Республике Ингушетия (1252,6), Республике Калмыкия (3656,6) и Астраханской области (1264,2), превышая заболеваемость СД всего населения в 4–5 раз. В этих же территориях был зарегистрирован наибольший риск

заболевания ТБ среди больных СД (Республика Калмыкия – 39,4, Республика Ингушетия – 21,5, Астраханская обл. – 14,5, Республика Мордовия – 12,6).

ТБ среди больных СД чаще выявляли при обращении за медицинской помощью. Одной из причин этого являлось то, что флюорография больным СД не проводилась более двух лет в 33% случаев. В 69,3% случаев СД предшествовал ТБ, в 29,5% – оба заболевания были выявлены одновременно и в 1,2% СД развился во время лечения ТБ. Основной клинической формой ТБ была инфильтративная, которая составила 76,1%, диссеминированная встречалась у 7,5% пациентов, казеозная пневмония – у 2,1% больных ТБ/СД. На долю очаговой формы пришлось 5,3%, что значительно меньше, чем среди больных ТБ без СД. Туберкулез на фоне сахарного диабета протекал тяжело, преобладали распространенные процессы, распад регистрировали у 47,2% больных (в среднем по России у больных ТБ – 44,9%), бактериовыделение – у 55,7% пациентов (по России – 42,0%), множественная лекарственная устойчивость МБТ – 29,3% (по России – 16,3%).

### Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости ТБ, широкое распространение СД ведет к росту выявления больных с сочетанием ТБ и СД, что оказывает негативное влияние на течение ТБ. Активизация процессов выявления и своевременной диагностики СД поможет разработать комплекс мероприятий по ведению больных сочетанной патологией и уменьшить ее дальнейшее распространение.

***Русакова Лариса Ивановна**, тел. + 7 (499) 785-91-87, cniitramn@yandex.ru*

# ОСОБЕННОСТИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

***Е.Г. Фомин[1], С.П. Завражнов[2], А.И. Казаков[3]***

### Актуальность

Сочетание неспецифических заболеваний органов дыхания и туберкулеза усложняет течение обоих заболеваний, клиническую и рентгенологическую картину страдания, затрудняя диагностику, что в свою очередь приводит к росту осложнений от совместного течения заболеваний, увеличению срока нетрудоспособности и в конечном счете росту заболеваемости туберкулезом за счет лиц из числа контактов. Основным рентгенологическим маркером хронической обструктивной болезни легких служит наличие эмфиземы, основными проявлениями которой являются: «вздутие» грудной клетки, обеднение легочного рисунка за счет повышения воздушности легочной ткани, изменение конфигурации грудной клетки за счет патогномоничных изменений скелета.

### Цель исследования

Изучить рентгенологические проявления ХОБЛ у больных туберкулезом органов дыхания.

### Материалы и методы

В Туберкулезной клинической больнице № 3 за первые шесть месяцев 2014 г. находилось на лечении 74 больных туберкулезом органов дыхания, у которых была диагностирована ХОБЛ. Преобладали мужчины (61 чел. – 82,4%), женщин было 13 (17,6%); почти половина пациентов (34 чел – 45,9%) были в возрасте 50 лет и старше. Диагноз ХОБЛ, помимо анализа скиалогической картины, при которой можно определить лишь косвенные признаки наличия страдания, подтверждали результатами исследования функции внешнего дыхания. Нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу были обнаружены у всех больных, у семи из них (9,8%) имелись нарушения смешанного типа, но с преобладанием обструктивного. Туберкулез органов дыхания на фоне уже имеющейся ХОБЛ был впервые диагностирован у 14 пациентов (18,9%), в половине случаев ХОБЛ была диагностирована за 10 и более лет до выявления туберкулеза, у пяти пациентов – за 5–9 лет до выявления туберкулеза и только у трех – менее чем за пять лет до выявления туберкулеза. Туберкулез органов дыхания и ХОБЛ были одновременно диагностированы у 30 пациентов (40,5%), причем в этой группе признаков бронхообструкции до выявления туберкулеза органов дыхания не было ни у одного из пациентов. ХОБЛ как последствие перенесенного туберкулеза была выявлена также у 30 человек (40,5%), из них у половины при рецидиве заболевания, а у половины – при наличии

[1] ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. профессора Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
[3] ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

больших остаточных изменений без клинико-рентгенологических и лабораторных признаков обострения. Рентгенологические признаки эмфиземы легких были обнаружены у большинства больных. Среди пациентов, у которых туберкулез органов дыхания был выявлен на фоне уже имеющейся ХОБЛ, признаки эмфиземы были выявлены у всех больных. Среди пациентов, у которых ХОБЛ и туберкулез были выявлены одновременно, признаки эмфиземы выявлены у двух (6,6%). Среди пациентов, у которых ХОБЛ явилась последствием перенесенного туберкулеза, рентгенологические признаки эмфиземы были выявлены у 23 человек (76,6%).

### Заключение

Основным рентгенологическим признаком ХОБЛ (помимо, разумеется, рентгенологических признаков туберкулеза, свидетельствующих о его наличии или о состоянии после лекарственного или спонтанного излечения) у больных туберкулезом органов дыхания является наличие эмфиземы, которая встречается у большинства лиц с сочетанной патологией, являясь почти патогномоничной в группах лиц старше 50 лет, и у больных, у которых туберкулез органов дыхания был выявлен на фоне уже имеющейся ХОБЛ. Несколько реже признаки эмфиземы встречаются в группе лиц, у которых ХОБЛ явилась следствием туберкулеза. В то же время признаки эмфиземы редко встречаются при одновременном выявлении двух заболеваний (при отсутствии признаков ХОБЛ в анамнезе) и у лиц моложе 50 лет.

***Завражнов Сергей Петрович**, тел. + 7 (903) 975-61-30, zhnoff@rambler.ru*

# ОПЫТ РАБОТЫ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО КАБИНЕТА В ФИЛИАЛЕ МОСКОВСКОГО ГОРОДСКОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО СЕВЕРНОМУ АДМИНИСТРАТИВНОМУ ОКРУГУ Г. МОСКВЫ

***Е.Н. Чарова[1], С.П. Завражнов[1, 2], Э.А. Габелая[1, 2], Е.Г. Фомин[1, 2], В.Ю. Мишин[2]***

### Актуальность

Задачами пульмонолога в противотуберкулезном учреждении является оказание пульмонологической помощи больным туберкулезом органов дыхания и лицам, состоящим в группах диспансерного учета, а также пациентам, направленным из лечебных учреждений первичной медико-санитарной помощи для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных болезней органов дыхания. Необходимо изучение специфики диагностической и лечебной работы с данными группами пациентов и выявление особенностей течения заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с туберкулезом органов дыхания.

### Цель исследования

Организация и изучение опыта практической работы пульмонологического кабинета и врача-пульмонолога в противотуберкулезном диспансере.

### Материалы и методы

В соответствии с приказом Минздрава России № 932н от 15.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом» в филиале МНПЦ борьбы с туберкулезом по САО в сентябре 2013 г. начал работу кабинет врача-пульмонолога. Врач пульмонологического кабинета в противотуберкулезном учреждении должен иметь сертификаты по двум специальностям: пульмонологии и фтизиатрии. Большая часть работы связана с дифференциальной диагностикой внебольничной пневмонии и туберкулеза легких.

Все пациенты в пульмонологическом кабинете проходили комплексное клинико-рентгенологическое обследование, микробиологическое исследование мокроты методами микроскопии по Цилю-Нельсену и посева, а также туберкулинодиагностику с постановкой внутрикожных проб с 2 ТЕ ППД-Л и с препаратом Диаскинтест®. В алгоритме дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии использовали также лечение антимикробными лекарственными средствами (диагностика *ex juvantibus*).

### Результаты

За год работы пульмонологического кабинета было обследовано 1303 пациента (всего 1406 посещений), более 85% из которых были направлены по поводу

[1] ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
[2] ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

внебольничной пневмонии. Из этих больных 10,5% были направлены в пульмонологический кабинет непосредственно после рентгенологического выявления изменений в легких (у врача-терапевта или пульмонолога поликлиники не наблюдались и лечение не получали), а 89,5% пациентов уже начали антимикробную терапию. В представленной медицинской документации из лечебных учреждений первичной медико-санитарной помощи у 17,6% больных не был указан объем и характер проводимой антимикробной терапии, назначенной врачом-терапевтом или пульмонологом, данные о проведенном лечении имелись у 82,3% пациентов. Только 50% больных получали адекватное диагнозу «внебольничная пневмония» лечение в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и практическими рекомендациями по диагностике и лечению, где препаратами выбора являются антибиотики группы аминопенициллинов и макролидов (альтернативными противомикробными средствами являются респираторные фторхинолоны и доксициклин при подозрении на атипичную этиологию внебольничной пневмонии). Остальным пациентам часто назначали цефалоспорины I (цефазолин), II (цефуроксим) и III (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) поколений (35,7%), либо фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин и офлоксацин) (12,9%), которые не являются препаратами, рекомендованными для лечения внебольничной пневмонии на амбулаторном этапе. Встречались назначения аминогликозидов (гентамицина и амикацина), а также линкомицина. Монотерапию противомикробными средствами до направления к фтизиатру получали 48,5% больных. Два последовательных курса антимикробной терапии получили 38,5% больных и три курса антибиотиков – 11,4% больных. Клинико-рентгенологическая картина у больных внебольничной пневмонией, направленных на консультацию в пульмонологический кабинет противотуберкулезного диспансера, характеризовалась малосимптомным течением без выраженного интоксикационного синдрома и бронхолегочной симптоматики. Воспалительные изменения в легочной ткани чаще всего ограничивались односторонним очаговым или инфильтративным поражением одного или двух сегментов без деструктивных изменений в пораженном участке и очагов бронхогенного обсеменения и при правильном проведении антимикробного лечения подвергались обратному развитию.

### Заключение

Создание пульмонологического кабинета в противотуберкулезном диспансере позволяет качественно проводить диагностику и дифференциальную диагностику туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких. Имеющиеся трудности в основном связаны с тем, что в половине случаев у пациентов, направленных из лечебных учреждений первичной медико-санитарной помощи, имело место отступление от протоколов лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. В качестве значимого фактора, осложняющего консультативную работу, можно отметить высокую частоту назначения противомикробных средств из группы фторхинолонов и аминогликозидов (25,7%), обладающих выраженной активностью в отношении микобактерий туберкулеза и затрудняющих дифференциальную диагностику туберкулеза легких и внебольничной пневмонии.

***Завражнов Сергей Петрович**, тел. + 7 (903) 975-61-30, zhnoff@rambler.ru*

*В.А. Аксенова – автор более 400 печатных работ, из них 30 – в зарубежных журналах. Имеет 5 патентов, более 20 монографий, среди которых – «Вакцинопрофилактика туберкулеза» (1998), «Туберкулез у детей и подростков» (2002), «Туберкулез. Национальное руководство» (2007), «Профилактика и раннее выявление туберкулеза у детей и подростков» (2009), «Вакцины и вакцинология» (2011), руководитель 6 научных грантов. Под ее руководством защищены 33 кандидатские и докторские диссертации.*

*Валентина Александровна Аксенова за время служения фтизиатрии и российской медицине награждена медалью Минздрава России «За заслуги перед отечественным здравоохранением», медалью «В память 850-летия Москвы», знаком «Отличнику здравоохранения» Минздрава России, знаком «Отличник здравоохранения Республики Саха (Якутия)».*

*В 1997 году Валентине Александровне Аксеновой объявлена благодарность Минздрава России. Она включена в список лучших женщин года в здравоохранении страны.*

# ПРАВИЛА УСПЕХА ЛИЧНОСТИ: ОЦЕНИТЬ СИТУАЦИЮ, ОТМЕНИТЬ НЕНУЖНОЕ, ВНЕДРИТЬ ПРАВИЛЬНОЕ

***С главным детским фтизиатром России профессором Валентиной Александровной АКСЕНОВОЙ беседует врач и журналист Татьяна МОХРЯКОВА***

***– Валентина Александровна, уже более 20 лет Вы возглавляете детскую фтизиатрическую службу страны. Что считаете своим главным достижением?***

– Главным достижением я считаю обретение самостоятельности и значимости детской фтизиатрической службы. Сегодня любые документы в Минздраве России, касающиеся фтизиатрии, выпускаются только после согласования со мной как с главным детским фтизиатром страны.

Дети – это четверть всего населения страны. И наконец-то все поняли, что фтизиатры могут решить проблемы только совместно с проблемами детства. Как ни странно, это было непросто доказать. Даже на уровне ВОЗ в приоритете долгое время были изоляция и быстрое абациллирование взрослого больного. Детское направление во фтизиатрии раньше отсутствовало: только последние 10 лет в ВОЗ существует рабочая группа по борьбе с туберкулезом у детей.

***– Что для этого пришлось сделать?***

– Пришлось доказывать, что с детьми надо работать иначе, чем со взрослыми. Важно было убедить фтизиатрическое сообщество и Министерство здравоохранения, что режимы химиотерапии у детей и у взрослых должны отличаться. В советское время, когда представитель ВОЗ Малгожата Гжемска курировала СССР по туберкулезу, мы с ней часто ездили по стране, обсуждая вопросы детской фтизиатрии. Она много сделала для организации группы ВОЗ по детскому туберкулезу и сегодня ее возглавляет, продолжая помогать нам в решении насущных вопросов.

***– Вы уже более 10 лет представляете Россию в рабочей группе ВОЗ по детскому туберкулезу от Восточной Европы. Чем для Вас интересна эта работа?***

– Каждое совещание, которое проводится в Женеве, обязательно включает заседание рабочей группы по детскому туберкулезу, в котором я участвую. Мы разрабатываем национальные программы по фтизиопедиатрии, определяем приоритеты в детской фтизиатрии: сегодня это профилактика. При моем участии разработано и выпущено международное руководство по борьбе с туберкулезом у детей.

Сейчас актуален вопрос о детских дозировках противотуберкулезных препаратов. Он активно обсуждается. Вы в курсе, что в России их нет? Их не делают, потому что проще оставить взрослые дозировки. Особенно если это импортный препарат, который не разрешен детям из-за отсутствия клинических исследований: компаниям невыгодно их проводить. Детей с активным туберкулезом всего 5 тысяч на всю страну. И нам приходится подстраиваться под ситуацию: использовать только старые препараты, которые в советские времена не требовали проведения клинических исследований.

### БЦЖ – это отдельная история

***– Ребенок рождается. Встает вопрос о вакцинации. Хотелось бы узнать Ваше отношение к БЦЖ.***

– БЦЖ – это отдельная история. Вся моя «фтизиатрическая жизнь» складывается из работ по вакцинации и ревакцинации. Моя докторская диссертация была посвящена отмене ревакцинации. Когда я начинала работать, ревакцинацию проводили людям до 30 лет каждые пять лет. К защите моей диссертации ревакцинацию в СССР проводили только в 7 и 14 лет. Постепенно мы отменяли ревакцинацию 14-летних – по разным регионам, в зависимости от эпидемической ситуации. И сейчас, наконец-то… не прошло и 30 лет… ревакцинация и в 14 лет отменена.

***– Как Вам пришла эта идея: отменить ревакцинацию?***

– Она пришла до меня многим ученым в мире.

***– Но именно Вы активно внедряли идею в России.***

– Пришлось проводить большие полевые испытания, которые никто до этого не смог провести. Ведь как доказать, что не нужна ревакцинация? Надо ее отменить и провести большие исследования на территориях, где она упразднена: посмотреть заболеваемость, формы и осложнения туберкулеза, чувствительность к туберкулину. Нам удалось получить приказ министра здравоохранения, разрешающий сделать это, и в течение пяти лет прорабатывать тему на территории Московской области.

***– Расскажите об этой работе подробнее.***

– Вся Московская область – тогда ее население составляло 10 миллионов человек – была разделена на три группы районов. Группы были такие: в одной ревакцинацию проводили по прежней схеме, дважды, в другой – только в 7 лет, в третьей – только в 14 лет. Это были 1991–1995 годы – время, когда распадался Советский Союз. То есть исследование совпало с ухудшением социальной жизни в обществе и, как следствие, эпидемической ситуации по туберкулезу в стране.

Нам удалось доказать, что отмена ревакцинации оправдана и реальна, что наслаивание одной вакцины (введенной при рождении) на другую (введенную при ревакцинации согласно календарю прививок) приводит к изменению чувствительности к туберкулину. Мы провели туберкулинодиагностику у тысяч детей в динамике и сравнили результаты: без ревакцинации не было гиперергической реакции, хотя инфицирование детей было одинаковым. По нашим данным, гиперергической чувствительности в условиях ревакцинации было в восемь раз больше, чем без нее.

Мы подтвердили, что вакцина защищает от болезни, а не от инфицирования микобактериями. Один раз встретившись с туберкулезной палочкой, ребенок инфицируется, и уже лишь только правильно выбранная медицинскими работниками дальнейшая тактика ведения (при наличии первичной вакцинации) поможет защитить его от заболевания туберкулезом. Была показана значимость раннего выявления инфекции и массовой туберкулинодиагностики, которую проводили и (подчеркну) проводят только в нашей стране. До этого при гиперергии на туберкулин всем детям проводили профилактическое лечение от туберкулеза, хотя оно не всем было показано.

***– Чтобы идею отмены ревакцинации довести до приказа Минздрава России, наверняка требовалась колоссальная работа. Кто ее проводил?***

– Делала работу я. Минздрав прислушивался к моему мнению. Прислушивается и сегодня.

***– Как Вы думаете, в России можно отменить ревакцинацию и в 7 лет?***

– В перспективе – в ближайшие 5–10 лет, думаю, да. У нас не давали отменять ревакцинацию БЦЖ в 14 лет только из-за особенностей фтизиатрии: как наука она ретроградна. Если что-то новое вводится в практику, оно встречает большое сопротивление специалистов. Понять их можно – это, как правило, врачи, проработавшие многие годы во фтизиатрии. Они были у истоков внедрения вакцинации и видели первые результаты. Но времена меняются – должны меняться и мы! Туберкулез сейчас другой, и назрела необходимость пересмотреть подходы к борьбе с ним.

Например, внедряя в практику фтизиатров аллерген туберкулезный рекомбинантный (препарат Диаскинтест®), мы постоянно слышим: «Туберкулин мы изучали 50 лет. Изучайте столько же Диаскинтест®». Так и с ревакцинацией БЦЖ. Правда, в этом вопросе меня поддержала Любовь Александровна Митинская, которая вводила в СССР многократную ревакцинацию. Поддержала и была рецензентом моей докторской диссертации, выступала серьезным оппонентом и Маргарита Викторовна Шилова.

В мире уже было доказано, что однократное введение вакцины БЦЖ создает стерильный иммунитет и защищает организм от заболевания. В России стали отменять ревакцинацию, когда детские фтизиатры приняли данные и выводы проведенного нами большого клинического исследования.

Интересный факт: у нас в 14 лет уже некого было вакцинировать. Только 3% детей этого возраста нуждались в ревакцинации. И ради этих 3% все население данного возраста подвергали туберкулинодиагностике для отбора на ревакцинацию, что было колоссальной нагрузкой для учреждений общей лечебной сети.

***– С ревакцинацией понятно. А к вакцинации новорожденных как Вы относитесь?***

– Вакцинацию новорожденных БЦЖ ни в коем случае нельзя отменять в нашей эпидемиологически неспокойной жизни.

***– В России есть центр осложнений БЦЖ, который организован благодаря Вашей инициативе. В чем была идея создания такого центра?***

– Эта идея возникла после защиты мною докторской диссертации. Изучая осложнения вакцинации БЦЖ, я увидела, что их не регистрируют в общей лечебной сети, а пациенты бесследно теряются. Проводя работу, мы впервые стали регистрировать осложнения вакцинации БЦЖ в Московской области и взяли детей под наблюдение фтизиатров. Потом уже на российском уровне была создана диспансерная группа, которая активно работала в этом направлении. Сначала осложнений вакцинации БЦЖ было много, потому что стали их регистрировать. И на первых порах даже испугались результата. Потом их становилось все меньше и меньше. Сегодня осложнений БЦЖ – около 250 на всю страну.

– Центр осложнений БЦЖ создан в 1995 году. Он необходим, потому что осложнения БЦЖ бывают разные: одни – за счет нарушения техники введения вакцины, другие связаны с иммунологической настроенностью организма, третьи – с дефектом самого организма. Их обязательно надо отслеживать и впредь не допускать.

***– А недавний случай на Дальнем Востоке – это тоже осложнение вакцинации?***

– Нет. Там для постановки пробы Манту был использован сухой туберкулин, который сейчас, к счастью, уже снят с производства.

***– О туберкулине мы еще поговорим. Хотелось бы узнать подробнее о БЦЖ и БЦЖ-М. В практике фтизиатров России остается БЦЖ? Или сегодня чаще используется БЦЖ-М?***

– В основном сегодня в России вакцинируют новорожденных ослабленной вакциной БЦЖ-М с уменьшенным в два раза количеством живых микобактерий, названной БЦЖ-М. Но есть приказ Минздрава России, согласно которому ребенок, находящийся в очаге туберкулезной инфекции, должен быть вакцинирован БЦЖ. Это гарантирует его лучшую защиту от инфекции.

## Туберкулин есть туберкулин

***– Уже более 50 лет в России используется туберкулинодиагностика. Чем объяснить такую приверженность фтизиатров к реакции Манту?***

– Значимостью пробы, которая нужна и должна быть. Туберкулин есть туберкулин. Он используется во всем мире. Но его надо применять строго по показаниям. У нас он много лет очень широко использовался из-за многократной ревакцинации, отбор на которую был возможен только после туберкулинодиагностики. Сегодня реакцию Манту в основном ставят детям для диагностики туберкулезной инфекции.

***– В России фтизиатрический опыт – один из передовых. Есть ли страны, где фтизиатрия, как и у нас, – активное направление медицины?***

– Хочу отметить, что профессия фтизиатра существует только в России и в ряде стран СНГ. В мире вопросами туберкулеза занимается врач общей практики либо пульмонолог. Хотя фтизиатрический опыт был и есть во многих странах. Просто он ушел, а точнее, у западных врачей во многом изменились принципы работы. Интересен опыт Германии. Когда в конце XX века страна объединилась, первое, что произошло на территории бывшей ГДР – отменены вакцинация и ревакцинация. Роста заболеваемости после этого в стране не было. Есть страны, где трепетно относятся к вакцине БЦЖ: в частности, во Франции – в стране, откуда пришла в мир эта вакцина. А в Китае, например, своя вакцина – пекинский штамм, которым обязательно вакцинируют всех новорожденных.

***– Вы за то, чтобы профессия фтизиатра осталась таковой или же за объединение ее с терапией или пульмонологией?***

– Сейчас я за свою профессию. В перспективе… Знаете, этот вопрос много обсуждается. Высказывается мнение о переходе взрослой фтизиатрии в пульмонологию или в общую терапевтическую практику, детской фтизиатрии – в детские инфекции. Даже здесь у нас, детских фтизиопедиатров, свой путь. Но сейчас, когда в России туберкулеза еще много, не время отменять в стране профессию фтизиатра.

*В момент нашего разговора в кабинет профессора Аксеновой зашла недавно защитившая диссертацию под руководством Валентины Александровны, теперь уже доктор медицинских наук из Якутии, Лариса Петровна Шепелева, чтобы попрощаться с учителем перед отъездом домой.*

– Привет Якутии и всем докторам! И чтобы все у тебя было хорошо! …Жду статью! – пожелала на прощание своей коллеге Валентина Александровна и с радостью поделилась со мной:

– У меня много учеников из Якутии.

***– А в Якутии, кстати говоря, много туберкулеза?***

– Якутия – это особая российская территория, где в тяжеленных условиях жизни организована передовая фтизиатрическая служба. В Дальневосточном и Сибирском регионах лучшие показатели по заболеваемости туберкулезом у детей именно в Якутии.

Кстати, Лариса Шепелева защитила докторскую на тему: «Компьютерная томография во фтизиопедиатрии». Она сделала

*В.А. Аксенова с маленьким пациентом во время одной из командировок в Республику Саха (Якутия)*

вывод в своей работе, что для постановки диагноза детям не нужны обзорные и линейные томограммы: необходимы томограммы компьютерные. У детей при туберкулезе чаще всего поражается средостение, и обзорный рентгеновский снимок, как и линейная томограмма, как правило, ничего для диагностики не дает.

***– Что же, внедрение компьютерной томографии может заменить флюорографию?***

– Нет. Флюорография – это массовый метод исследования, такой как туберкулинодиагностика и проба с Диаскинтестом®.

В начале 2000-х годов, в связи с внедрением в практику фтизиатров компьютерной томографии, в России была гипердиагностика туберкулеза. Сейчас за счет применения Диаскинтеста® тоже есть небольшая гипердиагностика: выявляются старые очаги и обнаруживаются малые формы. На мой взгляд, лучше пусть будет такая гипердиагностика, говорящая о совершенствовании медицинской помощи населению, чем мы будем пропускать туберкулез или поздно его выявлять.

***– Вы много ездите по регионам России. Наверняка в каждом из них своя специфика и особенность течения туберкулезных процессов.***

– Это верно. Специфика есть в каждом регионе. Но как руководитель детской фтизиатрической службы давно заметила: чем дальше от Москвы, тем более серьезное отношение людей к должностям и к своим обязанностям.

## Я поддерживаю Диаскинтест®!

***– Валентина Александровна, я знаю, что Вы – активный сторонник использования препарата Диаскинтест®.***

– С Диаскинтестом®, о котором я ничего не знала до 2009 года, у меня особая история.

Когда закрытые исследования, проводимые в Москве с участием академиков Михаила Израилевича Перельмана, Михаила Александровича Пальцева, Виталия Ильича Литвинова, закончились, для внедрения препарата в практику потребовалось утверждение этического комитета в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича. Тогда Николай Васильевич Медуницын, директор института, обратился ко мне как главному детскому фтизиатру России с предложением изучить препарат на практике. С организаторами первых исследований М.И. Перельманом и А.М. Шустером мы обсудили детали и выбрали для больших полевых исследований Рязань и Самару, включив в работу по 500 детей из каждой территории. Сравнивали пробу Манту и пробу с Диаскинтестом® по соответствию диагноза по результатам проб, после чего я сказала: «Да. Я поддерживаю Диаскинтест®!» Спустя год после этого исследования группа экспертов, включая меня, дала добро для применения Диаскинтеста® во фтизиатрической службе. А недавно вышел приказ Минздрава России № 951 о разрешении применения Диаскинтеста® в скрининге туберкулеза.

***– Сохраняется ли сегодня сопротивление фтизиопедиатров по поводу применения Диаскинтеста®?***

– Что интересно, сохраняется сопротивление фтизиатров, а не фтизиопедиатров. Фтизиопедиатры только первый год применения Диаскинтеста® были категорически против него. Но когда они поработали с ним год, одновременно применяя пробу Манту и пробу с Диаскинтестом® для диагностики туберкулеза у детей, изменили свое мнение: поддержали двумя руками Диаскинтест®.

Мы преодолеваем сопротивление большим количеством новых исследований, выступлениями перед врачебной аудиторией в разных регионах. Диаскинтест® постепенно внедряется в ежедневную практику. Сегодня уже каждый фтизиопедиатр знает: если Диаскинтест® положительный, ищи у ребенка туберкулез.

***– Почему квантифероновый тест[1] нечасто используют в России?***

– Это связано с особенностями внедрения в практику теста компанией-производителем.

[1] Вошедшее в российскую практику сокращенное наименование теста QuantiFERON® TB Gold In Tube, производство Cellestis, Victoria, Australia.

***– Есть ли у фтизиопедиатров желание уйти от пробы Манту и оставить только пробу с Диаскинтестом®?***

– Пробу Манту и пробу с Диаскинтестом® нельзя сравнивать напрямую. Можно сравнивать пробу с Диаскинтестом® и квантифероновый тест, но не пробу с туберкулином. Задачи тестов разные: Диаскинтест® выявляет болезнь, а туберкулин – первичное инфицирование.

Переход от одной диагностической пробы к другой не зависит только от одного желания врача. Во фтизиатрии подобные замены осуществляются строго после выхода приказа Министерства здравоохранения.

От туберкулинодиагностики уходят там, где она не нужна. Если ребенок инфицирован, что дает туберкулин? Проба Манту у него будет положительной всю жизнь. Какой смысл каждый год ее делать? Инфекцию однажды проба уже выявила. Основная масса детей инфицируется до 7 лет. И в перспективе это будет тест для детей как скрининговое исследование. А выявить болезнь как можно раньше – задача Диаскинтеста®.

На многих территориях сегодня уже ушли от туберкулина. Сначала это было связано с тем, что туберкулин подорожал и стал сравним по цене с Диаскинтестом®. А потом постепенно 29 территорий России полностью перешли на Диаскинтест®: вся Татария, Пермский край, Приморский край и многие другие субъекты Российской Федерации.

***– Диаскинтест® – одно из значимых открытий и внедрений во фтизиатрии. Но мир меняется не только со стороны открытий: появляются новые болезни. Насколько ВИЧ-инфекция внесла изменения в работу фтизиопедиатров?***

– Фтизиопедиатрии ВИЧ-инфекция мало касается. В основном это проблема взрослых фтизиатров. Но тема актуальна для педиатров, потому что невакцинированные дети ВИЧ-инфицированных родителей (как правило, из социально неблагополучной среды) попадают в очаги туберкулезной инфекции.

В НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова сейчас идет большая работа по изучению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, в которой исследуются особенности вакцинопрофилактики, диагностики, лечения.

***– Валентина Александровна, Вы, конечно, знаете, что в Москве в работу участковых фтизиатров активно внедряется картографический метод в очагах туберкулезной инфекции. Как Вы к нему относитесь?***

– Очень положительно. Этот метод – основной принцип работы в детской фтизиатрии, потому что дети заболевают всегда от кого-то, как правило, находясь в очагах туберкулезной инфекции. Принцип камня, брошенного в воду, – это, по сути, и есть картографический метод. У фтизиопедиатров всегда было принято: пришел в семью – проверь ее всю. Но было время, когда в нашем обществе вдруг стало считаться, что семья ребенка – это только его мама и папа, а бабушки, дедушки, тети, дяди как тесный круг общения не рассматривались. Сейчас, к счастью, это видение меняется.

Я везде и всегда говорю о том, чтобы фтизиатры перенимали передовой опыт Москвы в применении картографического метода. Считаю, что чем меньше туберкулеза, тем больше надо брать территорию очага для обследования.

***– Люди прислушиваются к слову с трибуны?***

– Ко мне, думаю, прислушиваются: велик опыт.

## «Эта девушка должна работать в научном институте»

***– После защиты докторской диссертации Вы стажировались в Уэльсе, в Университете Суонси (Swansea University), по вопросам туберкулеза. Почему Вы выбрали Англию, а не Францию – родину БЦЖ?***

– В Университет Суонси меня направил Минздрав России как молодого специалиста в 1995 году после защиты докторской. Переводчиком со мной ездил Евгений Белиловский. С ним мы писали дипломную работу, статьи. Встречаясь сегодня на фтизиатрических форумах, мы всегда вспоминаем то время. Для него этот случай тоже стал стартом международной карьеры: он долгие годы работал в CDC&P[2] .

***– Можете ли Вы сравнить образование на Западе и в России?***

– Думаю, что западную систему мы плохо знаем. Но тогда меня поражало, что врач, профессор кафедры, в доме у которой мы жили, ездит на работу в университет за 50 км только два раза в неделю. Интернет, Wi-Fi у них уже был в активном пользовании. Теперь я понимаю, как важно в тишине сосредоточиться и при необходимости быть на связи с научными сотрудниками.

***– Что Вы привезли оттуда в плане идей?***

– Понимание того, что нельзя закрывать фтизиатрическую службу. В Великобритании она уже была закрыта, объединена с общей практикой. И они сожалели об этом, как и о закрытии психиатрической службы и туберкулезных санаториев. Для Великобритании тогда это было проблемой.

[2] Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) – агентство Министерства здравоохранения США, задачами которого является укрепление национального здоровья и повышение качества жизни путем профилактики и контроля заболеваний, травматизма и инвалидности. В состав CDC входят 11 центров, институтов и отделений, включая Национальный центр профилактики ВИЧ, заболеваний, передающихся половым путем и туберкулеза. Агентство сотрудничает с ВОЗ, участвует в реализации национальных программ борьбы с туберкулезом во многих странах.

У нас, несмотря на сложное время перестройки, фтизиатрию, психиатрию как отдельные службы оставили, хотя угрозы были. Санатории пока тоже работают. На последнем совещании 2014 года в Минздраве России обсуждался вопрос санаторного лечения во фтизиатрии. Решили, что санатории надо перепрофилировать и сделать этапом долечивания. Пока все наши детские санатории работают.

***– Валентина Александровна, как Вы пришли во фтизиатрию?***

– Я выбрала специальность уже на первом курсе. Руководителем кафедры фтизиатрии Второго Медицинского была Ирина Еремеевна Кочнова – известный врач, профессор, у которой был лучший в стране студенческий кружок. Выступая как-то перед первокурсниками с приглашением заниматься в научном кружке, она сумела так заинтересовать моих однокурсников, что 20 человек пришли к ней на кафедру. Удивительно, что не одна я – практически все остались во фтизиатрии.

Итак, с I курса я занималась у И.Е. Кочновой. Видимо, успешно, потому что на распределении, которое тогда было обязательным, она сказала комиссии: «Эта девушка должна работать в научно-исследовательском институте». И мне дали свободный диплом. Александр Григорьевич Хоменко взял меня ординатором в диспансер. Параллельно в НИИ фтизиопульмонологии мне сразу дали ставку научного сотрудника, что и определило мою дальнейшую судьбу.

***– А почему Вы пошли в педиатрию, а не на лечебный факультет?***

– Это было решено еще до поступления в медицинский институт. У меня за плечами был фельдшерский факультет 28-го Московского медицинского училища при НИИ им. Н.В. Склифосовского, после которого я несколько лет работала на «скорой». Приезжая на вызов к взрослому и ребенку, я всегда видела и ощущала большую разницу в поведении больного, а главное – в результате лечения. В выборе факультета все определили искренность детей и мое желание помогать тому, кто быстро откликается на помощь врача и не лукавит при изложении жалоб и описании состояния.

***– Могли ли Вы тогда представить, что будете главным детским фтизиатром страны?***

– Даже в мыслях не было. Карьера выстроилась постепенно, как будто сама собой. Придя в Московский НИИ туберкулеза Минздрава России (ныне – НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), я росла как ученый и занималась общественной работой. Была председателем Совета молодых ученых, председателем профсоюзной организации института, работала над кандидатской «Осложненные формы туберкулеза у детей», потом над докторской диссертацией «Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков», стала профессором, главным детским фтизиатром России, а с 1998 по 2011 годы была Генеральным секретарем Российского общества фтизиатров.

*Начало 1980-х… Младший научный сотрудник Московского НИИ туберкулеза Валентина Аксенова и руководитель детско-подросткового отделения института Лидия Васильевна Лебедева*
*(интервью с профессором Л.В. Лебедевой – см. «Туберкулез и социально значимые заболевания», 2014 г., № 5, стр. 70-74)*

***– Красивый путь ученого и общественного деятеля! Валентина Александровна, Вам легко принимать решения?***

– Если я в нем уверена – да. В любом деле – и в науке, и в организации здравоохранения – важно вовремя оценить ситуацию и отменить ненужное, внедрить правильное.

***– Вы различаете женское и мужское руководство?***

– По-моему, женщина крупным руководителем, таким как, например, директор института, не должна быть. Возможно, она должна быть заместителем. Как правило, женщина идет на работу – думает о семье, идет домой – думает о работе. Мужчина работает с большей отдачей.

Мне в этом плане повезло. Могу много времени уделить работе. Я семью и ребенка приобрела еще до того, как поступила в институт. Дочь помогала мне печатать и кандидатскую, и докторскую, хотя сама она не пошла в медицину: занимается семьей, воспитывает троих детей. Мой старший внук учится в Сорбонне.

***– Что Вам интересно сейчас в жизни?***

– Видеть результаты работы моих учеников. Их защита – самое приятное для меня в профессии. Я готова им во всем помогать. Вот (В.А. показывает рукой на открытую внутреннюю дверь кабинета) раньше у меня был большой кабинет, но после ремонта я настояла, чтобы сделали из него два: в комнате поменьше – кровать, стол и душевая. Это комната моих аспирантов. Я запрещаю им снимать квартиру. Приезжая в Москву для защиты, они живут здесь. Пишут, занимаются, всегда могут обсудить со мной трудные вопросы.

***– Сегодня во фтизиатрии не так много молодежи. А в Вашем отделении я встретила несколько молодых докторов. Как, на Ваш взгляд, можно привлечь людей во фтизиатрию?***

– Увлечь интересной работой. Думаю, что для многих студентов медицинских институтов важно встретить интересного, знающего, опытного руководителя в студенческом кружке и, как когда-то я, в нем начать свой путь во фтизиатрию или в другую выбранную специальность.

***– Мнение кого из специалистов в мировой фтизиопедиатрии значимо для Вас?***

– Американского профессора медицины Роберта Старка из Хьюстона. Я была в его клинике в гостях, мы часто встречаемся на заседании рабочей группы по детскому туберкулезу ВОЗ. Обсуждаем многие вопросы детского туберкулеза и находим общие решения.

***– Вы часто бываете на фтизиатрических форумах и конгрессах и выездных заседаниях ВОЗ. Какие страны Вас впечатлили больше всего?***

– По территории и красоте больше всего меня впечатлила наша страна, самое красивое место которой – это Камчатка. Гейзеры – вот экзотика, которую нельзя описать словами, ее надо увидеть. Кстати, Камчатка сегодня – регион с хорошей ситуацией по детскому туберкулезу. Еще пять лет назад у них не было линейного томографа, а сейчас сделано очень много: стоит компьютерный томограф, служба слаженно работает, планируется открытие санатория.

*От имени всех фтизиатров России редакция журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» желает Валентине Александровне здоровья, интересной работы, талантливых учеников, новых открытий и разработок!*

*Памятная доска, установленная в честь Г.А. Захарьина в клинике на Девичьем поле, г. Москва. Скульптор И.Н. Новиков, 2005 г.*

# ЗАГАДКИ ДОКТОРА ЗАХАРЬИНА

***Татьяна Мохрякова, врач и журналист***

*В этом году исполняется 100 лет Московской клинической туберкулезной больнице № 3 имени профессора Григория Антоновича Захарьина, называемой обычно «Захарьинской больницей». Эта дата – повод вспомнить об известном русском терапевте.*

185 лет назад в Пензе родился один из самых известных московских врачей – Григорий Антонович Захарьин. Он любил и знал медицину. Любил и почитал славу. Любил и ценил деньги. О достижениях, характере и личностных качествах Г.А. Захарьина много говорили, писали и спорили знавшие его однокурсники, коллеги, ученики, пациенты. Он был первым среди современников в профессиональной и научной карьере, во взаимоотношениях с влиятельными людьми, но даже близким не открывал своих сокровенных помыслов, о реализации которых можно судить, сопоставив даты и события его не очень продолжительной, по нынешним меркам, жизни (68 лет).

Его личность многогранна. Что принесло Г.А. Захарьину большую известность? Блестящее знание терапии или скандалы, благотворительность, научная деятельность, врачебная стезя или коммерческие сделки? Как могли сочетаться в профессоре Захарьине такие несочетаемые качества, как благотворительность и любовь к деньгам?

Выводы о загадочной личности, непростом нраве и интересной судьбе Григория Антоновича Захарьина можно сделать по его заслугам, высказываниям и поступкам в рамках 50 лет его сознательной жизни в Москве, куда он приехал в 18 лет, поступив на медицинский факультет Московского университета.

## В воспоминаниях современников

«В течение нескольких десятилетий занимал он первое место среди русских врачей и пользовался очень громкой известностью за границей как замечательный диагност, ставивший диагноз в самых сложных случаях с поразительной правильностью, каким-то гением угадывавший тайны больного организма» – было написано в некрологе Григорию Антоновичу Захарьину 24 декабря 1887 года.

Г.А. Захарьин был непревзойденным лектором, о чем говорили многие современники. Вот что пишет его ученик А.П. Губарев: «В построении его речи чувствовалось преобладающее влияние логики: факты и объяснения нанизывались, образуя целую цепь отдельных силлогизмов и их посылок. Оттого-то каждому казалось ясным все то, что он говорил, столь убедительным и доказательным все то, к чему он приходил в своих заключениях».

Преподавание Г.А. Захарьина было индивидуальным. Он не раз напутствовал коллег-преподавателей, что «нужно читать лекции так, чтобы средний студент вынес с каждой лекции и навсегда зафиксировал как можно больше полезного – того, чего он не узнает из книг и даже от других преподавателей» (Н.Ф. Голубов).

Антон Павлович Чехов, будучи студентом медицинского факультета Московского университета, восхищался ораторским талантом Григория Антоновича. Правда, когда он читал позже изданный профессором Г.А. Захарьиным двухтомник «Клинических лекций», будущий драматург отметил, что «талантливые педагоги и ораторы не всегда могут быть способными писателями» и что в письменном варианте «...есть либретто, но нет оперы».

Г.А. Захарьина ценили как врача и лектора, но черты характера и чудаковатость, усугублявшаяся с годами, делали его характер невыносимым. О странностях и сумасбродстве известного московского доктора говорили не только в кулуарах, в университетских коридорах и ординаторских, но и писали в медицинских журналах того времени. Многие отмечали, что вежливым или нейтральным он всегда был по отношению лишь к равным себе по социальному положению или вышестоящим.

В 1894 г. Г.А. Захарьин стал лейб-медиком Александра III, но и в императорском дворце вел себя тоже весьма странно: императору не все нравилось в поведении ученого. Что уж говорить об остальных. С коллегами, студентами, пациентами, с простыми людьми он мог быть крайне нетерпимым и несдержанным по отношению к ним. Порой он безжалостно бранил

ординаторов в присутствии незнакомцев, мог унизить больного и его родственников за несоответствующий внешний вид или полноту. При несогласии с диагнозом в присутствии пациента унизительно отзывался о враче, его поставившем.

На пике своей карьеры Г.А. Захарьин рассорился с большинством профессоров и коллег на факультете (в том числе с Н.Ф. Склифосовским) из-за несовпадения во мнениях, считая себя всегда и во всем правым. Это называли странностями профессора, причисляя его к «московским оригиналам», но закончилось захарьинское сумасбродство бойкотом студентов и отстранением ведущего терапевта Москвы профессора Захарьина от преподавания. Уже спустя годы после отставки это событие стало легендой с множеством составляющих. Как обычно бывает в нашем мире, непосредственная причина увольнения была одна: бойкот. Мотивов, приведших к ней, – множество.

### Становление личности

Родился Григорий Захарьин в семье небогатого помещика. Все детство провел в Саратовской губернии. Его мать – дочь переехавшего из Германии в Россию в начале XIX века врача Григория Ефимовича Геймана, в честь которого и назвали мальчика.

Григорий Захарьин был зачислен в Московский университет в 1847 г. как своекоштный студент (*от польск. koszt – расходы по содержанию*), то есть сам оплачивал свое образование и проживание на вольной квартире. Говоря о его трудолюбии, скромном быте и усердии в учении, биографы Г.А. Захарьина не исключают финансовой помощи и личной поддержки Григория дядей Родионом Гейманом и в годы учебы, и после окончания университета: в частности, в его протекции племянника на должность ассистента терапевтического отделения факультетской клиники. Родной брат матери Родион Гейман был чиновником высокого ранга: действительным статским советником, а также профессором химии Московского университета, членом различных научных российских и зарубежных обществ.

Аттестат об окончании Московского университета в 1852 г. был выдан Григорию Захарьину с такими словами: «При отличном поведении, окончив курс по медицинскому факультету, … утвержден в степени лекаря с предоставлением ему права по защищении диссертации получить без экзаменов степень Доктора Медицины».

Диссертацию он защитил в 1853 г., написав 90-страничный труд «Учение о послеродовых болезнях, изложенное Григорием Захарьиным» с посвящением «Родиону Григорьевичу Гейману, … высокоуважаемому дяде в знак искренней любви и истинной благодарности». После таких слов вывод один: дядя Родион сыграл огромную роль в судьбе и становлении племянника.

Сначала Григорий Захарьин на два года остался ассистентом в университетской клинике профессора А.И. Овера. Кроме обретения клинического опыта (профессор Александр Иванович Овер был учеником Матвея Яковлевича Мудрова) Захарьин перевел на русский язык статьи Мишеля Фуко, Рудольфа Вирхова и других европейских ученых, опубликованные в «Московском врачебном журнале». А по истечении определенного правилами срока ассистентской работы на кафедре он не вернулся в Поволжье и не стал практикующим врачом, а поехал стажироваться за границу. Видимо, опять же не без участия именитых родственников: теперь уже симпатизировавшего племяннику старшего брата матери Венедикта Геймана, который был статским советником и доктором медицины, служившим в Московском военном госпитале.

Обучение в Европе вместо запланированных двух лет хитро переросло в три. В Берлине, в Париже, в Вене Захарьин вместе с С.П. Боткиным учился у Рудольфа Вирхова (основоположника клеточной теории в медицине), Людвига Траубе (основателя экспериментальной патологии), Клода Бернара (основоположника современной физиологии и экспериментальной патологии), профессора терапии Йозефа Шкоды. Под руководством европейских светил он написал несколько научных работ по гематологии и физиологии человека, которые были переведены, как и его последующие научные труды, на несколько языков.

Из Европы Григорий Захарьин вернулся уже не робким юношей, обдумывающим бытие, а известным врачом, уверенным в себе, в своем настоящем и будущем. Он активно включился в клиническую и преподавательскую работу, не пропускал заседания Физико-медицинского общества, где периодически демонстрировал свои медицинские наблюдения. Слухи о докторе, умеющем лечить разные недуги, ползли по Москве и окрестностям.

### Не только карьерный рост

После ухода А.И. Обера в отставку в 1864 г. Григорий Антонович Захарьин стал профессором и директором факультетской терапевтической клиники Московского университета. По два часа в день (кроме воскресений) он читал лекции с демонстрацией пациентов, ежедневно смотрел больных, вникал в лечебные, административные и хозяйственные вопросы. В течение 35 лет его лекторской деятельности университетская аудитория Московского университета была переполнена. Говорят, что среди западноевропейских лекторов не уступал ему лишь один из основоположников современной невропатологии и психотерапии Жан-Мартен Шарко, но тот читал одну лекцию в неделю...

Г.А. Захарьин был большим специалистом в сборе анамнеза и считал, что клинический преподаватель основное время и внимание должен уделять разбору и демонстрации больных.

Из воспоминаний П.С. Алексеева: «Захарьин… внес в область практической медицины… метод исследования больных и своеобразный, совершенно самостоятельно выработанный взгляд на лечение – терапию в обширном смысле. При хронических болезнях Захарьин обращал прежде всего внимание на питание, при острых – на конституцию и сложение больного».

Захарьин выработал свой метод исследования больных, который изложил, как мы уже знаем, в двух томах «Клинических лекций». Он считал одним из самых удачных высказывание английского философа Френсиса Бэкона: «Врачебное искусство целиком заключается в наблюдении». Клиническое мышление он ставил выше дополнительных методов исследования. Это принципиально отличало его московскую терапевтическую школу от петербургской, а также и от подхода к пациенту профессора Сергея Петровича Боткина, с которым Г.А. Захарьин конкурировал всю свою жизнь.

В 1885 г., в честь 25-летия активного служения Захарьина медицине и образованию, министр народного просвещения утвердил его в звании заслуженного ординарного профессора. Лекции Григорий Антонович стал читать значительно реже. Вел частную практику. Выпустил в свет учебник «Частная патология и терапия внутренних болезней».

В этом же году покровитель Г.А. Захарьина, его благодарный пациент граф Д.А. Толстой – министр народного просвещения при Александре II и обер-прокурор Святейшего Синода – ходатайствовал о получении Г.А. Захарьиным диплома почетного члена Императорской Академии наук. В благодарность за свое лечение граф Дмитрий Толстой подарил своему лечащему врачу еще и свой портрет со словами: «Полагая, что Вам приятно будет вспомнить о человеке, обязанном Вам здоровьем, позволю себе послать Вам на память обо мне мой портрет… этот портрет должен выразить всю признательность к Вам за исцеление меня от опасной болезни».

Вместе с регалиями профессора росла и цена за его врачебные консультации. Современники в разговорах и в прессе отмечали, что лечиться у Г.А. Захарьина человеку среднего достатка было сродни разорению.

### Реформы преподавания

Григорий Антонович Захарьин разделял взгляды профессора патологии и терапии Московского университета Матвея Яковлевича Мудрова (1776–1831 гг.) в отношении задач медицины, значения среды в этиологии болезни, методов диагностики и лечения. Свою роль в формировании медицинского мировоззрения Г.А. Захарьина сыграл и профессор Иустин Евдокимович Дядьковский (1784–1841 гг.), который различал лечение «предохранительное», то есть профилактическое, и «восстановительное», выступал против подражания иностранцам, изложил материалистическую трактовку медицинских проблем, расширил границы социально-бытового анамнеза. М.Я. Мудров вместе с доктором медицины Федором Ивановичем Иноземцевым (1802–1869 гг.) подготовили почву для перестройки системы преподавания в медицинских вузах России, которую с радостью преобразовал Захарьин.

Сторонник дифференциации в медицине, Г.А. Захарьин выделил в Московском университете самостоятельные курсы педиатрии, гинекологии, нефрологии, был инициатором создания отдельных профильных клиник. Так, в 1866 г. он выделил в своей клинике две детские палаты, которые впоследствии были реорганизованы в первую в русских университетах детскую клинику. По поводу терапии и гинекологии как специального медицинского направления Г.А. Захарьин говорил: «Нам, терапевтам, нельзя знать всего, а лечить и пользовать женщин от их болезней мы не умеем; нам специалист необходим, а специалисту – стационар…». А в 1874 г. он создал в своей клинике гинекологическую палату, которую вел Владимир Федорович Снегирев (1847–1917 гг.) – один из основоположников гинекологии как научной дисциплины в России. Г.А. Захарьин ввел в курс преподавания бактериологию как самостоятельный и обязательный предмет.

*Дом Г.А. Захарьина на проспекте Мира, д. 20*

И вместе с тем Г.А. Захарьин был против некритического переноса опыта европейской медицины на русскую почву, ставил цель направить русскую медицину по своему пути.

В 1890 г. факультетская терапевтическая клиника Московского университета под руководством Г.А. Захарьина переехала на Девичье поле.

### Коммерческая жилка

К сорока годам, менее чем за 20 лет своей медицинской, преподавательской и коммерческой деятельности, Г.А. Захарьин стал человеком очень состоятельным. В 1870 г. он мог быть благотворителем любого обедневшего учреждения: разово жертвовал двухгодичное жалование профессора на благотворительные цели. Правда, как показывают исторические параллели, не совсем уж бескорыстно.

Свой капитал Григорий Антонович обрел не только благодаря медицинской практике, что, наверное, было бы невозможно даже при известной всем высокой оценке профессором своих врачебных консультаций. Он наблюдал за здоровьем разного рода влиятельных особ Москвы, среди которых был возглавляющий тогда московскую еврейскую общину миллионер Лазарь Поляков. При необходимости Г.А. Захарьин лечил его, а в свободное время до определенной поры поддерживал с ним дружеские отношения. Известный банкир в долгу не оставался: с успехом помещал деньги Захарьина в свои коммерческие и земельные банки.

В конце XIX века с помощью этих вложений Г.А. Захарьин купил, кроме поместья в родной ему Пензенской губернии, еще и подмосковную усадьбу Куркино площадью 30 десятин, что эквивалентно почти 33 гектарам земли.

Надо сказать, что это были не первые приобретения Г.А. Захарьина. Покупка в кредит с погашением в течение нескольких лет в начале врачебной карьеры, в 1864 г., имения в Орловской губернии по соседству с родовым имением жены позволила ему осуществить сокровенную мечту: получить дворянство. Претендуя на древность своего рода и доказав свое происхождение от представителя дворянства, известного еще со времен царя Михаила Федоровича, Г.А. Захарьин вместе с семейством был внесен в Дворянскую родословную книгу Московской губернии. Для финансовых магнатов того времени это было крайне важно и необходимо.

Еще раньше, сразу после бракосочетания и венчания в апреле 1862 г. с дочерью средней руки помещика Орловской губернии дворянкой Екатериной Апухтиной, Г.А. Захарьин купил недалеко от Сухаревой башни, на Мещанской улице (ныне проспект Мира, дом 20), собственный двухэтажный каменный особняк. Дом и тогда стоил недешево: больше 14 тысяч рублей, в то время как его годовое жалование как адъюнкта факультетской терапевтической клиники составляло 714 рублей 80 копеек.

Учитывая, что финансовую помощь Г.А. Захарьин не мог получить ни от отца, ни от родителей жены, все эти приобретения говорят о врожденной коммерческой жилке Григория Антоновича, которую он сумел развить за годы жизни до таланта.

### Заслуги и достижения

В январе 1871 г., в ответ на пожертвование трех тысяч рублей Физико-медицинскому обществу Григория Антоновича Захарьина избрали президентом этого общества.

Зная иностранные языки, профессор Захарьин активно общался с профессурой из Европы. Например, состоял в дружеской переписке с одним из основоположников кардиологии, терапевтом из Франции Анри Юшаром (1844–1910 гг.). А когда А. Юшар был специально командирован в Россию для изучения захарьинского метода расспроса больных и его системы преподавания, Григорий Антонович прочел лекцию на французском. Впоследствии А. Юшар подготовил предисловие к французскому изданию лекций Г.А. Захарьина, а переведенные на русский язык лекции А. Юшара «Болезни сердца и их лечение» способствовали распространению функционального подхода русских врачей к проблемам кардиологической патологии.

Имя Г.А. Захарьина и сегодня часто вспоминают клиницисты и рефлексотерапевты, говоря о зонах Захарьина-Геда. Повышенную кожную чувствительность или болезненность при определенной патологии внутренних органов обнаружил в 1883 г. Г.А. Захарьин, а через 15 лет – английский врач Гед.

Г.А. Захарьин детально изучил и описал клинические проявления туберкулеза легких. Благодаря ему еще в дорентгеновский период врачи узнали, что такое очаговый верхушечный туберкулез, острый милиарный туберкулез, ранний инфильтрат, казеозная пневмония, хроническая кавернозная чахотка, туберкулезный плеврит.

Г.А. Захарьину принадлежит разработка и изучение клинической симптоматики сифилиса, в том числе сифилитические поражения сердца и легких.

Профессор Захарьин разработал учение об инфекционной этиологии желчнокаменной болезни, изучал значение лихорадки для больного. Он считал, что лихорадка – полезный элемент самозащиты организма, и, если она не выходит за определенные пределы, лечить ее не стоит. Он разработал показания и противопоказания к применению минеральных вод и был убежден, что Россия богаче Европы своими минеральными водами.

Г.А. Захарьин был принципиальным противником назначения сложных лекарственных смесей, выступал за отказ от шаблонов в лечении и за строгую индивидуальность терапевтических мероприятий. Свой труд он оценивал высоко, за что его часто упрекали: особенно если, получив крупный гонорар,

*Усыпальница семьи Захарьиных в ограде Владимирской церкви села Куркино. Архитектор Ф.О. Шехтель*

он не прописывал ничего и ограничивался одним назначением пациенту соответствующего режима. Однажды в разговоре с Иваном Ильичом Мечниковым Захарьин так объяснил свой подход к пациентам: «В Москве врачей много: есть плохие, есть очень хорошие, кому не нравится моя оценка своего труда и досуга – пусть лечатся у других. Для бедных есть клиники, бесплатные лечебницы, и я не желаю отдавать свои силы и время на благотворение; я не могу лечить всю Москву!». Ему приписывают и следующее высказывание: «Врач должен быть независимым не только как поэт, как художник, но выше этого, как деятель, которому доверяют самое дорогое – здоровье и жизнь».

Как пример бескорыстия современники Г.А. Захарьина приводили Сергея Петровича Боткина (1832–1889 гг.), Вячеслава Авксентьевича Манассеина (1841–1901 гг.), отказывавшихся от гонораров, бесплатно лечивших неимущих больных. Г.А. Захарьин на подобные упреки отвечал так: «Если не угодно, пускай идут в бесплатные лечебницы. Адвокаты Плевако и Спасович за трехминутную речь в суде дерут десятки тысяч рублей, и никто не ставит им это в вину. А меня клянут на всех перекрестках! Хотя жрецы нашей адвокатуры спасают от каторги заведомых подлецов и мошенников, а я спасаю людей от смерти».

### «Захарьинская больница» в Куркино

Сбережения Г.А. Захарьина после смерти якобы согласно его завещанию были переданы на благотворительность. Так ли это?

Об этом точно знали супруга, дети, а также близкие семье Иван Владимирович Цветаев [1] (1847–1913 гг.) и художник Игорь Эммануилович Грабарь (1871–1960 гг.).

По воспоминаниям современников, все свое состояние умерший от инсульта Г.А. Захарьин оставил сыну Сергею, который пережил отца менее чем на 10 лет, успев, однако, пожертвовать крупную сумму на цветаевский Музей изящных искусств.

После смерти Сергея Захарьина его мать и сестра (жена и дочь Григория Антоновича Захарьина) решили построить в своем куркинском имении клинический и научный центр Московского университета, которому посвятил свою жизнь профессор Захарьин. Архитектурный проект «больницы-памятника, больницы-мавзолея, больницы-произведения искусства» заказали Игорю Грабарю. Он выполнил его, и в 1911 г. в Куркино был заложен первый камень больницы, а в 1914 г. в еще недостроенном здании развернулся военный госпиталь (шла Первая мировая война). От этой даты берет начало история больницы в Куркино, 100-летний юбилей которой отмечен в 2014 году.

После Октябрьской революции здесь функционировал детский костно-суставной туберкулезный санаторий, затем санаторий для взрослых с легочным туберкулезом. С первых месяцев Великой Отечественной войны на базе больницы в Куркино был развернут хирургический эвакогоспиталь, который в 1942 г. реорганизовали в городскую клиническую туберкулезную больницу. В 1998 г. многопрофильной туберкулезной больнице № 3 присвоено имя Григория Антоновича Захарьина, и среди москвичей она чаще всего сегодня зовется «Захарьинской больницей» [2].

Недалеко от больницы стоит Владимирская церковь 1672 г., которую закрывали на несколько лет в советское время. В ограде храма – воздвигнутая в 1900 г. по проекту Федора Шехтеля усыпальница семьи Захарьиных, которую можно посетить и сегодня: она находится в ограде храма. Там похоронены сам Г.А. Захарьин, его жена и сын.

Григорий Антонович Захарьин был сложным человеком. Но он всегда щедро делился своим опытом и медицинскими знаниями, оставив после себя терапевтическую школу, начав реформировать отечественное медицинское образование, обратив внимание Запада на Русскую медицину.

---

[1] Российский ученый-историк, археолог, филолог, искусствовед, член-корреспондент Петербургской Академии наук, профессор Московского университета, создатель и первый директор Музея изящных искусств имени императора Александра III при Московском императорском университете (ныне Государственный музей изобразительных искусств имени А.С. Пушкина), отец Марины и Анастасии Цветаевых.

[2] Подробная история больницы изложена в статье А.Л. Собкина «Земская больница в селе Куркино: от истории к современности» (Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2015. –№ 2. – С. 15-20).

# Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров»

# ПРОТОКОЛ конференции МОО «Московское общество фтизиатров» «Химиопрофилактика, раннее выявление и лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц»

**г. Москва** **12 марта 2015 г.**

**Председатели**:

***Богородская Е.М.***, доктор медицинских наук, президент МОО «Московское общество фтизиатров», директор ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ);

***Борисов С.Е.***, доктор медицинских наук, профессор, член правления МОО «Московское общество фтизиатров», заместитель директора по научно-клинической работе МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ.

**Секретарь:**

***Дудина А.Г.***, главный специалист отдела делопроизводства МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ.

**Всего зарегистрировалось**: 147 участников, представляющих следующие учреждения Департамента здравоохранения города Москвы: МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ (включая филиалы и структурные подразделения), Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, ГКУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина», ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6» и ГКУЗ «Туберкулезная больница № 11», ГКУЗ «Туберкулезный санаторий № 58 ДЗМ», а также ГБУЗ Московской области «Московский областной противотуберкулезный диспансер», профильные кафедры ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. На заседании присутствовала главный фтизиатр Управления организации медико-санитарного обеспечения ФСИН России Т.Ю. Чебагина и врачи-фтизиатры из региональных управлений ФСИН России.

## Повестка дня конференции МОФ:

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в г. Москве и Московской области. Проблемы диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфицированных лиц.

Докладчик: доцент кафедры инфектологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России», врач-инфекционист Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИДом ДЗМ, к.м.н. ***Е.В. Цыганова***.

2. Химиопрофилактика и превентивное лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц.

Докладчик: заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией) МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, к.м.н. ***М.В. Синицын***.

3. Комбинированные противотуберкулезные препараты для химиопрофилактики и лечения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Докладчик: заведующая филиалом по ЮЗАО МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, к.м.н. ***Л.В. Мохирева***.

4. Комбинированный препарат фтизамакс в лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных.

Докладчик: заведующая детским отделением клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, к.м.н. ***И.В. Богданова***.

5. Применение ингаляционного комбинированного препарата хиксозид для лечения бронхолегочной патологии у больных туберкулезом.

Докладчик: заведующая туберкулезным легочным отделением № 2 клиники № 1 МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, клинический фармаколог, к.м.н. ***Т.Н. Иванушкина***.

Заседание открыла Президент МОО «Московское общество фтизиатров» ***Е.М. Богородская*** со вступительным словом, приветствовав присутствующих коллег-фтизиатров из учреждений ФСИН России и поздравив их с профессиональным праздником.

Затем Е.М. Богородская вручила почетные грамоты МОФ за многолетнюю и безупречную работу во фтизиатрии: ученому секретарю, заведующей научно-клиническим отделом МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, д.м.н. ***Л.В. Слогоцкой*** и акушерке родильного дома МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ ***Н.В. Чернецовой***. Далее Е.М. Богородская информировала собравшихся о приоритетных задачах, поставленных Минздравом России на 2015 г. Наиболее значимой из них является снижение смертности населения на 60 тыс., включая сокращение числа умерших от туберкулеза на 1000 человек. Для уменьшения смертности от туберкулеза фтизиатрам России необходимо разрешить целый ряд проблем. Особое значение в последние годы приобретают вопросы, связанные с выявлением, диагностикой и лечением больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, а также химиопрофилактикой туберкулеза у людей, живущих с ВИЧ.

### По пункту 1

**СЛУШАЛИ:** Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в городе Москве и Московской области. Проблемы диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфицированных лиц.

**ВЫСТУПИЛА:**

***Е.В. Цыганова*** в ходе выступления привела статистические данные: на 01.01.2015 г. в г. Москве зарегистрировано 83 896 человек, инфицированных ВИЧ (из них 52 147 составляют мужчины и 31 749 – женщины; 57% – жители г. Москвы, 30,4% – жители других регионов РФ, 8% – иностранные граждане, менее 4,5% – лица БОМЖ). В 2012 г. был зарегистрирован подъем численности инфицированных среди жителей г. Москвы, который объяснялся присоединением новых территорий, после чего отмечено небольшое снижение. С точки зрения путей передачи ВИЧ-инфекции: в 1995–2000 гг. наблюдался скачок заболеваемости среди наркоманов, однако к 2006 г. наметилась тенденция к ее снижению. В последние годы преобладает гетеросексуальный путь передачи, чаще заражаются женщины, причем ВИЧ-инфекцию нередко выявляют при обследовании беременных в женских консультациях. При рассмотрении динамики распространения ВИЧ-инфекции среди различных возрастных групп в г. Москве с 1999 по 2012 гг. отмечено смещение пиковых показателей из группы 20–24 года в группу 30–34 года.

Далее докладчик перешла к описанию структуры Московского городского центра СПИД (МГЦ СПИД), включающего следующие подразделения: поликлиническое отделение (взрослое и детское), стационарное отделение (также взрослое и детское), лабораторное отделение, отделение клинической эпидемиологии, отделение профилактики, организационно-методический отдел.

*Поликлиническое отделение* – самое крупное подразделение центра, обеспечивающее постоянное врачебное наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами. При подтвержденном диагнозе ВИЧ-инфекции, в том числе при беременности, пациент на добровольной основе встает на диспансерный учет в поликлинику центра, при наличии показаний ему назначают и корректируют антиретровирусную терапию (АРТ). Отделение ежедневно обслуживает более 500 пациентов, причем наряду с врачами-инфекционистами ведут прием и врачи узких специальностей. Современный подход к профилактическим мероприятиям позволяет снизить риск передачи ВИЧ от матери ребенку до 3%.

*Стационарное отделение* располагает койками как для взрослых, так и для детей (170 и 40, соответственно). В нем осуществляются диагностика и лечение вторичных заболеваний, подбор оптимальной схемы лечения.

*Лабораторное отделение* МГЦ СПИД осуществляет окончательную диагностику ВИЧ-инфекции пациентов, обследованных в лабораториях города, устанавливает ВИЧ-статус детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, ведет иммунологический и вирусологический мониторинг больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в центре. Также ведется мониторинг эффективности терапии, включая контроль резистентности у больных, получающих такое лечение.

*Отделение клинической эпидемиологии* занимается контролем и изучением эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Москве, выявлением групп риска, проводит эпидемиологические расследования, «дотестовое» и «послетестовое» консультирование пациентов.

*Отделение профилактики* отвечает за профилактику ВИЧ-инфекции в городе, в том числе в лечебных учреждениях: занимается разработкой профилактических программ для предупреждения распространения ВИЧ-инфекции среди жителей г. Москвы, контролирует работу кабинетов профилактики ВИЧ-инфекции в административных округах города.

*Организационно-методический отдел* МГЦ СПИД отвечает за координацию деятельности лечебно-профилактических учреждений городского подчинения. Он является методическим центром, участвующим в разработке организационных, методических, правовых и иных аспектов деятельности лечебно-профилактических учреждений, направленной на совершенствование профилактических мер, лечебно-диагностического процесса и контроля их качества.

По состоянию на 01.01.2015 г. на диспансерном учете в МГЦ СПИД состоит 26 263 ВИЧ-инфицированных. В настоящее время специализированное лечение антиретровирусными препаратами получают 12 160 взрослых больных ВИЧ-инфекцией и 370 детей.

По данным доклада ВОЗ «Global TB control, 2012», в мире 2 млрд людей инфицированы *M. tuberculosis* (МБТ), ежегодно регистрируют 8–9 млн новых случаев активного туберкулеза, причем 98% этих случаев приходится на долю развивающихся стран, в год умирает около 2 млн людей. Доклад UNAIDS за 2013 г. сообщает о 35 млн лиц, инфицированных ВИЧ, ежегодно регистрируется 5 млн случаев заражения, причем более 90% случаев – в странах с ограниченными ресурсами, умирает ежегодно 3 млн человек. Таким образом, на международном уровне признано наличие глобальной эпидемии ко-инфекции ТБ/ВИЧ (12–14 млн человек, ко-инфицированных ВИЧ/ТБ).

Касаясь вопроса о взаимном влиянии ВИЧ-инфекции и ТБ, докладчик перечислила общепризнанные положения: ВИЧ-инфекция увеличивает вероятность инфицирования *M. tuberculosis* вне зависимости от уровня $CD4^+$ клеток, способствует развитию активного туберкулеза у инфицированных *M. tuberculosis* (риск возрастает в 50 раз), повышает риск рецидива туберкулеза. Частота осложнений и смертность от туберкулеза у ВИЧ-положительных людей выше, чем у не инфицированных ВИЧ; АРТ снижает риск развития туберкулеза на 65%; лечение ВИЧ-инфекции снижает риск смертности среди больных ВИЧ/ТБ примерно на 50%.

АРТ – основной компонент лечения больных ВИЧ-инфекцией, имеющий своей целью увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных, предотвращение развития СПИДа. Задачи АРТ подразделяются на:

клинические – предотвращение развития оппортунистических инфекций и ВИЧ-ассоциированных неинфекционных заболеваний;

вирусологические – максимальное и длительное подавление репликации ВИЧ;

иммунологические – восстановление и поддержание функции иммунной системы;

эпидемиологические – уменьшение числа случаев передачи ВИЧ.

Национальная вирусологическая ассоциация в 2014 г. разработала отдельные Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у взрослых и детей. С ними можно ознакомиться на сайте ассоциации: http://www.nvassociation.ru/. В соответствии с ними АРТ следует назначать всем пациентам с количеством лимфоцитов $CD4^+$ менее 500 независимо от стадии заболевания; при готовности принимать терапию пожизненно – пациентам с количеством лимфоцитов $CD4^+$ более 500 в 1 мкл; при быстром снижении количества лимфоцитов $CD4^+$ (более 100 в 1 мкл в год) рекомендуется назначение АРТ независимо от их количества; всем пациентам, независимо от количества лимфоцитов $CD4^+$, при наличии клинических проявлений вторичных заболеваний (стадии 4 и 5), особенно при развитии СПИД-индикаторных заболеваний (в некоторых случаях АРТ может быть отложена для предотвращения развития ВСВИС). Также АРТ назначают всем пациентам с активным туберкулезом независимо от количества лимфоцитов $CD4^+$ и стадии заболевания.

Далее докладчик перешла к разделу доклада, посвященному антиретровирусным препаратам (АРП). В настоящее время в международной клинической практике разрешено к применению более 30 отдельных и комбинированных препаратов:

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ).
3. Ингибиторы протеазы (ИП).
4. Ингибиторы интегразы (ИИ).
5. Ингибиторы слияния (фузии) (ИС).
6. Антагонисты рецепторов (АР).

Согласно зарубежным источникам, в целом 25% назначаемых комбинаций лекарственных препаратов являются потенциально опасными, при их назначении в 8% случаев развиваются нежелательные лекарственные реакции. В 30% случаев смертельных исходов вследствие неблагоприятных побочных реакций пациентам назначали потенциально опасные комбинации лекарственных средств. При одновременном приеме от двух до пяти препаратов вероятность развития неблагоприятных побочных реакций составляет 4%, 10–15 препаратов – 28%, 16–20 препаратов – 60%. У пациентов, принимающих более шести лекарственных средств, межлекарственные взаимодействия (взаимное усиление побочных эффектов и снижение активности) являлись причиной 59% всех выявленных неблагоприятных побочных реакций. При подобных взаимодействиях число острых токсических гепатитов может возрастать на 35%. Поэтому при подборе компонентов АРТ и противотуберкулезной терапии следует: использовать в качестве первой линии схем АРТ с наиболее хорошим профилем безопасности, во избежание низкой приверженности к терапии осуществлять лечение под тщательным медицинским контролем и уменьшать количество таблеток и частоту их приема; при возникновении парадоксальной реакции – клинического ухудшения течения туберкулеза у пациентов, получающих АРТ, необходимо соблюдать приоритетность выбора терапии (противотуберкулезной/АРТ) и своевременно распознавать и купировать побочные эффекты. Были продемонстрированы таблицы, иллюстрирующие лекарственные взаимодействия препаратов из арсенала АРТ с рифампицином и рифабутином (микобутином), нежелательные комбинации противотуберкулезных препаратов и НИОТ, а также таблица для выбора противотуберкулезных препаратов, размещенная на сайте: www.hiv-druginteractions.org.

### По пункту 2

**СЛУШАЛИ:** Химиопрофилактика и превентивное лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц.

**ВЫСТУПИЛИ:**

***М.В. Синицын*** отметил, что, по данным 2013 г., на фоне снижения заболеваемости туберкулезом в мире происходит рост как распространенности инфекции ВИЧ, так и числа больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез. Далее докладчик привел статистические данные. В России среди впервые выявленных больных туберкулезом доля сочетанной инфекция ВИЧ/туберкулез в 2013 г. составила 12,5%, в г. Москве этот показатель был выше – 19,6%. В 2014 г. в Москве доля больных сочетанной инфекцией увеличилась до 20,3% от всех впервые выявленных, но при этом абсолютное число больных ВИЧ/ТБ уменьшилось. Всего на диспансерном учете в МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2014 г. состояло 795 больных с сочетанной инфекцией, из них 400 – с впервые выявленным туберкулезом. С целью мониторинга этой группы пациентов в настоящее время формируется единый регистр больных ВИЧ/туберкулезом. При оценке результатов химиотерапии когорты 2013 г. эффективный курс был зарегистрирован более чем у половины больных – 51,2%, умерло – 26,1% (24,7% – от ВИЧ-инфекции), неэффективный курс – 5,6%, МЛУ МБТ – 6,5%, досрочно прекратило лечение – 7,4%, выбыло – 3,3%. По данным полицевого регистра, множественная лекарственная устойчивость возбудителя у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез выявлена в 17,5%. На основании данных МНПЦ борьбы с туберкулезом докладчик выразил сомнение в правильности утверждения некоторых экспертов, что большинство людей, живущих с ВИЧ, неминуемо умрет от туберкулеза.

В 2014 г. на базе МГЦ СПИД начал работать кабинет раннего выявления туберкулеза, в котором прошли обследование 399 больных, было выявлено 39 случаев туберкулеза. Химиопрофилактика или превентивное противотуберкулезное лечение назначены 221 пациенту с ВИЧ-инфекцией.

В настоящее время ведется работа по подготовке проекта приказа ДЗМ о порядке организации раннего выявления и диагностики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных лиц и соответствующей инструкции по химиотерапии. Основным организатором выявления должен быть МГЦ СПИД, в котором наблюдаются большинство ВИЧ-инфицированных; больной также может обратиться к врачу-инфекционисту по месту жительства. В рамках диспансеризации контингентов МГЦ СПИД должен осуществлять плановое обследование на туберкулез один раз в шесть месяцев, а внеочередной осмотр – при контакте с больным туберкулезом, наличии конкретных жалоб. Задачей врача-инфекциониста должно являться не только направление больного к фтизиатру, но и направление на проведение флюорографии, исследование иммунного статуса с последующей передачей результатов в противотуберкулезную службу. Фтизиатр должен провести туберкулинодиагностику или пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР – препарат Диаскинтест®). С целью предотвращения повторного инфицирования МБТ диагностика туберкулеза должна проходить на базе МГЦ СПИД (амбулаторно или стационарно). Только после подтверждения диагноза «туберкулез» возможен перевод в противотуберкулезное учреждение.

Инструкцию по химиопрофилактике туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ, необходимо детально обсудить. Решение о ее назначении принимает врач-фтизиатр (при исключении диагноза активного ТБ, при наличии контакта с больным туберкулезом, количестве клеток $CD4^+$ менее 350). В соответствии с мировой практикой назначают минимум два препарата, при наличии риска инфицирования МЛУ МБТ – три. На фоне получения АРТ при возникновении побочных реакций назначают единственный препарат – изониазид сроком от 6 до 9 мес. Химиопрофилактика может проводиться в кабинете раннего выявления туберкулеза в МГЦ СПИД или кабинетах противотуберкулезной помощи МНПЦ борьбы с туберкулезом. Химиопрофилактика является эффективной, если в течение двух последующих лет не происходит заболевания туберкулезом. Лекарственное обеспечение МНПЦ борьбы с туберкулезом позволяет провести профилактические курсы химиотерапии в полном объеме.

После доклада последовали вопросы и обсуждение.

***В.Ю. Мишин***, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, задал вопрос об отличии терминов «химиопрофилактика» и «превентивное лечение».

***М.В. Синицын*** ответил, что понятие «химиопрофилактика» включает в себя и превентивное лечение. Первичная химиотерапия проводится неинфицированным туберкулезом лицам (меньшими дозами и в более короткий срок), превентивное лечение назначается инфицированным ТБ пациентам (соответственно, с большим сроком и дозами).

***В.Ю. Мишин*** высказал свое мнение, что термин «химиотерапия» относится к терминам, использовавшимся в советской фтизиатрии, а «превентивное лечение» – зарубежный термин, по сути, это – синонимы.

***В.И. Литвинов*** задал вопрос о том, существуют ли определения данных терминов в зарубежных источниках.

***М.В. Синицын*** ответил, что эти термины используются как в отечественных, так и в зарубежных источниках, а признанные точные определения отсутствуют.

***В.Ю. Мишин*** также отметил, что в приказе Минздрава России № 109 используется термин «химиопрофилактика», хотя в методических рекомендациях главного внештатного детского специалиста фтизиатра Минздрава России В.А. Аксеновой используется термин «превентивное лечение».

***Е.М. Богородская*** задала вопрос об объеме помощи, которую должен оказать фтизиатр, должны ли все те, кто получает антиретровирусную терапию, а это 12 000 человек по г. Москве, получать также химиопрофилактику туберкулеза.

***Е.В. Цыганова*** ответила, что ежегодно на учет в МГЦ СПИД берется около 1500 пациентов, живущих с ВИЧ, они должны быть консультированы фтизиатром и при необходимости получать химиопрофилактику. 12000 человек – это люди, взятые на учет за все прошедшие годы, все они обладают разным иммунитетом, нужно проводить разграничение.

***В.Ю. Мишин*** спросил о количестве заболевших туберкулезом из этих 1500 человек.

***Е.В. Цыганова*** ответила, что таких данных в МГЦ СПИД нет.

***Е.М. Богородская*** задала вопрос о том, как проводится мониторинг побочных реакций антиретровирусных препаратов в МГЦ СПИД.

***Е.В. Цыганова*** пояснила, что пациентов приглашают на прием к врачу-инфекционисту через 10 дней после начала терапии, затем через один мес., потом ежемесячно или один раз в два месяца.

***Л.В. Слогоцкая*** выступила с комментарием, что превентивная терапия назначается по итогам иммунологических тестов, но при количестве $CD4^+$ менее 200 данные тесты часто не выявляют инфицирование.

***Е.М. Богородская*** и ***М.В. Синицын подтвердили***, что вне зависимости от результатов иммунологических проб необходимо назначать химиопрофилактику при значительном снижении иммунитета.

Далее ***Е.М. Богородская*** задала вопрос заведующей отделом организации лечебно-профилактической помощи ГБУЗ МО «Московский областной противотуберкулезный диспансер» Л.И. Горовенко о количестве ВИЧ-инфицированных лиц, нуждающихся в химиопрофилактике туберкулеза, а также о том, кто, где и как ее проводит в Московской области.

***Л.И. Горовенко*** ответила, что пока решение не найдено, т.к. организовывать проведение химиопрофилактики не в ПТД, а при ВИЧ-кабинетах в общеполиклинической сети не имеет смысла, поскольку у врачей отсутствует настороженность по отношению к туберкулезу, а больные не пойдут. Относительно обсуждения терминов она пояснила, что считает их в значительной степени синонимами.

***Е.М. Богородская*** добавила, что превентивное лечение должно быть более длительным и включать больше препаратов.

***С.Е. Борисов*** высказал свою точку зрения по данным терминам: термин «химиопрофилактика» много десятилетий использовался как в США, так и в России. В США в 70–80-х гг. XX века произошел переход от понятия «химиопрофилактика» – назначение противотуберкулезных препаратов людям, не болеющим туберкулезом, к понятию «превентивное лечение» – лечение латентной туберкулезной инфекции.

### По пункту 3

**СЛУШАЛИ:** Комбинированные противотуберкулезные препараты для химиопрофилактики и лечения туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией.

**ВЫСТУПИЛИ:**

***Л.В. Мохирева*** в своем выступлении подчеркнула, что комбинированные препараты с фиксированными дозами (КПФД) помогают приблизиться к идеалу – одной таблетке вместо целой горсти. В 2011 г. на конференции в Санкт-Петербурге Ричард Залескис, директор Европейского бюро ВОЗ, в своем докладе отмечал, что внедрение быстрых методов определения лекарственной чувствительности МБТ и внедрение КПФД ведут к снижению медикаментозной нагрузки, упрощению процедуры закупок, снижению количества ошибок при назначении препаратов, облегчению процесса корректировки дозы, лучшему соблюдению режима и приверженности к лечению. Еще в 2010 г. ВОЗ рассматривался вопрос о включении в КПФД новых препаратов. В Российской Федерации зарегистрировано более 30 двух-, трех-, четырех- и пятикомпонентных препаратов. В случаях сочетания ТБ с ВИЧ-инфекцией из-за выраженного лекарственного взаимодействия рифампицина с АРТ следует назначать изокомб. При I режиме химиотерапии назначаются фтизоэтам, фтизопирам В6, при наличии ко-инфекции ВИЧ возможно применение рифапентина (в отличие от рифампицина). При IIВ режиме назначаются стандартные препараты 1 ряда (изокомб, фтизоэтам, фтизопирам) и фторхинолоны (ломефлоксацин). В настоящее время при ТБ разрешено применение левофлоксацина или спарфлоксацина в течение 3 мес., остальные фторхинолоны, не имеющие в инструкции показаний к применению при ТБ, можно назначать решением врачебной комиссии. При сопутствующей ВИЧ-инфекции, в зависимости от наличия АРТ, возможно назначение протиокомба (не содержащего изониазида и рифампицина), на фоне АРТ назначают рифабутин. В методических рекомендациях по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденных приказом Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951, указано, что выбор режима лечения осуществляется по

результатам определения лекарственной чувствительности и переносимости препарата. В разделе VIII «Общие положения химиотерапии туберкулеза» рекомендуется обращать внимание на наличие АРТ и учитывать, при ее наличии, лекарственные взаимодействия с рифампицином, по той же причине рекомендуется включение в режим лечения рифабутина.

Также докладчик представила таблицу для назначения типовых режимов лечения с перечнем препаратов по торговым наименованиям, ориентированную на удобство в применении практическими врачами, с указанием состава препарата, суточных доз, расчета по весу и возрасту больного, сроков лечения.

***Л.И. Горовенко*** спросила о том, проводился ли анализ эффективности по группам комбинированных и отдельных препаратов, а также ведется ли учет, какому количеству больных потребовалась коррекция лечения при назначении одновременно 4–5 препаратов.

По первому вопросу Мохирева Л.В. ответила, что был проведен ряд клинических исследований (например, по фтизоэтаму, фтизопираму В6), их результаты опубликованы в журналах, а сравнительная эффективность и безопасность сопоставимы с однокомпонентными препаратами, с начала 2000-х годов отсутствуют рекламации на качество, все препараты имеют пленочную оболочку, защищающую верхние отделы ЖКТ. По второму вопросу: коррекция лечения требовалась либо по причине возникновения побочных реакций, либо вследствие лекарственной чувствительности, т.к. только 38% больных являются бактериовыделителями, а у 62% больных ее определение невозможно. Поэтому назначается стандартный курс, и при возникновении типичных побочных реакций препарат отменяется на 2–3 дня, потом назначают повторно. Об экстренных отменах данные отсутствуют. Существуют препараты, не содержащие изониазида/стрептомицина. За счет лучшей организации лечения, большего опыта врача в назначении КПФД эффект лечения и отношение больного к препарату улучшаются.

***Е.М. Богородская*** подчеркнула значение КПФД для лечебных учреждений системы ФСИН, для которых комбинированные препараты тоже являются предпочтительными, чтобы исключить нарушение режима.

### По пункту 4

**СЛУШАЛИ:** Комбинированный препарат фтизамакс в лечении туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных.

**ВЫСТУПИЛА:**

***И.В. Богданова*** выступила с докладом об опыте применения комбинированного препарата фтизамакс, в частности, в детском отделении ГКУЗ МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. В его состав входят изониазид, пиразинамид и рифампицин, использование возможно при любой локализации и фазе туберкулеза. Он прост в применении, дозировка рассчитывается в зависимости от веса (считается по рифампицину), легко растворяется в воде, имеет приятный вкус, принимается однократно утром, медицинскому персоналу удобно осуществлять визуальный контроль. Противопоказания – те же, что у составляющих компонентов. Среди детей, которым назначался фтизамакс, один ребенок был ВИЧ-инфицирован и перенес лечение удовлетворительно, что продемонстрировали результаты 4 лабораторных исследований. Имеются данные коллег из Уссурийского клинического противотуберкулезного диспансера о хороших результатах применения препарата у ВИЧ-инфицированных, в том числе страдающих наркотической зависимостью, причем у них успешно формируется приверженность к лечению. В настоящее время ведется обсуждение о применении препарата для профилактики ТБ у ВИЧ-инфицированных.

На вопрос одного из присутствующих в зале о стоимости фтизамакса исчерпывающую информацию дал к.м.н. М.Г. Бирон.

### По пункту 5

**СЛУШАЛИ:** Применение ингаляционного комбинированного препарата хиксозид для лечения бронхолегочной патологии у больных туберкулезом.

**ВЫСТУПИЛА:**

***Т.Н. Иванушкина*** выступила с докладом о комбинированном препарате хиксозид как примере эффективной реализации режима химиотерапии. Для снижения лекарственной нагрузки у больных с сопутствующей патологией необходимо изменение путей введения препаратов, например, на ингаляционный, преимуществами которого являются быстрая всасываемость, увеличение поверхности активного воздействия препарата в 800 раз, возникновение активных очагов концентрации, отсутствие первичного прохождения через печень, безболезненность и малотравматичность. «Золотыми правилами» введения являются: избегать при ингаляции смешивания лекарственных препаратов, растворять их в физиологическом растворе или в воде. Противопоказания: буллезные изменения в легких, новообразования и легочные кровотечения. Ранее широкому распространению ингаляционного введения препятствовала конструкция ингаляционных аппаратов, в основном метод применяли при поражениях бронхиального дерева. В настоящее время введение осуществляется через небулайзеры, активно использующиеся в реанимационных и других отделениях МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ. При туберкулезе хиксозид назначают совместно с бронхолитическими препаратами на срок до 2 мес., при возможном перерыве через один месяц после начала применения.

Клинические испытания хиксозида прошли в 2011 г. Хиксозид содержит изониазид, универсальная доза которого при ингаляционном введении демонстрирует пятикратное увеличение эффективности. Он применяется при лечении фиброзно-кавернозного туберкулеза, деструктивных форм внутриплеврально (в торакальной хирургии) или в виде ингаляции. Однократного курса недостаточно, эффективность нескольких повторных курсов была доказана у больных с сочетанием ТБ/ВИЧ, при генерализованном и диссеминированном туберкулезе, туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и, особенно, бронхов.

На вопрос одного из присутствующих в зале о возможности применения хиксозида у детей докладчик сообщила, что в инструкции по применению препарата таких показаний не имеется.

В финальной части ***В.Ю. Мишин*** выступил с комментариями по теме заседания. С его точки зрения, в том виде, как она представлена в американских рекомендациях, химиопрофилактика не удалась, особенно дискутабельно ее осуществление при ВИЧ-инфекции. К 40 годам практически все больные с ВИЧ-инфекцией еще и инфицированы туберкулезом. Согласно предварительным результатам 2014 г., ежегодный рост распространения ВИЧ-инфекции составляет до 5%, до трети взятых на учет инфицированных умирают от сочетанной инфекции. Больной с сочетанием ВИЧ/ТБ имеет качественно другие реакции на инфекции и т.д., каждый требует индивидуального подхода. При пневмоцистной пневмонии снижение уровня $CD4^+$ клеток менее 200 уже является поводом для начала химиопрофилактики. В США основной профилактикой туберкулеза у ВИЧ-инфицированных является раннее назначение АРТ (в таком случае заболевает туберкулезом в 5–6 раз меньше инфицированных). Выступающий предложил пересмотреть подходы к лечению ВИЧ-инфекции – уже при появлении антител следует назначать АРТ. Первичная лекарственная устойчивость МБТ составляет до 50%, выбор препаратов для первичной химиотерапии зависит не только от контакта, но и от региональной лекарственной устойчивости. Должны быть проведены клинические исследования по уровням региональной лекарственной устойчивости МБТ (например, к пиразинамиду, этамбутолу).

Также выступающий высказал свои соображения по поводу приказа Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. За рубежом в качестве основного был разработан режим лечения, ориентированный на американские рекомендации и включающий бедаквилин, пиразинамид, левофлоксацин. Из 400 больных по истечении 2 недель прекращение бактериовыделения было достигнуто в 80% случаев. Российские методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания, утвержденные приказом № 951, во многом повторяют положения приказа № 109. Необходимы новые режимы самых эффективных препаратов и индивидуальный подход, особенно к больным, ко-инфицированным ВИЧ. К сожалению, в данных рекомендациях не упомянуты лишенный гепатотоксичности феназид, перхлозон, но был включен спарфлоксацин. Такие моменты очень важны и нуждаются в обсуждении.

***С.Е. Борисов*** поблагодарил всех присутствующих за участие и отметил возрождение традиции обсуждения на заседаниях Общества. Также была выражена обеспокоенность по поводу существующей в Центре СПИД практики пассивной работы с больными, то есть только с теми, кто приходит и уходит по собственному желанию, что принципиально отличается от привычной фтизиатрам активной работы с больными. В связи с чем не может не возникать вопрос, о каком превентивном лечении (химиопрофилактике) вообще может идти речь. Эта проблема должна оставаться в зоне внимания московских фтизиатров. И нет ничего страшного, если среди больных туберкулезом будет 75% ВИЧ-инфицированных, люди с нормальным иммунитетом болеть туберкулезом вообще не должны.

***Е.М. Богородская*** подвела итог обсуждению, подчеркнув наличие определенных сложностей на пути решения данной проблемы. Например, Центр СПИД не может проводить химиопрофилактику из-за отсутствия соответствующей лицензии, поэтому дело фтизиатров – проводить ее в кабинетах, входящих в состав противотуберкулезных учреждений, но на базе Центра СПИД. Вопрос о ее проведении в медицинских учреждениях общей лечебной сети (поликлинических объединениях) должен решаться отдельно. Также нуждается в обсуждении вопрос о количестве фтизиатров, которые будут привлечены к этим мероприятиям, определении их нагрузки, внесении изменений в штатное расписание. Необходимо внедрять в 2015 г. для 50% ВИЧ-инфицированных с менее чем 200 $CD4^+$ клетками не полноценное, а так называемое превентивное лечение тремя и более препаратами на 6 мес. с использованием комбинированных препаратов, содержащих меньшие составляющие дозы вследствие их взаимного потенцирования.

*Председатели:* *Е.М. Богородская*
*С.Е. Борисов*

*Секретарь* *А.Г. Дудина*

# ДЛЯ ФТИЗИАТРОВ ИМЯ М.И. ПЕРЕЛЬМАНА – ПУТЕВОДНАЯ ЗВЕЗДА

*В декабрьские дни, когда академику Михаилу Израйлевичу Перельману исполнилось бы 90 лет, его коллеги – фтизиатры и торакальные хирурги – провели в Москве Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием «Персонифицированная медицина – современный вектор научного развития», посвященную юбилею учителя.*

На форуме фтизиатров – в залах, где проходили пленарные заседания и школы, и в кулуарных беседах – часто вспоминали Михаила Израйлевича. Ведь большинство присутствующих практикующих врачей, преподавателей кафедр, научных сотрудников и профессоров лично знали М.И. Перельмана: сотрудничали и общались с ним на конференциях и клинических разборах, в ординаторских и операционных. Учились у него, впитывая его жизненное кредо: быть и помогать, радоваться жизни и успевать, созидать и реализовывать, организовывать и оставлять результаты своих достижений в дар медицинскому, научно-практическому сообществу и всем живущим и нуждающимся в помощи врача людям.

Открытие конференции совпало с печальным для медицинского мира России известием: ушел из жизни президент Российского общества фтизиатров, директор Центрального НИИ туберкулеза РАМН, главный редактор журнала «Туберкулёз и болезни легких» ***Владислав Всеволодович Ерохин***. Присутствующие на открытии конференции врачи и ученые почтили его память минутой молчания.

Открыл конференцию директор НИИ фтизиопульмонологии профессор ***Сергей Викторович Смердин***, отметив, что М.И. Перельман стоял у истоков персонифицированной медицины и внес огромный вклад в отечественную фтизиатрию и хирургию, был великим педагогом.

Координатор программ ВОЗ по борьбе с туберкулезом ***Д.Д. Пашкевич*** назвал тему конференции «пионерской» и подчеркнул, что при жизни ее неоднократно поднимал Михаил Израйлевич: «Только люди масштаба М.И. Перельмана могут заглянуть за горизонт и помочь нам увидеть за рутиной сегодняшнего дня будущее. Выдающийся врач, гениальный хирург, ученый, педагог, организатор здравоохранения, он внес неоценимый вклад в дело развития международного сотрудничества в области общественного здравоохранения. Огромна его роль и в развитии стратегии укрепления мер контроля заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации и в многолетнем сотрудничестве с ВОЗ». Д.Д. Пашкевич остановился на разнице определений и сути персонифицированной и стратифицированной медицины: «Согласно определению ВОЗ, персонифицированная медицина – медицинская модель, использующая технологии молекулярного моделирования для создания точной терапевтической стратегии для индивидуума, к которому она должна быть применена в нужное время и для определения предрасположенности

*На трибуне – заместитель директора по научной работе ЦНИИ туберкулеза РАМН профессор О.В. Демихова*

*В президиуме конференции (слева направо): проректор по научной деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессор В.Н. Николенко, директор НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессор С.В. Смердин, координатор программ ВОЗ по борьбе с туберкулезом Д.Д. Пашкевич, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России профессор И.А. Васильева, профессор кафедры фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова И.В. Богадельникова*

к болезни на популяционном уровне. Термин «стратифицированная медицина» более точен, так как отражает эффекты действия лекарств на популяционном уровне. Если больной адекватно не отвечает на лечение, должна уточняться доза или заменяться лекарство. Но, к сожалению, клиническое внедрение стратифицированной медицины пока ограничено».

Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России профессор ***И.А. Васильева*** в своем обращении к коллегам вспомнила годы обучения в Первом ММИ им. М.И. Сеченова, где она посещала кружок фтизиатрии, который вел М.И. Перельман. «Каждый раз это было событие. У Михаила Израйлевича был огромный жизненный и профессиональный опыт, и он обладал великолепным даром рассказчика. Встречи с ним были незабываемы. Именно тогда я приняла решение быть фтизиатром».

Пленарное заседание открыл доклад профессора ***И.В. Богадельниковой*** «М.И. Перельман и проблемы отечественной медицины», который был полон цитат академика и воспоминаний о его взаимодействии с коллегами и пациентами. Более 60 лет М.И. Перельман был в профессии и имел драгоценный врачебный авторитет. Ему были присущи неравнодушие ко всему, что он делал, доброта и мудрость. Так, например, Михаил Израйлевич говорил: «В здравоохранении стандартизация необходима, иное дело – стандартизация в медицине. Есть все основания полагать, что стандартизации подлежат только техническое оснащение, лекарственные средства, терминология, типовая документация, условные обозначения, принципы безопасности труда. Что касается профилактики заболеваний, диагностики и лечения больных – твердое нет. Клиницистам хорошо известно, что даже самое аккуратное выполнение принятых требований и рекомендаций без учета индивидуальности пациента и личности врача далеко не всегда обеспечивают желаемый результат». М.И. Перельман не раз подчеркивал, что качество медицинской помощи зависит от уровня науки, системы и организации здравоохранения, возможностей конкретного учреждения, квалификации и ответственности врачей и, конечно же, от ухода за больными и многообразия деонтологической работы.

Обращал Михаил Израйлевич внимание врачей и на противоречие XXI века, крупнейшим достижением которого стала расшифровка генома человека. В то время, когда биологическая наука четко доказала, что все люди, кроме однояйцовых близнецов, по своей молекулярно-генетической структуре разные, применяется стандартизация лечения больных, основанная на установке, что все они одинаковы. Получается, что стандартизация в таком контексте антинаучна и с этих позиций не пригодна. Это противоречие соизмеримо с известной со времен Гиппократа истиной, что лечить нужно не болезнь, а больного. В России этой истине следовали все хорошие врачи, начиная с известного терапевта М.Я. Мудрова. И.В. Богадельникова привела

*В конференц-зале – ведущие российские фтизиатры (слева направо): в первом ряду – профессор М.А. Владимирский (г. Москва), профессор А.В. Елькин (г. Санкт-Петербург), профессор В.А. Краснов (г. Новосибирск), доктор медицинских наук О.Б. Нечаева (г. Москва), доктор медицинских наук Е.М. Богородская (г. Москва), профессор С.Н. Скорняков (г. Екатеринбург), во втором ряду – кандидат медицинских наук Т.А. Севостьянова (г. Москва), кандидат медицинских наук Н.И. Клевно, профессор Д.Т. Леви, кандидат медицинских наук П.В. Сенчихин, профессор В.А. Аксенова*

некоторые изречения тех, под чьим руководством начинал путь в медицине Михаил Израйлевич Перельман, – Борис Васильевич Петровский говорил: «Если я заболею, не лечите меня по стандарту», Евгений Николаевич Мешалкин словно объяснял это пожелание: «Стандарты нужны врачам, которые не хотят думать или которым нечем думать».

Закончила свой доклад об Учителе И.В. Богадельникова его словами:

*«Нужно оставаться оптимистом. Ведь медицина и пессимизм – вещи несовместимые. Только работа выручает всегда. Человек выживает, если он умеет трудиться. Так умелых пловцов на поверхности держит вода».*

Директор НИИ фтизиопульмонологии ***С.В. Смердин*** подчеркнул в своем выступлении, что сегодня стирается грань между фундаментальными и прикладными исследованиями: «Путь от исследований до практики стал предельно коротким. Достижения молекулярной медицины помогают полноценно сформировать базис персонифицированной медицины будущего, основанный на прогностическом и профилактическом принципах». Говорил он и о роли НИИ в современной российской медицине, в выполнении ими заказа для удовлетворения потребностей практического здравоохранения. У практического здравоохранения нет механизмов коммуникации с фундаментальной прикладной наукой для передачи информации о проблемах и неудовлетворенных потребностях в новых методах лечения и профилактике заболеваний. Ключевая роль в этом принадлежит НИИ, которые через достижения биохимии, молекулярной биологии, генной инженерии создают новые технологии диагностики и лечения.

Доклад главного фтизиатра России профессора ***И.А. Васильевой*** был посвящен стратегии развития фтизиатрической службы в Российской Федерации на период до 2020 г., принятой Минздравом России в 2014 г. Представив аудитории сведения об эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России и в мире, особо остановившись на проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, И.А. Васильева напомнила фтизиатрам, что наша страна подписала резолюцию 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2014 году, где была принята стратегия, цель которой – искоренение туберкулеза в мире к 2035 году. Среди основных задач российской фтизиатрии она отметила внедрение технологии ускоренного выявления лекарственной устойчивости, совершенствование системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза и мер контроля сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ.

Главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России профессор ***В.А. Аксенова*** начала свое выступление со слов о М.И. Перельмане: отметила его роль во внедрении компьютерной томографии в детскую фтизиатрическую практику. Далее она

*Профессор Д.Б. Гиллер, открыв дискуссионный клуб по хирургии, направляется в операционную – мастер-класс начинается*

говорила о современных проблемах детской фтизиатрии и путях их решения: «Приоритеты в работе детского фтизиатра сегодня – это вакцинопрофилактика и раннее выявление туберкулеза. Вакцинацией и туберкулиндиагностикой охвачено сегодня более 90% детей. И все же около 5 тыс. детей в год заболевают туберкулезом, чаще всего в Сибири и на Дальнем Востоке. Более 80% заболевших детей выявляют при профилактических осмотрах. На фоне стабильной заболеваемости снижается смертность от туберкулеза. Менингит туберкулезной этиологии сегодня редкость: 12 случаев в год на всю страну».

«Детский туберкулез зависит от заболеваемости туберкулезом взрослых. Посмотрим на проблему через призму ВИЧ-инфекции и МЛУ возбудителя туберкулеза, – предложила В.А. Аксенова. – По результатам проведенного в России исследования, заболеваемость туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией в 40 раз выше, чем у детей без нее. С другой стороны, туберкулез с МЛУ возбудителя выявляют у детей в 27,9% случаев заболевания с бактериовыделением, а у подростков – в 30%. На 50 территориях России дети заболевали чаще всего там, где жили хронические больные туберкулезом (60%) и в очагах смерти от туберкулеза. Надо пересмотреть работу в очагах туберкулезной инфекции, – подчеркнула В.А. Аксенова, – как это сделали в г. Москве». В заключение доклада она предложила пересмотреть группы риска, внедрить в практику новые технологии и создать полноценную санаторно-оздоровительную базу для детей.

Насыщенными и интересными были и другие пленарные заседания, а также предшествовавшие открытию конференции образовательные школы. Теоретический обмен опытом дополняли клинические разборы и дискуссии.

Третий день форума был полностью посвящен современным проблемам хирургии туберкулеза в России и в странах СНГ: доклады, дискуссия и мастер-классы по торакальной хирургии с видеотрансляцией из операционной. Открыл заседание заместитель директора НИИ фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой фтизиатрии и торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессор ***Д.Б. Гиллер***. Позже он провел мастер-класс по многоэтапному хирургическому лечению фиброзно-кавернозного туберкулеза с МЛУ возбудителя, который могли увидеть, одновременно обсудив ход операций, все участники конференции, задав напрямую вопросы хирургу. В мастер-классах по торакальной хирургии приняли участие также профессор ***В.А. Проханов*** (г. Краснодар), проводивший экстраплевральную торакопластику у больного с фиброзно-кавернозным туберкулезом, и профессор ***А.В. Елькин*** (г. Санкт-Петербург), который произвел пневмонэктомию у больного фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

Конференция удалась. Все, кто присутствовал на ее мероприятиях: школах, мастер-классах, пленарных заседаниях, словно чувствуя присутствие М.И. Перельмана, держали высокую планку своих докладов и дискуссий. Хочется думать, что имя академика М.И. Перельмана и в будущем будет служить фтизиатрам, торакальным хирургам и всем врачам, кто занимается диагностикой и лечением туберкулеза, путеводной звездой.

***Татьяна МОХРЯКОВА,***
***врач и журналист***

# ЕЖЕГОДНАЯ ОКРУЖНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РАЗВИТИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ УРАЛА»

В соответствии с планом научно-практических мероприятий Уральского федерального округа ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, при поддержке аппарата полномочного представителя Президента Российской Федерации в Уральском федеральном округе и Минздрава Свердловской области, 16–17 апреля 2015 г. в Екатеринбурге проведены окружная научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии развития противотуберкулезной помощи населению Урала» и ежегодное рабочее совещание руководителей региональных противотуберкулезных учреждений и главных специалистов-фтизиатров территорий зоны курации Уральского НИИ фтизиопульмонологии.

В работе конференции приняли участие 184 делегата из 21 города Российской Федерации. Было представлено 19 регионов шести федеральных округов: Центрального, Северо-Западного, Крымского, Сибирского, Приволжского и Уральского. Гостем конференции стал профессор Стамбульского университета, председатель Академического респираторного общества Турции Булент Тутлуоглу.

Открыл конференцию профессор ***С.Н. Скорняков*** – главный внештатный специалист фтизиатр Уральского федерального округа, с 2011 г. возглавляющий Уральский НИИ фтизиопульмонологии. Продолжили церемонию открытия, обратившись с приветственными словами к участникам конференции, заместитель руководителя Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России ***Т.Ч. Касаева***, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России профессор ***И.А. Васильева***, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России профессор ***В.А. Аксенова***, заместитель министра здравоохранения Свердловской области ***Е.А. Чадова***, было зачитано обращение к участникам и организаторам конференции полномочного представителя Президента России в Уральском федеральном округе ***И.Р. Холманских***.

Всего в рамках конференции было проведено четыре пленарных заседания:

1. Итоги 2014 года и дальнейшие задачи по выполнению государственной программы «Развитие здравоохранения» и региональных программ борьбы с туберкулезом на Урале.

2. Современные организационные технологии – основа реализации программ по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи населению в регионах Российской Федерации.

3. Инновационные технологии в лечебно-диагностическом процессе.

4. Актуальные вопросы диагностики и лечения в практике врача-фтизиатра.

На первом пленарном заседании «Итоги 2014 года и дальнейшие задачи по выполнению государственной программы «Развитие здравоохранения» и региональных программ борьбы с туберкулезом» прозвучали доклады И.А. Васильевой, В.А. Аксеновой, С.Н. Скорнякова, П.К. Яблонского, В.А. Краснова, Н.В. Ставицкой.

Доклад главного внештатного специалиста фтизиатра Минздрава России профессора ***И.А. Васильевой*** был посвящен приоритетным направлениям противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации, в первую очередь – проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя.

Напомнив аудитории, что на 2011 г. эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя в России составляла 37,1% (при мировом индикаторе эффективности лечения таких больных – 75%), И.А. Васильева представила анализ влияния

*В президиуме первого пленарного заседания (слева направо): заместитель руководителя Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России Т.Ч. Касаева, главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава России профессор И.А. Васильева, главный внештатный специалист фтизиатр Уральского федерального округа, директор Уральского НИИ фтизиопульмонологии профессор С.Н. Скорняков, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России профессор В.А. Аксенова*

эффективности лечения туберкулеза с МЛУ на бюджет: «Лечение больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью длительное, токсичное, требует применения большого количества дорогостоящих препаратов и препаратов сопровождения, зачастую применения высокотехнологичных методов лечения. Вместе с тем повышение эффективности лечения на 15%, по сравнению с существующими показателями, имеет не только эпидемиологическое, но и экономическое значение. Анализ специалистов лаборатории фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им. И.М. Сеченова показал прогноз экономии бюджета в 242 млрд руб. при условии достижения 65% эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя за счет снижения потерь валового внутреннего продукта и затрат на инвалидность». В качестве приоритетных направлений развития противотуберкулезной службы РФ И.А. Васильева выделила также качественное выявление и контроль за распространением лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, организацию комплексного лечения больных туберкулезом с использованием современных научно обоснованных методик, реорганизацию системы санаторно-курортных организаций по профилю «фтизиатрия», совершенствование мер по контролю за сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, совершенствование мероприятий по повышению приверженности больных к лечению, взаимодействие пенитенциарного и гражданского секторов здравоохранения в деле эффективного контроля над туберкулезом, совершенствование системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза, профилактику развития туберкулеза среди лиц из групп риска, обеспечение эффективного инфекционного контроля в противотуберкулезных медицинских организациях. Также главный фтизиатр Минздрава России в своем докладе остановилась на вопросах кадровой политики во фтизиатрии, лекарственного обеспечения больных туберкулезом, централизованного контроля оборота лекарственных средств. Закончила свой доклад профессор И.А. Васильева подробным обзором индикаторов и показателей эффективности организации противотуберкулезных мероприятий в рамках типовой региональной программы, направленной на снижение смертности от туберкулеза и заболеваемости туберкулезом, повышение эффективности лечения больных туберкулезом.

Главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России профессор ***В.А. Аксенова*** выступила с докладом, посвященным итогам и стратегии развития противотуберкулезной помощи детям в Российской Федерации. В своем докладе она уделила большое внимание заболеваемости туберкулезом детей как важному эпидемиологическому показателю общей ситуации в регионе, проанализировав возрастной состав новых случаев туберкулеза среди детей, региональные различия в показателях детской и подростковой заболеваемости туберкулезом, динамику заболеваемости из групп риска и контактов с бактериовыделителями, структуру клинических форм и локализаций туберкулеза у детей, охват детского населения туберкулинодиагностикой и профилактическими осмотрами.

Среди основных проблем фтизиопедиатрии в XXI веке В.А. Аксенова назвала рост заболеваемости в очагах туберкулезной инфекции, рост заболеваемости туберкулезом с МЛУ возбудителя и рост распространенности коинфекции ВИЧ/туберкулез. Меры, необходимые для улучшения профилактики, выявления и лечения туберкулеза у детей в России, были сформулированы в докладе как внедрение новых методов ранней диагностики, совершенствование стандартного комплекса диагностики туберкулеза у детей с применением современных иммунологических и лучевых методов, формирование новых групп риска по заболеванию, совершенствование мер по контролю за сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, пересмотр принципов организации противотуберкулезной помощи детскому населению страны, изменение подходов фтизиатрической службы в регионах к работе фтизиатров в очагах туберкулезной инфекции, четкое соблюдение преемственности между взрослой и детской участковой фтизиатрической службой, создание полноценной санаторно-оздоровительной базы для детей. Главный детский фтизиатр также подробно остановилась на новых направлениях в профилактике и диагностике туберкулеза – были приведены обзор сравнительного исследования вакцин БЦЖ и БЦЖ-М, анализ результатов внедрения в противотуберкулезную службу кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, а также характеристики новых технологий диагностики туберкулеза – анализов секреции гамма-интерферона с помощью тест-систем T-SPOT®.TB и QuantiFERON®-TB Gold (In-Tube Method). Главный детский специалист фтизиатр Минздрава России закончила свой доклад выводом, что в стране необходим пересмотр принципов оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам, подкрепив его словами Президента России В.В. Путина: «Нельзя откладывать решения, надо объединять интеллектуальные ресурсы и научную инфраструктуру, укреплять взаимодействие ученых на стыке отдельных дисциплин, где рождаются прорывные разработки и открытия».

*Среди участников конференции (слева направо): гости из Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии – заведующая отделом фтизиопульмонологии доктор медицинских наук А.А. Старшинова (слева) и директор института профессор П.К. Яблонский, третья слева – доктор медицинских наук О.Б. Нечаева (г. Москва, Центральный НИИ информатизации и организации здравоохранения)*

Доклад главного внештатного специалиста торакального хирурга Минздрава России профессора ***П.К. Яблонского*** был посвящен современным представлениям о хирургическом этапе лечения туберкулеза легких. П.К. Яблонский подробно охарактеризовал современные показания и противопоказания к диагностическим хирургическим вмешательствам и плановому хирургическому лечению туберкулеза, условия и сроки проведения оперативных вмешательств, а также привел соотношение различных видов операций при туберкулезе легких, 67,6% которых на современном этапе в России составляют атипичные резекции легких. Среди новых хирургических методов П.К. Яблонский особенно отметил робот-ассистированную торакоскопическую лобэктомию. Большое внимание главный торакальный хирург Минздрава России уделил «противостоянию фтизиатров и фтизиохирургов России» – процессу, в рамках которого фтизиатры стараются максимально ограничить число хирургических вмешательств, делая выбор в пользу только химиотерапевтического лечения. П.К. Яблонский выступил с предложением чаще прибегать к консультациям торакальных хирургов, включать их в составы консилиумов и определять стратегию лечения пациентов, в том числе анализируя режимы противотуберкулезной химиотерапии, которые пациент получал ранее, и оценивая бактериологическую, клиническую и рентгенологическую динамику процесса на фоне того или иного режима. В заключение доклада П.К. Яблонский выразил надежду, что в скором времени «противостояние» уступит место тесному, плодотворному сотрудничеству.

Итоги 2014 г. и дальнейшие задачи по выполнению государственной программы «Развитие здравоохранения» и региональных программ борьбы с туберкулезом на Урале и в Сибири были отражены в докладах главного фтизиатра Уральского федерального округа профессора ***С.Н. Скорнякова*** и главного фтизиатра Сибирского и Дальневосточного федеральных округов профессора ***В.А. Краснова***. Оба докладчика подчеркнули, что в текущей экономической ситуации на первый план выдвигается необходимость качественного повышения эффективности использования ресурсов, имеющихся в распоряжении фтизиатрической службы на уровне макрорегиона. В своем докладе директор Уральского НИИ фтизиопульмонологии профессор ***С.Н. Скорняков*** подробно проанализировал динамику показателей эффективности работы фтизиатрической службы 11 регионов курации института, входящих в состав Уральского и Приволжского федеральных округов, остановившись как на особенностях отдельных регионов, так и на общих проблемах, задачах и возможных методах их решения. Так, для формирования и повышения приверженности больных туберкулезом к лечению предложен мультидисциплинарный подход, предполагающий включение в курс лечения каждого пациента психологического сопровождения, консультации психотерапевтов и посещения групповых занятий – мероприятия, направленные на повышение компетентности и мотивированности пациентов. Директор Новосибирского НИИ туберкулеза профессор ***В.А. Краснов*** в своем выступлении предложил вниманию участников конференции проект комплексной программы повышения эффективности управления противотуберкулезной деятельностью в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, предусматривающей механизмы перераспределения ресурсов территорий и оптимизации служб регионов. И профессор С.Н. Скорняков, и профессор В.А. Краснов в своих выступлениях отметили роль создания федеральной сети референс-лабораторий в повышении качества микробиологической диагностики туберкулеза в бактериологических и клинико-диагностических лабораториях Российской Федерации. Напомним, что в 2015 г. решением секретариата ВОЗ статус Центров передового опыта глобальной Сети супра-национальных туберкулезных референс-лабораторий был присвоен бактериологическим лабораториям трех федеральных НИИ фтизиопульмонологии/туберкулеза (Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Новосибирский НИИ туберкулеза, Уральский НИИ фтизиопульмонологии).

Завершил первое пленарное заседание доклад доктора медицинских наук ***Н.В. Ставицкой*** (заместитель директора по научной работе НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова), посвященный современным медицинским технологиям диагностики туберкулеза, используемым данным институтом. Наиболее подробно Н.В. Ставицкая остановилась на новом оборудовании для рентгенодиагностики: цифровом малодозовом высокого разрешения флюорографе нового поколения, аппарате для томосинтеза – рентгенодиагностическом аппарате с возможностями скопии, рентгенографии и линейной компьютерной томографии и 64-срезовом компьютерном томографе. Продемонстрировав несколько клинических случаев, в диагностике которых использовалась данная аппаратура, Н.В. Ставицкая перешла к новым технологиям лабораторной диагностики, из которых в оснащение НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова входит определение полиморфизма генов NAT2 и CYP2E1 в первые дни после поступления пациента в стационар методом прямого секвенирования с помощью генетического анализатора (секвенатора). Рациональное использование комплекса современных лучевых, лабораторных и инвазивных методов диагностики позволяет минимизировать лучевую нагрузку на пациента, сократить срок диагностики и в максимально короткие сроки назначить адекватную химиотерапию.

Не менее интересными и насыщенными были остальные три пленарных заседания, секционное заседание «Новые технологии во фтизиопедиатрии», круглый стол по инновационным диагностическим методам, рабочие совещания специалистов по этиологической диагностике и специалистов по информатизации.

Темами конференции стали современные технологии управления эпидемической ситуацией по туберкулезу и качеством противотуберкулезной помощи населению, приоритетные направления повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий, региональный опыт и перспективы реализации новых методов этиологической диагностики и химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, возможности и результаты применения инновационных лабораторных и инструментальных методов верификации диагноза, новых лекарственных препаратов и других средств повышения результативности комплексного персонифицированного лечения больных туберкулезом различных форм и локализаций.

*В президиуме III пленарного заседания (слева направо): председатель Академического респираторного общества Турции профессор Булент Тутлуоглу, руководитель лаборатории консервативных и хирургических технологий лечения туберкулеза Уральского НИИ фтизиопульмонологии доктор медицинских наук И.Я. Мотус, заведующий кафедрой патологической анатомии Уральского государственного медицинского университета, научный консультант патологоанатомического отделения Уральского НИИ фтизиопульмонологии профессор Л.М. Гринберг*

Рабочее совещание руководителей противотуберкулезных учреждений и главных специалистов фтизиатров территорий курации Уральского НИИ фтизиопульмонологии было проведено в рамках конференции под председательством И.А. Васильевой, С.Н. Скорнякова и главного внештатного специалиста фтизиатра Приволжского федерального округа Т.И. Морозовой. Обсуждено выполнение мероприятий, направленных на снижение смертности и заболеваемости туберкулезом и совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951. С сообщениями о ходе выполнения мероприятий государственной программы «Развитие здравоохранения» и региональных программ по совершенствованию оказания противотуберкулезной помощи населению, реализации мероприятий по профилактике, диагностике, лечению туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, ко-инфекции ВИЧ/туберкулез на совещании выступили руководители головных противотуберкулезных учреждений 11 регионов Уральского и Приволжского федеральных округов. В ходе совещания были подведены итоги работы противотуберкулезной службы регионов за 2014 г. и определены приоритетные задачи и планы развития службы на ближайшую перспективу.

Заседания конференции и рабочее совещание видеотранслировались в 30 регионов Российской Федерации.

***С.Н. Скорняков,*** директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

***И.Д. Медвинский,*** заместитель директора по научной работе ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России

***Е.В. Микотина,*** секретарь оргкомитета конференции «Инновационные технологии развития противотуберкулезной помощи населению Урала»

# ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА ПО ВНЕЛЕГОЧНОМУ ТУБЕРКУЛЕЗУ

*В конце февраля 2015 года по инициативе главного внештатного специалиста фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы Е.М. Богородской прошла первая городская Школа практического врача по внелегочному туберкулезу.*

*Профессор О.Н. Зубань открывает школу*

Тематика школы вызвала большой интерес у клиницистов г. Москвы. В конференц-зале клиники № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом на улице Барболина, дом 3 собралось более 100 врачей разных специальностей: фтизиатров, хирургов, терапевтов, неврологов, эндоскопистов, патологоанатомов из московских поликлиник, стационаров и филиалов Центра борьбы с туберкулезом.

Организовал и провел первую в ежемесячном цикле школу заместитель главного врача по медицинской части МНПЦ борьбы с туберкулезом профессор ***О.Н. Зубань***. Во вступительном слове он отметил важность темы для клиницистов всех специальностей, остановился на некоторых особенностях статистики: «Невысокий показатель заболеваемости внелегочным туберкулезом в России имеет ограниченную достоверность. Выявление этих процессов зависит от соответствующих знаний специалистов общей лечебной сети и квалификации фтизиатров противотуберкулезных учреждений». Олег Николаевич также коснулся вопроса структуры заболеваемости внелегочным туберкулезом: «В нашей клинике при диссеминированном туберкулезе мы обнаружили туберкулез внелегочных локализаций у 38 из 169 пациентов, при туберкулезе ВГЛУ – у 14 из 22. Но при цирротическом туберкулезе легких (80 больных) туберкулез внелегочных локализаций мы не наблюдали ни разу. В Москве заболеваемость внелегочным туберкулезом на протяжении последних 3–4 лет сохраняется стабильной и составляет 4,4% среди всех больных туберкулезом. Структура заболеваемости внелегочным туберкулезом в столице такова: 33% – туберкулез костей и суставов, 15,3% – туберкулез мочеполовой системы, 16,2% – туберкулез мозговых оболочек и ЦНС, 17,2% – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов».

Лекция О.Н. Зубаня, много лет занимающегося хирургическим лечением урологических больных в туберкулезном стационаре, была посвящена туберкулезу мочеполовой системы. По его многолетнему клиническому опыту, интервал от первых симптомов туберкулеза мочеполовой системы до обращения пациента к урологу-фтизиатру у каждого пятого больного составляет пять и более лет. По мнению О.Н. Зубаня, сегодня признаки туберкулеза перестали быть классическими: туберкулезу почек, например, нередко сопутствует пиелонефрит. Но при стерильной пиурии в первую очередь должен быть исключен туберкулез. Проведя анализ наиболее частых признаков туберкулеза мочеполовой системы, О.Н. Зубань подчеркнул, что ведущим методом его скрининговой диагностики является рентгенологическое исследование, хотя туберкулез почечной паренхимы подтверждается только бактериологически. Причина несвоевременного выявления туберкулеза мочеполовой системы заключается в низкой настороженности относительно туберкулеза терапевтов и урологов поликлиник, неоптимальной терапии мочеполовых инфекций и отсутствии в стандартах бактериологического исследования диагностического материала на микобактерии туберкулеза.

Профессор О.Н. Зубань продолжил: «Если раньше сочетание злокачественных опухолей и туберкулеза одного органа считалось редкостью, то сегодня врачи МНПЦ борьбы с туберкулезом видят это нередко (хотя на предполагаемом антагонизме этих патологий во всем мире основано лечение поверхностного рака мочевого пузыря вакциной БЦЖ). В завершение лекции докладчик представил богатый клинический материал, оценив все используемые в урологическом отделении клиники № 2 методы диагностики: от бактериоскопии мочи и иного диагностического материала до компьютерной томографии. Врачи познакомились с клинико-рентгенологической картиной туберкулеза мочеполовой системы: туберкулезного папиллита, каверн

почек, туберкулезного пионефроза, туберкулезного микроцистиса, туберкулеза предстательной железы, семенных пузырьков, туберкулеза мочеточников. Для многих присутствующих такое многообразие локализаций и проявлений заболевания было открытием, что показали вопросы лектору. Но это было только началом погружения в обширную тему внелегочного туберкулеза.

О текущей ситуации по нейротуберкулезу рассказал профессор кафедры неврологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова ***А.А. Савин***. Свою лекцию он посвятил светлой памяти Юрия Константиновича Хохлова – профессора-невролога, много лет проработавшего во фтизиатрии. В лекции был обобщен опыт, накопленный московскими неврологами за годы работы в туберкулезном стационаре: «Когда 20 лет назад мы пришли в туберкулезную больницу № 7 (ныне клинику № 2 МПНЦ борьбы с туберкулезом), то ожидали увидеть описанные в учебниках формы туберкулеза нервной системы: туберкулезный менингит, спондилит, туберкуломы головного мозга. Но таких поражений оказалось немного. Чаще всего встречались острая токсическая энцефалопатия, поражения периферической нервной системы, зрительного нерва при тяжелых формах туберкулеза. Было много больных в сопоре, в коме, с рассеянной неврологической симптоматикой. У 30% больных туберкулезом проводили дифференциальный диагноз с туберкулезным менингитом. Нередко у этих больных развивался синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с развитием отека головного мозга, с синдромом полиорганной недостаточности».

Особый интерес аудитории вызвала та часть доклада А.А. Савина, в которой он рассказал о поражении нервной системы при сочетании ВИЧ-инфекции и туберкулеза: «Картина нейротуберкулеза абсолютно изменяется при прогрессировании ВИЧ-инфекции. У таких пациентов преобладают специфический менингоэнцефалит, спондилит, церебральный токсоплазмоз с клиникой энцефалита, цитомегаловирусная инфекция с клиникой вентрикуло-энцефалита, хориоретинита и полинейропатии, опухолевыми поражениями ЦНС, такими как лимфома».

«Еще пять-семь лет назад вызов невролога в хирургическое отделение туберкулезного стационара был редкостью, – продолжил А.А. Савин. – Сегодня у хирургических больных клиники № 2 с коинфекцией ВИЧ/туберкулез туберкулезный менингоэнцефалит встречается достаточно часто. Мы обнаруживаем микобактерии в ликворе, выявляем при компьютерной и магнитно-резонансной томографии явления энцефалита. У 10% больных с туберкулезным менингоэнцефалитом возникает туберкулезный абсцесс. Поэтому мы рекомендуем этой категории пациентов до люмбальной пункции делать КТ головного мозга». Далее профессор обратил особое внимание врачей на то, что молодые пациенты с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в общей лечебной сети нередко длительно получают лечение по поводу предполагаемого остеохондроза позвоночника, тогда как у них прогрессирует туберкулезный спондилит.

На основании своих клинических наблюдений А.А. Савин показал, что дисциркуляторная энцефалопатия и инсульты у больных туберкулезом в пожилом и старческом возрасте протекают с менее выраженными клиническими проявлениями, чем у больных без туберкулеза. Как правило, у них нет сосудистого паркинсонизма, деменции, реже наблюдается очаговая неврологическая симптоматика, что, возможно, связано с адаптацией мозга больных туберкулезом к длительной гипоксии.

А.А. Савин представил классификацию неврологической патологии при туберкулезе, признанную фтизиатрами. Неврологические осложнения при туберкулезе разделены в ней на пять групп:

1) поражения нервной системы, связанные с туберкулезом;

2) неспецифические поражения нервной системы при туберкулезе, связанные с интоксикацией, гипоксией, нарушением системы гемостаза;

3) остаточные явления перенесенного туберкулеза;

4) поражения нервной системы, возникающие в процессе лечения;

5) сочетанное поражение нервной системы при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез.

Заведующая патологоанатомическим отделением МНПЦ борьбы с туберкулезом кандидат медицинских наук ***Ю.Р. Зюзя*** подробно остановилась на патогенезе и патологической анатомии внелегочного туберкулеза. Из почти 3000 секционных исследований внелегочный туберкулез одного органа был диагностирован в 1,2% случаев. Чаще всего это был туберкулез мочеполовой системы, ЦНС, костей и суставов, а также кишечника. Генерализованный туберкулез, поражающий почти все органы и системы, наблюдали в 7% случаев. Таким образом, внелегочный туберкулез (изолированный и генерализованный) в совокупности выявлен почти у 10% погибших от туберкулеза и ко-инфекции ВИЧ/туберкулез пациентов.

Ю.Р. Зюзя обратила внимание врачей на факторы развития внелегочного туберкулеза: подростковый и старческий возраст, травмы соответствующих органов, иммунодефицитные состояния, в частности, ВИЧ-инфекция, проведение иммуносупрессивной терапии, осенне-весенний период. Как и О.Н. Зубань, она высказала мнение о нередком затягивании диагностики в связи с низким уровнем настороженности врачей общей лечебной сети в плане туберкулеза и погрешностей при сборе анамнеза. И напомнила коллегам старое правило: «Получил стерильный гной – подозревай туберкулез!»

Остановившись на путях распространения туберкулеза в организме человека (гематогенном, лимфогенном, контактном), Ю.Р. Зюзя представила слушателям наглядный морфологический материал. Особое внимание она обратила на особенности туберкулезного менингоэнцефалита при ВИЧ-инфекции, при котором поражаются не только базальные отделы головного мозга, но и его поверхности: вплоть до того, что при вскрытии структура мозга имеет желтовато-зеленоватый оттенок, вид «гнойного чепчика», как при банальном гнойном менингите. Ликвор при этом также имеет гнойный характер. В этом случае только окраска материала по Цилю-Нельсену дает возможность диагностировать туберкулезный менингоэнцефалит или менингит. Лектором представлены также патологоанатомические наблюдения туберкулеза кишечника, туберкулезного перитонита, кишечной непроходимости вследствие туберкулезной патологии толстой кишки, туберкулезного мезаденита, туберкулеза брюшины, печени, мочеполовой системы, плаценты и других органов.

В заключение слушателей ждал насыщенный клиническими наблюдениями доклад хирурга клиники № 2 кандидата медицинских наук ***М.С. Скопина*** «Туберкулез органов брюшной полости». М.С. Скопин начал свой обзор со статистики: «В России доля туберкулеза брюшной полости составляет сегодня от 3 до 16% среди прочих его внелегочных локализаций, и из-за трудности диагностики больных выявляют, как правило, на поздних этапах. У пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез брюшной полости занимает третье место после туберкулеза внутригрудных и периферических лимфатических узлов: это туберкулез кишечника, брюшины, реже печени и селезенки».

Нередко внелегочный туберкулез, например, туберкулез селезенки, печени, обнаруживают у пациентов с положительной динамикой туберкулеза легких. М.С. Скопин остановился и на диагностике туберкулеза органов брюшной полости, отметив, что она трудна: заболевание не имеет патогномоничных клинических проявлений и, как правило, маскируется под видом других хронических заболеваний брюшной полости. «Мы используем трехступенчатый алгоритм диагностики, – продолжил М.С. Скопин. – Сначала выделяем группы риска: как правило, это больные с туберкулезом органов дыхания, ВИЧ-инфекцией или получающие иммуносупрессивное лечение. Далее выделяем клинические признаки: болевой синдром, нарушение стула, кишечное кровотечение, асцит, опухолевые образования брюшной полости. И присоединяем стандартные методы обследования: обзорную рентгенографию органов брюшной полости, которая в 90% случаев помогает выявить распространенный абдоминальный процесс. При УЗИ брюшной полости мы видим увеличение мезентеральных лимфоузлов, наличие жидкости в брюшной полости, поражение печени и селезенки. Ирригоскопия позволяет увидеть деформацию толстой кишки. Более ценна колоноскопия, которая дает возможность увидеть патологию на ранних стадиях туберкулезного процесса. Лапароскопия выполняется всем пациентам: это оптимальный метод диагностики». Треть пациентов, поступивших в клинику № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом, не имели туберкулезного анамнеза: лечились долгое время в общей леченой сети от различных заболеваний брюшной полости.

*По решению руководства МНПЦ борьбы с туберкулезом Школы практического врача в МНПЦ борьбы с туберкулезом будут проходить ежемесячно на базе клиник № 1 и № 2. Московские фтизиатры надеются, что это начинание будет с интересом принято московскими врачами всех специальностей и служб, обогатит знания коллег о сохраняющейся в нашем обществе проблеме туберкулезной инфекции, принесет пользу практическому здравоохранению столицы.*

.

***Татьяна МОХРЯКОВА,***
***врач и журналист***

## Межрегиональная общественная организация «Московское общество фтизиатров», коллектив ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» и редакционная коллегия журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания» поздравляют доктора медицинских наук, профессора **Ирину Павловну Соловьеву с юбилеем!**

Ирина Павловна Соловьева посвятила фтизиатрии более 50 лет своей жизни. Ее путь в нашу специальность начался в середине 1950-х годов, когда окончившей с отличием Первый московский медицинский институт и поступившей в аспирантуру Ирине Павловне заведующий кафедрой патологической анатомии Анатолий Иванович Струков предложил работу над темой «Бронхожелезистые поражения при туберкулезе». Кандидатская диссертация была успешно защищена в 1958 г., но окончательно связала свою судьбу с фтизиатрией И.П. Соловьева только в 1963 г., став руководителем патологоанатомического отделения Московского НИИ туберкулеза Минздрава РСФСР.

В течение многих лет Ирина Павловна успешно сочетала повседневную практическую работу и исследовательскую деятельность, активно участвуя в выполнении научно-исследовательских разработок прикладного и фундаментального характера. И.П. Соловьева лично подготовила восемь кандидатов и трех докторов медицинских наук, с ее участием выполнены морфологические разделы более 30 клинических диссертационных исследований. Она является автором более двухсот научных публикаций, значительного числа методических и учебных пособий, атласа «Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний».

ПОЧЕТНАЯ ГРАМОТА

НАГРАЖДАЕТСЯ

СОЛОВЬЕВА
Ирина Павловна

Одним из самых ярких научных достижений Ирины Павловны является разработка совместно со своим учителем – патологом с мировым именем, академиком АМН СССР А.И. Струковым – концепции патоморфоза туберкулезной инфекции. Фундаментальные вопросы патологической анатомии туберкулеза изложены в монографии «Морфология туберкулеза в современных условиях», изданной в 1976 и 1986 годах.

Свой юбилей Ирина Павловна Соловьева встречает в прекрасной творческой форме. В только что изданном фундаментальном руководстве по патологии[1] перу И.П. Соловьевой принадлежат разделы «Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни» и «Туберкулез».

Заслуги в области развития медицины и многолетняя научно-практическая деятельность И.П. Соловьевой отмечены серебряной медалью ВДНХ, медалью «Ветеран труда» и орденом «Знак Почета».

Значителен вклад И.П. Соловьевой и в московское здравоохранение. В течение многих лет она сотрудничает с Централизованным патологоанатомическим отделением Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (ранее работавшим на базе Туберкулезной клинической больницы № 7) и оказывает неоценимую помощь в практической работе и научных исследованиях. Ее несравненная эрудиция, глубочайшие познания механизмов патологических процессов, искренняя готовность к диалогу с клиницистами особенно ценны в наше время, когда в медицине наконец-то занял ведущее место мультидисциплинарный подход к пациенту.

***Поздравляем Вас, дорогая Ирина Павловна! Желаем Вам здоровья, удачи, новых научных, педагогических, организационных и клинических свершений на благо отечественной фтизиатрии!***

*Правление МОО «Московское общество фтизиатров»*
*Коллектив ГКУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
*Редакционная коллегия журнала «Туберкулёз и социально значимые заболевания»*

[1] Патология: руководство /Под ред. В. С. Паукова, М. А. Пальцева, Э. Г. Улумбекова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 2500 с.

**Межрегиональная общественная организация**
**«Московское общество фтизиатров»**

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1
тел. +7 (916) 972-37-76
e-mail: mof_2013@mail.ru
сайт: www.m-o-f.ru, www.mosphtiziatr.ru

# Заявление
## для вступающих в члены Общества

**1. Фамилия** _____ **Имя** _____ **Отчество** _____

**Дата рождения** _____

**2. Название учреждения** _____

_____

Подразделение: _____

**3. Служебный адрес:**
Почтовый индекс [ ] Субъект РФ _____

Город _____
Улица _____ дом _____ корпус _____
Телефон: код города ( _____ ) телефон _____ факс _____
E-mail _____

**4. Должность:**
Директор [ ] Главный врач [ ] Главный специалист по фтизиатрии [ ]
Зав. кафедрой [ ] Доцент [ ] Научный сотрудник [ ] Зав. отделением [ ]
Врач [ ] Аспирант [ ] Клинический ординатор [ ] Прочее _____ (указать)

**5. Ученая степень** _____ (указать)

**6. Звание:**
Академик [ ] Член-корр. [ ] Профессор [ ] Доцент [ ] Другое _____ Нет звания [ ]

**7. Домашний адрес:**
Почтовый индекс [ ] Субъект РФ _____
Город _____
Улица _____ дом _____ корпус _____ квартира _____
Телефон: код города ( _____ ) телефон _____ мобильный _____

**8. Специализация:**
Фтизиатрия [ ] Травматология и ортопедия [ ] Офтальмология [ ]
Педиатрия [ ] Организация здравоохранения [ ] Анестезиология [ ]
Хирургия [ ] Функциональная диагностика [ ] Пульмонология [ ]
Акушерство и гинекология [ ] Урология [ ] Экономика [ ] Юриспруденция [ ]
Другое _____ (указать)

**9. Область Ваших специальных интересов** _____

_____

**Настоящим выражаю согласие на обработку персональных данных.**

«_____» _____ 20____ г. Подпись _____

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА «ТУБЕРКУЛЁЗ И СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»

Редакция просит авторов при подготовке статьи для размещения в журнале «Туберкулез и социально значимые заболевания» соблюдать следующие правила:

**1**. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

**2**. Статья должна быть на русском языке, напечатана через 2 интервала с шириной полей 2,5 см, без переносов. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра (в печатном и электронном виде).

**3**. Размер оригинальных статей, включая рисунки, литературу, резюме и ключевые слова, не должен превышать 12 с., в статье не должно быть более 5 авторов. Размер обзора литературы не должен превышать 15 с.

**4**. В выходных данных указываются:

а) название работы;

б) инициалы и фамилии авторов;

в) название учреждения и подразделения (института, филиала, кафедры, отдела, лаборатории), в котором выполнена работа;

г) город;

д) страна.

5. Заглавие статьи должно быть сформулировано возможно кратко, но без сокращений.

**6**. Согласно новым требованиям ВАК для публикации в журнале необходимо представлять на отдельном листе сведения о каждом авторе:

1) фамилия, имя, отчество;

2) должность;

3) полный почтовый служебный адрес и e-mail;

4) номер служебного телефона и факса.

**7**. Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно нужно указывать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с шестизначным почтовым индексом), телефон, факс и e-mail.

**8**. Материал статьи (кроме лекций, обзоров, кратких сообщений) должен быть изложен в определенной последовательности с выделением разделов:

а) введение, в котором кратко освещены содержание вопроса (возможно, со ссылкой на литературные источники), цель и задачи исследования;

б) материалы и методы. Излагать методики исследования следует без подробного описания, если они общеприняты (со ссылкой на автора), но с указанием модификаций, если они введены автором, необходимо точно описать применяемые воздействия: их вид, дозы, температуру, силу тока, длительность и т. д., должны быть указаны все элементы лечебного комплекса;

в) результаты и обсуждение (необходима статистическая обработка результатов);

г) выводы или заключение;

д) список литературы;

е) резюме, ключевые слова.

**9**. Таблицы печатаются на отдельных листах, они должны быть компактными, иметь название, их «шапка» должна соответствовать содержанию граф. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице сокращений, не упомянутых в статье, или символов (*, ** и т. п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

**10**. Математические и химические формулы должны быть четко вписаны с указанием на полях букв (русских, латинских, греческих) алфавита, а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из шрифта.

**11**. В тексте не допускаются сокращения, кроме единиц измерения, которые следует давать только в соответствии с системой единиц СИ (кг, г, м, см, мм, л, мл, В, Вт, МА, Ки и т. п.)

**12**. К статье может быть приложено необходимое для понимания текста количество рисунков с подрисуночными подписями (сюда относятся и графики). В тексте статьи на каждый рисунок должна быть ссылка, продублированная на полях.

12.1. Фотографии, рисунки (графики), представленные в электронном виде, должны быть в файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT, AI, EPS. Размер иллюстраций должен быть максимально большим: для одиночных портретов и т.п. – не менее 700 x 1000 пикс (6 x 9 см на 300dpi); для групповых портретов и иллюстраций с мелкими деталями – не менее 1000 x 1300 пикс (9 x 12 см на 300dpi). Микрофотографии и фотографии рентгенограмм должны быть размером не менее 700 x 1000 пикселей (6 x 9 см на 300dpi). **НЕ ДОПУСКАЕТСЯ** использование любых форматов программы Corel Draw – cdr, cdx и т.д. (необходимо пересохранять в форматы TIFF, JPEG, AI, EPS и т.п.)

Все указанное в п.12.1 относится и к иллюстрациям, интегрированным в документы Word, Excel.

**13**. Список литературы прилагается к статье на отдельном листе. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в алфавитном порядке: фамилия и инициалы автора (сначала отечественные, затем зарубежные авторы, в транскрипции оригинала), далее:

• для статей в журналах: название статьи, название журнала, год, том, выпуск, страница;

• для книг и сборников: название (по титульному листу), место и год издания;

• для диссертаций (авторефератов): название диссертации (автореферата) дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год.

**14**. К статье (исключая лекции, обзоры и краткие сообщения) должно быть приложено на отдельном листе резюме на русском (до 15 строк) и английском языках. Оформление резюме: инициалы, фамилия автора, название статьи, текст, ключевые слова.

**15**. Статья должна быть тщательно выверена автором.

**16**. Направление в редакцию работ, уже опубликованных или отправленных в другие журналы, не допускается.

**17**. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи.

**18**. Статьи, получившие отрицательную рецензию, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

**19**. Статьи, оформленные с нарушением вышеизложенных правил, публиковаться не будут.

**20**. Статьи (распечатка + CD-диск) следует направлять почтой по адресу:

*107014, г. Москва, улица Стромынка, д. 10,*
*редакция журнала*
*«Туберкулёз и социально значимые заболевания»*

или по электронной почте: *mostubjournal@mail.ru.*