ISSN 2413-0346

Туберкулёз и социально значимые заболевания

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4_2017

Научно-практический журнал

№ 4_2017

Туберкулёз и социально значимые заболевания

Номер свидетельства
ПИ № ФС 77 – 54449 от 17.06.2013

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

Главный редактор
Богородская Е.М.

Ответственный секретарь
Слогоцкая Л.В.

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

Ответственный за выпуск
Борисов С.Е.

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

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

Журнал предназначен для специалистов в области медицинской и фармацевтической деятельности.

Языки: русский, английский

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

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

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научный редактор:
Борисов С.Е.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕСС-РЕЛИЗ

4 V Ежегодная конференция московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность», 14–15 сентября 2017 г., г. Москва

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

8 Организация эпидемиологического надзора за случаями смерти больных туберкулезом в городе Москве

Е.М. Богородская, Е.М. Белиловский, О.В. Чижова, С.Е. Борисов, Е.А. Котова, П.П. Сельцовский

ДИАГНОСТИКА И КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА

24 Опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным у беременных

М.И. Борисова, А.Е. Грабарник, Т.Р. Сулейманова

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

28 Эффективность силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом

Д.А. Иванова, Д.А. Кудлай, С.Е. Борисов, Н.Ю. Николенко

ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ

34 Применение иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ

Т.В. Ванеева, М.В. Синицын, Н.В. Куликовская, С.Г. Сафонова, Л.Б. Аюшеева, А.С. Галстян

ТУБЕРКУЛЕЗ ВНЕЛЕГОЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

40 Туберкулез почек у больных пожилого возраста

О.Н. Зубань, Е.А. Сущий, А.Н. Муравьев, Р.М. Чотчаев, А.В. Родченков

ТУБЕРКУЛЕЗ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

45 Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных спондилитом

А.И. Горбунов, А.А. Лебедев, А.Н. Муравьев, П.К. Яблонский

МАТЕРИАЛЫ IV ЕЖЕГОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОСКОВСКИХ ФТИЗИАТРОВ «Государство, медицина и общество в борьбе с туберкулезом в столице»

49 Лечение больных туберкулезом

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

66 Случай саркоидоза органов дыхания, сочетанного с трахеопищеводным свищом

Ю.Ю. Гармаш, А.А. Воробьев, Е.А. Тарабрин, Ю.Р. Зюзя, В.Н. Трусов, Г.И. Семенов

В ПОМОЩЬ ФТИЗИАТРУ

74 Комбинированные противотуберкулезные препараты как мировая тенденция химиотерапии больных туберкулезом детей

Н.И. Клевно, В.А. Аксенова, А.Д. Пахлавонова, А.В. Казаков

РАЗГОВОР С МЭТРОМ

80 Лучший московский фтизиатр. Беседа с Г.С. Оганезовой

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

Подписку на журнал на территории РФ осуществляет агентство Роспечать.

Подписной индекс по каталогу на первое полугодие 2018 года – **70979.**

Минимальный срок – **1 месяц.** Максимальный срок – **6 месяцев.**

Минимальная стоимость – **600 руб.** Максимальная стоимость – **1800 руб.**

График выхода издания в I полугодии 2018 года: **февраль, апрель, июнь.**

V Ежегодная конференция московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность», 14–15 сентября 2017 года, г. Москва

Организация противотуберкулезной работы в столице основана на 90-летнем опыте российской фтизиатрии с учетом основных положений Стратегии ВОЗ «Остановить ТБ» на 2016–2035 годы.

В преддверии Первой глобальной министерской конференции ВОЗ «Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход» прошла V Ежегодная конференция московских фтизиатров «Профилактическая противотуберкулезная работа в мегаполисе: объем, затраты, эффективность» с участием ведущих специалистов почти 50 субъектов Российской Федерации. На конференции были продемонстрированы достижения новой модели организации противотуберкулезной помощи населению столицы.

Неуклонное снижение показателя заболеваемости постоянного населения столицы при увеличении миграционных процессов и сохранении риска «завозного» туберкулеза предопределило необходимость изменения традиционных подходов к противотуберкулезной работе. В 2012 году начато создание новой организационной модели на основе **пяти составляющих**:

1. Укрупнение медицинских организаций.
2. Уменьшение числа и перепрофилирование коек.
3. Централизация управления основными службами: диспансерной, госпитализации, кадровой, лабораторной, аптечной, патологоанатомической.
4. Усиление руководящего состава высококвалифицированными кадрами и создание непрерывной системы повышения знаний и умений специалистов противотуберкулезных учреждений с привлечением ведущих учебных вузов, некоммерческих общественных организаций, а также регистрация собственного научного периодического издания.
5. Мониторинг эпидемиологической ситуации и руководящий контроль всех мероприятий со стороны главного фтизиатра Департамента здравоохранения города Москвы.

В течение пяти лет новая модель позволила изменить пять направлений в организации противотуберкулезной помощи:

1. ***Перенесен акцент со стационарной на амбулаторную помощь*** с обеспечением контроля фтизиатрами ***наиболее угрожаемых групп риска по туберкулезу*** в столице – лиц БОМЖ, больных ВИЧ-инфекцией, мигрантов. Были организованы кабинеты фтизиатра на базе Центра СПИДа, Центра социальной адаптации «Люблино», Миграционного центра.

2. ***Изменена методика выявления больных туберкулезом среди взрослых***. Широкий скрининг методом цифровой флюорографии и проведение микроскопии мокроты у кашляющих и маломобильных жителей дополнены обследованием групп риска на латентную туберкулезную инфекцию с применением иммунологических проб и последующей компьютерной томографией органов грудной клетки. Микроскопия мокроты заменена молекулярно-генетическими методами выявления бактериовыделения. Дополнительно с целью поиска источника инфекции начали обследовать методом флюорографии окружение детей с латентной туберкулезной инфекцией.

3. ***Внедрена новая методология работы в очагах туберкулезной инфекции*** с применением картографии очагов, обследованием первого, второго и третьего круга контактных лиц при взаимодействии с детскими и взрослыми городскими поликлиниками. Проводится детальное эпидемиологическое расследование с поиском всех возможных контактных лиц. Среднее число обследованных из окружения больного с бактериовыделением возросло с 4 до 38 человек. Заключительная дезинфекция в медицинских организациях в случаях заноса туберкулезной инфекции проводится под непосредственным мониторингом Департамента здравоохранения города Москвы. В бытовых очагах объем площади заключительной дезинфекции расширен до подъездной. Показатель заболеваемости туберкулезом в очагах снизился в 41 раз и стал ниже территориальной в 2,6 раза.

4. ***Проведение химиопрофилактики заболевания лицам с латентной инфекцией*** и из контакта с больными снизило вероятность развития активных форм туберкулеза у наиболее уязвимой группы риска – лиц с латентной инфекцией. Это позволило в 2016 году снизить показатель заболеваемости

The Fifth Annual Conference of Moscow TB-physicians «Preventive anti-tuberculosis activity in a megapolis: volume, costs, efficiency», Moscow, September 14–15, 2017

Anti-tuberculosis activity organization in Moscow based on 90-years old experience of Russian phthisiology in view of the main provisions of the WHO Stop TB Strategy, 2016–2035.

On the eve of the First Global Ministerial Conference of the WHO, the V Annual Conference of Moscow TB- physicians «Preventive anti-tuberculosis activity in a megapolis: volume, costs, efficiency» with the participation of leading specialists of almost 50 subjects of the Russian Federation was held. It demonstrated achievements of a new model of anti-tuberculosis care organization for the capital population.

The steady decline of the morbidity rate in the capital resident population together with increasing migration processes and the maintenance of the imported tuberculosis risk predetermined the necessity to change traditional approaches to anti-tuberculosis activity. In 2012 the new organizational model creation based on the five components started:

1. Integration of medical organizations.

2. Decrease in the number and reorientation of hospital beds.

3. Centralization of basic services management: dispensary, hospitalization, personnel, laboratory, pharmacy, pathology ones.

4. Strengthening of the administrative personnel with highly qualified specialists and creating of a continuous system of the knowledge and skills improvement for anti-tuberculosis institutions' specialists together with the involvement of leading scientists from higher education institutions, non-profit public organizations, as well as registration of an own scientific periodical.

5. Monitoring of the epidemiological situation, control of all the activities by the chief TB of the Moscow City Department of Health.

Within five years, the new model has allowed to change five directions in the anti-tuberculosis care organization:

1. ***The emphasis is shifted from inpatient to outpatient care*** providing TB- physicians' control over ***the mostly endangered TB risk groups*** in the capital - homeless people, HIV-infected persons, migrants. The TB-physicians rooms were organized based on the AIDS Center, the Center for Social Adaptation «Lublino», and the Migration Center.

2. ***The method of identifying TB patients among adults has been changed***. A broad screening using digital X-ray and sputum smear microscopy in coughing and low-mobile residents have been complemented by risk group examination for latent TB infection using immunological analysis and subsequent computed tomography of the chest. Sputum microscopy has been replaced by molecular-genetic methods to detect bacterial excretion. In addition, in order to find the source of the infection, method of fluorography examination of the environment of children with latent TB infection has been started to use.

3. ***A new methodology for work in the TB infection outbreak locations are applied*** with the use of cartography method, by examination of the first, second and third circles of contact persons in co-operation with city polyclinics for children and adult population. A detailed epidemiological investigation is conducted with the search for all possible contact persons. The average number of examined people from the environment of a patient with bacterial excretion increased from four to 38 persons. Final disinfection in medical organizations in cases of identified TB infection is carried out under direct monitoring of the Moscow City Department of Health. In domestic outbreak location, the area of the final disinfection has been expanded to an apartment building entrance. The TB incidence rate in such outbreaks decreased 41-fold and became 2.6 times lower than the territorial level.

4. ***Chemoprophylaxis of the disease to the persons with latent infection*** and from contact with TB patients reduced the probability of active TB forms development in the most vulnerable group of risk – those with latent TB infection. During 2016 it allowed to reduce the TB incidence among permanent residents by 11.7%, among children – by 23.8%. The increase by 1.4 times in the chemoprophylaxis coverage of adults reduced the need for chemoprophylaxis of children by 1.8 times.

5. ***The approaches to etiotropic treatment of severe, previously incurable patients with MDR and XDR TB have been improved***: new chemotherapy regimens with Bedaquiline and Linezolid were developed and implemented, surpassing in 1.4 times the standards accepted in the world practice (according to the WHO

туберкулезом постоянных жителей города на 11,7%, детей – на 23,8%. Увеличение охвата химиопрофилактикой взрослых в 1,4 раза снизило потребность в химиопрофилактике детей в 1,8 раза.

5. ***Усовершенствованы подходы к этиотропному лечению тяжелых, ранее неизлечимых больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза***: разработаны и внедрены новые режимы химиотерапии больных туберкулезом с включением бедаквилина и линезолида, по эффективности превосходящие принятые в мировой практике в 1,4 раза (по данным ВОЗ) и позволяющие прекратить бактериовыделение у 88% ранее практически неизлечимых пациентов. Создан отдел социальной, психологической и юридической помощи больным, в том числе уклоняющимся от лечения, что позволило снизить до минимальных цифр число пациентов, самовольно прервавших химиотерапию (на 1 сентября 2017 года – два человека, аналогичный период 2016 года – шесть человек).

Результаты

Расширение профилактической работы с группами риска, усиление работы в очагах, проведение химиопрофилактики лицам с латентной туберкулезной инфекцией и лицам из групп риска привело к снижению заболеваемости туберкулезом постоянного населения города Москвы на 11,7% за 2016 год. Активизация профилактической работы с мигрирующим населением позволила за тот же период дополнительно выявить на территории города только среди иностранных граждан 1605 больных туберкулезом, которым не было дано разрешение на работу или проживание.

В результате показатель распространенности туберкулеза с бактериовыделением («резервуар» инфекции) снизился с 18,1 до 10,2 на 100 тыс. населения и является минимальным в стране. За последние пять лет на 44% (до 3,4 на 100 тыс. населения) сократилось число состоящих на учете больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, также достигнув минимального в стране уровня.

Сокращение и перепрофилирование коек вместе с усилением кадрового состава специалистов привело к росту хирургической активности, внедрению высокотехнологичных методов оперативных вмешательств, снижению летальности, в т.ч. послеоперационной. Организация единого консультативно-диагностического центра и центральной врачебной комиссии позволила упорядочить диагностический процесс, снизить в разы количество состоящих на учете больных внелегочным туберкулезом.

Уменьшение резервуара инфекции в городе и эффективный эпидемиологический контроль способствовали значимому снижению за 2016 год показателя заболеваемости туберкулезом детей (на 23,8%) и ВИЧ-инфицированных (на 10%). Распространенность туберкулеза у детей в г. Москве составила 4,5 на 100 тыс. населения, что приравнивается к распространенности орфанных заболеваний. Распространенность сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулез снизилась с 2012 года на 32%, смертность от ВИЧ-инфекции в сочетании с микобактериальной инфекцией – на 14,3%.

Заболеваемость постоянного населения г. Москвы (12,8 на 100 тыс. населения) снизилась до уровня заболеваемости туберкулезом в ряде развитых стран, таких как Франция (10,0), Испания (12,0) и Япония (17,0) [ВОЗ, 2015 г.].

В 2016 году показатель смертности от туберкулеза составил 2,5 на 100 тыс. населения. С 2012 года число умерших от туберкулеза в столице уменьшилось на 22%.

Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу в г. Москве, по данным 2016 года, существенно ниже, чем в Российской Федерации: смертность – в 3,7 раза, заболеваемость – в 1,8 раза, распространенность – в 3,9 раза, что контрастирует с обратной ситуацией в европейских мегаполисах (Лондон, Париж, Милан, Барселона, Берлин и др.) и подтверждает эффективность выбранной модели противотуберкулезной работы в г. Москве.

data) and allowing to stop bacterial excretion in 88% of previously practically incurable patients. The Department for Patients' Social, Psychological and Legal Assistance has been created, including those who evade treatment; it allowed to reduce the number of patients who voluntarily interrupted chemotherapy to the minimum figures (2 people for the eight months in 2017, at the same period in 2016 – 6 people).

Results

Expansion of preventive work with risk groups, strengthening of work in outbreak locations, chemoprophylaxis in persons with latent TB infection and persons from risk groups led to a 11.7% decrease of TB incidence rate in Moscow resident population during 2016. The intensification of preventive work with the migratory population in the territory of the city made it possible, during the same period, to reveal additionally only among foreign citizens 1,605 TB patients who were not given a permission for work or residence.

As a result, the prevalence of tuberculosis with bacterial excretion (infection «reservoir») decreased from 18.1 to 10.2 per 100 000 population and is minimal in the country. Over the past five years, the number of registered patients with MDR TB has decreased by 44% (to 3.4 per 100 000 of the population), also reaching the lowest level in the country.

Reduction and re-profiling of hospital beds along with increased staffing of specialists led to an increase in surgical activity, the introduction of high-tech methods of surgical interventions, a decrease of lethality, including postoperative one. The organization of a unified Consultative and Diagnostic Center and a Central Medical Commission made it possible to streamline the diagnostic process, to reduce in times the number of registered patients with extrapulmonary TB.

Reduction of the infection reservoir in the city and effective epidemiological control contributed to a significant decrease of the TB incidence rate in children (by 23.8%) and HIV-infected (by 10%) in 2016. The TB prevalence in children in Moscow was 4.5 per 100 000 of the population, which equates to the prevalence of orphan diseases. The prevalence of HIV/TB co-infection has decreased by 32% since 2012, the death rate from HIV-infection in combination with mycobacterial infection – by 14.3%.

The incidence of the resident population in Moscow (12.8) has decreased to the TB incidence in a number of developed countries, such as France (10.0), Spain (12.0) and Japan (17.0) [WHO, 2015].

In 2016, the TB death rate was 2.5 per 100 000 of the population. Since 2012, the number of TB deaths in the capital has decreased by 22%.

The main epidemiological TB indicators in Moscow according to 2016 are significantly lower than in the Russian Federation: mortality – in 3.7 times, incidence – in 1.8 times, prevalence – in 3.9 times, which contrasts with the reverse situation in European cities (London, Paris, Milan, Barcelona, Berlin, etc.) and confirms the effectiveness of the selected model of anti-tuberculosis activity in Moscow.

УДК 616.2-002.5::616-036.8:470-25

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА СЛУЧАЯМИ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ГОРОДЕ МОСКВЕ

Е.М. Богородская[1, 2], Е.М. Белиловский[1], О.В. Чижова[1], С.Е. Борисов[1, 2], Е.А. Котова[1], П.П. Сельцовский[1, 2]

EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF THE TUBERCULOSIS PATIENTS' DEATH CASES IN THE CITY OF MOSCOW

E.M. Bogorodskaya, E.M. Belilovsky, O.V. Chizhova, S.E. Borisov, E.A. Kotova, P.P. Seltsovsky

В статье изложена методика организации мониторинга смертности больных туберкулезом в городе Москве, которая включает сбор данных из нескольких источников для уточнения информации о случаях смерти, определение прижизненного статуса учета умерших как больных туберкулезом и прижизненного статуса проживания их в городе.

Система мониторинга рассматривает случаи смерти с точки зрения выявления на территории города «очага смерти» для проведения соответствующих противоэпидемических мероприятий. Это определяет специфические подходы к обработке и анализу данных, которые включают все случаи смерти на территории города, произошедшие в отчетный период, независимо от того, в каком субъекте они были зарегистрированы и в какой временной интервал. Система мониторинга позволила оценить не только сам факт значительного снижения показателя смертности в городе, наблюдаемый в последние годы, но и изучить его составляющие, что позволит определить возможности и пути влияния на его значение в будущем.

Показано, что смертность от туберкулеза в городе уменьшилась с 2001 по 2016 гг. в пять раз, с 12,4 до 2,5 на 100 тыс. населения. Только с 2012 г. к 2016 г. отмечено 25%-ное снижение показателя. В 2016 г. доля постоянных жителей среди умерших от туберкулеза стала менее 50%, достигнув 47,2%. Среди умерших больных туберкулезом 66,5% смертей не были связаны с туберкулезом и включали прежде всего умерших от ВИЧ-инфекции – 49,1% от всего числа смертей.

The article describes the methodology for monitoring the mortality of patients with tuberculosis in the city of Moscow, which includes the collection of data from several sources to clarify information on deaths, the determination of the lifetime status of patients' registration as a TB patients and the status of their residence in the city.

The monitoring system examines deaths in terms of identifying a «TB death as a TB infection nidus» in the city for appropriate anti-epidemic measures. This determines specific approaches to the processing and analysis of data that include all deaths occurring in the city area during the reporting period, regardless of the Russian regions in which they were registered and at what time interval the death was registered. The monitoring system made it possible to assess not only the very fact of a significant decrease in the mortality rate observed in recent years in the city, but also to study its components, which will allow us to determine the possibilities and ways of influencing its on the indicator level in the future.

It is shown that the TB mortality rate in the city has a fivefold decrease from 2001 to 2016 – from 12.4 to 2.5 per 100K. Only in 2012–2016 there was a 25% decrease in the TB mortality rate. In 2016 the proportion of permanent residents among those who died from tuberculosis became less than 50%, reaching 47.2%. 66.5% of died TB patients were not associated with tuberculosis and included, primarily, those who died of HIV infection – 49.1% of all deaths.

Методология мониторинга смертности больных туберкулезом в г. Москве

В г. Москве на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ борьбы с туберкулезом) начиная с 2001 г. действует эффективная система мониторинга смертности больных туберкулезом, которая получила существенное развитие в 2013–2016 гг. [1, 2, 3]. Она основана на существующей в российских противотуберкулезных учреждениях (ПТУ) системе сбора и верификации данных о смертности. Цель мониторинга – предоставлять отчетность о случаях смерти больных туберкулезом на территории города за определенный фиксированный период и получать оперативную информацию о возникающих «очагах смерти» для проведения своевременных противоэпидемических мероприятий. Это осуществляется вне зависимости от того, какая была определена причина смерти больного, в каком субъекте Российской Федерации был в итоге зарегистрирован данный случай смерти и в какой

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

отчетный период он включен государственными органами статистики. Поэтому сведения, получаемые в системе мониторинга, могут незначительно отличаться от данных Мосгорстата.

На основании Федерального закона от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» и ряда принятых во исполнение его нормативно-правовых актов и методических документов с 2009 г. ПТУ г. Москвы (как и других субъектов Российской Федерации) не имеют непосредственного доступа к «Медицинским свидетельствам о смерти (ф. № 106/у-08)» на умерших от туберкулеза (А15–А19) и от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции (В20.0). Данные ЗАГС поступают в Мосгорстат в деперсонифицированном виде (без указания фамилии, имени и отчества, номера квартиры умершего лица).

С целью сохранения традиционных возможностей анализа в г. Москве с 2009 г. система мониторинга смертности от туберкулеза основывается на сборе данных из различных источников и их сопоставлении, уточнении и коррекции (рис. 1 и 2). С 2011 г. аналогичная схема применяется для мониторинга смертности от ВИЧ-инфекции с проявлениями микобактериальной инфекции.

Основными источниками информации для системы мониторинга смертности от туберкулеза являются:

1. ***Деперсонифицированные данные ЗАГСов***, получаемые из Мосгорстата. Сбор данных проводят ежемесячно, путем выкопировки данных из базы Мосгорстата. Доступ к информации возможен с задержкой на 1,5–2 месяца.

2. ***Данные филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом***. Ежемесячно осуществляется передача деперсонифицированных данных в каждый филиал для проведения расследования случая смерти и получения уточненной информации. Сверка информации с филиалами осуществляется ежеквартально.

3. ***Данные из Главного управления ЗАГС г. Москвы***, получаемые (начиная с 2014 г.) ежемесячно по запросу для уточнения фамилий и адресов умерших.

4. ***Данные туберкулезных больниц***. Уточнение прижизненного статуса больных туберкулезом, умерших в противотуберкулезных стационарах города, необходимо для разделения случаев смерти больных туберкулезом, которые не были при жизни известны ПТУ, и случаев смерти больных, известных ПТУ иных субъектов Российской Федерации (но не г. Москвы).

Дополнительными источниками информации служат:

• Данные патологоанатомического отделения МНПЦ борьбы с туберкулезом о случаях вскрытия умерших от туберкулеза и от ВИЧ-инфекции, которые передаются в отдел мониторинга ежемесячно.

• Данные базы Центра гигиены и эпидемиологии в г. Москве (АИС «ОРУИБ») о случаях инфекционных заболеваний.

• Учетная ф. № 089/у-туб «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, с рецидивом туберкулеза» для больных туберкулезом, выявленных посмертно.

• Данные Московского центра СПИД о случаях смерти от В20.0 и В20.7.

МНПЦ борьбы с туберкулезом получает из Мосгорстата деперсонифицированную информацию о смертях, зарегистрированных с декабря года, предшествующего отчетному, по ноябрь отчетного года (рис. 2 – 260 случаев смерти от

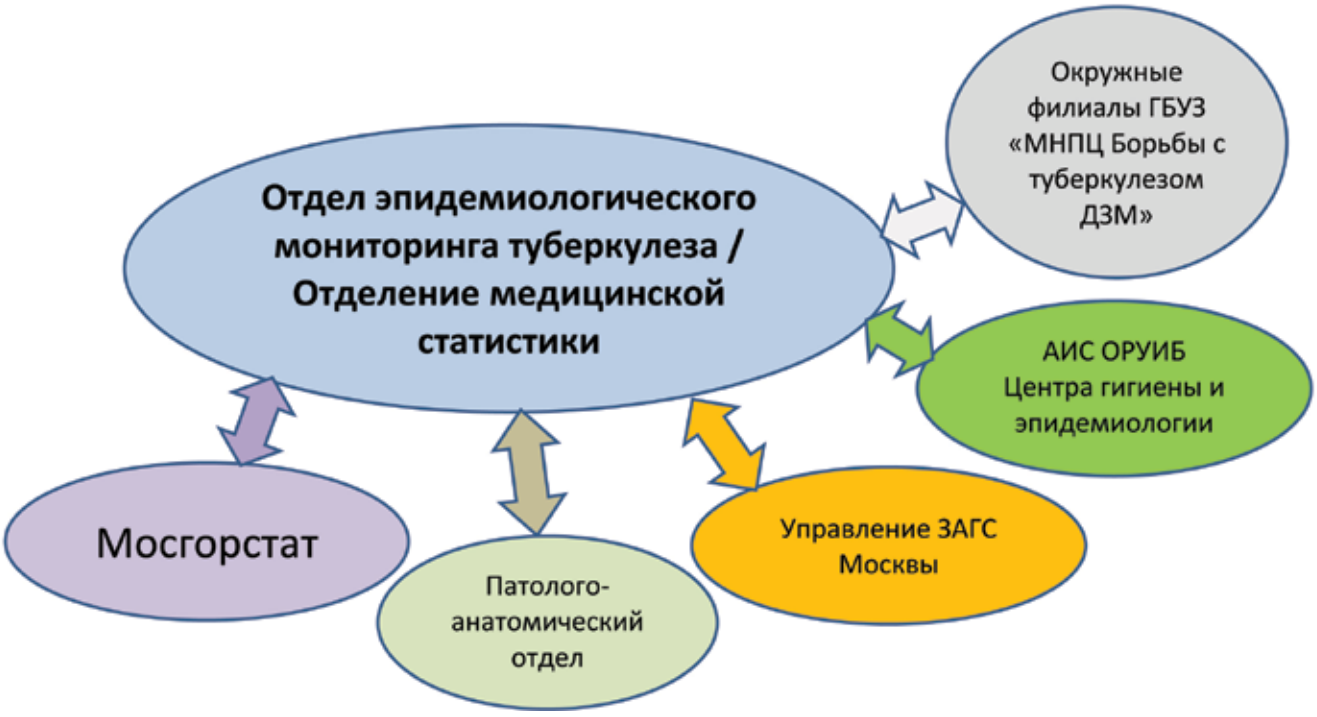


Рис. 1. Организация движения информации в рамках системы мониторинга смертности больных туберкулезом в г. Москве

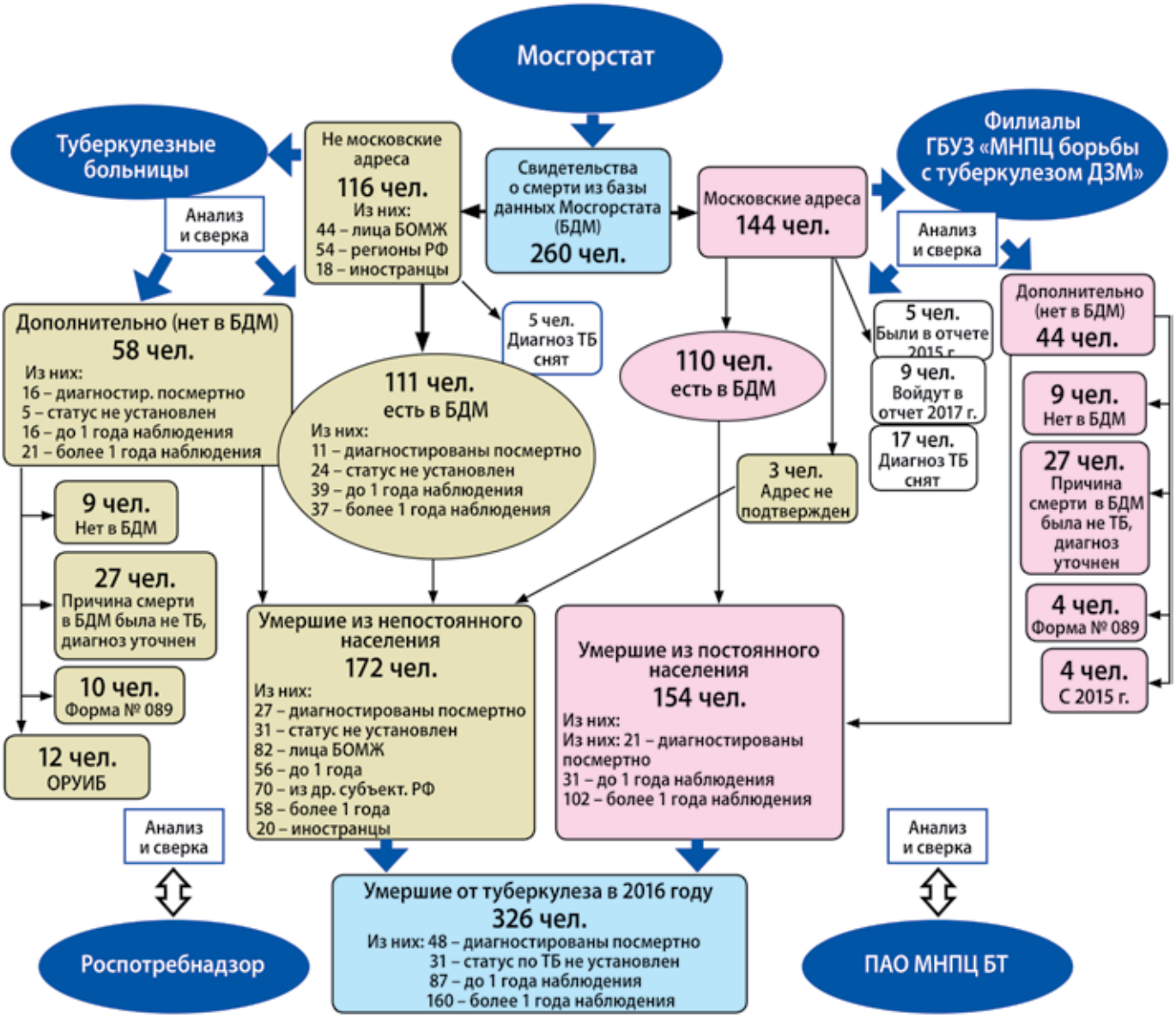


Рис. 2. Структура движения информации в системе мониторинга смертности от туберкулеза с данными за 2016 г., г. Москва (БДМ – база данных Мосгорстата)

туберкулеза с декабря 2015 г. по ноябрь 2016 г.). Получаемая информация позволяет разделить умерших на тех, кто имел московские адреса, кто проживал в других субъектах и территориях, и тех, у кого не было информации о месте проживания. Первая часть данных (144 случая смерти от туберкулеза) передается для анализа и сверки в филиалы и структурные подразделения МНПЦ борьбы с туберкулезом, а вторая (116 смертей) – в туберкулезные больницы города.

После обработки полученной информации и сверки ее с регистрами и сведениями, имеющимися в филиалах и больницах, составляют выверенные списки случаев смерти от туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которые включают:

– случаи смерти, которые имеются в базе данных Мосгорстата (2016 г. – 110 постоянных жителей и 111 непостоянных жителей города – для случаев смерти от туберкулеза);

– случаи смерти от туберкулеза, которые имели место на территории города, но в данных Мосгорстата по той или иной причине отсутствуют, т.е. свидетельства о данных случаях смерти не были сданы в московские ЗАГСы (девять человек, умерших от туберкулеза, – из постоянных жителей, и девять – из непостоянных жителей);

– случаи смерти, причиной которых в базе данных Мосгорстата был не туберкулез, но диагноз был уточнен (включая 27 чел. – по выпущенным свидетельствам о смерти взамен предварительных или окончательных для постоянного населения);

– случаи смерти, которые имелись в базе данных Мосгорстата, но в связи с длительным уточнением окончательной причины смерти в статистику смертей от туберкулеза за отчетный год включены быть не могли (в 2016 г. – пять умерших

от туберкулеза были включены в отчет за 2015 г., в 17 случаях из постоянного населения и пяти из мигрантов и лиц БОМЖ диагноз был снят, а девять умерших войдут в отчетность 2017 г.);

– случаи, когда ПТУ не смогли определить место проживания умершего ввиду неверного адреса в ф. №106/у-08, которые в дальнейшем учитывали по подгруппам мигрантов и лиц БОМЖ (три умерших от туберкулеза).

В связи с тем, что 18 случаев смерти были учтены в других субъектах Российской Федерации, где эти лица были захоронены, они не вошли в статистику Мосгорстата. С точки зрения ПТУ учет этих 18 случаев смерти от туберкулеза на территории города важен как с эпидемиологической точки зрения (это т.н. «очаги смерти»), так и с точки зрения оценки эффективности работы по выявлению, диагностике и лечению туберкулеза в г. Москве.

Мониторинг смертности от туберкулеза, организованный в г. Москве, является частью мониторинга больных туберкулезом. С целью предотвращения распространения инфекции проводится мониторинг очагов туберкулезной инфекции, поэтому учет случаев смерти больного туберкулезом производится вне зависимости от места проживании умершего человека и процесса регистрации случая смерти государственными органами.

Так, в 2016 г. в Мосгорстате было зарегистрировано 311 случаев смерти от туберкулеза (в МНПЦ борьбы с туберкулезом – 326 случаев), куда вошли умершие с 1 января по 31 декабря 2016 г., и 51 чел. с уточненным диагнозом, введенные в конце года. Несовпадение данных связано со следующими причинами:

– различия в сроках подведения итогов: МНПЦ борьбы с туберкулезом собирает данные не с 1 января по 31 декабря, а с 1 декабря предыдущего года по 1 декабря отчетного года, поскольку необходимо иметь время для организации сбора данных из филиалов, включая верификацию сведений;

– наличие уточненных и снятых диагнозов туберкулеза, которые могут учитываться Мосгорстатом позже;

– включение в отчеты МНПЦ борьбы с туберкулезом тех больных, которые умерли на территории г. Москвы (сформировав очаг инфекции), но при этом случай смерти был учтен в другом субъекте Российской Федерации.

С 2016 г. МНПЦ борьбы с туберкулезом, согласно официальной договоренности и по распоряжению начальника Бюро судмедэкспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, начал дополнительно получать копии учетных ф. 089/у-туб на выявленных посмертно больных туберкулезом напрямую из данной организации, что повысило эффективность работы системы мониторинга смертности. После получения данных форм в Центре проводят сверку полученной информации с имеющимся регистром для выявления случаев расхождения и проведения проверки данных. Этот дополнительный независимый канал контроля информации об умерших больных туберкулезом, так же как и сверка с данными регистра Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве (АИС «ОРУИБ»), позволяет обеспечивать достаточно высокую достоверность показателей смертности больных туберкулезом, рассчитываемых для города.

Таким образом, система мониторинга смертности от туберкулеза в г. Москве позволяет получать достоверную и полную информацию, необходимую для принятия управленческих решений и организации эффективных противотуберкулезных мероприятий, в т.ч. для своевременного начала работы в очагах туберкулезной инфекции.

Динамика общего показателя смертности от туберкулеза в г. Москве за последние 10–15 лет

Территориальный показатель смертности от туберкулеза в столице, по данным Мосгорстата, продолжает снижаться, несмотря на то что уже более 10 лет находится на низком уровне. В 2016 г., согласно данным отчетной ф. № С51-52, он достиг 2,5 на 100 тыс. населения (311 случаев смерти), что меньше уровня 2015 г. (2,6 на 100 тыс.), и в три раза ниже, чем в Российской Федерации (7,8 в 2016 г.). В целом за 16 лет, начиная с 2001 г., когда смертность в городе достигала 12,4 на 100 тыс. населения, значение показателя снизилось почти в пять раз, за последние пять лет – в 1,7 раза (рис. 3в). При этом необходимо отметить полный охват патологоанатомическими исследованиями умерших от туберкулеза в г. Москве [1]. Смертность постоянного населения за 16 лет снизилась в 6,4 раза, а за последние пять лет – в 2,2 раза. Темпы снижения показателя смертности постоянного населения от туберкулеза за последнюю пятилетку ускорились в 1,3 раза по сравнению с предыдущим пятилетием (рис. 3а).

Мониторинг структуры показателя смертности

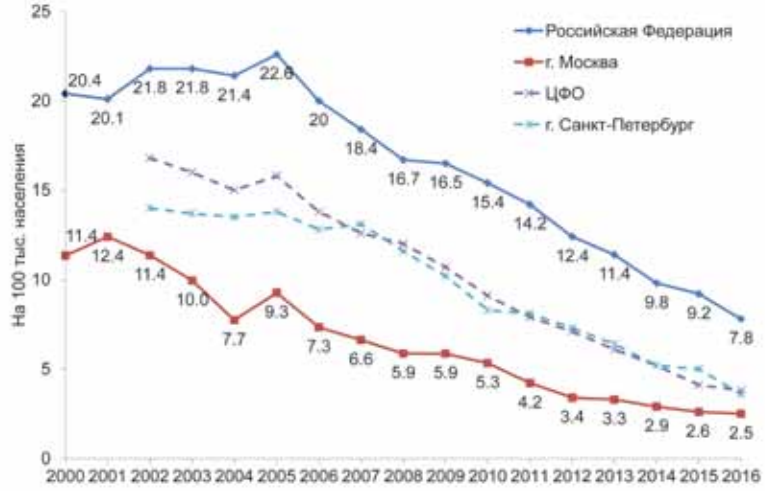
Сведения, получаемые системой мониторинга МНПЦ борьбы с туберкулезом, позволяют разделить случаи смерти по статусу учета умершего как больного туберкулезом при жизни и по статусу его пребывания в городе, что необходимо для правильной организации целевых мероприятий по снижению показателя смертности.

Прижизненный статус пребывания в г. Москве

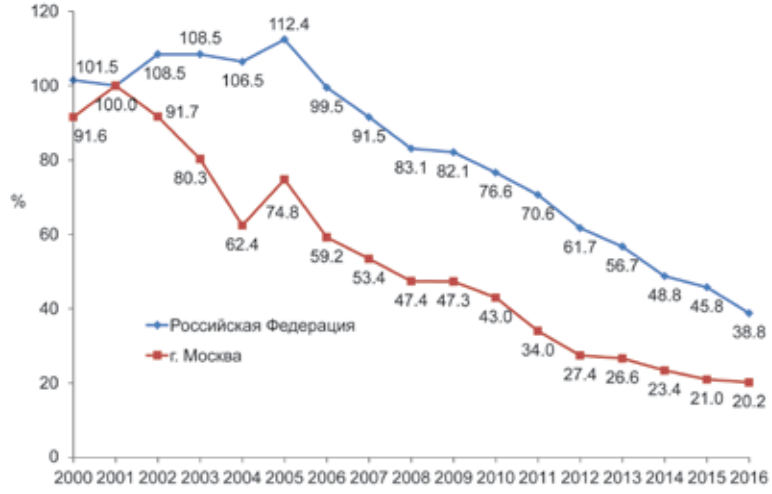
Оценка статуса пребывания умершего в городе при жизни особенно актуальна в столице, где значительную долю смертей от туберкулеза регистрируют среди непостоянных жителей.

[1] Требования об обязательном вскрытии трупов инфекционных больных – см. приказ Минздрава России от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

а) территориальные показатели смертности от туберкулеза и показатели смертности от туберкулеза среди постоянных жителей г. Москвы (на 100 тыс. населения)



б) территориальные показатели смертности от туберкулеза в г. Москве, в г. Санкт-Петербурге и в Российской Федерации в целом (на 100 тыс. населения)



в) показатели смертности от туберкулеза в г. Москве и Российской Федерации в процентах к 2001 г.

Рис. 3. Показатели смертности от туберкулеза, 2000–2016 гг. (источники: данные СМТ г. Москвы, Росстат и ф. № 33)

В 2016 г. система мониторинга туберкулеза располагала информацией о 326 случаях смерти от туберкулеза в г. Москве. В их числе были 154 (47,2%) случая смерти больных – постоянных жителей города и 172 (52,8%) – непостоянных, которые включали: жителей других субъектов Российской Федерации (70, или 21,5%), иностранцев (20, или 6,1%) и лиц БОМЖ (82, или 25,2%) (рис. 4б и табл. 1). Впервые с момента начала наблюдений в г. Москве более половины умерших от туберкулеза стали составлять лица, не относящиеся к постоянному населению города (рис. 4а). В течение последних 10 лет отмечена тенденция к снижению абсолютного числа умерших от туберкулеза лиц БОМЖ.

Показатель смертности от туберкулеза постоянных жителей г. Москвы [1], согласно данным ф. № 33, уменьшился в 2016 г., по сравнению с предыдущим годом, на 25% (2015 г. – 1,6) и составил 1,2 на 100 тыс. населения ($p < 0,05$) (рис. 3).

Ретроспективный анализ прижизненного учета умерших как больных туберкулезом

При анализе показателя смертности от туберкулеза необходимо учитывать информацию о прижизненном учете умерших лиц как больных туберкулезом. По этому статусу умершие разделяются на следующие группы:

1) умершие от туберкулеза, не известные ПТУ при жизни (диагностированные посмертно, ранее не состоявшие на учете либо с неустановленным статусом учета по туберкулезу);

2) умершие от туберкулеза в течение года после регистрации;

3) остальные случаи смерти от туберкулеза, состоявшие на учете более года до момента смерти (рис. 5).

На формирование каждого из этих компонентов оказывают влияние различные факторы, требующие проведения специфических мероприятий по снижению смертности [4].

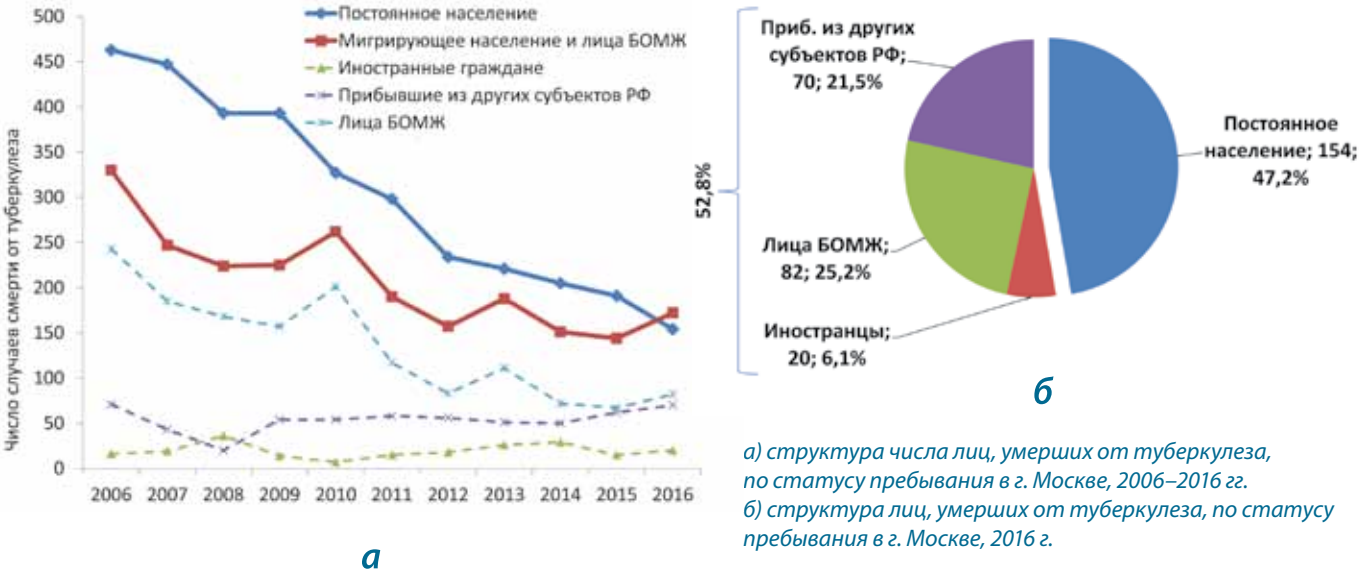
В 2016 г. доля умерших от туберкулеза, не известных ПТУ (включая диагностированных посмертно) и наблюдавшихся в ПТУ менее одного года после взятия на учет, была равна, соответственно, 24,2% и 26,7% от

[1] Включает случаи смерти от туберкулеза среди больных туберкулезом, состоявших на учете, и умерших от туберкулеза больных, диагноз туберкулеза у которых был установлен посмертно.

Таблица 1. Число умерших от туберкулеза больных и показатели смертности от туберкулеза по статусу пребывания в г. Москве при жизни, 2009–2016 гг.

Год	Постоянное население		Непостоянное население								Всего, по данным СМТ* (*абс.*)	Всего, по данным Мосгорстата (*абс.*)	Смертность на 100 тыс. населения, по данным Мосгорстата
			Всего		из них								
					иностранцы		прибывшие из других субъектов РФ		лица БОМЖ				
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%			
2006	463	58,4	330	41,6	16	2,0	71	9,0	243	30,6		777	7,4
2007	447	64,4	247	35,6	19	2,7	43	6,2	185	26,7		694	6,6
2008	393	63,7	224	36,3	36	5,8	20	3,2	168	27,2		617	5,9
2009	393	63,6	225	36,4	14	2,3	54	8,7	157	25,4		618	5,9
2010	327	55,5	262	44,5	7	1,2	54	9,2	201	34,1		589	5,6
2011	298	61,1	190	38,9	15	3,1	58	11,9	117	24		488	4,2
2012	234	59,8	157	40,2	18	4,6	56	14,3	83	21,3	391	400	3,3
2013	221	54,0	188	46	26	6,4	51	12,5	111	27,1	409	392	3,2
2014	205	57,6	151	42,4	29	8,1	50	14,0	72	20,2	356	349	2,9
2015	191	57,0	144	43,0	15	4,5	62	18,5	67	20,0	335	317	2,6
2016	154	47,2	172	52,8	20	6,1	70	21,5	82	25,2	326	311	2,5

Примечание: * СМТ– система мониторинга туберкулеза МНПЦ борьбы с туберкулезом.



а) структура числа лиц, умерших от туберкулеза, по статусу пребывания в г. Москве, 2006–2016 гг.
б) структура лиц, умерших от туберкулеза, по статусу пребывания в г. Москве, 2016 г.

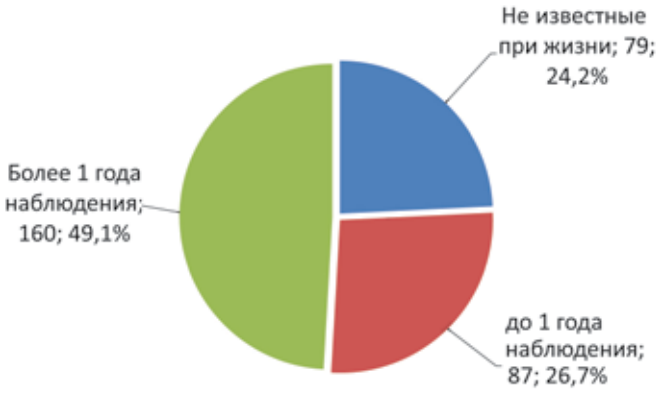
Рис. 4. Распределение больных, умерших от туберкулеза по статусу пребывания в г. Москве и статусу учета как больного туберкулезом (источники: формы № 8, № 33, СМТ г. Москвы)

всех умерших от туберкулеза больных, а для постоянного населения, соответственно, 13,6% и 20,1% (рис. 5а и 5б).

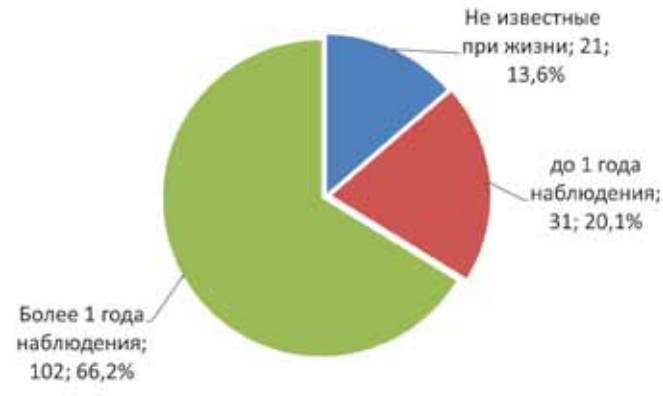
Структура показателя смертности от туберкулеза среди ***постоянного населения*** в г. Москве существенно отличается от структуры, которая наблюдается в целом по России [1], причем доля диагностированных посмертно среди всех умерших в 2016 г. в г. Москве больше, чем в России в целом: 13,6% и 9,1%, соответственно.

Показатели, определяемые в виде доли лиц, выявленных посмертно и умерших в течение года после регистрации, рассчитанные *по отношению ко всем умершим от туберкулеза больным*, не всегда корректно использовать при сравнении ситуации по смертности в различных регионах или в различные временные интервалы (например, по годам). Значения таких показателей могут существенно зависеть от эффективности мероприятий по снижению какой-либо одной из составляющих, т.е. от изменения абсолютного числа смертей одного из компонента показателя при неизменности другого. Так, относительно высокая доля выявленных посмертно и умерших до года после регистрации в г. Москве может быть связана с успешной работой по уменьшению числа умерших более чем через год после регистрации, а значит, и их доли. Эта

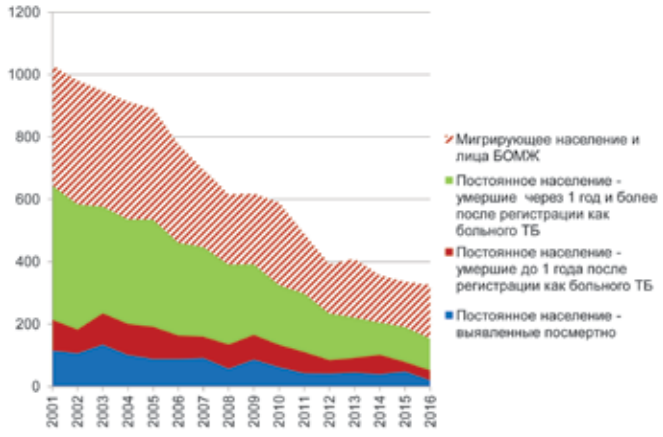
[1] Существующие отчетные формы позволяют рассчитать структуру смертности от туберкулеза по статусу прижизненного учета как больного туберкулезом только для постоянного населения.



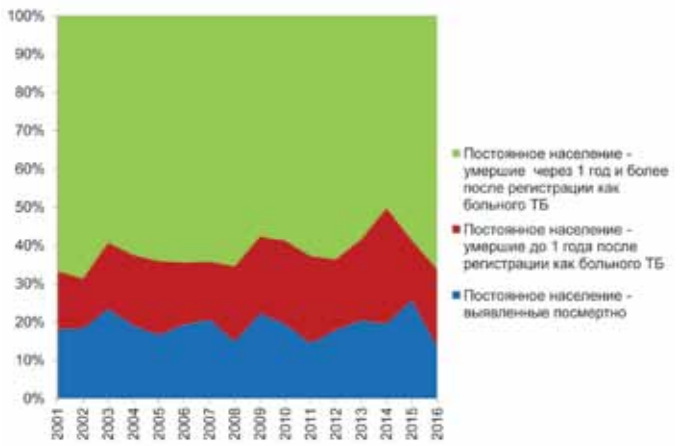
а) все умершие от туберкулеза в 2016 г.



б) умершие из постоянного населения в 2016 г.



в) структура умерших в 2001–2016 гг. (%)



г) доли умерших в 2001–2016 гг. из постоянного населения с различным статусом прижизненного учета как больного туберкулезом (%)

Рис. 5. Структура смертности от туберкулеза в зависимости от прижизненного учета как больного туберкулезом, г. Москва (источник: регистр СМТ г. Москвы)

часть показателя смертности зависит в большей степени от эффективности мероприятий по организации и проведению лечения пациентов, т.е. от наиболее «управляемой» части смертности от туберкулеза.

Сравнительно значительные число и доля случаев туберкулеза, диагностированных посмертно среди постоянного населения г. Москвы, также могут быть связаны с увеличением доли лиц, частично или полностью утративших свои связи с обществом, в том числе с системой здравоохранения, что определяется условиями и особенностями огромного города – столичного мегаполиса. При сравнительно большой доле умерших от туберкулеза, которые при жизни не состояли на учете у фтизиатра, т. н. «не известных при жизни», абсолютное число таких больных за последние десять лет снизилось в 4,4 раза (с 92 чел. в 2007 г. до 21 чел. в 2016 г.).

В 2016 г. среди ***мигрирующего населения и лиц БОМЖ*** доля умерших от туберкулеза, не известных ПТУ, увеличилась с 31,9% до 45,9% (с 46 из 144 чел. до 79 из 172 чел., $p < 0,05$). Это можно объяснить, в частности, получением дополнительной информации об умерших, диагноз которым поставлен посмертно, в результате совершенствования методики мониторинга смертности начиная с 2016 г., что расширило возможности сбора данных.

Для проведения корректной оценки изменения структуры показателя смертности в динамике по годам или проведения сравнения структуры смертности в различных регионах **необходимо использовать отношение числа случаев смерти от туберкулеза лиц с определенным статусом прижизненного учета как больных туберкулезом к числу впервые выявленных больных туберкулезом за тот же интервал времени** [4].

В 2015–2016 гг. в г. Москве доля больных туберкулезом, выявленных посмертно (которые были «неизвестны» как больные туберкулезом при жизни, ф. № 8), среди всех впервые выявленных больных выросла с 3,1% до 3,4% (107 и 120 случаев, соответственно) (табл. 2).

Таблица 2. Умершие от туберкулеза больные, неизвестные противотуберкулезным учреждениям, и больные, умершие в течение первого года наблюдения

Территории и годы наблюдения	Территориальные данные				Постоянное население			
	Неизвестные при жизни				Умершие от туберкулеза, диагностированные посмертно		Умершие до года наблюдения	
	Данные регистра СМТ г. Москвы*		форма № 8**		форма № 33		форма № 33	
	абс.	Доля от числа впервые выявленных больных (%)	*абс.*	Доля от числа впервые выявленных больных (%)	*абс.*	Доля от числа впервые выявленных больных (%)	*абс.*	Доля от числа впервые выявленных больных***
г. Москва								
2011 г.	157	3,3	173	3,7	43	1,5	68	2,4
2012 г.	145	3,0	169	3,5	42	1,6	43	1,6
2013 г.	147	3,8	164	4,3	45	2,1	47	2,0
2014 г.	92	2,7	109	3,2	40	2,1	62	3,0
2015 г.	95	2,8	107	3,1	49	2,8	30	1,6
2016 г.	79	2,2	120	3,4	21	1,3	31	1,8
Российская Федерация								
2016 г.	–	–	1294	1,7	836	1,3	1603	2,4
Центральный ФО								
2016 г.	–	–	290	2,2	151	1,6	219	2,2
г. Санкт Петербург								
2016 г.	–	–	28	1,6	17	1,4	14	1,2

Примечания: * для г. Москвы приведены территориальные значения показателя для тех, кто умер от туберкулеза, что можно получить только с помощью полицевого регистра системы мониторинга, который действует в городе;
** данные столбца включают выявленных посмертно больных туберкулезом из числа постоянного населения, т.е. умерших от туберкулеза, от ВИЧ-инфекции (B20.0/B20.7) и от других причин. Данные ф. № 8 о числе впервые выявленных больных, у которых диагноз туберкулеза был установлен посмертно, включают как умерших от туберкулеза, так и тех, у которых причиной смерти был не туберкулез;
*** для расчета использовано среднегодовое число впервые выявленных больных туберкулезом.

На увеличение числа больных туберкулезом, выявленных посмертно[1], повлияло улучшение методологии сбора информации путем организации дополнительного канала контрольной информации о таких больных. Как уже было показано в разделе методики сбора информации, начиная с 2016 г. данные о большинстве больных, выявленных посмертно, стали поступать непосредственно из Бюро судебно-медицинской экспертизы в виде извещений 089/у-туб. В результате, в частности, выросло число установленных случаев смерти больных туберкулезом приезжих и лиц БОМЖ, не известных противотуберкулезной службе, – с 46 чел. в 2015 г. до 76 чел. в 2016 г.

Пункт ф. № 8 ««диагностированные посмертно» включает как случаи посмертного выявления туберкулеза, так и случаи, когда факт пребывания умершего на учете при жизни установить было невозможно. Последнее относится прежде всего к приезжим.

120 случаев, включенных в ф. № 8 для г. Москвы как «диагностированные посмертно», включают 76 умерших из непостоянного населения города и 44 – из постоянного населения. Благодаря системе мониторинга смертности, действующей в городе, имелась возможность оценить число случаев смерти, когда факт посмертного выявления был документально подтвержден – 45 из 76 случаев смерти больных из непостоянного населения города и все 44 случая из постоянного населения.

Согласно данным СМТ, из 45 умерших ***непостоянных жителей*** города, у которых диагноз «туберкулез» был подтвержден посмертно, 27 умерли от туберкулеза, 13 – от ВИЧ-инфекции или от B20.0/B20.7 (по МКБ-10) и пятеро – от других причин. Среди ***постоянных жителей*** посмертное выявление туберкулеза в 2016 г. отмечено у 44 больных (21 чел. умер от туберкулеза, 15 чел. – от ВИЧ-инфекции и восемь – от других причин).

Таким образом, с 2016 г. появилась возможность включения в раздел ф. № 8, отражающий число выявленных посмертно больных туберкулезом, лиц, умерших от других причин (13 чел. в 2016 г., из которых восемь – из постоянного населения). Эти случаи не учитывают практически ни в одном субъекте страны ввиду сложности их подсчета. Данный факт подчеркивает еще раз высокое качество и полноту статистики по смертности, собираемой противотуберкулезной службой города.

[1] Вне зависимости от причины смерти.

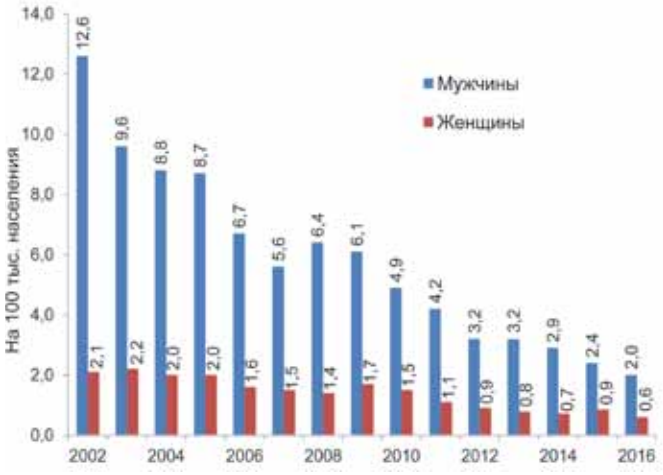


Рис. 6. Смертность мужчин и женщин от туберкулеза, постоянное население, г. Москва, 2002–2016 гг. (источник: СМТ г. Москвы)

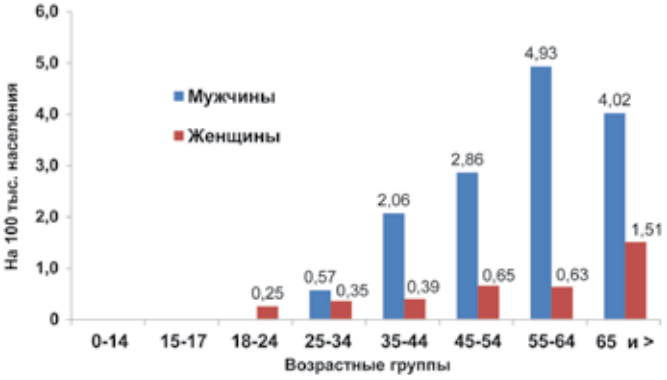
Для ***постоянного населения*** доля умерших от туберкулеза и «диагностированных посмертно» среди впервые выявленных больных снизилась в 2016 г., по сравнению с 2015 г., более чем в два раза: с 2,8% до 1,3% (до 21 случая, $p < 0{,}001$; табл. 2). При этом доля больных, умерших от туберкулеза в течение первого года после взятия на учет ПТУ, несколько повысилась: с 1,7% в 2015 г. до 1,8% в 2016 г. ($p > 0{,}05$), продолжая оставаться меньше аналогичного среднего по России показателя (2,4%, 2016 г.)[1].

В целом доля умерших больных туберкулезом, не известных при жизни, от числа впервые выявленных больных туберкулезом в г. Москве, равная 3,4% (120 случаев)[2], остается в два раза выше, чем в Российской Федерации (1,7%, 2016 г.). Это объясняется малым числом умерших в столице, а также значительной долей приезжих как среди заболевших туберкулезом, так и среди умерших от него. Кроме того, на этот показатель оказывает влияние более высокая распространенность ВИЧ-инфекции в столице, чем в среднем по стране [2, 3]. Среди выявленных посмертно доля лиц из мигрирующего населения и лиц БОМЖ составляет 63,3% (76 из 120 случаев), т.е. эти группы населения более чем наполовину определяют рассматриваемый показатель.

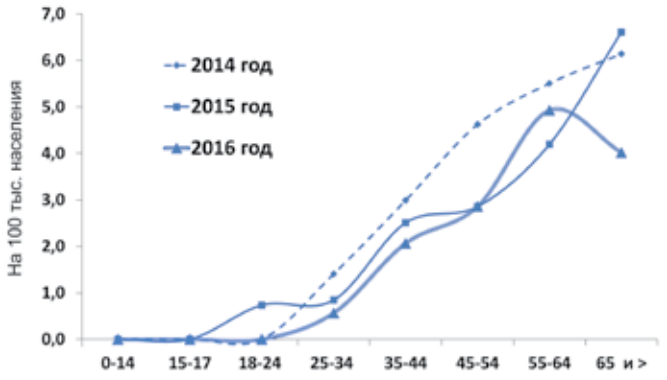
Возрастно-половая структура умерших от туберкулеза

Среди всех умерших от туберкулеза в 2016 г. число мужчин в 3,3 раза превышало число женщин: 250 (76,7%) и 76 (23,3%), соответственно.

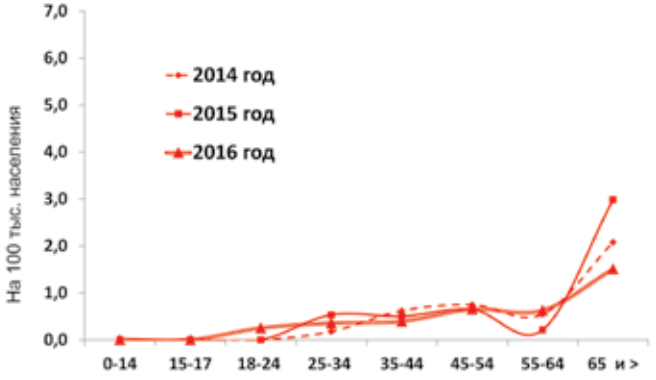
Среди постоянного населения с 2010 г. наблюдали существенное снижение смертности как среди мужчин – с 4,9 до 2,0 на 100 тыс., так и среди женщин – с 1,5 до 0,6 на 100 тыс. населения (табл. 3, рис. 6 и 7). Возрастной пик показателя смертности мужчин из постоянного населения колебался в 2014–2016 гг. в пределах 55 лет и старше. У женщин возрастная структура смертности за последние годы практически не менялась, максимум показателя приходился на группу 65 лет и старше (рис. 6 и 7).



а) среди мужчин и женщин, 2016 г.



б) среди мужчин, 2014–2016 гг.



в) среди женщин, 2014–2016 гг.

Рис. 7. Возрастно-половая структура лиц из постоянного населения г. Москвы, умерших от туберкулеза в 2014–2016 гг. (источник: СМТ г. Москвы)

[1] Для расчета отношения числа умерших до года наблюдения к числу впервые выявленных больных используется среднегодовое число впервые выявленных больных туберкулезом.
[2] Расчет на основе формы № 8.

Таблица 3. Клинические формы туберкулеза у больных, умерших от туберкулеза, по статусу пребывания в г. Москве при жизни, 2016 г.

Клинические формы туберкулеза	Постоянное население		Непостоянное население		Всего	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
Все формы	154	100,0	172	100,0	326	100,0
Туберкулез внелегочных локализаций	3	1,9	4	2,3	7	2,1
Острый милиарный туберкулез множественных локализаций	30	19,5	29	16,9	59	18,1
Туберкулез органов дыхания	121	78,6	139	80,8	260	79,8
из них имели сведения о клинических формах	112	100,0	115	100,0	227	100,0
в том числе:						
фиброзно-кавернозный туберкулез	60	53,6	66	57,4	126	55,5
диссеминированный туберкулез	34	30,4	27	23,5	61	26,9
цирротический туберкулез	–	–	1	0,9	1	0,4
казеозная пневмония	11	9,8	13	11,3	24	10,6
милиарный туберкулез	6	5,4	4	3,5	10	4,4
прочие формы	1	0,9	4	3,5	5	2,2

Показатель смертности на 100 тыс. населения для лиц БОМЖ, иностранцев и иногородних не приводится ввиду отсутствия официальных данных о численности этих групп населения Москвы.

Максимальная доля умерших в 2014–2016 гг. лиц (как мужчин, так и женщин) из постоянного населения, по сравнению с 2001–2003 гг. и 2007–2009 гг., сместилась в старшие возрасты – 65 лет и старше (рис. 8). Аналогичный процесс наблюдается среди мигрантов, в то время как максимальное число умерших среди лиц БОМЖ в указанные годы приходилось на одни и те же более молодые возрастные диапазоны – в основном на 35–44 года.

Оценка распределения числа случаев смерти по возрастным группам (рис. 8в) в 2014–2016 гг. показывает, что среди непостоянных жителей города случаи смерти от туберкулеза приходятся на более молодой возраст, чем для постоянных жителей, особенно смерти среди мужчин.

Клиническая структура умерших от туберкулеза больных

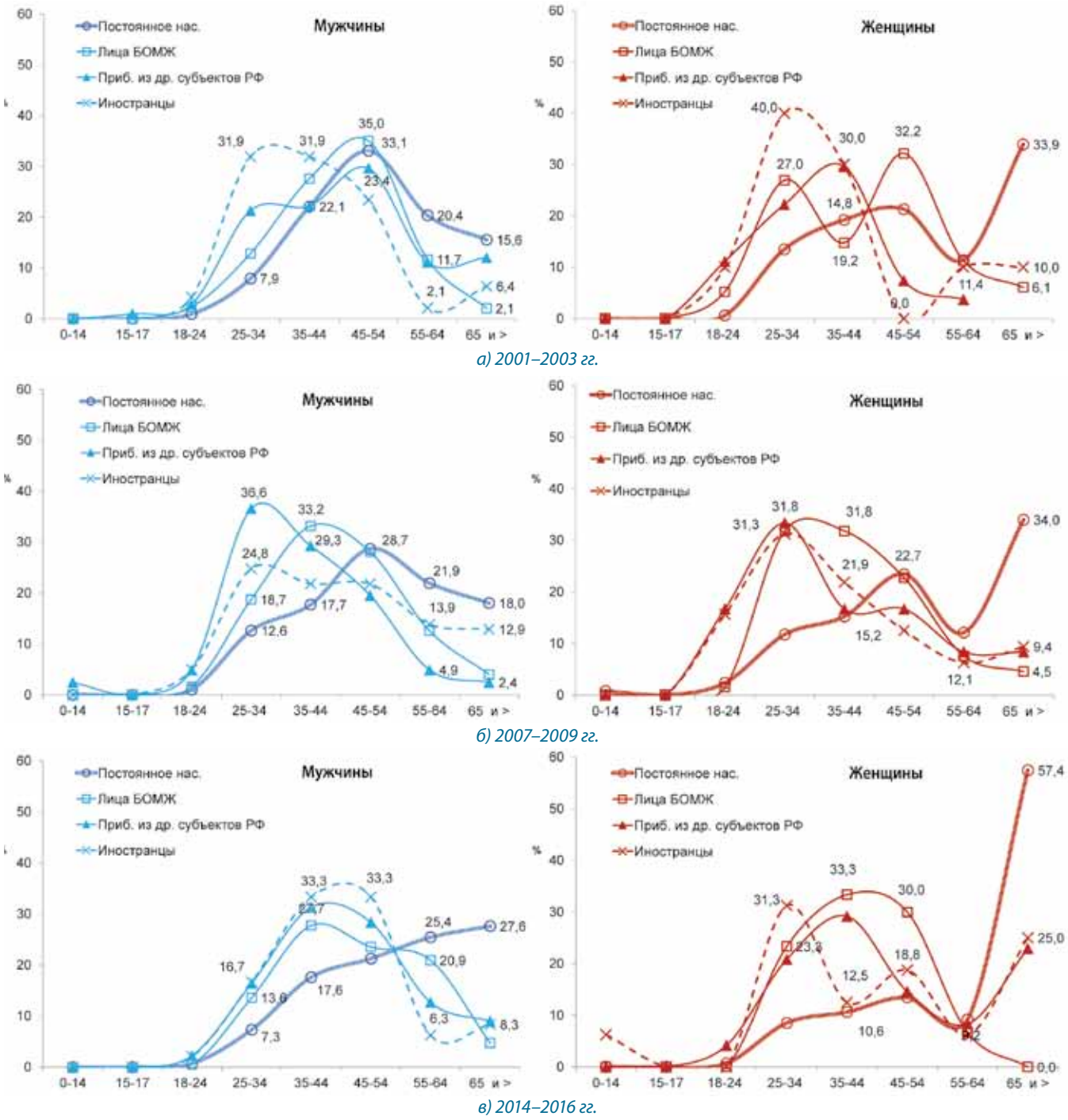
Клиническую структуру заболевания у умерших от туберкулеза оценивали на основе данных медицинских свидетельств о смерти (ф. № 106/у-08). Смерть у этих больных в 79,8% случаев наступала от различных форм туберкулеза органов дыхания, в 18,1% (95%ДИ 14,1–22,7%) случаев – от острого милиарного туберкулеза множественных локализаций, а в 2,1% (95%ДИ 0,09–4,4%) – от туберкулеза внелегочных локализаций (табл. 3).

Данные о клинической форме туберкулеза органов дыхания у больных, умерших в 2016 г., имелись в 87,3% (227 из 260) свидетельств о смерти. Основными формами туберкулеза среди них были: фиброзно-кавернозный – у 126 чел. (55,5%, 95%ДИ 48,8–62,1%), диссеминированный – у 61 (26,9%, 95%ДИ 21,2–33,1%) и казеозная пневмония – у 24 (10,6%, 95%ДИ 6,9–15,3%). В 2016 г., по сравнению с 2015 г., несколько увеличилась доля

Таблица 4. Клинические формы туберкулеза у больных, умерших от туберкулеза, в зависимости от прижизненного учета в противотуберкулезном учреждении (постоянное население), г. Москва, 2016 г.

Клинические формы туберкулеза	Постоянное население		Непостоянное население		Всего	
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
Все формы	21	100,0	31	100,0	102	100,0
Туберкулез внелегочных локализаций	–	–	2	6,5	1	1,0
Острый милиарный туберкулез множественных локализаций	6	28,6	10	32,3	14	13,7
Туберкулез органов дыхания	15	71,4	19	**61,3**	87	**85,3**
из них имели сведения о клинических формах	13	100,0	18	100,0	81	100,0
в том числе:						
фиброзно-кавернозный туберкулез	3	**23,1**	4	**22,2**	53	**65,4**
диссеминированный туберкулез	9	**69,2**	8	44,4	17	**21,0**
цирротический туберкулез	–	–	–	–	–	–
казеозная пневмония	–	–	5	27,8	6	7,4
милиарный туберкулез	1	7,7	1	5,6	4	4,9
прочие формы	–	–	–	–	1	1,2

Примечание: **жирным шрифтом** выделены статистически достоверно различающиеся данные.



а) 2001–2003 гг.

б) 2007–2009 гг.

в) 2014–2016 гг.

Рис. 8. Доли умерших от туберкулеза больных в различных возрастных группах среди постоянных жителей, прибывших из других субъектов РФ, лиц БОМЖ и иностранцев, г. Москва (источник: регистр СМТ г. Москвы)

умерших от фиброзно-кавернозного туберкулеза – с 49,8% до 55,5% (со 113 до 126 чел., $p > 0,05$), а доля умерших от диссеминированного туберкулеза снизилась с 33,9% до 26,9% (с 77 до 61 чел., $p > 0,05$).

Среди 112 ***постоянных*** жителей, умерших от туберкулеза органов дыхания в 2016 г., фиброзно-кавернозный, диссеминированный туберкулез и казеозная пневмония диагностированы, соответственно, у 60 (53,6%), 34 (30,4%) и 11 (9,8%) человек. По сравнению с 2015 г. отмечены рост доли умерших от фиброзно-кавернозного туберкулеза с 42,0% до 53,6% (с 55 до 60 чел., $p > 0,05$) и уменьшение доли умерших от диссеминированного туберкулеза с 38,2% до 30,4% (с 50 до 34 чел., $p > 0,05$, рис. 9).

По сравнению с 2001 г. в 2016 г. среди постоянного населения достоверно снизилась доля умерших от казеозной пневмонии: с 18,2% до 9,8% (с 106 до 11 чел., $p < 0,05$), выросла доля диссеминированного туберкулеза с 24,1% до 30,4% (со 140 до 34 чел., $p > 0,05$) и фиброзно-кавернозного туберкулеза с 46,3% до 53,6% (с 269 до 60 чел., $p > 0,05$). Снижение

Рис. 9. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у лиц, умерших от туберкулеза постоянных жителей г. Москвы, 2001, 2015 и 2016 гг. (источник: регистр СМТ г. Москвы)

числа умерших от казеозной пневмонии почти в девять раз подтверждает улучшение эпидемиологической ситуации с туберкулезом в столице за эти годы.

В 2016 г. структура клинических форм у умерших из мигрирующего населения и лиц БОМЖ не отличалась достоверно от таковой у умерших из постоянного населения ($p > 0,05$).

Наблюдались различия в клинических формах туберкулеза для умерших ***мужчин и женщин***. Женщины, по сравнению с мужчинами, достоверно чаще ($p < 0,01$) умирали от острого милиарного туберкулеза множественных локализаций: в 30,3% и 14,4% (23 и 36 чел.), соответственно. Это было обусловлено различиями показателя для постоянного населения. Среди них от острого милиарного туберкулеза множественных локализаций умерли 40% женщин (16 чел.), но только 12,3% мужчин (14 чел.), тогда как среди умерших от туберкулеза мигрантов и лиц БОМЖ указанная форма была зарегистрирована у 19,4% женщин (7 чел.) и 16,2% мужчин (22 чел.). Это может отражать тот факт, что женщины умирают, как правило, на фоне иммунного дефицита, а основная часть смертей от туберкулеза среди мужчин может быть косвенно связана с образом жизни умерших, обусловившим хронизацию туберкулезного процесса.

Клиническая структура заболевания, выявленного у умерших от туберкулеза пациентов с различным статусом прижизненного учета как больных туберкулезом

В зависимости от статуса прижизненного учета умершего больного туберкулезом (неизвестный при жизни или состоял на учете менее или более года) наблюдалась различная клиническая структура туберкулеза на момент смерти (табл. 4).

Среди умерших от туберкулеза больных из ***постоянного населения***, состоявших на учете более одного года, доля острого милиарного туберкулеза множественных локализаций (13,7%, 95%ДИ 7,7–22,0%) ниже, чем у больных, состоявших на учете менее года (32,3%, 95%ДИ 16,7–51,4%, $p < 0,05$) и не известных при жизни (28,6%, 95%ДИ 11,3–52,2%, $p > 0,05$).

У больных, умерших от туберкулеза органов дыхания и состоявших на учете более одного года, доля диссеминированного туберкулеза (21,0%, 95%ДИ 12,7–31,5%) была ниже, чем у не известных при жизни (69,2%, 95%ДИ 38,6–90,9%, $p < 0,001$) и чем у умерших, состоявших под наблюдением менее года (44,4%, 95%ДИ 21,5–69,2%, $p > 0,05$). Кроме этого, среди умерших от туберкулеза органов дыхания, состоявших на учете более одного года, доля фиброзно-кавернозного туберкулеза, равная 65,4% (95%ДИ 54,0–75,7%), была достоверно выше ($p < 0,001$), чем у других групп умерших.

В целом 76,2% (95%ДИ 52,8–91,8%) случаев смерти больных, неизвестных фтизиатрам при жизни, происходили от остро прогрессирующих форм туберкулеза (диссеминированного и милиарного, включая острый милиарный туберкулез

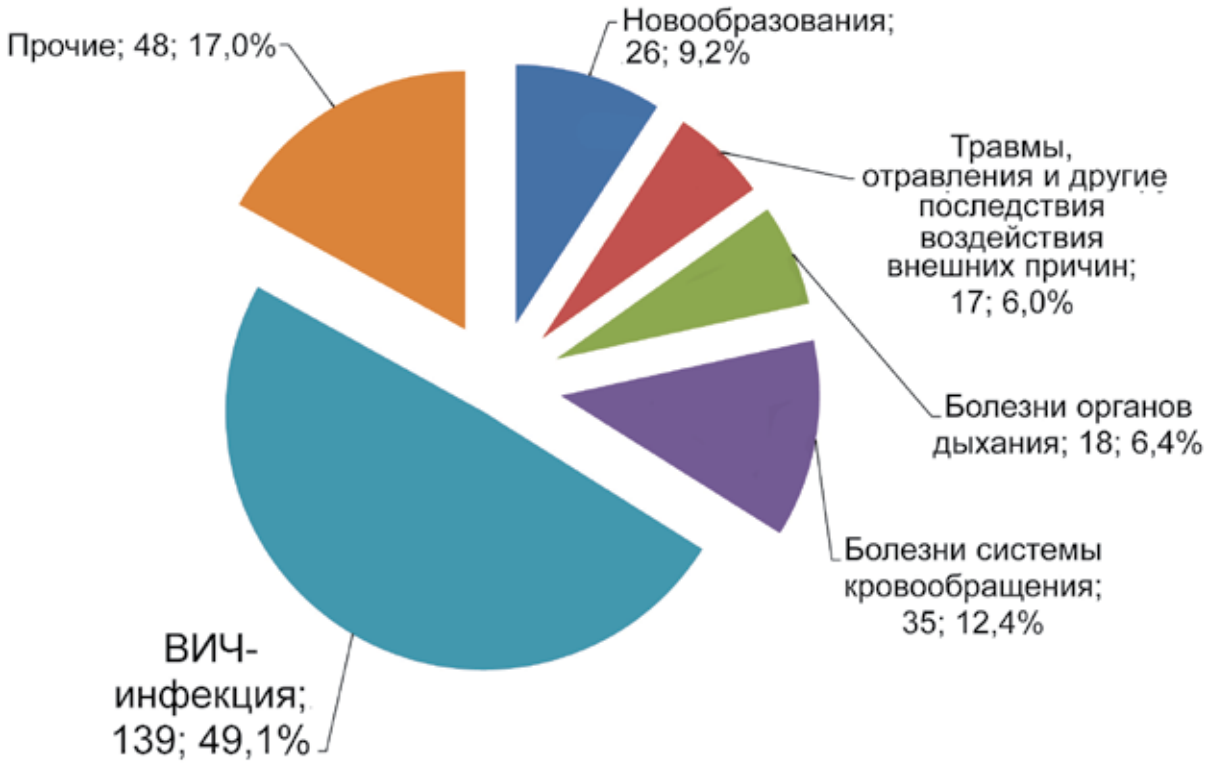


Рис. 10. Больные туберкулезом, умершие от других причин (без выявленных посмертно, постоянное население, n = 283), г. Москва, 2016 г. (источник: аналитические таблицы МНПЦ борьбы с туберкулезом)

множественных локализаций), обусловленных иммунодефицитными состояниями. У умерших, состоявших на учете более года, такие формы были отмечены только в 34,3% (95%ДИ 25,2–44,4%), а у 52,0% (95%ДИ 41,8–62,0%) регистрировали смерть от фиброзно-кавернозного туберкулеза, которая, как правило, являлась следствием не иммунного дефицита, а низкой приверженности больного к лечению и/или коморбидностью.

Состоявшие на учете более одного года умершие больные из числа лиц БОМЖ, иногородних и иностранцев также умирали от фиброзно-кавернозного туберкулеза чаще (71,7%, 95%ДИ 56,5–84,0%), чем «выявленные посмертно» (41,9%, 95%ДИ 24,5–60,9%, $p < 0,01$) и «до одного года наблюдения» (52,6%, 95%ДИ 35,8–69,0%, $p > 0,05$).

Смертность больных туберкулезом от других причин

Для полноценного анализа смертности больных туберкулезом необходимо изучение смертности не только от туберкулеза, но и от других причин. Снижение показателя общей смертности больных туберкулезом требует разноплановых мероприятий по снижению каждого из его компонентов. Смертность от туберкулеза снижается при соответствующей организации раннего выявления и повышении эффективности лечения. На снижение смертности больных туберкулезом от иных причин влияет эффективность лечения сопутствующих заболеваний, а также эффективность социальной и психологической поддержки больных туберкулезом [4].

В 2016 г. на территории г. Москвы умерло от всех причин, включая туберкулез, 460[1] больных туберкулезом – постоянных жителей. Из них умерло от туберкулеза 154 чел. (включая 21 чел., выявленного посмертно), а от других причин – 306 чел. (включая 23 чел., диагноз туберкулеза которым был поставлен посмертно, из которых 15 чел., умерших от ВИЧ-инфекции, и восемь умерших от причин, не связанных ни с туберкулезом, ни с ВИЧ-инфекцией). Таким образом, доля умерших больных туберкулезом от других причин составила 66,5% от всех умерших больных туберкулезом из постоянного населения, что достоверно выше, чем в 2015 г. (58,5%, $p < 0,05$). Показатель смертности больных туберкулезом от любых причин, включая и туберкулез, составил в 2016 г. 3,7 на 100 тыс. населения.

Из расчета на среднегодовую численность групп диспансерного учета активных форм заболевания, смертность от всех причин, включая туберкулез, больных туберкулезом, состоящих на учете, составила 107,1 на 1000 больных туберкулезом, а без учета умерших от туберкулеза – 72,4 на 1000 больных туберкулезом. Это почти, соответственно, в 10 и в 6 раз превышает смертность населения от всех причин в г. Москве (около 9,9 на 1000 населения). Этот факт подтверждает, что контингент противотуберкулезных учреждений в целом является

[1] Это число включает 452 умерших больных туберкулезом, сведения о которых приведены в отчетной ф. № 33, и восемь умерших не от туберкулеза и не от ВИЧ-инфекции, но у которых туберкулез был также диагностирован посмертно.

Таблица 5. Социальные характеристики больных, умерших от туберкулеза, по статусу пребывания в г. Москве при жизни, 2016 г. (источник: СМТ г. Москвы)

Характеристика умерших	Всего			Постоянное население			Непостоянное население								
							лица БОМЖ			прибывшие из других субъектов РФ			иностранцы		
	абс.	%	есть данные (%)	*абс.*	%	есть данные (%)	*абс.*	%	есть данные (%)	*абс.*	%	есть данные (%)	*абс.*	%	есть данные (%)
Состояли в браке	56	30,1	57,1	35	32,1	70,8	1	5,9	20,7	16	32,0	71,4	4	40,0	50,0
Наличие среднего образования	128	71,9	54,6	73	68,2	69,5	10	66,7	18,3	33	75,0	62,9	12	100,0	60,0
Отсутствие занятости	174	91,1	58,6	103	94,5	70,8	15	78,9	23,2	45	88,2	72,9	11	91,7	60,0

Таблица 6. Место смерти больных, умерших от туберкулеза на территории г. Москвы, по статусу пребывания в г. Москве при жизни, 2016 г.

Место смерти	Группа населения								Всего по г. Москве	
	постоянное население		лица БОМЖ		прибывшие из других субъектов РФ		иностранцы			
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%
В стационаре	104	67,5	68	82,9	50	71,4	15	75,0	237	72,7
По месту жительства	35	22,7	1	1,2	8	11,4	1	5,0	45	13,8
В другом месте	15	9,7	13	15,9	12	17,1	4	20,0	44	13,5
Всего	154	100,0	82	100,0	70	100,0	20	100,0	326	100,0

Таблица 7. Место смерти больных, умерших от туберкулеза на территории г. Москвы, в зависимости от прижизненного учета в противотуберкулезном учреждении, 2016 г.

Место смерти	Статус прижизненного учета в противотуберкулезном учреждении						Всего по г. Москве	
	при жизни не известен		на учете менее одного года		на учете более одного года			
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	*абс.*	%
В стационаре	36	45,6	85	97,7	116	72,5	237	72,7
По месту жительства	14	17,7	2	2,3	29	18,1	45	13,8
В другом месте	29	36,7	–	–	15	9,4	44	13,5
Всего	79	100,0	87	100,0	160	100,0	326	100,0
Из них среди постоянного населения								
В стационаре	8	38,1	31	100,0	65	63,7	104	67,5
По месту жительства	11	52,4	–	–	24	23,5	35	22,7
В другом месте	2	9,5	–	–	13	12,7	15	9,7
Всего	21	100,0	31	100,0	102	100,0	154	100,0

серьезной группой риска по многим нетуберкулезным заболеваниям и требует особого внимания к мероприятиям по лечению сопутствующих заболеваний.

На основе дополнительных аналитических таблиц МНПЦ борьбы с туберкулезом проанализированы причины смерти больных туберкулезом, состоящих на учете, в случае если они умерли от других причин (рис. 10).

Чаще всего в качестве причины смерти[1] регистрировали смерть от болезни, вызванной ВИЧ-инфекцией, а именно от ВИЧ с проявлением микобактериальной инфекции (шифры по МКБ-10 – B20.0/B20.7) – 139 случаев (49,1%). Также заметную долю причин смерти составляли болезни системы кровообращения – 12,4% (35 чел.).

Социальная характеристика лиц, умерших от туберкулеза

В медицинских свидетельствах о смерти (ф. №-106/у-08, утвержденная приказом Минздравсоцразвития России от 26 декабря 2008 г. № 782) содержится информация, касающаяся социальной характеристики умерших: семейное положение, образование и занятость. На основе имеющихся в свидетельствах данных был проведен анализ указанных характеристик умерших от туберкулеза лиц, результаты которого приведены в табл. 5.

Данные о семейном положении имелись в 57,1% свидетельств о смерти. По этим сведениям, в браке состояли 30,1% умерших. Реже, чем все другие группы жителей города ($p > 0,05$ в всех случаях), состояли в браке лица БОМЖ: 5,9%

[1] Без умерших, диагноз которым был поставлен посмертно.

(95%ДИ 0,01–28,7%) против 32,1% (95%ДИ 23,5–41,7%) у постоянных жителей, 32,0% (95%ДИ 19,5–46,7%) у прибывших из других субъектов Российской Федерации и 40,0% (95%ДИ 12,2–73,8%) у иностранных граждан.

Данные об образовании были приведены в 54,6% свидетельств о смерти. Большинство умерших имели при жизни среднее образование, включающее общее среднее и профессиональное среднее образование – 71,9% из 178 случаев.

Данные о занятости были отмечены в 58,6% свидетельств о смерти. В подавляющем большинстве случаев (91,1%) умершие не были заняты в экономике при жизни. Среди них выделялись две группы: 46,0% пенсионеров по инвалидности и/или по возрасту и 54,0% лиц трудоспособного возраста, не имевших официального места работы.

Место смерти

Данные о месте смерти (табл. 6) были известны у всех умерших от туберкулеза, информация о которых имелась в СМТ г. Москвы (326 чел., или «очагов смерти», возникших на территории города).

Основным местом смерти от туберкулеза являлись стационары (72,7%, или 237 больных). Достоверно чаще ($p < 0,05$) умирали в стационарах лица БОМЖ и из мигрирующего населения (77,3%), чем из постоянного населения (67,5%). Больные, состоявшие на учете к моменту смерти (умершие до года наблюдения и состоявшие на учете более года), умирали в стационарах чаще (81,4%), чем «неизвестные при жизни» (45,6%, $p < 0,001$) (табл. 7).

Место смерти умерших от туберкулеза, не известных при жизни (в том числе диагностированных посмертно), в значительной мере зависело от статуса пребывания в г. Москве. Случаи смерти таких больных из постоянного населения достоверно чаще происходили по месту жительства, а из мигрирующего населения и лиц БОМЖ – в стационарах и в других местах ($p < 0,001$). Так, среди 21 постоянного жителя, диагностированного посмертно, 38,1% (8 чел.) умерли в стационаре, 52,4% (11 чел.) – по месту жительства (на дому) и два (9,5%) – в иных местах. В то же время из 58 умерших не известных при жизни лиц из мигрирующего населения и лиц БОМЖ умерли в стационаре 48,3% (28 чел.); по месту жительства – 5,2% (3 чел.); в других местах (на улице, в транспорте) – 46,6% (27 чел.).

Заключение

Система мониторинга смертности больных туберкулезом, реализованная в городе Москве, позволяет осуществлять эффективный контроль показателя и проводить многосторонний и дифференцированный анализ ситуации с учетом статуса прижизненной регистрации пациента как больного туберкулезом, так и прижизненного статуса проживания в городе умершего лица.

Согласно данным системы мониторинга, в Москве отмечается непрерывный процесс снижения как территориального показателя смертности от туберкулеза, так и смертности от туберкулеза постоянного населения.

Территориальный показатель смертности от туберкулеза в Москве достиг в 2016 г. значения 2,5 на 100 тыс. населения, оставаясь более чем в три раз ниже, чем в Российской Федерации (7,8 на 100 тыс. населения, 2016 г.). Показатель смертности среди постоянного населения уменьшился до 1,2 на 100 тыс. населения. Значения обоих показателей снизились, по сравнению с 2001 г., почти в пять раз.

Система мониторинга также осуществляет контроль смертности больных туберкулезом от других причин, что является важной составляющей показателя общей смертности, отражающей действенность мероприятий по излечению и реабилитации больных туберкулезом. Среди всех умерших больных туберкулезом из постоянного населения 66,5% умирали не от туберкулеза. Почти у половины из них в качестве причины смерти регистрировали смерть от болезни, вызванной ВИЧ-инфекцией.

Высокая доля умерших от туберкулеза, не известных при жизни, среди впервые выявленных больных, которые в основном рекрутируются из маргинальных групп населения, требует усиления противотуберкулезных мероприятий в этих группах, а также укрепления миграционного контроля за въездом в страну лиц, больных опасными инфекционными заболеваниями, включая туберкулез.

Информация, получаемая и анализируемая системой мониторинга туберкулеза, действующей в г. Москвы, эффективно используется при принятии управляющих решений и планировании противотуберкулезных мероприятий в городе.

Литература

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

2. Противотуберкулезная работа в городе Москве, 2014 г. Аналитический обзор / Под ред. Е.М. Богородской и В.И. Литвинова. – М.: МНПЦБТ, 2015. – 168 с.

3. Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2015 г. / Под ред. Е.М. Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. – М.: МНПЦБ, 2016. – 244 с.

4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 г. Аналитический обзор основных показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. – 2015. – 312 с.

Сведения об авторах

Богородская Елена Михайловна *– директор ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы», доктор медицинских наук*

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

Тел. + 7 (499) 268-00-05

e-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

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

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

Тел. + 7 (915) 190-90-10

e-mail: belilo5@mail.ru

Чижова Ольга Викторовна *– старший научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

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

Тел. + 7 (915) 190-90-10

e-mail: ptisa@mail.ru

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

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

Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (495) 964-86-37

e-mail: sebarsik@gmail.com

Котова Евгения Александровна *– заведующая отделением медицинской статистики организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий, научный сотрудник отдела эпидемиологического мониторинга ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

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

Тел. + 7 (499) 268-19-70

e-mail: kotova.evgenia@list.ru

Сельцовский Петр Петрович *– заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заместитель директора по научной и организационно-методической работе ГБУЗ 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.: + 7 (499) 748-03-26, + 7 (499) 268-67-94

e-mail: ftizrmapo@yandex.ru

УДК 57.083.3:616–002.5:618.2

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЖНОЙ ПРОБЫ С АЛЛЕРГЕНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ РЕКОМБИНАНТНЫМ У БЕРЕМЕННЫХ

М.И. Борисова[1, 2], А.Е. Грабарник[2], Т.Р. Сулейманова[2]

SKIN TEST WITH ALLERGEN TUBERCULOSIS RECOMBINANT IN PREGNANT WOMEN

M.I. Borisova, A.E. Grabarnik, T.R. Suleimanova

Беременные женщины являются группой риска по заболеванию туберкулезом. Обследовано 267 беременных и родильниц: 48 – с прогрессирующим течением туберкулеза (I группа), 131 – с туберкулезным процессом в фазе рассасывания (II группа) и 69 – с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания и наличием посттуберкулезных изменений в легких (III группа). Всем женщинам проведена кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), которая дала положительный результат у 93,7% пациенток I группы, 94,7% – II и 72,5% – III. Все женщины хорошо перенесли пробу с АТР, не отмечено также отрицательного влияния на плод. Специфичность кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при активном туберкулезе и латентной туберкулезной инфекции очень высока. Проба с АТР является эффективной и безопасной как скрининговое исследование беременных из медицинских и социальных групп риска по туберкулезу.

***Ключевые слова**: туберкулез, беременность, аллерген туберкулезный рекомбинантный, скрининг*

Pregnant women and women after childbirth are at risk to catch tuberculosis. In the study included 267 pregnants and puerperants: 48 – with active progressive tuberculosis (TB) (1st group), 131 – with TB, resolving on treatment (2nd group) and 69 – cured after completed TB-treatment with residual changes in lung (3rd group). In all patients the skin test with allergen tuberculosis recombinant (ATR was performed (ATP, recombinant protein ESAT6-CFP10, registered as Diaskintest®). The positive results were obtained in 93.7% in 1st group, 94.7% – in 2nd group and 72.5% – in 3rd group. The test with ATR was well tolerated in all women and embryo toxicity was not registered. Sensitivity of the skin test with Recombinant protein ESAT6-CFP10 in cases of active Tuberculosis and latent Tuberculosis in such patients is high. The skin test with Recombinant protein ESAT6-CFP10 (Diaskintest®) is specific, sensitive and effective for screening in pregnant women with high risk of TB due to social and medical factors.

***Keywords**: tuberculosis, pregnancy, allergen tuberculosis recombinant (Diaskintest), screening*

Введение

Беременность и послеродовой период повышают риск заболевания туберкулезом в 1,5–2 раза, а инфекционный процесс характеризуется прогрессирующим течением [3, 4, 13]. Нередко беременность является не единственным фактором риска заболевания туберкулезом [2, 4]. Как известно, выявление туберкулеза у беременных сопряжено с определенными сложностями, связанными с ограничением применения диагностических исследований [2, 3, 4, 5].

Рецидивы туберкулеза чаще развиваются у лиц, имеющих одновременно несколько значимых факторов риска. К ним, в частности, относятся отсутствие курсов противорецидивной химиотерапии [6,7], а также наступление беременности ранее, чем через два года после окончания основного курса противотуберкулезной терапии [4]. Таким образом, проблема выявления туберкулеза, а также определения показаний для проведения профилактической противотуберкулезной терапии на фоне беременности и после родов актуальна. При этом акушеры-гинекологи и рентгенологи стараются воздержаться от рентгенологического обследования таких пациенток, особенно в сроки до 20 недель беременности. Сами беременные женщины также психологически не настроены на профилактические обследования и лечение.

В последние годы в практику фтизиатрии внедрены новые современные иммунологические тесты для выявления туберкулезной инфекции. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой специфичности и экономической целесообразности кожного теста с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР, препарат Диаскинтест®) [1, 8, 9, 10, 11, 12]. Особую важность представляет выявление туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции в группах риска (как медицинских, так и социальных) [1, 2, 7, 9, 12]. С 2013 г. в гинекологическом отделении и роддоме Клиники № 2 Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (МНПЦ борьбы с туберкулезом) широко применяется проба с АТР (при согласии пациенток).

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

Цель исследования

Проанализировать опыт применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) для выявления активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции у беременных и родильниц.

Материал и методы исследования

Изучены результаты наблюдения и лечения 267 женщин в возрасте от 23 до 40 лет, лечившихся в акушерском отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом в период с 2013 по июнь 2016 года. Из них 19 женщин страдали также ВИЧ-инфекцией. Всем женщинам проведена кожная проба с препаратом «Аллерген туберкулезный рекомбинантный» в условиях стационара. У 124 пациенток (46,4%) проба с АТР проведена в первой половине беременности (но после 12 недель), у 143 женщин (53,6%) – во второй половине. Всем женщинам проводили общепринятые рентгенологические, клинические, лабораторные, инструментальные обследования, показанные при подозрении на туберкулез органов дыхания и при изучении состояния плода в период беременности. Проведен анализ динамики общего состояния беременных, клинических проявлений туберкулеза органов дыхания (интоксикации, респираторной симптоматики, аускультативной картины в легких), акушерского статуса (клинических проявлений угрозы прерывания беременности или токсикоза). Важно отметить, что при наличии тяжелой акушерской патологии (гестозы средней и тяжелой степени, тяжелая угроза прерывания беременности) проводили соответствующее лечение, направленное на пролонгирование беременности. Диагностические исследования назначали после стабилизации состояния беременных. В динамике также оценивали данные клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, а также проводили мониторинг состояния плода (по данным кардиотокографии плода (КТГ), допплерометрии, фетометрии) до и после проведения кожной пробы с АТР.

В отдельную группу были выделены 19 беременных, страдающих ВИЧ-инфекцией, у которых оценивали только переносимость диагностического исследования. Мы сочли нецелесообразным оценивать его эффективность из-за малочисленности наблюдений.

Все женщины, не страдающие ВИЧ-инфекцией, были разделены на три группы. В I группу вошли пациентки с прогрессирующим течением инфекционного процесса на фоне беременности. Во II группу вошли беременные, наблюдающиеся по I группе диспансерного учета, у которых туберкулезный процесс был в фазе рассасывания. III группу составили женщины с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания и наличием посттуберкулезных изменений в легких. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Epi-info 7.1.4.0, имеющейся в свободном доступе [14].

Результаты исследования

Все 267 женщин хорошо перенесли пробу с АТР. Не было выявлено никаких отличий в клиническом состоянии больных: не отмечено отрицательной динамики общего состояния женщин через 72 часа после постановки пробы с АТР, подъема температуры тела, усиления кашля, появления хрипов в легких. Не наблюдали изменений акушерского статуса (нарастания признаков угрозы прерывания беременности либо прогрессирования токсикоза). Со стороны лабораторных показателей не отмечено снижения гемоглобина, снижения или повышения уровня лейкоцитов в клиническом анализе крови, изменения лейкоцитарной формулы, ускорения СОЭ. В биохимическом анализе крови показатели функции печени сохранялись без динамики. Не было изменений со стороны общего анализа мочи (появления белка, лейкоцитов, эритроцитов). Не наблюдали также изменений в состоянии плода. Таким образом, применение кожной пробы с АТР на фоне беременности не сопровождалось отрицательными последствиями как для матери, так и для плода.

Результаты кожной пробы с АТР у беременных, не страдающих ВИЧ-инфекцией, представлены в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных, положительный результат кожной пробы с АТР имел место у большинства женщин во всех группах, но у беременных с активным туберкулезом, как прогрессирующим, так и в фазе рассасывания, частота положительных реакций была достоверно выше ($p < 0,05$), чем при клинически излеченном туберкулезе.

Среди 48 больных ***I группы*** у 33 женщин туберкулез был выявлен на фоне беременности впервые, рецидив туберкулеза

Таблица 1. Результаты кожной пробы с АТР у беременных с активным туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией

Группы обследованных	Результаты кожного теста с АТР						Всего
	положительный		отрицательный		сомнительный		
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%	
I группа (прогрессирующее течение туберкулеза на фоне беременности)	45	93,7	2	4,2	1	2,1	48
II группа (наблюдающиеся по I группе диспансерного учета, у которых туберкулезный процесс был в фазе рассасывания)	124	94,7	7	5,3	–	–	131
III группа (клинически излеченный туберкулез органов дыхания и наличие посттуберкулезных изменений в легких)	50	72,5	17	24,6	2	2,9	69
ИТОГО	219	88,3	26	10,5	3	1,2	248

обнаружен у семи больных и обострение – у восьми. В этой группе преобладали женщины в возрасте 20–30 лет (33 чел. – 68,8%). Проба с АТР была положительной у 45 женщин (93,7%, 95%ДИ 86,9–100,0%), отрицательной – у двух (4,2%), сомнительной – у одной (2,1%). Все больные этой группы получали адекватную противотуберкулезную терапию, кормление грудью и контакт с новорожденным им были запрещены. Важно отметить, что три случая рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета и один случай впервые диагностированного туберкулеза из семейного контакта были выявлены исключительно благодаря гиперергической реакции на пробу с АТР на фоне беременности. Две женщины были обследованы в акушерское отделение в сроки до 20 недель беременности и повторно госпитализированы на роды в Клинику № 2, другие две женщины были госпитализированы в сроки 32–36 недель беременности. При КТ в послеродовом периоде у них было подтверждено наличие активного туберкулеза. У одной женщины с рецидивом туберкулеза выявлены множественные туберкулемы нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения. В данном случае мать представляла большую опасность для окружающих, особенно для новорожденного. У трех больных был выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. Клинически эта форма туберкулеза протекала малосимптомно, не сопровождаясь выраженной интоксикацией и бактериовыделением. Но кормление грудью как фактор дополнительной нагрузки на организм женщины могло способствовать прогрессированию туберкулеза в дальнейшем, а тесный контакт с больной туберкулезом матерью всегда опасен для ребенка.

У 131 пациентки ***II группы***, наблюдавшейся в противотуберкулезном диспансере по I и II группе учета, при контрольном обследовании прогрессирования туберкулеза обнаружено не было. В этой группе преобладали женщины старше 30 лет (92 чел. – 70,2%). Все больные этой группы получили основной курс противотуберкулезной терапии до наступления беременности либо прервали его на фазе продолжения в связи с наступлением желанной беременности. Во второй группе положительная проба с АТР была выявлена у 124 больных (94,7%, 95%ДИ 90,8–98,5%), отрицательная – у семи (5,3%). В связи с высоким риском прогрессирования туберкулеза всем больным этой группы с положительной реакцией на АТР рекомендовали проведение противорецидивного курса химиотерапии на фоне беременности и после родов.

Среди 69 женщин ***III группы*** с клинически излеченным туберкулезом органов дыхания преобладали также женщины старше 30 лет (43 чел. – 62,3%). У 50 (72,5%, 95%ДИ 61,9–83,0%) пациенток проба с АТР была положительной, у двух (2,9%) – сомнительной, у 17 (24,6%) – отрицательной.

При сравнении больных I, II и III групп обращает на себя внимание, что женщины с туберкулезом в фазе рассасывания и посттуберкуезными изменениями были старше – во II и III группах преобладали лица старше 30 лет. Интересно, что у беременных с клинически излеченным туберкулезом и наличием посттуберкулезных изменений выраженная реакция на АТР встречалась достоверно чаще ($p < 0,05$), чем при туберкулезе в фазе рассасывания. Среди женщин III группы гиперергические реакции (инфильтрат более 20 мм) наблюдали в 32 (46,4%, 95% 34,3–58,8%) случаях, во II группе – в 16 (12,2%, 95% 7,1–19,1%)

Важно отметить, что выраженная реакция на пробу с АТР не сопровождалась общими проявлениями в виде подъема температуры, слабости, а также сдвигами в лабораторных показателях. Затухание реакции на пробу с АТР в этих случаях наступало самостоятельно без применения антигистаминной терапии.

Возможно, различная частота выраженных реакций на пробу с АТР у беременных II и III групп связана с разными сроками прекращения лечения. Прием противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом в фазе рассасывания был прекращен менее чем за шесть месяцев до наступления беременности. Многие женщины из III группы воздерживались от очередного противорецидивного курса химиотерапии в связи с беременностью. Таким образом, все женщины из III группы более длительное время не принимали противотуберкулезные препараты.

Заключение

Применение кожной пробы с АТР на фоне беременности является эффективным и безопасным методом выявления активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Положительная реакция на кожную пробу с АТР может явиться показанием для родоразрешения в специализированном родильном доме. Плановое обследование беременных на туберкулез способствует своевременному выявлению у них активного инфекционного процесса.

Кожная проба с АТР позволяет решить также важную психологическую задачу – настроить беременную женщину на адекватное обследование и лечение, нередко связанное с длительной госпитализацией.

Все вышеизложенное дает право рекомендовать кожную пробу с АТР как скрининговое исследование на туберкулез беременных и родильниц из медицинских и социальных групп риска.

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туберкулез болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.

2. Борисова М.И., Савицкая Н.Г. Выявление туберкулеза в роддоме общего профиля // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015 г. – № 1. – С. 40.

3. Каюкова С.И. Взаимовлияние беременности, родов, послеродового периода и туберкулеза органов дыхания у женщин в условиях мегаполиса: дис. … канд. мед. наук. – М., 2004. – 157 с.

4. Ковганко П.А. Влияние легочного и внелегочного туберкулеза на течение беременности, родов и перинатальные исходы: дис. … д-ра мед. наук. – М., 2005. – 286 с.

5. Макаров О.В., Каюкова С.М., Стаханов В.А. Беременность и туберкулез // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 23-26.

6. Плиева С.Л. Основные факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Пермский Медицинский журнал. – 2013. – Т. 30. – № 2. – С. 43-49.

7. Сельцовский П.П., Плиева С.Л., Свистунова А.С. Факторы риска развития ранних рецидивов туберкулеза органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 4-10.

8. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Сенчихина О.Ю. и др. Сравнительное исследование результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторного теста QuantiFERON-GIT у детей и подростков с туберкулезной инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 45-50.

9. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) при выявлении туберкулеза у детей и подростков в Москве в 2013 и 2014 гг. // 4-й Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров: тезисы докладов / сост. Т.И. Виноградова. – СПб., 2015. – С. 54-56.

10. Слогоцкая Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.

11. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. и др. Динамика кожной пробы (Диаскинтест®) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.

12. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М. Сравнительная характеристика иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции. Возможности массового скрининга // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 5. – С. 5-16.

13. Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.

14. Epi Info Help Desk Centers for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс] URL: http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/ (Дата обращения 6.02.2013).

Сведения об авторах

Борисова Марина Ильинична *– доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, фтизиатр-консультант родильного дома Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук, доцент*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Стромынка, д. 10; г. Москва, 117647, ул. Акад. Капицы, д. 22, кв. 166

Тел. + 7 (915) 117-06-95

e-mail: m.i.borisova@mail.ru

Грабарник Алексей Ефимович *– заведующий гинекологическим отделением Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Барболина, д. 3, корп. 13

Тел. + 7 (916) 124-24-48

e-mail: roddom@mnpcbt.ru

Сулейманова Тамара Рамазановна *– заведующая родильным домом Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: г. Москва, 107014, ул. Барболина, д. 3, корп. 13

Тел. +7 (926) 387-14-84

e-mail: roddom@mnpcbt.ru

УДК 616-002.5-085:616.36:615.06

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛИМАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова[1], Д.А. Кудлай[2], С.Е. Борисов[1], Н.Ю. Николенко[1]

EFFECT OF SILYMARIN FOR THE PREVENTION OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, S.E. Borisov

С целью изучения эффективности силимарина в профилактике лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 307 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Пациенты основной группы (204 чел.) получали силимарин в дозе 105 мг/сут, начиная со старта противотуберкулезной химиотерапии; пациентам контрольной группы (103 чел.) гепатопротекторы не назначали. Период наблюдения соответствовал длительности интенсивной фазы химиотерапии. Частота лекарственного поражения печени в основной и контрольной группах составила, соответственно, 20,1% (41 из 204 пациентов) и 33,0% (34 из 103), p = 0,018. Эффект силимарина зависел от индивидуального риска лекарственного поражения печени, определяемого по шкале балльной оценки. Только в группе высокого риска препарат способствовал значимому снижению частоты лекарственного поражения печени: 23,2% (13 из 56 пациентов) по сравнению с 65,8% (25 из 38) в контрольной группе (p < 0,001, ОР = 2,83, 95%ДИ 1,67–4,81). При низком исходном риске лекарственного поражения печени назначение силимарина было неэффективным (19,2% и 12,8% в основной и контрольной группах, соответственно, p = 0,320). Таким образом, назначение силимарина показано только пациентам с высоким риском лекарственного поражения печени.

***Ключевые слова**: лекарственное поражение печени, силимарин, лечение туберкулеза, шкала оценки риска*

To evaluate the effect of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury 307 new tuberculosis patients were enrolled to the retrospective cohort study. The patients of silymarin group (n = 204) received silymarin in a dose of 105 mg per day from the start of anti-tuberculosis treatment; patients of control group (n = 103) received only anti-tuberculosis drugs. The follow-up period were equal to the duration of intensive phase of anti-tuberculosis treatment. Drug-induced liver injury was registered in 20.1% (41/204) and 33.0% (34/103) in silymarin and control groups, respectively (p = 0.017, RR 1.64, 95%CI 1.11–2.42). The effect of silymarin was different in groups of high and low individual risk of drug-induced liver injury defined by validated risk assessment scale. Only in patients with high individual risk the rate of drug-induced injury in silymarin group was significantly low: 23.2% (13/56) vs 65.8% (25/38) in control group (p < 0.001, RR = 2.83, 95%CI 1.67–4.81). In patients with low individual risk silymarin had no protective effect (19.2% and 12.8% cases of drug-induced injury in silymarin and control groups, p = 0,320). So, silymarin preventive use indicated only for TB patients with high individual risk of drug-induced liver injury.

***Key words**: drug induced liver injury, silymarin, anti-tuberculosis treatment, risk assessment scale*

Введение

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является наиболее частым типом нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и одной из главных проблем, осложняющих лечение больных туберкулезом в современных условиях. По данным разных авторов, оно развивается у 5,4–67,7% больных туберкулезом [6, 8, 16, 17]; в последние годы имеет место нарастание частоты ЛПП [15]. Именно ЛПП служит основной причиной прерывания химиотерапии (у 11–28% пациентов [8, 17]), ведет к удлинению интенсивной фазы лечения, ассоциируется с высоким риском неудачи лечения и повышением летальности [8, 16], в том числе связанной с развитием острой печеночной недостаточности.

В связи с этим крайне актуальными представляются разработка и внедрение способов профилактики ЛПП. Ключевыми аспектами профилактики, по мнению многих зарубежных авторов, являются выделение групп риска с последующим индивидуальным подбором режима химиотерапии и схемы мониторинга печеночных тестов [3, 6, 17]. При этом рекомендации по определению риска, подбору препаратов и кратности мониторинга значительно различаются, единой общепринятой стратегии нет. Весьма актуальным и перспективным является вопрос медикаментозной профилактики ЛПП, предусматривающей

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва.

назначение препаратов с гепатопротективным действием параллельно проведению ПТХ. Подобная тактика широко используется российскими фтизиатрами, но, к сожалению, основывается преимущественно на эмпирических данных. Клинические исследования по эффективности профилактического применения гепатопротекторов при ЛПП, ассоциированном с ПТХ, немногочисленны и в большинстве своем не отвечают принципам доказательной медицины.

В качестве основных гепатопротекторов в контексте профилактики ЛПП изучались следующие группы веществ: силимарин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, N-ацетилцистеин, поликомпонентные фитопрепараты. Одним из наиболее распространенных в отечественной фтизиатрической практике (в том числе по экономическим причинам) является назначение препаратов силимарина.

Силимарин представляет собой смесь биофлавоноидов расторопши пятнистой (*Sylibum marianum*), основным лечебным компонентом которой является силибинин. Содержание последнего в разных генерических препаратах силимарина варьируется в зависимости от генетических особенностей (хеморасы) расторопши, используемой в качестве сырья, региона ее произрастания, способов обработки [4]. В терапевтических дозах препарат не влияет на активность ферментов I и II фаз биотрансформации; не исключено влияние на метаболизм пиразинамида [18]. В условиях фоновой патологии печени и желчевыводящей системы фармакокинетика силимарина может значительно меняться. Основные гепатотропные эффекты силимарина включают: антиоксидантный, мембраностабилизирующий, противовоспалительный (антицитокиновый), антиапоптотический, антиканцерогенный, противовирусный (в доклинических исследованиях на модели HCV-инфекции) [4]. В экспериментах S. Eminzade с соавт. (2008), S. Maryam с соавт. (2008) *in vivo* препарат уменьшал выраженность токсического повреждения печени противотуберкулезными препаратами [9, 14]. Клинические исследования силимарина подтвердили его эффективность в отношении профилактики ЛПП у пациентов, получающих такрин, нейролептики, цитостатики [4]; его применение у больных туберкулезом остается предметом дискуссии. К настоящему времени проведено 13 клинических исследований (по одному – в Иране и Таиланде, остальные – в Китае). Подробные результаты девяти локальных исследований недоступны в международных базах данных, остальные отражены в таблице 1. Выводы этих исследований можно сгруппировать в три основных мнения:

Таблица 1. Исследования эффективности препаратов силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом

Источник	Дизайн исследования	Число больных (*абс.*)	Определение ЛПП	Критерии исключения	Препарат силимарина	Период наблюдения, недели	Доля ЛПП в основной и контрольной группах	*p*
J. Gu et al., 2015 (Китай)	РКИ, открытое многоцентровое	568	Любое повышение АЛТ ± симптомы – повод для прерывания химиотерапии	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, патология печени, любые тяжелые заболевания, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Силибинин-фосфолипидный комплекс, 210 мг/сут 8 недель	8	9/277 vs 18/291	> 0,05
M. Marjani et al., 2015 (Иран)	РКИ, двойное слепое	70	АЛТ > 5 N или АЛТ > 3N+ симптомы гепатита	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, АЛТ > 2 N, любая патология печени, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Ливергол, 420 мг/сут 2 недели	24	6/ 35 vs 3 /35	> 0,05
C. Luangchosiri et al., 2015 (Таиланд)	РКИ, двойное слепое	55	АЛТ > 2 N, ОБ > 1.5 мг/дл или любое повышение АЛТ + симптомы гепатита	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, АЛТ > 2 N, любая патология печени, злоупотребление алкоголем, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Силимарин, 420 мг/сут 4 недели	4	1/27 vs 9/28	0,012
S. Zhang et al., 2016 (Китай)	РКИ, открытое	370	1) АЛТ > 3 N, ОБ > 2 N; 2) любое повышение АЛТ и/или билирубина; 3) АЛТ > 2 N и/или ОБ > 2 N	Патология печени, злокачественные образования, злоупотребление алкоголем, прием других гепатотоксичных лекарств, возраст < 12 лет	Капсулы Sylibummarianum, 400 мг/сут 8 недель	8	1) 1/183 vs 0/187 2) 80/183 vs 67/187 3) 46/183 vs 28/187	0,31 0,12 0,01

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ЛПП – лекарственное поражение печени, ОБ – общий билирубин, НПР – нежелательная побочная реакция, ТБ – туберкулез.

1) препарат эффективен и безопасен [1, 12];

2) препарат безопасен, но неэффективен и/или оказывает частичный положительный эффект (снижает частоту симптоматичного ЛПП) [10, 13];

3) препарат неэффективен и может самостоятельно индуцировать ЛПП [20].

Авторами двух систематических обзоров (2008 и 2015 гг.) не обнаружено значимого эффекта силимарина, равно как и других гепатотропных субстанций, в профилактике ЛПП у больных туберкулезом; констатирована необходимость дальнейших исследований более высокого качества [11, 19]. Суждение о реальной эффективности препарата, которое может быть экстраполировано на современную российскую популяцию, по результатам данных работ затруднено в связи с различиями критериев диагноза ЛПП, сроков назначения препарата, его дозировки, генерической формы, критериев отбора больных и сроков наблюдения. Подавляющее большинство исследований проведено в азиатской популяции.

Остается дискутабельным еще один вопрос: стоит ли применять гепатопротекторы у всех пациентов, начиная со старта ПТХ, или ограничиться только группами риска? Предполагается, что ответ на этот вопрос должен учитывать частоту ЛПП у больных туберкулезом, реальную клиническую эффективность препарата у пациентов с факторами риска и без таковых, а также фармакоэкономические аспекты.

Цель исследования

Оценка эффективности длительного приема препаратов силимарина в качестве средства медикаментозной профилактики лекарственного поражения печени, в том числе в зависимости от индивидуального риска.

Материал и методы исследования

Ретроспективное когортное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 307 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы ПТХ в период с июля 2009 года по июль 2015 года. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями невключения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней. Пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 204 человека, получавших препарат силимарина («Карсил», «Софарма», Болгария) в дозе 105 мг/сут, начиная со старта ПТХ. Вторую (контрольную) – 103 пациента, не получавших с профилактической целью никаких гепатопротекторов. Период наблюдения соответствовал индивидуальной длительности интенсивной фазы ПТХ (медиана – 145 дней, интерквартильный размах – 111–201 день).

Первичной переменной интереса являлась частота ЛПП в исследуемых группах. Случай ЛПП определяли по результатам регулярного клинико-лабораторного мониторинга [5] с использованием критериев The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по лекарственному поражению печени (2011):

1) повышение аланиновой трансаминазы в три раза и более от верхней границы нормы (≥ 3N) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или при повышении уровня общего билирубина ≥ 2N);

2) повышение аланиновой трансаминазы ≥ 5N независимо от наличия симптомов и уровня билирубина;

3) повышение щелочной фосфатазы ≥ 2N, особенно в сочетании с повышением гамма-глютамилтранспептидазы [7, 17].

В каждом случае обязательным являлось исключение нелекарственных причин поражения печени (острых вирусных гепатитов, злоупотребления алкоголем и наркотиками, патологии желчевыводящих путей и т.д.).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, характеристикам туберкулезного процесса, режимам химиотерапии, наличию патологии печени; статистически значимых межгрупповых различий по указанным параметрам не обнаружено (табл. 2).

Для оценки индивидуального риска ЛПП использовали оригинальную валидированную шкалу балльной оценки, учитывающую наличие четырех основных факторов риска (женский пол, дефицит питания, активное табакокурение, отягощенный аллергологический анамнез). Для каждого пациента подсчитывали суммарный балл по данной шкале; при сумме баллов 35 и выше пациента относили в группу высокого риска ЛПП, менее 35 баллов – в группу низкого риска. По данным ранее проведенного исследования [2], эффективность прогноза (доля правильно предсказанных случаев ЛПП) с использованием шкалы составила 76,7%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 75,0%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 for Windows. Для сравнения групп по качественным признакам использовали тест χ^2 (точный критерий Фишера), по количественным – критерий Манна-Уитни. При сравнении групп рассчитывали показатели абсолютного и относительного риска, а также определяли показатель ЧБНЛ – число больных, нуждающихся в назначении силимарина для предотвращения одного случая ЛПП. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Основные клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 204)		Контрольная группа (n = 103)		p [1]
	абс.	%	*абс.*	%	
Мужской пол	92	45,1	52	50,5	0,398
Возраст, лет (медиана и интерквартильный размах)	29 (23–43,5)		33 (23–53)		0,077
Инфильтративный туберкулез	136	67,6	69	67,0	0,898
Деструкция легочной ткани	114	55,9	63	61,2	0,390
Поражение обоих легких	37	18,1	24	23,3	0,186
Бактериовыделение	94	46,1	49	47,6	0,810
Лекарственная устойчивость	161	78,9	81	78,6	1,00
Дефицит питания [2]	103	50,5	45	44,1	0,331
Избыточное потребление алкоголя [3]	28	13,8	11	10,6	0,630
Курение	117	57,4	70	68,0	0,080
Заболевания печени	25	12,3	15	14,6	0,388
в т.ч. вирусные гепатиты	16	7,8	5	4,9	0,230
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	41	20,2	24	24,2	0,457
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	37	18,1	28	27,2	0,076
Стартовый режим химиотерапии:					
I/III	145	71,1	68	66,0	0,690
II	46	22,6	28	27,2	
IV (индивидуальный)	14	6,9	7	6,8	

Примечания:
[1] по критерию χ^2 или точному критерию Фишера (для качественных показателей), критерию Манна-Уитни (для количественных);
[2] ИМТ менее 18,5 кг/м^2, альбумин менее 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 месяца;
[3] потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года.

Результаты исследования

Изменения печеночных тестов в группе силимарина зарегистрированы у 118 из 204 больных (57,8%, 95%ДИ 51,0–64,4%), в контрольной группе – у 74 из 103 больных (71,8%, 95%ДИ 62,5–79,7%), p = 0,018 по точному критерию Фишера.

Частота случаев ЛПП (согласно выбранным критериям) в группе силимарина составила 20,1% (41 из 204 больных, 95%ДИ 15,1–26,1%), в контрольной группе – 33,0% (34 из 103 больных, 95%ДИ 24,7–42,6%, p = 0,017 по точному критерию Фишера).

Таким образом, прием силимарина снижал риск ЛПП в 1,64 раза (95%ДИ 1,11–2,42). При этом число пациентов, которым необходимо было назначить препарат для предотвращения одного случая ЛПП (показатель ЧБНЛ), было достаточно большим, составив восемь человек.

В группе силимарина была достоверно меньше потребность в отмене препаратов в связи с гепатотоксическими реакциями: 25,0% по сравнению с 40,8% в контрольной группе (p = 0,006 по точному критерию Фишера). Кроме того, неожиданным эффектом явилось значимое увеличение частоты абациллирования среди больных с исходным бактериовыделением, получавших силимарин, по сравнению с контрольной группой (90,9% по сравнению с 77,8%, p = 0,028 по критерию Фишера). Последний факт требует уточнения и дальнейшего изучения в ходе дальнейших исследований с большей мощностью выборки.

Следующим шагом стала оценка эффективности силимарина в зависимости от индивидуального риска ЛПП. Результаты сравнения частоты ЛПП на фоне приема силимарина и без приема гепатопротекторов в группах больных с высоким (94 чел.) и низким (213 чел.) индивидуальным риском ЛПП по шкале балльной оценки представлены на рисунке. В группе высокого риска эффективность препарата была очевидной (рис. 1, а): доля больных с ЛПП среди получавших силимарин (23,2%) была значительно меньше, чем в контрольной группе (65,8%, p < 0,001 по критерию Фишера). Препарат снижал риск ЛПП в 2,83 раза (95%ДИ 1,67–4,81), или на 42,6%; число больных, которые нуждались в назначении препарата для предотвращения хотя бы одного случая ЛПП (ЧБНЛ), составило всего два человека.

Напротив, в группе низкого риска ЛПП эффективность силимарина не подтверждена (рис. 1, б). Более того, среди больных, получавших препарат, частота ЛПП была выше (статистически незначимо), чем при отсутствии гепатопротекторов (19,2% и 12,8%, соответственно, p = 0,320).

Наличие фоновой патологии печени (в частности, хронического вирусного гепатита) не влияло на эффект силимарина: при стратификации когорт по данному признаку значимых различий в эффективности препарата не отмечено. Следует заметить, что ни у одного из 16 пациентов с вирусным гепатитом, получавших силимарин, не отмечено развития ЛПП, в то время как при отсутствии гепатотропной профилактики в такой же ситуации ЛПП развилось у двух из пяти пациентов (40%, p = 0,048 по точному критерию Фишера).

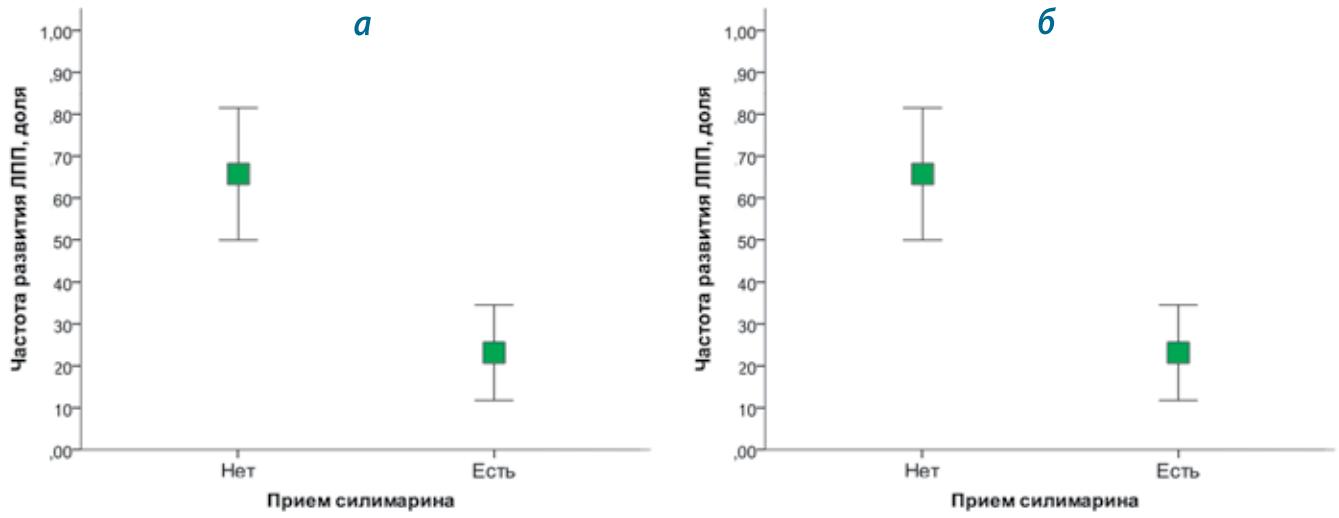


Рис. 1. Эффективность профилактического приема силимарина при различном исходном риске лекарственного поражения печени:
а) в группе высокого риска (сумма баллов по шкале риска – 35 и более); б) в группе низкого риска (сумма баллов – менее 35)

Обсуждение

Результаты исследования позволяют сделать два основных вывода. Во-первых, впервые подтверждена эффективность длительного приема силимарина в профилактике ЛПП у больных туберкулезом в российской популяции. Во-вторых, обнаружено, что эффект препарата не универсален и проявляется только при его назначении пациентам из группы высокого риска. В группе низкого риска эффект отсутствует; более того, имеет место тенденция к большей частоте ЛПП у больных, получавших силимарин. Причины этого неизвестны; в качестве одной из гипотез можно предположить, что факторы, определяющие низкий риск ЛПП по шкале балльной оценки (в частности, мужской пол и курение) определенным образом влияют на фармакокинетические параметры и фармакологическое действие препарата. Возможно, различный исходный риск ЛПП является одной из причин расхождений в результатах ранее проведенных исследований эффективности силимарина [10, 12, 13, 20]. Кроме того, не вполне ясным остается эффект препарата у больных с активным фоновым заболеванием печени. Низкая доля таких пациентов в исследовании, особенности оценки риска по шкале (без учета патологии печени) не позволяют сделать достоверные выводы о роли данного фактора как дополнительного показания к профилактическому назначению силимарина. Эффективность силимарина у больных с патологией печени (в частности, с хроническими вирусными гепатитами В и С) требует изучения в рамках дополнительного исследования с соответствующим дизайном.

Полученные результаты дают возможность проведения целенаправленной медикаментозной профилактики ЛПП – эффективной и с медицинской, и с экономической точки зрения. Следует отметить, что в рамках данного исследования (в отличие от зарубежных аналогов) препарат назначали в минимальной дозе, которая согласно инструкции производителя являлась достаточной для профилактического применения.

Заключение

Длительный прием силимарина в дозе 105 мг/сут на фоне противотуберкулезной химиотерапии способствует клинически и статистически значимому снижению риска лекарственного поражения печени (в 2,83 раза, 95%ДИ 1,67–4,81) только в группе высокого риска. Принадлежность пациента к данной группе (число баллов по шкале индивидуального риска 35 и более) может рассматриваться как показание к назначению силимарина. В группе низкого риска назначение силимарина является нецелесообразным. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией печени, требующей специфической гепатотропной терапии.

Литература

1. Ерохин В.В., Панасек И.А., Адамович Н.В. Клинико-морфологические критерии лекарственного гепатита у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 1. – С. 35-41.

2. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 40-48.

3. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ: Европейское Региональное бюро ВОЗ, 2011. – 183 с.

4. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2013. – 384 с.

5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. – М.: МАИ, 2003. – 347 с.
6. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1745-1752.
7. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – N. 89. – P. 806-815.
8. Ambreen K., Sharma R., Singh K.P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review// Int. J. Adv. Biotechn. Res. – 2014. – Vol. 5. – N. 3. – P. 423-37.
9. Eminzade S., Uraz F., Izzettin F.V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals // Nutr. Metab. (Lond). – 2008. – Vol. 5. – N. 5. – P. 18.
10. Gu J., Tang S.-J., Tan S.-Y. et al. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury // Int. J. Clin. Experiment. Med. – 2015. – Vol. 8. – N. 3. – P. 4320-4327.
11. Liu Q., Garner P., Wang Y. et al. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 365.
12. Luangchosiri C., Thakkinstian A., Chitphuk S. et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Vol. 15. – P. 334.
13. Marjani M., Baghaei P., Kazempour Dizaji M. et al. Evaluation of hepatoprotective effect of silymarin among under treatment tuberculosis patients: a randomized clinical trial // Iranian J. Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 15. – N. 1. – P. 247-252.
14. Maryam S., Bhatti A.S.A., Shahzad A. Protective effects of silymarin in isoniazid induced hepatotoxicity in rabbits // Ann. King Edward Med. Uni. – 2010. – N. 16. – P. 43-47.
15. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // Kekkaku. – 2003. – Vol. 78. – N. 4. – P. 339-346.
16. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3. – N. 1. – P. 37-49.
17. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. at al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935-52.
18. Wu J.-W., Tsai T.H. Effect of silibinin on the pharmacokinetics of pyrazinamide and pyrazinoic acid in rats // Drug Metabolism and Disposition. – 2007. – Vol. 35. – N. 9. – P. 1603-1610.
19. Wu S., Xia Y., Lu X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 30. – N. 3. – P. 540-545.
20. Zhang S., Pan H., Peng X. et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 31. – N. 2. – P. 409-416.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна *– ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, доктор медицинских наук*
Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 15, корп. 1
Тел. + 7 (985) 761-02-37
e-mail: d62@lenta.ru

Борисов Сергей Евгеньевич *– заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (903) 777-06-56
e-mail: sebarsik@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич *– научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 970-61-16
e-mail: nko_mnpc@mail.ru

УДК 57.083.3:616–002.5:578.828–76

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

Т.В. Ванеева, М.В. Синицын, Н.В. Куликовская, С.Г. Сафонова, Л.Б. Аюшеева, А.С. Галстян
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF TB INFECTION IN PEOPLE LIVING WITH HIV

T.V. Vaneeva, M. V. Sinitsyn, N.V. Kulikovskaya, S.G. Safonova, L.B. Ayusheeva, A.S. Galstyan

В исследовании проведено изучение возможностей иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ. Изучены результаты обследования 345 больных ВИЧ-инфекцией. Кроме стандартного клинико-лабораторного обследования всем выполняли иммунологические тесты T-SPOT®.TB и кожную пробу с антигеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). При использовании лабораторного теста T-SPOT®.TB у больных ВИЧ-инфекцией с установленным впоследствии диагнозом туберкулеза результаты были положительными у 115 (54%) больных (95%ДИ 47,0–60,6%), при применении кожной пробы с АТР у 51 (23,9%, 95%ДИ 18,7–30,1%). В группе ВИЧ-инфицированных лиц без активного туберкулеза положительные результаты лабораторного теста получены у 13 (9,9%) пациентов (95%ДИ 5,9–16,1%), при использовании кожной пробы с АТР – у 14 (10,6%, 95%ДИ 6,4–17,0%); тесты продемонстрировали хорошую согласованность (к = 0,6, p < 0,001), что свидетельствует об их равных возможностях в выявлении туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ.

***Ключевые слова**: туберкулез, ВИЧ-инфекция, лица, живущие с ВИЧ, иммунологические методы диагностики*

In this research it was investigated a possibility of using immunological tests in the diagnosis of TB infection in people living with HIV. It was analyzed the results of medical examination of 345 patients with HIV-infection. In addition to standard clinical and laboratory examination there were made an immunological tests T-SPOT®.TB and skin test with recombinant tuberculosis antigen. Using a lab test T-SPOT®.TB on patients with HIV infection with established subsequently diagnosed with TB results were positive at 115 (54%) patients (95%CI 47,0–60,6%), the application of skin test with recombinant tuberculosis antigen 51 (23,9%, 95% CI of 18.7–30.1 %).

In the group of HIV-infected patients without active TB, positive results of a laboratory test was obtained in 13 (9,9%) patients (95%CI of 5.9 to 16.1%), using skin tests with recombinant tuberculosis antigen at 14 (10,6%, 95% CI 6,4–17,0%); tests demonstrated good consistency (к = 0,6, p < 0,001), indicating their equal opportunities to identify tuberculosis infection in people with HIV.

***Keywords**: tuberculosis (TB), HIV infection, people living with HIV, immunological tests for diagnosis of tuberculosis.*

Введение

Распространение сочетанного с ВИЧ туберкулеза в мире, в том числе в Российской Федерации, является в настоящее время одной из главных медицинских проблем [1, 4, 5, 6, 9, 12]. Изменить ситуацию к лучшему позволят своевременное выявление и диагностика туберкулезной инфекции у ВИЧ-позитивных лиц. Инфицирование туберкулезом далеко не всегда приводит к развитию активных форм заболевания. У ряда лиц может иметь место латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ). Люди с ЛТИ имеют более высокий риск развития туберкулеза в течение всей жизни [10]. Больные ВИЧ-инфекцией в 20–37 раз более подвержены риску развития туберкулеза в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [10, 11]. Противотуберкулезная химиотерапия, своевременно назначенная для лечения ЛТИ или активного туберкулеза, является эффективным средством борьбы с туберкулезной инфекцией и способствует продлению жизни ВИЧ-инфицированных лиц [7, 11].

Для выявления и диагностики туберкулезной инфекции используют различные иммунологические тесты: туберкулиновую кожную пробу, кожную пробу с аллергеном туберкулезным

рекомбинантным (КП с АТР) и тесты, основанные на фиксации высвобождения гамма-интерферона (IGRA тесты – T-SPOT®.TB и QuantiFERON®-TB Gold). Использование высокоспецифичных антигенов *M. tuberculosis* CFP-10 и ESAT-6 в КП с АТР и в тестах IGRA позволяет рассматривать их в качестве аналогов. Данные, приводимые разными авторами, по чувствительности и специфичности этих тестов не позволяют установить явного лидера. Вместе с тем имеются публикации о большей чувствительности тестов IGRA, особенно у больных ВИЧ-инфекцией, в сравнении с туберкулиновой пробой [2, 3, 8]. В ранее проведенных исследованиях установлено, что диагностическая значимость любых иммунологических тестов снижается при выраженном иммунодефиците. Однако дальнейшее изучение возможностей использования иммунологической диагностики у больных ВИЧ-инфекцией является актуальным и обоснованным.

Цель исследования

Повышение эффективности выявления и диагностики туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией с применением иммунологических тестов.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты обследования 345 больных ВИЧ-инфекцией в период с января 2014 г. по июнь 2016 г. Все пациенты обследованы по единому протоколу, в который входили как стандартные методы диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, так и иммунологические тесты. В частности, были проведены клинико-рентгенологическое обследование, бактериологическое исследование респираторного материала на наличие *M. tuberculosis*, определение числа $CD4^+$-лимфоцитов и выполнены иммунологические тесты T-SPOT®.TB и КП с АТР.

На основании комплексного клинико-рентгенологического обследования у 213 пациентов был диагностирован туберкулез органов дыхания (I группа). Из них у 106 (49,8%) больных диагноз был подтвержден культуральным методом. Мужчин было 143 (67,1%), женщин – 70 (32,9%). Возраст больных от 19 до 67 лет, медиана составила 36 лет, интерквартильный размах (ИКР) – 33–40 лет. По уровню $CD4^+$-лимфоцитов больные были распределены на пять подгрупп: 50 кл/мм^3 и менее (Iа), от 51 до 199 кл/мм^3 (Iб), от 200 до 499 кл/мм^3 (Iв), 500 кл/мм^3 и более (Iг); больные последних трех подгрупп были объединены в единую подгруппу (Iд).

У 132 пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез органов дыхания был исключен (II группа), из них у 92 (69,7%) пациентов патологических изменений не выявлено, у 21 (15,9%) были выявлены неспецифические воспалительные заболевания легких, у 13 (9,8%) диагностировали нетуберкулезные микобактериозы и у шести (4,6%) – другие заболевания. Мужчин было 79 (59,8%), женщин – 53 (40,2%). Возраст больных – от 18 до 66 лет, медиана составила 37 лет, ИКР – 34–40 лет. По уровню $CD4^+$-лимфоцитов пациенты также были распределены на пять подгрупп: 50 кл/мм^3 и менее (IIа), от 51 до 199 кл/мм^3 (IIб), от 200 до 499 кл/мм^3 (IIв), 500 кл/мм^3 и более (IIг); в дополнение к этому больные первых трех подгрупп были объединены в общую подгруппу (IIд).

Количественные данные рассчитывали в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха (ИКР). Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий χ^2, для оценки внутригрупповых различий – критерий Мак-Нимара. Взаимосвязь признаков оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана (ρ). Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (к). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Сравнение частоты положительных результатов иммунологических тестов у больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез

В I группе, в которую вошли 213 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ), содержание $CD4^+$ Т-клеток находилось в пределах от 0 до 1273 кл/мм^3, Med составила 136 кл/мм^3 (ИКР 39,8–327,0 кл/мм^3). Положительные результаты теста T-SPOT®.TB были отмечены у 54% (115/213, 95%ДИ 47,0–60,6%) больных, отрицательные результаты – у 36,6% (78/213, 95%ДИ 30,4–43,3%), неопределенные результаты – у 9,4% (20/213, 95%ДИ 6,2–14,1%). Результаты КП с АТР были положительными в 23,9% наблюдений (51/213, 95%ДИ 18,7–30,1%), в 76,1% (162/213, 95%ДИ 69,9–81,3%) – отрицательными. У всех пациентов с неопределенными результатами лабораторного теста результаты КП с АТР были отрицательными. С целью более корректного сравнения результатов двух тестов при дальнейшем анализе больные с неопределенными результатами лабораторного теста были исключены из общего числа наблюдений, таким образом, численность анализируемой группы составила 193 пациента.

Полученные результаты продемонстрировали наличие прямой корреляционной связи средней силы между количеством $CD4^+$-лимфоцитов в периферической крови и частотой положительных результатов как теста T-SPOT®.TB, так и КП с АТР (ρ = 0,33 и 0,45 соотв.; $p \leq 0,01$). Доля положительных результатов T-SPOT®.TB достоверно не различалась у пациентов Iб, Iв и Iг подгрупп, составляя 61,5% (95%ДИ 49,4–72,4%), 70,9% (95%ДИ 57,9–81,2%) и 80,8% (95%ДИ 62,1–91,5%), соответственно (табл. 1), что позволило объединить их в общую подгруппу Iд. Частота положительных результатов в Iд подгруппе значительно превышала таковую у пациентов Iа подгруппы (68,5% против 31,9%; $p \leq 0,05$). Положительные результаты КП с АТР достоверно чаще были получены у пациентов Iв и Iг подгрупп

Таблица 1. Результаты лабораторного теста T-SPOT®.TB и КП с АТР у больных ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом органов дыхания (n = 193)

Группа наблюдения	Кол-во CD4⁺ (кл/мм³)	Частота положительного результата теста					
		T-SPOT®.TB			КП с АТР		
		абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ
Ia (*n* = 47)	≤ 50	15	31,9	20,4–46,2	2	4,3*	1,2–14,25
Iб (*n* = 65)	51–199	40	61,5 [1]	49,4–72,4	10	15,4*	8,6–26,1
Iв (*n* = 55)	200–499	39	70,9 [1]	57,9–81,3	21	38,2 [1,2,*]	26,5–51,4
Iг (*n* = 26)	≥ 500	21	80,8 [1]	62,1–91,5	18	69,2 [1,2]	50,0–83,5
Iд (*n* = 146)	>50	100	68,5 [1]	60,6–75,5	49	33,6 [1,2,*]	26,4–41,6

Примечание:
[1] – различия статистически достоверны по отношению к результату аналогичного теста у больных Ia подгруппы (по критерию χ^2; $p \le 0,05$);
[2] – различия статистически достоверны по отношению к результату аналогичного теста у больных Iб подгруппы (по критерию χ^2; $p \le 0,05$);
*– различия статистически достоверны по отношению к результату T-SPOT®.TB у больных данной подгруппы (по критерию Мак-Нимара; $p \le 0,05$)

Таблица 2. Сопоставление результатов T-SPOT®.TB и КП с АТР у больных ВИЧ-инфекцией и активным туберкулезом органов дыхания (n = 193)

Результат теста T-SPOT®.TB	Результат КП с АТР				Всего	
	отрицательный		положительный			
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
отрицательный	71	36,8	3	1,6	74	38,3
положительный	71	36,8	48	24,9	119	61,7
Всего	142	73,6	51	26,4	193	100,0

(38,2% и 69,2%, соответственно), чем в подгруппах Ia и Iб (4,3% и 15,4%, соответственно). За исключением пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мм³, частота положительных результатов КП с АТР была достоверно ниже, чем при использовании лабораторного теста и составила в Ia подгруппе 4,3% против 31,9% , в Iб – 15,4% против 61,5%, в Iв – 38,0% против 70,9%, соответственно.

Результаты двух тестов показали низкую, хотя и достоверную статистически, согласованность (к = 0,36; $p < 0,01$). Результаты тестов совпали в 61,7% случаев: в 36,8% (71/193) были получены отрицательные результаты обоих тестов, в 24,9% (48/193) – положительные (табл. 2).

Сравнение частоты положительных результатов иммунологических тестов у больных ВИЧ-инфекцией без признаков активного туберкулеза органов дыхания

Во II группе, в которую вошли 132 пациента без туберкулеза, содержание CD4⁺ Т-клеток находилось в пределах от 0 до 899 кл/мм³, Med составила 318 кл/мм³ (ИКР 160,5–513,5 кл/мм³).

Положительные результаты лабораторного теста T-SPOT®.TB были получены у 9,9% (13/132, 95%ДИ 5,9–16,1%) больных, отрицательные результаты – у 81,8% (108/132, 95%ДИ 74,4–87,5%), неопределенные результаты – у 8,3% (11/132, 95%ДИ 4,7–14,3%). При проведении КП с АТР в 10,6% наблюдений (14/132, 95%ДИ 6,4–17,0%) результаты теста были положительные, в 89,4% (118/132, 95%ДИ 83,0–93,6%) – отрицательные. Для более корректного сравнения результатов двух тестов в группах больных, различающихся по количеству CD4⁺ Т-клеток, пациенты с неопределенными результатами T-SPOT®.TB были исключены из общего числа наблюдений (в т.ч. один пациент с положительным результатом КП с АТР); таким образом, в анализируемую группу включен 121 пациент.

У пациентов без клинико-рентгенологических признаков туберкулеза было отмечено значительное увеличение доли положительных результатов тестов во IIг подгруппе относительно подгруппы IIд (23,5% против 5,8% для обоих тестов, соответственно) (табл. 3). Из 13 пациентов II группы с положительными результатами лабораторного теста у троих была диагностирована пневмония, у одного – микобактериоз, у остальных легочной патологии выявлено не было.

Из приведенных данных видно, что общее число положительных результатов лабораторного теста и КП с АТР сопоставимо между собой (9,9% и 10,6%, соответственно), тесты продемонстрировали хорошую согласованность (к = 0,6; $p < 0,001$) и совпали в 93,4% наблюдений (табл. 4).

Неопределенные результаты лабораторного теста

Одним из преимуществ лабораторных иммунологических тестов является наличие контролей. В случае с T-SPOT®.TB – это положительный контроль, отражающий количество клеток, потенциально способных к продукции ИФН-γ, и отрицательный контроль – количество клеток, спонтанно продуцирующих ИФН-γ. Возможность вычесть уровень спонтанной продукции ИФН-γ из продукции/количества клеток, простимулированной антигенами *M. tuberculosis*, позволяет сделать вывод об истинной специфической продукции ИФН-γ, которая в свою очередь свидетельствует о наличии туберкулезной инфекции.

Из 345 обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией у 31 (9,0%) был получен результат, интерпретированный как «не-

Таблица 3. Результаты лабораторного теста T-SPOT®.TB и КП с АТР у больных ВИЧ-инфекцией без признаков активного туберкулеза органов дыхания (n = 121)

Группа наблюдения	Кол-во CD4⁺ (кл/мм³)	Частота положительного результата теста					
		T-SPOT®.TB			КП с АТР		
		абс.	%	95%ДИ	*абс.*	%	95%ДИ
IIа (*n* = 14)	≤ 50	0	0	– 0	0	–	1,2–14,25
IIб (*n* = 26)	51–199	2	7,7	2,1–24,1 1	3,8 [1]	0,7–18,9	8,6–26,1
IIв (*n* = 47)	200–499	3	6,4 [1]	2,2–17,2 4	8,5	3,4–19,9	26,5–51,4
IIг (*n* = 34)	≥ 500	8	23,5	12,4–40,0 8	23,5	12,4–40,0	50,0–83,5
IIд (*n* = 87)	< 500	5	5,8 [1]	2,5–12,8 5	5,8 [1]	2,5–12,8	26,4–41,6

Примечание:
[1] – различия статистически достоверны по отношению к результату аналогичного теста у больных IIг подгруппы (по критерию χ^2; $p \le 0,05$).

Таблица 4. Сопоставление результатов T-SPOT®.TB и КП с АТР у больных ВИЧ-инфекцией без признаков активного туберкулеза органов дыхания (n = 121)

Результат теста T-SPOT®.TB	Результат КП с АТР				Всего	
	отрицательный		положительный			
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
отрицательный	104	86,0	4	3,3	108	89,3
положительный	4	3,3	9	7,4	13	10,7
Всего	108	89,3	13	10,7	121	100,0

определенный». В подавляющем большинстве случаев (30/31) это было связано с недостаточной реакцией на Т-клеточный митоген. Частота неопределенных результатов слабо коррелировала с количеством CD4⁺-лимфоцитов (ρ = -0,26, $p < 0,05$). Наряду с этим, из таблицы 5 видно, что она снижалась по мере нарастания числа Т-хелперов и была достоверно выше у пациентов с наиболее выраженной иммуносупрессией (50 кл/мм³ и менее), чем у остальных пациентов (20,8% против 5,6%, $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результаты являются частью большой клинико-лабораторной работы, направленной на выявление и диагностику туберкулезной инфекции у людей, живущих с ВИЧ. Однако данные, полученные при иммунологическом тестировании, иногда являются определяющими в правильной постановке диагноза при скудной клинической и рентгенологической симптоматике. В I группе ВИЧ-инфицированных больных с установленным активным туберкулезным процессом при использовании лабораторного теста T-SPOT®.TB положительные результаты были получены у 115 (54%) пациентов (95%ДИ 47,0–60,6%), а при применении кожной пробы с АТР – у 51 (23,9%, 95%ДИ 18,7–30,1%). Согласованность тестов была низкая, чувствительность выше у лабораторного теста. Необходимо отметить, что положительные результаты обоих тестов были получены и при крайне низком уровне CD4⁺-лимфоцитов – 100 кл/мм³ и менее. Однако небольшая чувствительность обоих методов (31,9% для T-SPOT®.TB и 4,3% для КП с АТР) в сочетании с высоким процентом неопределенных результатов (20,8%) лабораторного теста у пациентов с уровнем Т-лимфоцитов 50 кл/мм³ и менее дает основание говорить о нецелесообразности использования иммунологических тестов у этой категории больных. В то же время рассмотрение содержания CD4⁺-лимфоцитов ниже 50 кл/мм³ в качестве фактора, ограничивающего применение иммунологических методов, позволит повысить ожидаемую чувствительность тестов и снизить вероятность получения неопределенного результата лабораторного теста. В нашем исследовании частота положительных результатов в Iд группе (число CD4⁺-лимфоцитов более 50 кл/мм³) составила 33,6% для КП с АТР и 68,5% для T-SPOT®.TB, частота неопределенных результатов лабораторного теста – 5,6%.

Во II группе были пациенты с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза. Среди них ЛТИ диагностировали у 13 (9,9%) пациентов с использованием лабораторного теста и у 14 (10,6%), применяя пробу с АТР. Тесты показали хорошую согласованность, что

Таблица 5. Частота неопределенных результатов лабораторного теста у больных ВИЧ-инфекцией (n = 345)

Группа наблюдения	Количество CD4⁺ Т-лимфоцитов (кл/мм³)					
	< 50	50–199	200–499	≥500	> 50	Всего
Больные ВИЧ-инфекцией	20,8% (16/77)	9,1% (9/99)	4,7% [1] (5/107)	1,6% [1] (1/62)	5,6% [1] (15/268)	9,0% (31/345)

Примечание: [1] – различия статистически достоверны по отношению к результату аналогичного теста у больных с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 50 кл/мм³ (по критерию χ^2; $p \le 0,05$).

позволяет рекомендовать их для определения ЛТИ у людей, живущих с ВИЧ.

Возможность определить потенциальную способность клеток продуцировать ИФН-γ в ответ на универсальный Т-клеточный митоген является весьма важной, позволяет определить функциональную состоятельность лимфоцитов. Среди 345 больных ВИЧ-инфекцией у 31 (9,0%) результат интерпретирован как «неопределенный», что обусловлено в основном отсутствием реакции на Т-клеточный митоген. С точки зрения врача-клинициста, довольно часто встречающийся у больных ВИЧ-инфекцей неопределенный результат при применении лабораторного теста T-SPOT®.TB невозможно интерпретировать ни в сторону положительного результата, ни в сторону отрицательного и полагаться на него в диагностике туберкулезной инфекции нельзя. В то же время данные о неспособности клеток продуцировать ИФН-γ в ответ на универсальный Т-клеточный митоген важны для понимания вероятных причин получения ложноотрицательных результатов как кожных, так и лабораторных иммунологических тестов.

Заключение

Диагностика туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц крайне важна в сложившейся эпидемиологической ситуации. Применение иммунологических тестов позволяет улучшить выявление локальных форм туберкулеза, в том числе при отсутствии рентгенологических признаков заболевания, в условиях недостаточной информативности флюорографических методов обследования больных ВИЧ-инфекцией, а также повысить эффективность диагностики ЛТИ. Данное исследование показало, что порядка 10% ВИЧ-инфицированных лиц нуждаются в профилактическом лечении туберкулеза по результатам иммунологического тестирования. Также еще раз подтвержден факт непосредственной зависимости результативности проб от уровня иммуносупрессии. Уровень $CD4^+$-лимфоцитов 50 кл/мм^3 и менее, вероятно, является фактором, ограничивающим использование иммунологических методов диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Высокая согласованность тестов, полученная при обследовании больных ВИЧ-инфекцией без локальных форм туберкулеза, свидетельствует о равных возможностях тестов в выявлении ЛТИ. Применение кожной пробы с АТР является более удобным для массовых (скрининговых) осмотров и экономически выгодным, в то же время T-SPOT®.TB обладает доказанной, в том числе и в этом исследовании, более высокой чувствительностью.

Выводы

1. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является сложной проблемой и должна проводиться с учетом эпидемиологических, анамнестических, клинико-рентгенологических и иммунологических данных. Полученные в исследовании результаты показали, что иммунологические тесты не всегда будут положительными при наличии активного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Так, при использовании лабораторного теста *in vitro* результаты были положительными только у 115 (54%) больных (95%ДИ 47,0–60,6%) с установленным впоследствии диагнозом туберкулеза (I группа), а при применении кожной пробы с АТР – у 51 (23,9%, 95%ДИ 18,7–30,1%). Отмечена прямая связь результатов с уровнем иммуносупрессии.

2. Выявление латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) возможно только с помощью иммунологического тестирования и является крайне важным для ВИЧ-инфицированных лиц. В проведенном исследовании положительные результаты лабораторного теста у лиц, живущих с ВИЧ, не имеющих признаков активного туберкулеза, были получены у 13 (9,9%) пациентов (95%ДИ 5,9–16,1%). Используя кожную пробу с АТР в этой же группе, положительный результат был получен у 14 (10,6%, 95%ДИ 6,4–17,0%) пациентов.

3. Результаты работы позволяют сделать вывод о распространении ЛТИ среди изученной группы ВИЧ-инфицированных пациентов, которое составило в среднем 10,25%.

4. Сопоставление результатов диагностики ЛТИ различными иммунологическими тестами (лабораторный тест T-SPOT®.TB и кожная проба с АТР) показало их хорошую согласованность ($к = 0,6$; $p < 0,001$), получено совпадение в 93,4% наблюдений. Общее число положительных результатов лабораторного теста и пробы с АТР сопоставимо между собой (9,9% и 10,6%, соответственно), что позволяет рекомендовать эти тесты для определения ЛТИ у людей, живущих с ВИЧ.

5. Неопределенные результаты лабораторного теста T-SPOT®.TB связаны с отсутствием реакции на Т-клеточный митоген при слабо выраженной корреляции с количеством $CD4^+$ лимфоцитов ($\rho = -0,26$; $p < 0,05$). Неопределенный результат не является диагностически значимым и не позволяет ориентироваться на него при установлении диагноза.

6. Применение изученных в работе иммунологических тестов для диагностики туберкулезной инфекции (лабораторного теста T-SPOT®.TB и кожной пробы с АТР) является эффективным и оправданным у больных ВИЧ-инфекцией.

Литература

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

2. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А. и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики in vitro и in vivo у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 2. – С. 66-70.

3. Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Иммунологические тесты in vitro и in vivo в диагностике туберкулеза у пациентов ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 37-41.

4. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9-15.

5. Равиольоне М.К., Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 11. – С. 7-15.

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

7. Синицын М.В., Богородская Е.М., Аюшеева Л.Б., Белиловский Е.М. Латентная туберкулезная инфекция среди ВИЧ-инфицированных лиц в городе Москве // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 2.– С. 42-49.

8. Синицын М.В., Аюшеева Л.Б., Колпакова Л.В. Выявление латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. – Т. 16. – № 11. – С. 86-90.

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

10. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E. et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2127-2135.

11. Getahun H. et al. HIV infection associated tuberculosis: the epidemiology and the response // Clin. Inf. Dis. – 2010. – Vol. 50. – S201-S207.

12. Global tuberculosis report 2016. – Geneva: World Health Organization, 2016.

[Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/ru. (Дата обращения 10.08.2017 г.).

Сведения об авторах

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

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

Тел. + 7 (494) 603-30-33

e-mail: vaneevatv@rambler.ru

***Синицын Михаил Валерьевич** – заместитель главного врача по медицинской части (для работы с пациентами сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции) ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

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

Тел. + 7 (915) 190-90-10

e-mail: msinitsyn@mail.ru

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

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

Тел. + 7 (494) 603-30-33

e-mail: nailya-2009@yandex.ru

***Аюшеева Лидия Булатовна** – заведующая диспансерным отделением для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

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

e-mail: Ausheevalida64@gmail.com

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

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

Тел. + 7 (494) 603-30-33

e-mail: safonova.s.g.@inbox.ru

***Галстян Армине Сергеевна** – врач-фтизиатр туберкулезного легочного отделения ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

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

Тел. + 7 (499) 268-08-61

e-mail: armik2205@gmail.com

УДК 616.61+616-002.5

ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

О.Н. Зубань[1], Е.А. Сущий[2], А.Н. Муравьев[2], Р.М. Чотчаев[1], А.В. Родченков[1]

TUBERCULOSIS OF THE KIDNEY IN ELDERLY PATIENTS

O.N. Zuban, E.A. Suschy, A.N. Muraviev, R.M. Chotchaev, A.V. Rodchenkov

Изучены результаты хирургического лечения 252 больных, планово оперированных по поводу нефротуберкулеза за два периода (1985–1987 и 2014–2016 гг.). Установлено, что доля лиц старше 60 лет в последние десятилетия увеличилась почти в 11 раз – с 3,5% до 38,1%. Клинико-рентгенологические особенности нефротуберкулеза в зависимости от возраста изучены у 144 больных. Показано, что для пациентов пожилого возраста свойственны поздние деструктивные формы туберкулеза почек, увеличение количества экстраренальных локализаций заболевания в 1,5 раза в сравнении со средним возрастом. Частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и хронической почечной недостаточности у них достигает 100,0% случаев. В структуре операций у пожилых преобладает нефрэктомия (86,0%), что вдвое выше по сравнению со средним возрастом. Высокая степень анестезиологического и операционного риска ограничивает возможности хирургического лечения, в связи с чем необходимо широкое внедрение щадящих доступов к почке при ее удалении.

***Ключевые слова**: нефротуберкулез, пожилой возраст, клиническое течение*

252 patients underwent surgical treatment due to renal TB during two periods (1985-1987 and 2014-2016). It was established that the moiety of elderly (over 60 y.o.) increased to almost 11 percent from 3.5 percent to 38.1 percent. Clinical and radiological features of kidney tuberculosis in dependence of age studied in 144 patients. It has been shown that aged patients have a prevalence of late destructive stages of the disease, 1.5-fold increase of extrarenal TB cases compared to younger patients. All (100.0%) of them suffer from cardio-vascular pathology and renal insufficiency. The nephrectomy is the most common procedure in the elderly (86.0%) which is twice as high as the middle age. A high degree of anesthetic and operational risk limits the opportunities of surgical treatment which requires widespread introduction of gentle approach to the kidney for it's removal.

***Key words**: renal tuberculosis, elderly age, clinical course*

Введение

Большинство публикаций, руководств и монографий, посвященных мочеполовому туберкулезу, констатируют, что заболеванию подвержены в основном лица наиболее трудоспособного возраста [4, 5, 8, 9]. Однако современные тенденции эпидемиологии туберкулеза отражают увеличение численности пожилых людей в структуре фтизиатрических больных [2, 3, 6, 7]. В данном возрасте имеется целый ряд сопутствующих заболеваний. Возрастные изменения мочеполовых органов как у мужчин, так и у женщин становятся одним из патогенетических факторов развития рецидивирующей мочевой инфекции, маскирующей манифестацию нефротуберкулеза (НТ). Рост полиморбидности с каждым десятилетием жизни пациентов, поражение туберкулезом различных органов и систем создают дополнительные трудности в дифференциальной диагностике клинических заболеваний у пожилых, удлиняют диагностический поиск и приводят к поздней диагностике деструктивного процесса.

Несмотря на высокую эффективность антибактериальных противотуберкулезных препаратов, НТ в 60–80% случаев излечивается оперативным путем и занимает третье место среди причин нефрэктомий. Пациенты пожилого возраста нередко принимают симптомы НТ за проявления сопутствующих заболеваний и реже, чем лица других возрастов, обращаются к врачу. Высокий уровень (более 50%) инвалидизации больных НТ ввиду развития хронической почечной недостаточности (ХПН) и артериальной гипертензии [1], а также повышение среди них удельного веса лиц старше 60 лет с 15 до 40% [3], имеющих в среднем не менее трех сопутствующих заболеваний, что в свою очередь существенно увеличивает риск оперативных вмешательств и развития осложнений. Все это обосновывает настороженность врачей в отношении хирургического лечения и диктует необходимость применения щадящих методик.

Цель исследования

Совершенствование лечения туберкулеза почек у больных пожилого возраста путем изучения особенностей клинического течения заболевания в современных эпидемиологических

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

условиях и снижения инвазивности оперативного доступа при нефрэктомии.

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужило изучение результатов хирургического лечения 252 больных, планово оперированных в урологических клиниках Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии и МНПЦ борьбы с туберкулезом по поводу НТ за два периода (1985–1987 и 2014–2016 гг.), существенно отличающихся друг от друга по уровню социально-экономической ситуации. Среди подвергнутых оперативному лечению было 132 (52,4%) мужчины и 120 (47,6%) женщин в возрасте от 18 до 77 (51,8 ± 0,8) лет. Клинико-рентгенологические особенности НТ в зависимости от возраста изучены у 144 больных 41–60 (50,7 ± 0,4) лет и у 57 – старше 60 (68,0 ± 0,7) лет.

В I периоде по поводу НТ и его последствий оперировано 113 пациентов в возрасте от 20 до 64 (47,5 ± 0,8) лет: мужчин – 52 (46,0%), женщин – 61 (54,0%); во II периоде – 139 больных в возрасте от 18 до 77 (55,1 ± 1,3) лет: мужчин – 80 (57,6%), женщин – 59 (42,4%). Кроме НТ 53 (21,0%) пациента имели другие локализации заболевания, причем пятеро (7,1%) – одновременно два из них, трое (4,3%) – три и двое (2,9%) – четыре. Всего отмечено 70 случаев экстраренального туберкулеза.

Результаты хирургического лечения изучены у 78 больных нефротуберкулезом пожилого возраста, которым выполнена нефрэктомия за период 2007–2016 гг. Классическая люмботомия с пересечением мышечных слоев использована у 57 (73,1%) пациентов, а щадящий косо-поперечный межмышечный доступ к почке (рисунок) – у 21 (26,9%).

Группы оказались сопоставимы по полу и возрасту: в первой группе незначительно преобладали женщины (59,6%), во второй – мужчины (57,1%, $p > 0,05$), средний возраст составил 63,5 ± 0,6 и 65,1 ± 2,1 года соответственно ($p > 0,05$).

Обследование включало общепринятые для фтизиоурологического стационара клинические и лабораторные, а также радионуклидные, рентгенологические, ультразвуковые, инструментальные и эндоскопические методы исследования. Противотуберкулезная терапия (ПТТ) проводилась согласно действующим нормативным документам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики в среде Windows XP с использованием программ Statistica for Windows v 5.0 и GraphPad InStat, 1994 г.

Результаты и обсуждение

Изучение полового состава оперированных показало, что в I периоде преобладали женщины, во II же, наоборот, мужчины. При оценке возрастных характеристик отмечено, что хирургический НТ существенно постарел (в среднем почти на восемь

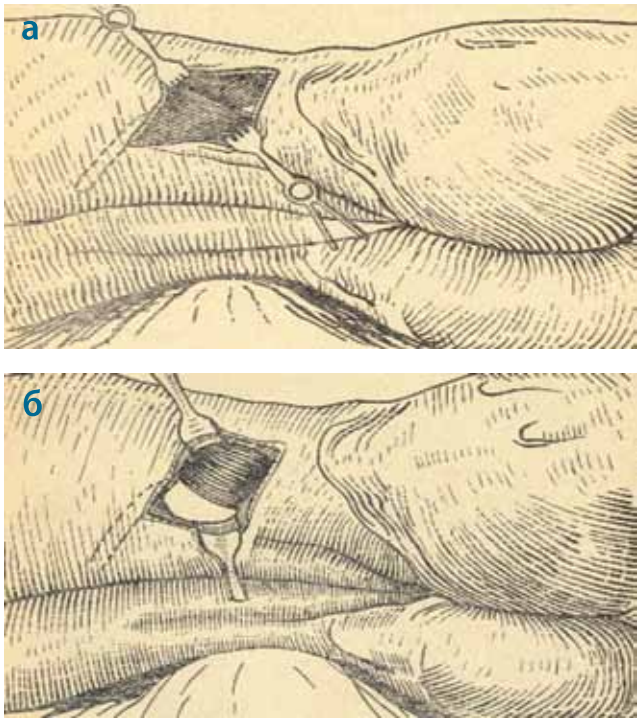


Рисунок. Косо-поперечный межмышечный доступ к почке: а – момент после рассечения кожи с подкожной жировой клетчаткой и фасции; б – раздвинуты края широкой мышцы спины и наружной косой мышцы живота

лет). Установлено, что удельный вес лиц старше 60 лет увеличился почти в 11 раз – с 3,5% до 38,1% ($p < 0,01$).

Доля билатеральных поражений почек с годами не изменилась: они зарегистрированы почти в каждом третьем случае в обоих периодах наблюдения. Оценка функциональной деятельности почек показала, что состояние больных, нуждающихся в оперативном лечении, существенно утяжелилось за счет нарастания удельного веса пациентов, страдающих ХПН, с 40,7% в прошлом веке до 58,9% в последние годы ($p < 0,01$). Установлено, что произошло повышение доли ХПН всех стадий, но статистически достоверно – только латентной и компенсированной, вместе взятых, – с 39,7% до 54,7% ($p < 0,05$).

Анализ историй болезни показал, что в последние годы более чем в два раза возросло число больных генерализованным и полиорганным туберкулезом: с 15,9% до 37,4% ($p < 0,01$). Наиболее частой локализацией сочетанного поражения других систем продолжает оставаться туберкулез легких с преобладанием инфильтративного, составившего одну треть всех зарегистрированных случаев.

Изучение интеркуррентной патологии у оперированных в зависимости от временного интервала показало, что на 113 больных I периода приходилось 110 случаев сопутствующих заболеваний, т.е. в среднем 0,9 на каждого пациента. Во II периоде величина этого показателя возросла в 1,5 раза и составила 1,4. Отмечено, что сочетание нескольких заболеваний одновременно имело место у 13 (11,5%) больных

Таблица 1. Характеристика туберкулеза мочевыделительной системы в зависимости от возраста пациентов

Характер туберкулезного процесса	Возраст:			
	41–60 лет		старше 60 лет	
	абс.	%	*абс.*	%
Туберкулезный папиллит	72	50,0	8	14,0*
Монокавернозный туберкулез почек	44	30,5	26	45,6*
Поликавернозный туберкулез почек	25	17,4	17	29,8
Омелотворенная почка	3	2,1	6	10,5*
Всего случаев	144	100,0	57	100,0

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны ($p < 0,05$).

I периода против 34 (24,5%) – второго ($p < 0,05$). Таким образом, утяжеление клинического течения хирургического НТ можно связать с существенным приростом больных старше 60 лет, что требует более тщательного изучения особенностей заболевания в этом возрасте.

Как следует из таблицы 1, у пациентов старше 60 лет доминируют деструктивные формы НТ в виде множественных и одиночных каверн, а также тотальной кальцификации по сравнению с группой больных среднего возраста ($p < 0,05$). В связи с преобладанием поздних стадий поражения почки хирургическое лечение в подавляющем большинстве (66,7%) случаев заключалось в ее удалении, что существенно чаще, нежели в возрастной группе от 41 до 60 лет (30,6%; $p < 0,01$).

Помимо НТ у 33 (16,4%) пациентов среднего и пожилого возраста выявлены очаги специфического процесса других локализаций, причем у трех (1,5%) пациентов – одновременно две локализации, еще у трех (1,5%) – три локализации и у двух (1,0%) пациентов – четыре. Всего отмечено 56 случаев экстраренального туберкулеза. Как видно из таблицы 2, доля экстраренальных локализаций туберкулеза в группе старше 60 лет в 1,5 раза превышала таковых в более молодом возрасте (41–60 лет): 36,8% против 24,3% ($p = 0,055$). В обеих группах преобладали пациенты с туберкулезом органов дыхания и гениталий.

Таблица 3 демонстрирует, что в обеих возрастных группах доминировали болезни сердечно-сосудистой системы, которые зарегистрированы у 100% больных пожилого возраста против 50,7% пациентов – среднего ($p < 0,01$). Достоверных различий в частоте других сопутствующих заболеваний не обнаружено. Хронический пиелонефрит осложнял основное заболевание в 42,1% и 32,6% случаев, соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 3. Характер сопутствующих заболеваний у больных разных возрастных групп

Диагноз сопутствующего заболевания	41–60 лет ($n = 144$)		60 лет и старше ($n = 57$)	
	абс.	%	*абс.*	%
Сердечно-сосудистые заболевания	73	50,7	57	100,0*
Мочекаменная болезнь	19	13,2	6	10,5
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	12	8,3	5	8,8
Варикозное расширение вен нижних конечностей	13	9,0	6	10,5
Язвенная болезнь	8	5,6	4	7,0
Сахарный диабет	5	3,5	2	3,5

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны при $p < 0,01$

У 128 (50,8%) больных специфическое поражение почек, нарушение деятельности верхних мочевыводящих путей и наличие сопутствующего пиелонефрита приводило к развитию ХПН. Как можно отметить по данным таблицы 4, все больные старше 60 лет страдали ХПН, и только каждый второй – в группе среднего возраста ($p < 0,01$). Функциональная недостаточность у тех и других зарегистрирована преимущественно в компенсированной и латентной стадии: 98,3% и 45,1%, соответственно ($p < 0,01$). Доля пациентов с ХПН более тяжелых стадий оказалась незначительной.

Таким образом, утяжеление контингента больных нефротуберкулезом в наши дни определяет высокую степень анестезиологического и операционного риска и ограничивает возможности хирургического лечения. В связи с этим существует настоятельная необходимость в оценке целесообразности применения и широкого внедрения щадящих доступов к почке при ее удалении, т.к. частота нефрэктомий у этой тяжелой категории пациентов достигает 66,7%.

Таблица 2. Экстраренальные локализации туберкулеза у оперированных больных в двух возрастных категориях

Локализация экстраренального туберкулеза	Возраст				Всего ($n = 201$)	
	41–60 лет ($n = 144$)		60 лет и старше ($n = 57$)			
	абс.	%	*абс.*	%	*абс.*	%
Туберкулез половой системы	11	7,6	6	10,5	17	8,5
Туберкулез органов дыхания	14	9,7	7	12,3	21	10,4
Костно-суставной туберкулез	4	2,8	3	5,3	7	3,5
Туберкулез периферических лимфоузлов	3	2,1	2	3,5	5	2,5
Туберкулезный кератит	2	1,4	1	1,7	3	1,5
Туберкулезный мезаденит	1	0,7	2	3,5	3	1,5
Всего случаев	35	24,3	21	36,8	56	27,9

Примечание: межгрупповые различия недостоверны.

Таблица 4. Распределение больных по стадиям хронической почечной недостаточности в зависимости от возраста

Стадия ХПН	Возраст:			
	41–60 лет (n = 144)		старше 60 лет (n = 57)	
	абс.	%	*абс.*	%
Латентная	48	33,3	27	47,4
Компенсированная	17	11,8	29	50,9*
Интермиттирующая	4	2,8	1	1,8
Терминальная	2	1,4	0	0,0
Всего	71	49,3	57	100,0*

Примечание: * – межгрупповые различия достоверны при $p < 0,01$.

Из таблицы 5 следует, что продолжительность нефрэктомии классическим люмботомическим доступом с пересечением мышечных слоев составила 85,2 ± 4,3 минут, что достоверно меньше по сравнению с межмышечным – 110,0 ± 16,5 минут ($p < 0,01$). В то же время интраоперационная кровопотеря оказалась значительно большей в первом случае в сравнении с минилюмботомией ($p < 0,001$). Длительность послеоперационной реабилитации в обеих группах существенно не отличалась и составила 16,7 ± 0,8 и 15,0 ± 0,8 койко-дней, соответственно ($p > 0,05$). Ранние послеоперационные осложнения, связанные с течением раневого процесса (инфильтрат раны, свищ, расхождение швов), зарегистрированы у 5,3% больных, которым выполнялась классическая люмботомия с пересечением мышечных слоев, и не наблюдались при минилюмботомическом доступе. Различия в частоте обострений сопутствующих заболеваний (в основном сердечно-сосудистых) оказались недостоверными и имели место в 14,0% и 19,0% случаяев, соответственно ($p > 0,05$). В последующем, по мере реабилитации и возвращения больного к активному образу жизни, возрастает опасность возникновения грыжи после хирургического вмешательства на почке, что является не только косметическим дефектом, но и может повлечь развитие различных осложнений (ущемление, кишечную непроходимость и т.п.). Применение межмышечных доступов при нефрэктомии сводит к минимуму возникновение данного осложнения, которое отмечено втрое реже в случаях, когда мышечные слои не пересекались ($p > 0,05$).

Как демонстрирует таблица 6, снижение травматичности оперативного доступа к почке привело к снижению болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде. Это в свою очередь снизило потребность в аналгезии наркотическими препаратами.

Заключение

Таким образом, нефротуберкулез на современном этапе отличается увеличением доли лиц пожилого возраста, генерализованных и полиорганных поражений с вовлечением мочевыводящих путей и обеих почек, ростом числа сопутствующих заболеваний, прогрессированием ХПН у половины больных. Для пациентов пожилого возраста свойственны поздние деструктивные формы туберкулеза почек. Доля экстраренальных локализаций заболевания у больных старше 60 лет в 1,5 раза превышает таковых в более молодом возрасте. Частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и хронической почечной недостаточности достигает 100,0% случаев. В сравнении с традиционными оперативными доступами к почке применение межмышечных у больных пожилого возраста при нефротуберкулезе характеризуется отсутствием

Таблица 5. Сравнительная характеристика классической люмботомии с пересечением мышечных слоев и межмышечного доступов для нефрэктомии

Изучаемые показатели	I группа (n = 57)	II группа (n = 21)	p
Длительность операции (мин)	85,2 ± 4,3	110,0 ± 16,5	< 0,01
Кровопотеря (мл)	326 ± 44	261 ± 30	< 0,001
Длительность послеоперационной реабилитации (койко/дни)	16,7 ± 0,8	15,0 ± 1,5	> 0,05
Раневые осложнения (%)	5,3	–	< 0,05
Обострения сопутствующих заболеваний (%)	14,0	19,0	> 0,05
Послеоперационная грыжа (%)	12,3	4,8	> 0,05

Таблица 6. Сравнительный анализ доступов к почке при оперативном вмешательстве по поводу нефротуберкулеза

Изучаемый показатель		Люмботомия (n = 57)		Межмышечный доступ (n = 21)	
		абс.	%	*абс.*	%
Длительность приема наркотических анальгетиков	1 сутки	57	100,0	15	71,4
	2 суток	27	47,4	–	–
	3 суток	11	19,3	–	–
Активизация больного	2-е сутки	4	7,0	17	81,0
	3-и сутки	49	86,0	21	100,0
	4-е сутки	57	100,0	21	100,0
Удаление дренажа	3-и сутки	42	73,7	20	95,2
	4-е сутки	15	26,3	1	4,8

раневых осложнений, позволяет более чем в два раза уменьшить интенсивность болевого синдрома и обеспечить активизацию больных на вторые сутки после операции в 81,0% случаев. Межмышечные доступы являются профилактикой тромбоэмболических осложнений и гипостатических пневмоний в послеоперационном периоде, снижают процент формирования послеоперационных грыж почти в три раза. Однако, несмотря на явные преимущества щадящего отношения к мышечной ткани, описанный доступ обладает и недостатками. Его применение ограничено неполноценной ревизией почки.

Литература

1. Зиборова И.В., Лопаткин А.Н., Сивков А.В. Социально-экономические аспекты федеральной целевой программы «Урология» // Экономика здравоохранения. – 1999. – № 4. – С. 2-4.

2. Зубань О.Н., Чотчаев Р.М. Плановая хирургическая помощь больным туберкулезом с урологической патологией // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 4. – С. 31-36.

3. Камышан И.С., Мамс А.Н. Лечение туберкулеза почки // Урология. – 2005. – № 1. – С. 9-12.

4. Краснов В.А., Жукова И.И., Хомяков В.Т. и др. Особенности внелегочного туберкулеза в Западной Сибири // Сб. трудов научно-практ. конф. – Новосибирск, 2000. – С. 6-8.

5. Мочалова Т.П., Данилова Н.К., Довлатян А.А., Грунд В.Д. Туберкулез мочеполовой системы: рук-во для врачей / Под ред. Т.П. Мочаловой. – М.: Медицина, 1993. – С. 138-233.

6. Прописнова Л.Г. Сборник научно-практических работ, посвященных 75-летию Поликлиники Медицинского центра УДП РФ. – М., 2006. – С. 48-50.

7. Сущий Е.А. Особенности клинического течения и хирургического лечения нефротуберкулеза у лиц пожилого возраста : автореф. … канд. дис. – докт. мед. наук. – СПб., 2009. – 24 с.

8. Ткачук В.Н., Ягафарова Р.К., Аль-Шукри С.Х. Туберкулез мочеполовой системы. Руководство для врачей. – СПб.: «СпецЛит», 2004. – 320 с.

9. Ягафарова Р.К., Вахмистрова Т.И. Внелегочный туберкулез / Под ред. А.В. Васильева. – СПб., 2000. – С. 276-289.

Сведения об авторах

Зубань Олег Николаевич *– главный научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
Тел. + 7 (919) 786-30-92
e-mail: pan_zuban@msn.com

Сущий Евгений Александрович *– врач-уролог урологического отделения Бюджетного учреждения ХМАО «Нижневартовская окружная клиническая больница», кандидат медицинских наук*

Адрес: 628606, ул. Ленина, д. 18, г. Нижневартовск
Тел. + 7 (3466) 43-01-31
e-mail: falcon981@mail.ru

Муравьев Александр Николаевич *– ученый секретарь, руководитель отделения урологии и фтизионефрологии ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4
Тел. + 7 (911) 914-18-53
e-mail: urolog5@gmail.com

Чотчаев Радмир Махтиевич *– заведующий отделением внелегочного туберкулеза Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
Тел.: раб. + 7 (499) 268-2760, моб. + 7 (926) 060-64-92
e-mail: radmir48@mail.ru

Родченков Антон Васильевич *– врач-уролог отделения внелегочного туберкулеза Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3
Тел.: + 7 (499) 268-27-70, + 7 (916) 700-04-43
e-mail: arodchenkov@mail.ru

УДК 616.711–002:616.8–00:612.467,11

НЕЙРОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У БОЛЬНЫХ СПОНДИЛИТОМ

А.И. Горбунов[1], А.А. Лебедев[1], А.Н. Муравьев[1], П.К. Яблонский[1, 2]

NEUROGENIC URINARY TRUCT DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SPONDYLITIS

A.I. Gorbunov, A.A. Lebedev, A.N. Muraviev, P.K. Yablonskii

Воспалительные заболевания позвоночника (спондилит) могут быть причиной нейрогенных дисфункций нижних мочевыводящих путей. В литературе практически нет данных о нарушениях уродинамики в этой группе больных.

***Цель:** оценить уродинамические нарушения нижних мочевыводящих путей у больных спондилитом.*

***Материалы и методы:** выполнено обследование 23 больных с установленным диагнозом «спондилит», имевших клинические признаки нарушения мочеиспускания. Всем пациентам выполнено уродинамическое исследование. Неврологические нарушения оценивались в соответствии со шкалой ASIA.*

***Результаты:** по данным уродинамического исследования, у всех больных выявлены различные нарушения уродинамики; не обнаружено зависимости между типом нейрогенной дисфункции и степенью неврологических нарушений по ASIA.*

***Заключение:** у больных спондилитом может развиться любой тип дисфункции нижних мочевыводящих путей. Почти в 50% случаев нарушается сократительная способность детрузора. Сочетание детрузорной гиперактивности с детрузорно-сфинктерной диссинергией отмечено лишь у 13,1% больных.*

***Ключевые слова:** нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, спондилит, уродинамика*

Inflammation damage of vertebral column (spondylitis) often leads to neurologic disturbances. There are no accurate data on epidemiology of neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) in these patients.

***Objective**. To evaluate urodynamic disturbances in spondylitis.*

***Materials and methods**. 23 patients with spondylitis and symptoms of micturition's impairment underwent complex urodynamic investigation. Neurologic status was assessed according to the ASIA impairment scale.*

***Results**. All patients were diagnosed with urodynamic dysfunction. There were no correlation between urodynamic pattern and ASIA grade.*

***Conclusion**. Patients with spondylitis have variable lower urinary tract dysfunction. In our study approximately a half of patients had detrusor hyporeflexia. Detrusor overactivity in combination with detrusor-sphincter dyssinergya was diagnosed only in 13,1%.*

***Keywords:** neurogenic lower urinary tract dysfunction, spondylitis, urodynamics*

Введение

Нейрогенные дисфункции нижних мочевыводящих путей (НДНМП) могут развиться как вследствие травматического повреждения спинного мозга (ПСМТ), так и у больных с нетравматической миелопатией (воспалительной, ишемической и т.д.). Считается, что тип нейрогенной дисфункции определяется в первую очередь уровнем поражения нервной системы. Однако говорить о полной корреляции между уровнем поражения и характером уродинамических нарушений не приходится. Об этом свидетельствуют результаты исследований Д.Ю. Пушкаря и Г.Р. Касяна (2013) [4], в которых оценивалась зависимость между типом нарушения уродинамики и уровнем поражения у больных с ПСМТ. Авторы при разных уровнях поражения наблюдали у больных практически любые виды нарушений мочеиспускания. Наиболее часто в литературе встречаются работы, посвященные НДНМП у больных с такими заболеваниями, как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и позвоночно-спинальная травма [5, 6, 9, 10]. Значительно меньше работ имеется по нейрогенным нарушениям мочеиспускания у больных с воспалительными заболеваниями позвоночника (спондилиты). По имеющимся данным спондилиты, в частности туберкулезной этиологии, в 40–75% случаев осложняются различными неврологическими нарушениями [1], в том числе и нейрогенными дисфункциями нижних мочевыводящих путей [2, 3, 8].

[1] ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.
[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Цель исследования

Оценить уродинамические нарушения нижних мочевыводящих путей у больных спондилитом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 23 больных спондилитом (туберкулезным/неспецифическим) с клиническими признаками нейрогенных нарушений мочеиспускания, которые получали лечение в ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России в 2014–2016 гг. Среди них было 18 (78,3%) мужчин и пять (21,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил 41,4 ± 7,3 года (26–60 лет). При поступлении у восьми (34,8%) обследованных было сохранено самостоятельное произвольное мочеиспускание, в остальных 15 (65,2%) случаях мочевой пузырь дренирован постоянным уретральным катетером.

Всем выполнены диагностические исследования (лабораторные анализы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и т.д.). Оценку неврологического статуса проводили в соответствии со шкалой Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Injury Association – ASIA). Данная шкала предусматривает разделение больных на пять групп (A–E) в зависимости от степени повреждения спинного мозга, от типа A (полное повреждение, при котором отсутствуют двигательные и чувствительные функции) до типа E (двигательные и чувствительные функции не нарушены – норма).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 7.0, используя параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические методы (тест Фишера, χ^2).

Преобладающим уровнем поражения позвоночника был грудной отдел – у 13 (56,5%) пациентов, у семи (30,4%) – поясничный. В 13,1% случаев (у трех больных) имелось сочетанное поражение грудных и поясничных позвонков. Более чем у половины обследованных (60,9% – 14 пациентов) выявлены глубокие неврологические нарушения, соответствующие типам A и B по ASIA. У пяти (21,7%) пациентов установлен тип C и лишь у четырех (17,4%) – D.

Таблица 1. Типы нарушения уродинамики в зависимости от категории по ASIA

Категория по ASIA	Тип нарушения уродинамики (*абс.*)				*p*
	НДГ+ДСД	НДГ без ДСД	Гипо/ акантрактильность	всего	
A	0	4	2	6	>0,05
B	0	3	5	8	
C	1	1	3	5	
D	2	0	2	4	
E	0	0	0	0	
всего	3	8	12	23	

Уродинамическое исследование (УДИ). УДИ выполняли с помощью системы MenfisBiomedicaPico 3000. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Международного общества по удержанию мочи [13]. Во всех случаях выполнена цистометрия наполнения. Мочевой пузырь заполняли стерильной водой комнатной температуры со скоростью 20 мл/сек. Исследование эвакуаторной функции проведено больным с сохраненным произвольным мочеиспусканием. Объем остаточной мочи измеряли с помощью катетеризации мочевого пузыря.

Результаты исследования

У всех пациентов выявлены те или иные нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей (табл. 1).

При анализе полученных данных не выявлено зависимости между степенью тяжести неврологического поражения по ASIA и типом нарушения уродинамики по данным УДИ (табл. 2). У пациентов с гипо- и акантрактильностью детрузора значения максимальной цистометрической емкости (МЦЕ) и комплаенса

Таблица 2. Результаты уродинамического исследования (M±m и диапазон)

	Гипо/акантрактильность детрузора (*n* = 12, 52,2%)		Детрузорная гиперактивность (*n* = 11, 47,8%)	
	Гипоконтрактильность (*n* = 5, 21,7%)	Акантрактильность (*n* = 7, 30,5%)	В сочетании с ДСД (*n* = 3, 13,1%)	Без ДСД (*n* = 8, 34,7%)
МЦЕ, мл	404,2 ± 51 341 ÷ 470	415,8 ± 121,6 165 ÷ 620	265,3 ± 89 132 ÷ 334	149 ± 50,8 126 ÷ 227
Комплаенс, мл/см вод. ст.	86,36 ± 35,4 42,4 ÷ 156,5	60,1 ± 27,5 19,3 ÷ 102	23,7 ± 11,4 6,6 ÷ 33,6	14,7 ± 8 2,4 ÷ 28,8
Qmax, мл/с	15,9 (м) / 14,4 ± 1,9 12,5 ÷ 16,3 (ж)	-	12,5 ± 2,3 12,1 ÷ 18,1	25,6 (м)
Qmed, мл/с	6,4 (м) / 6,4 ± 1,7 4,6 ÷ 8,1 (ж)	-	7,7 ± 3,6 4,6 ÷ 13,1 (м)	16,4 (м)
Pdetr макс., мм. рт. ст.	10,3 ± 2,9 5,8 ÷ 15,0	7,2 ± 3,4 2 ÷ 45,6	75,9 ± 1,4 74,2 ÷ 78	50,6 ± 7,8 34 ÷ 60,7
ООМ, мл	68 ± 47,6 0 ÷ 140	415,8 ± 121,6 165 ÷ 600	46,3 ± 33,8 5 ÷ 97	19,6 ± 18,4 5 ÷ 89

Примечания: ДСД – детрузорно-сфинктерная диссинергия, МЦЕ – максимальная цистометрическая емкость, ООМ – объем остаточной мочи, Qmax – максимальная скорость мочеиспускания, Qmed – средняя скорость мочеиспускания, Pdetr макс – максимальное значение детрузорного давления.

были приблизительно одинаковы, за исключением двух больных, у которых отмечено значимое их снижение (комплаенс 19,3 и 20,8 мл/см вод. ст., МЦЕ – 165 мл и 252 мл, соответственно). В обоих случаях имело место длительное дренирование мочевого пузыря постоянным уретральным катетером, что, по всей видимости, привело к резкому нарушению упруго-эластических свойств его стенки вследствие фиброза. Наполнение мочевого пузыря было прекращено из-за превышения безопасного уровня Pdet (40 см вод. ст.).

Недержание мочи вследствие детрузорной гиперактивности зафиксировано в восьми (34,8%) наблюдениях. У трех пациентов с детрузорной гиперактивностью (ДГ) в сочетании с детрузорно-сфинктерной диссинергией (ДСД) зарегистрировано снижение максимальной и средней скорости потока мочи, а также увеличение объема остаточной мочи по сравнению с больными с ДГ без ДСД.

Обсуждение

У всех больных спондилитом, включенных в исследование, выявлены различные нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей. При этом наличие и тип нарушения уродинамики не зависели от тяжести неврологического поражения по шкале ASIA. У 8 (34,8%) больных с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием неврологический статус соответствовал категории C и D по ASIA, и у всех также имели место уродинамические нарушения. По данным литературы, при супрасакральном поражении спинного мозга в 33–72% случаев наблюдается детрузорная гиперактивность в сочетании с ДСД [7]. В нашем исследовании подобную картину мы наблюдали лишь у 3 (13,1%) пациентов, однако следует учесть относительно небольшое количество обследованных больных.

У 12 (52,2%) больных выявлено снижение сократительной способности детрузора в виде его гипо- и аконтрактильности, у 4 (17,4%) пациентов с нарушенной чувствительностью присутствовали эквиваленты позыва к мочеиспусканию (вегетативные проявления) в виде потливости, гиперемии лица, тахикардии, чувства распирания внизу живота. У трех из пяти пациентов с гипоконтрактильным мочевым пузырем мы смогли оценить скорость потока мочи, среднее значение максимальной скорости составило 14,4 мл/сек у женщин и 15,9 мл/с у мужчины, а средняя скорость оказалась одинаковой у пациентов вне зависимости от пола – 6,4 мл/сек. При этом для всех больных было характерно наличие остаточной мочи, максимальный ее объем (ООМ) не превышал 140 мл. При аконтрактильности мочевого пузыря ООМ соответствовал максимальной цистометрической емкости. У двух пациентов длительное дренирование мочевого пузыря негативно сказалось на его адаптационной способности (снижение комплаенса менее 30 мл/см вод. ст.).

Детрузорная гиперактивность выявлена у 11 (47,8%) пациентов, при этом только в трех случаях (13,1%) она сочеталась с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Накопительная функция мочевого пузыря в этой группе была значительно снижена, МЦЕ не превышала 334 мл. У 9 (39%) пациентов отмечено повышение детрузорного давления, которое превышало безопасное значение 40 см вод. ст. Известно, что это несет в себе риск развития различных осложнений со стороны верхних мочевых путей, в частности пузырно-мочеточникового рефлюкса, нефросклероз и, как следствие, необратимое нарушение функции почек [11, 12]. Комплаентность детрузора у этих больных оказалась снижена и колебалась в диапазоне от 2,4 до 33,6 мл/см вод. ст., а ООМ был значительно выше в группе больных с детрузорной гиперактивностью в сочетании с ДСД (46,3 ± 33,8 мл), чем у больных с изолированной ДГ (19,6 ± 18,4 мл).

Заключение

У больных спондилитом, осложненным неврологическими нарушениями, выявлены разнообразные нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей. Их наличие и тип дисфункции не зависят от тяжести неврологических нарушений по шкале ASIA. Чуть более половины случаев (52,2%) представлены нарушениями сократительной способности детрузора, у остальных имела место ДГ, которая у трех пациентов сочеталась с ДСД. У пациентов с нейрогенной ДГ подъемы детрузорного давления часто сопровождаются недержанием мочи, что значительно снижает их качество жизни. В тех случаях, когда значения детрузорного давления превышают порог 40 см вод. ст., требуется принятие срочных мер, направленных на защиту верхних мочевыводящих путей.

Литература

1. *Куклин Д.В. Задняя инструментальная фиксация в хирургическом лечении туберкулезного спондилита и остеомиелита тел позвонков: автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб. – 2005. – 19 с.*
2. *Лебедев А.А., Муравьев А.Н., Куренков А.В. Особенности нарушений мочеиспускания у больных туберкулезным спондилитом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 43–45.*
3. *Муравьев А.Н., Лебедев А.А., Горбунов А.И. и др. Нарушения уродинамики нижних мочевых путей у больных туберкулезным спондилитом // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 24–30.*
4. *Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Функциональная урология и уродинамика: монография – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 376 с.*
5. *Dorsher P.T., McIntosh P.M. Neurogenic bladder // Adv. Urol. – 2012. – Vol. 8. – N. 1. – P. 62–74. doi: 10.1155/2012/816274.*

6. Gupta A., Kumar S.N., Taly A.B. Urodynamic profile in acute transverse myelitis patients: Its correlation with neurological outcome // J. Neurosci. Rural Pract. – 2017. – Vol. 8. – N. 1. – P. 44–48.

7. Jeong S.J., Cho S.Y., Oh S.J. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder // Urol. Clin. N. Am. – 2010. – Vol. 37. – P. 537–546.

8. Kalita J., Misra U.K., Kumar G., Kapoor R. Bladder dysfunction in spinal tuberculosis: clinical, urodynamic and MRI study // Spinal Cord. – 2010. – Vol. 48. – N. 9. – P. 697–703.

9. Linsenmeyer T.A. Neurogenic bladder following spinal cord injury / Spinal cord medicine / ed. by S. Kirshblum. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2002. – P. 181–205.

10. Manack A., Motsko S.P., Haag-Molkenteller C. et al. Epidemiology and healthcare utilization of neurogenic bladder patients in a US claims database // Neurourol. Urodyn. – 2011. – Vol. 30. – N. 3. – P. 395–401. doi: 10.1002/nau.21003.

11. McGuire E.J., Woodside J.R., Borden T.A., Weiss R.M. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients // J. Urol. – 1981. – Vol. 126. – P. 205–209.

12. Nitti V.W. Practical Urodynamics // Saunders Company, Philadelphia. – 1998.

13. Schäfer W., Abrams P., Liao L. et al. International Continence Society Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies // Neurourol. Urodyn. – 2002. Vol. 21. – N. 3. – P. 261–74.

Сведения об авторах

Горбунов Александр Игоревич *– научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России*

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4
Тел. + 7 (921) 322-42-28
e-mail: alx.urolog@gmail.com

Лебедев Александр Анатольевич *– старший научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4
Тел. + 7 (812) 775-75-55
e-mail: dialog10.65@mail.ru

Муравьев Александр Николаевич *– руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук*

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4
Тел. + 7 (812) 775-75-55
e-mail: urolog5@gmail.com

Яблонский Петр Казимирович *– директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, декан медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; доктор медицинских наук, профессор*

Адрес: 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9
Тел. + 7 (812) 775-75-55
e-mail: glhirurgb2@mail.ru

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

ГОСУДАРСТВО, МЕДИЦИНА И ОБЩЕСТВО В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СТОЛИЦЕ

Материалы IV Ежегодной конференции московских фтизиатров

В соответствии с распоряжениями Департамента здравоохранения города Москвы от 22.08.2016 № 945-р и № 948-р ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» совместно с Межрегиональной общественной организацией «Московское общество фтизиатров» провели 8–9 сентября 2016 года IV Ежегодную конференцию московских фтизиатров «Государство, медицина и общество в борьбе с туберкулезом в столице», целью которой было дальнейшее совершенствование работы противотуберкулезных учреждений города Москвы.

В этом номере журнала мы продолжаем публикацию поступивших в адрес Оргкомитета конференции тезисов, представляя вниманию читателей материалы по лечению больных туберкулезом.

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

Редакционная коллегия

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Т.Л. Батищева[1], О.Г. Иванова[2], А.В. Мордык[2]

Актуальность исследования

Основной задачей фтизиатров в современных условиях является повышение эффективности лечения больных с впервые выявленным туберкулезом. Решением этой задачи ряд исследователей считает рациональную патогенетическую терапию, способствующую восстановлению нарушенных воспалительным процессом функций организма, когда ведущую роль играет дезинтоксикационная терапия. Определение показаний к проведению дезинтоксикационной терапии, выбор метода, средств и продолжительности курса лечения зачастую происходят интуитивно, без использования научно обоснованных методик. В связи с этим мы сочли актуальным изучить возможности известных гематологических индексов – лейкоцитарного индекса интоксикации Я.Я. Кальф-Калифа (ЛИИ), ядерного индекса Даштаянца (ЯИ) – для оценки эффективности дезинтоксикационной терапии у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

Цель исследования

Анализ возможности применения гематологических индексов для оценки эффективности дезинтоксикационной терапии у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное сравнительное исследование включены 390 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких, получавших стационарное лечение в противотуберкулезных диспансерах г. Омска. Основную группу (ОГ) составили 146 больных, у которых исход стационарного этапа лечения был расценен как неблагоприятный (сохранение полости распада в легочной ткани к моменту выписки из стационара), группу сравнения (ГС) – 244 больных с благоприятным исходом. В ОГ мужчин было 56,2%, в ГС – 42,2% ($p = 0,007$), средний возраст больных составил, соответственно, 37,2 ± 1,5 и 36,5 ± 1,8 года ($p = 0,788$). Достоверно чаще в ОГ отмечено бактериовыделение (81,5% при 51,2% в ГС, $p < 0,0001$), МЛУ МБТ (31,5% и 16,4%, $p < 0,0005$), состояние средней тяжести (34,9% при 52,4% в ГС, $p = 0,001$) или тяжелое (соответственно, 2,1% и 4,9%, $p = 0,05$). При поступлении в стационар I режим химиотерапии (РХТ) был назначен 117 больным (80,1%) в ОГ и 225 (92,2%) – в ГС ($p = 0,004$), II РХТ, соответственно, 13 (8,9%) и 4 (1,6%), IV – 16 (11,0%) и 10 (4,1%). Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты выявлены у 108 лиц (74,0%) в ОГ и у 83 (34,0%) – в ГС ($p < 0,0001$). Дезинтоксикационную терапию назначали 71 больному (48,6%) в ОГ и 149 (61,1%) – в ГС ($p = 0,016$). При поступлении в стационар, а также через 1 и 2 мес. от начала лечения рассчитывали величины ЛИИ и ЯИ Даштаянца, используя основные показатели общего анализа крови, по отношению отдельных гранулоцитарных и негранулоцитарных клеточных элементов лейкограммы.

С помощью пакета программ Statistica 6.0 рассчитаны показатели описательной статистики (включая интерквартильный интервал – IQI; достоверность различий оценивали по критерию χ^2 (для качественных переменных), для количественных значений использовали критерии Стьюдента, Манна-Уитни (в независимых группах) и Вилкоксона (в зависимых). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Наличие и характер связи между величинами индексов и исходом стационарного этапа лечения определяли с помощью коэффициента Спирмена (rs).

Результаты исследования

При поступлении в стационар величина ЛИИ в ОГ составляла 3,16 усл. ед. (IQI 1,24–4,09), в ГС – 1,07 усл. ед. (IQI 0,49–2,19) ($p < 0,0001$). Через 1 мес. лечения в ОГ ЛИИ уменьшился на 1,25 усл. ед. ($p < 0,0001$), через 2 мес. – на 0,08 усл. ед. ($p < 0,0001$). В ГС через 1 мес. лечения ЛИИ снизился на 0,2 усл. ед., через

[1] КУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск.
[2] ФГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2 мес. – еще на 0,12 усл. ед. ($p < 0,0001$). Доля лиц с ЛИИ более 1,6 (выраженная интоксикация) через 1 мес. лечения в ОГ составила 64,4%, в ГС – 27,5% ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о низкой эффективности дезинтоксикационной терапии. Величина ЯИ при поступлении в ОГ составила 0,80 ед. (IQI 0,10–0,17), в ГС – 0,31 ед. (IQI 0,15–0,98) ($p < 0,0001$). Через 1 мес. лечения в ОГ ЯИ уменьшился до 0,13 ед. (IQI 0,10–0,17), в ГС – до 0,03 ед. (IQI 0,023–0,14) ($p = 0,07$). Выявлено наличие отрицательной умеренной связи между величиной ЛИИ при поступлении ($rs = -0,403$; $p < 0,0001$), через 1 мес. лечения ($rs = -0,292$; $p < 0,0001$), ЯИ при поступлении ($rs = -0,265$; $p < 0,0001$) и неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения.

Выводы

Величины ЛИИ и ЯИ Даштаянца объективно отражают тяжесть состояния больного и выраженность интоксикационного синдрома в разные сроки лечения. Расчет показателей прост и позволяет лечащему врачу своевременно определить наличие показаний к дезинтоксикационной терапии и в динамике провести коррекцию его объема и продолжительности.

***Иванова Ольга Георгиевна**, тел. + 7 (908) 806-68-56, e-mail: olga-ivanova1969@mail.ru*

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА

О.В. Батурин[1], Т.А. Кадыров[1], А.Л. Собкин[1], В.Н. Лавров[2]

Туберкулез позвоночника – хроническое инфекционное заболевание, вызываемое *M. tuberculosis*, характеризующееся образованием специфической гранулемы и прогрессирующим разрушением тел позвонков, приводящее к выраженным анатомическим и функциональным нарушениям позвоночника. Туберкулезный спондилит занимает первое место среди всех локализаций костно-суставного туберкулеза (КСТ), составляя до 60% от общего числа больных КСТ. В 38,5% случаев заболевание сопровождается специфическим поражением других органов и систем, в том числе различными формами туберкулеза легких в 23,7% наблюдений. По локализации поражения на первом месте стоит грудной отдел позвоночника (60%), на втором – поясничный (30%). Частота поражения шейного и крестцового отделов позвоночника составляет по 5%. Двойные и тройные локализации поражения ранее встречались редко, сейчас же частота их увеличилась и составляет у взрослых около 10%. Количество пораженных позвонков колеблется в значительных пределах. У впервые выявленных больных чаще всего обнаруживают поражение 2–3 позвонков (65%), деструкция одного позвонка встречается в 1–3% случаев. Обширные разрушения наиболее характерны для грудного и грудопоясничного отделов позвоночника. У длительно болеющих может быть поражено до 10 и более позвонков. Локальное поражение задних структур позвонка (дуг, отростков) наблюдается редко. В последние годы увеличилось количество больных туберкулезом позвоночника в сочетании с активным туберкулезом легких и других органов. В диагностике туберкулезного спондилита ведущую роль играет мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и МРТ позвоночника. Комбинация МРТ- и МСКТ-исследований позволяет в большинстве случаев диагностировать воспалительный процесс в позвоночнике и провести дифференциальную диагностику между опухолевыми и невоспалительными поражениями позвоночника. Для верификации (бактериологической и морфологической) туберкулезной этиологии спондилита в дооперационном периоде используют пункционную биопсию позвоночника. Для биопсии шейных позвонков используется переднебоковой доступ. Для биопсии грудных и поясничных позвонков используется задний транс- или экстрапедикулярный доступ. Необходимым условием пункции позвоночника является наличие ЭОП (С-дуга) в операционной.

Лечение туберкулезного спондилита включает три направления:

- противотуберкулезная терапия;
- ортопедическое лечение;
- хирургическое лечение.

Оперативное лечение – основной метод комплексного лечения заболевания. Значение хирургического метода возрастает в связи со снижением эффективности противотуберкулезной терапии, увеличивающимся количеством заболеваний, вызванных устойчивыми штаммами микобактерий. Цель хирургического лечения: максимально полное удаление патологических тканей – очагов, секвестров, абсцессов (принцип радикальности), декомпрессия спинного мозга и восстановление анатомической целостности позвоночного столба. В качестве пластического материала традиционно используется костный аутотрансплантат. Эти операции позволяют в большинстве случаев полностью излечить заболевание, их результат многократно превышает эффективность чисто консервативных методов. Однако в отдаленном периоде

[1] ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

лишь у трети больных использованные для реконструкции костные трансплантаты сохраняют свою величину, что ведет к увеличению частоты неблагоприятных исходов (по данным некоторых авторов, они достигают 40%). Основные причины этого: отсутствие костного сращения, резорбция и перелом трансплантата, образование псевдоартрозов. Использование традиционных методов хирургического лечения сопровождается длительным постельным режимом после операции (около 4 нед.), длительным периодом реабилитации. Поэтому применение современных стабилизирующих спинальных систем и телозамещающих имплантов является перспективным направлением в лечении туберкулезного спондилита.

Хирургические методы лечения туберкулезных спондилитов можно разделить на три группы:

1. Операции, осуществляемые из переднего хирургического доступа (резекция тел позвонков или корпорэктомия с использованием mesh-импланта с фиксацией пластиной или вентральным остеосинтезом).

2. Операции, выполняемые из заднего хирургического доступа (секвестрэктомия, ламинэктомия, гемиламинэктомия с фиксацией).

3. Комбинированные методы стабилизации.

Показания к комбинированному хирургическому вмешательству: поражение передней и задней колонны; фиксация более двух позвоночно-двигательных сегментов; неэффективность первичного хирургического лечения. Сроки пребывания больных на постельном режиме в послеоперационном периоде при инструментальной фиксации позвоночника составляют от 2–3 дней. Инструментальная стабилизация позвоночника позволяет значительно сокращать сроки реабилитации и избегать длительного постельного режима и связанной с ним гиподинамии и соответствующих осложнений. Положительные результаты примененных методик хирургического лечения спондилитов свидетельствуют о возможности раннего клинического излечения и восстановления опорно-двигательной функции позвоночника.

***Батурин Олег Викторович**, тел. + 7 (903) 190-81-69, e-mail: olbatr@gmail.com*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОВТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ РЕЦИДИВАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

О.В. Боровиков, Х.К. Аминев, М.М. Халилов, В.Ю. Тарутин, Т.А. Цулукидзе, Г.С. Мухамедьянов
ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа

Актуальность исследования

Несмотря на значительные успехи химиотерапии, не всегда удается добиться заживления полостей распада у больных с деструктивным туберкулезом легких, особенно при рецидивах туберкулезного процесса. Вследствие недостаточно эффективной химиотерапии необратимые изменения возникают у 20–30% больных, излечение которых без применения хирургических методов малоперспективно.

Цель исследования

Анализ эффективности хирургического лечения рецидивов туберкулеза легких у ранее оперированных больных.

Материалы и методы исследования

Среди больных с рецидивами туберкулеза легких после операции выделено две группы. В I группу вошло 37 больных, которым в предоперационном периоде проводили обычную химиотерапию с учетом чувствительности МБТ. Во II группу вошло 37 больных, у которых в предоперационном периоде кроме специфической химиотерапии применяли методы гравитационной хирургии (плазмообмен) и коррекцию иммунологического статуса β-лейкином и ронколейкином. Состав больных в обеих группах был практически однородным, преобладали больные с деструктивными формами туберкулеза легких (более 60%). Рецидивы туберкулеза легких у ранее оперированных больных в обеих группах в большинстве случаев развились в течение первых трех лет (59,5% и 62,3%), что было связано с наличием лекарственной устойчивости МБТ и, соответственно, неэффективностью химиотерапии в послеоперационном периоде.

Результаты исследования

Сроки подготовки больных к операции в I группе составили в среднем 1–1,5 мес., во II – 3 мес., т.к. у них применяли дополнительные методы лечения. В результате предоперационной подготовки у больных II группы наблюдали снижение содержания в крови ароматических и неароматических молекул средней молекулярной массы, продуктов катаболизма клеточных рецепторов – Р-белков, снижение в крови циркулирующих иммунных комплексов. Это повышало эффективность лечения и оказывало иммунокорригирующее действие – в основном на клеточное звено иммунитета, о чем свидетельствовали нормализация количества лимфоцитов, повышение количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), цитотоксических клеток ($CD8^+$), нормализация соотношения

$CD4^+/CD8^+$. Функциональная активность лимфоцитов по РБТЛ на ФГА повышалась до средних значений.

Всем больным проведены различные по объему и тяжести оперативные вмешательства. В обеих группах преобладали плевропневмонэктомии и костно-мышечные пластики. У пациентов I группы выздоровление достигнуто в 78,4% случаев, во II группе – в 94,6%. Ранние послеоперационные осложнения в I группе имели место у 12 пациентов, во II – у 7.

Выводы

Использование методов гравитационной хирургии и коррекции иммунологического статуса позволяет сократить количество осложнений в послеоперационном периоде почти в два раза и увеличить эффективность хирургического лечения этой сложной группы больных на 16,2%.

***Мухамедьянов Гайсар Саматович**, тел. + 7 (917) 385-02-89, e-mail: mgs1977@yandex.ru*

ПРИМЕНЕНИЕ БЕДАКВИЛИНА У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ

А.С. Галстян, С.Е. Борисов, М.В. Синицын

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

Актуальность исследования

ВИЧ-инфекция и лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*, особенно множественная (МЛУ), являются наиболее значимыми факторами, отрицательно сказывающимися на эффективности лечения больных туберкулезом. Наиболее перспективный путь коренного улучшения ситуации – внедрение новых противотуберкулезных препаратов с уникальным механизмом действия, одним из которых является бедаквилин. Он относится к классу диарилхинолинов и оказывает бактерицидный эффект за счет ингибирования помпы аденозинтрифосфатсинтазы микобактерий, разобщая процессы клеточного дыхания и приводя к гибели микробной клетки. Эффективность бедаквилина доказана в нескольких клинических исследованиях IIB фазы, но различные аспекты его применения у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез изучены недостаточно, особенно при использовании в сочетании с антиретровирусными препаратами в составе комплексной противотуберкулезной химиотерапии. Данные о непосредственных и отдаленных результатах лечения туберкулеза с МЛУ *M. tuberculosis* у больных с ВИЧ-инфекцией препаратом бедаквилин практически отсутствуют. Все это обусловливает актуальность и практическую важность настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез при множественной и широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Материалы и методы исследования

В 2015–2017 гг. в клиниках МНПЦ борьбы с туберкулезом бедаквилин был включен в состав режима этиотропной терапии у 21 пациента (14 мужчин и 7 женщин) с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Обследование пациента перед началом и в ходе лечения содержало сбор анамнеза и жалоб, физикальное и клинико-лабораторные исследования, включая ЭКГ с определением корригированного QTc интервала, общие кинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, исследования крови на антитела к вирусам гепатита B и C, исследование крови на иммунный статус, вирусную нагрузку, микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия, посевы в системе BACTEC™ MGIT™ 960 и на плотных средах), рентгенологическое обследование (включая КТ).

Возраст пациентов составлял от 30 до 40 лет, большинство являлись потребителями психоактивных веществ (52,4% – 11 чел.), один пациент страдал алкогольной зависимостью. У всех диагностирована ВИЧ-инфекция 4Б, 4В стадий, среднее количество $CD4^+$-лимфоцитов составляло на момент включения 210,5 кл/мкл. Все пациенты имели также тяжелую сопутствующую патологию (цитомегаловирусную инфекцию, генерализованный кандидоз, вирусный гепатит С). У всех пациентов диагностирован туберкулез органов дыхания с поражением ВГЛУ, диссеминированный туберкулез легких, в одном случае – туберкулезный менингоэнцефалит. У 10 пациентов (47,6%) выявлена ШЛУ *M. tuberculosis*, у семи – МЛУ, у четырех имели место иные спектры ЛУ возбудителя туберкулеза, и бедаквилин назначали в связи с непереносимостью противотуберкулезных препаратов и невозможностью сформировать комбинацию из пяти препаратов, чувствительность *M. tuberculosis* к которым была сохранена. В режим химиотерапии помимо бедаквилина последовательно включали: линезолид, циклосерин/теризидон, фторхинолоны, капреомицин, протионамид, ПАСК, пиразинамид, этамбутол, азитромицин/кларитромицин. Все пациенты получали антиретровирусную терапию.

Результаты исследования

Завершили 6-месячный курс 12 пациентов, четверо – продолжают лечение, шестеро – досрочно прервали курс терапии, покинув клинику (все страдают наркозависимостью). На фоне лечения у всех пациентов отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика в виде улучшения самочувствия, рассасывания очагово-инфильтративных изменений в легочной ткани и уменьшения размеров ВГЛУ. У девяти пациентов, полностью прошедших 6-месячный курс, прекратилось бактериовыделение.

Развитие нежелательных побочных реакций отмечено у 14 пациентов (70%): у двух имело место удлинение интервала QTc и выраженная брадикардия, еще у двух – токсический гепатит, у четырех – артралгии; отмечено также по одному случаю аллергической реакции по типу отека Квинке и тендовагинита. Временная отмена бедаквилина потребовалась только у одного пациента (на фазе приема трех раз в неделю на срок до 10 дней) в связи с выраженной брадикардией.

Выводы

Полученные данные позволяют предположить достаточно высокую эффективность включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез при вполне удовлетворительной переносимости комплекса противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

***Галстян Армине Сергеевна**, тел. + 7 (909) 658-79-29; e-mail: armik2205@gmail.com*

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С.Г. Жиленков, Ю.П. Гуров, А.Я. Самохин

ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6 Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования

Изучить ближайшие и отдаленные результаты различных методик лечения и оценить эффективность нейроортопедической реабилитации на основе анализа хирургического лечения туберкулеза позвоночника у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез.

Материал и методы исследования

Обобщен опыт лечения 182 пациентов с туберкулезным спондилитом на базе отделения генерализованного туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией ГКУЗ «Туберкулезная больница № 6 ДЗМ».

Результаты исследования

В 2008–2015 гг. оперированы 182 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез с туберкулезным поражением позвоночника. У всех больных диагноз туберкулеза был морфологически верифицирован. У 146 больных (80,1%) в раннем послеоперационном периоде осложнений не было, осложнения – нагноение послеоперационной раны у 23 пациентов (12,8%), у двух – перелом фиксаторов (один – в раннем послеоперационном периоде, один – через 1,7 года). У всех больных проводили реконструктивно-восстановительную операцию на пораженном отделе позвоночника, включавшую в себя некрэктомию костных очагов, удаление абсцессов и свищей, резекцию тел позвонков, декомпрессию спинного мозга, спондилодез. При распространенных и осложненных деструктивных процессах в телах позвонков, когда тяжесть местных специфических изменений не позволяла одномоментно выполнить радикальные вмешательства, предпочитали этапные операции. С 2014 г. в отделении у 64 пациентов применили системы для транспедикулярной и ламинарной фиксации после проведения секвестрэктомий тел позвонков.

Варианты операций:

1. Двухэтапная:

а) торакотомия, резекция ребра, секвестрэктомия тел позвонков, передний корпородез аутотрансплантатом из ребра;

б) через 4 месяца транспедикулярная фиксация.

2. Одномоментная: торакотомия, резекция ребра, секвестрэктомия тел позвонков, передний корпородез аутотрансплантатом из ребра; транспедикулярная фиксация.

3. Декомпрессивная ламинэктомия; транспедикулярная фиксация с фиксацией трансплантата.

4. Декомпрессивная ламинэктомия. Стабилизация ламинарными крючками Fixpine.

Противопоказаниями к оперативному лечению являются септические состояния, при которых исход операции сопряжен с высоким риском летальности. В этих случаях проводится комплексное консервативное лечение.

У 33 больных, которым проводилось консервативное лечение (19,9%), сроки восстановления увеличивались на 1,5–2 месяца, генерализация туберкулезного процесса происходила гораздо чаще, чем у прооперированных больных.

Эффективность хирургического лечения: регресс болевого синдрома – 100%, регресс спинномозговых расстройств – 80%, полное восстановление опорной функции – 90%, частичное восстановление опорной функции – 10%.

В послеоперационном периоде на фоне проводимой комплексной терапии (противотуберкулезная + АРВТ) число $CD4^+$-лимфоцитов поднималось до 200–250 кл/мкл.

Удаление металлоконструкций показано через год после операции, т.к. отмечаются признаки усталости металла.

Отдаленные результаты у наблюдаемых больных (135 пациентов): отсутствие болевого синдрома – 90%, отсутствие спинномозговых расстройств – 90%, парестезии и миалгии – 10%, полное восстановление опорной функции – 90%, частичное восстановление опорной функции – 10%.

Все летальные исходы (у 86 пациентов) были связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции и произошли через 2–3 года после выписки из стационара.

Выводы

Входящие в состав методики лечения технологии позволяют успешно решать задачи ликвидации хронической гнойной инфекции и максимально возможного анатомо-функционального восстановления позвоночного столба. Разработанные приемы остеосинтеза и способы контроля течения репаративного процесса доступны для специалистов, владеющих основами остеосинтеза, что обеспечивает возможность их использования в широкой клинической практике.

***Жиленков Сергей Германович**, тел. + 7 (919) 994-21-94, e-mail: S_zhilenkov@mail.ru*

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ ПРИ ВЫСОКОМ УРОВНЕ РЕГИОНАЛЬНОЙ И ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ *M. TUBERCULOSIS*

С.П. Завражнов[1], Л.В. Колпакова[2], А.С. Захаров[1]

Актуальность исследования

В последние годы в России отмечено снижение показателя заболеваемости туберкулезом, однако повысился уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ). Доля больных с первичной МЛУ за последние 14 лет среди всех впервые выявленных выросла в 4,3 раза. В условиях напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу с лекарственной устойчивостью возбудителя и роста заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) населения в целом частым клиническим проявлением неспецифической патологии у больных туберкулезом легких является также и хронический простой необструктивный бронхит (НБ). В развитии обострений этих нозологий заметную роль играют инфекционные агенты бактериальной природы.

Цель исследования

Совершенствование подходов к антимикробной терапии сочетанной бронхолегочной патологии у больных активным туберкулезом легких в современных условиях.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные 210 больных, находившихся на стационарном лечении по поводу туберкулеза легких. Они были разделены на три группы: I основную (47 больных, у которых туберкулез сочетался с ХОБЛ), II основную (109 больных с сочетанием туберкулеза легких и НБ), III контрольную (54 пациента без данных за наличие хронического бронхита).

Результаты исследования

Посев мокроты на вторичную флору был результативен у большинства больных, доля отрицательных посевов несколько различалась в основных группах. Во II группе с НБ доля посевов мокроты, давших рост неспецифической флоры, составила 78,8%, что незначительно превышало показатель контрольной группы (73,9%), а у больных с ХОБЛ частота выявления микрофлоры возрастала до 95,7%. В основных группах с одинаковой частотой (до 25%), а в контрольной группе у большинства больных (83,3%) при посеве получали рост условно патогенной симбиотической микрофлоры верхних дыхательных путей (преимущественно *Streptococcus viridans* и *Neisseria perflava*), которые тем не менее обнаруживали в диагностически значимых количествах.

Клинически значимые патогены нижних дыхательных путей, выявляемые в исследовании, были представлены широким спектром возбудителей. Характер неспецифической флоры в I и II группах заметно отличался от показателей контрольной, между собой эти группы различались незначительно при несколько увеличенной встречаемости *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia* у больных с ХОБЛ.

При сочетании туберкулеза и ХОБЛ значительно превалирует встречаемость МЛУ и ШЛУ МБТ в сравнении с контрольной группой и с группой, где сопутствующим заболеванием был НБ.

При исследовании чувствительности вторичной микрофлоры к антибиотикам выявлена высокая устойчивость неспецифических возбудителей. Вполне прогнозируемым являлось частое обнаружение устойчивости к стрептомицину, реже наблюдалась устойчивость к рифампицину и ципрофлоксацину. Устойчивость неспецифических патогенов

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
[2] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», филиал по САО.

к другим антибиотикам колебалась от весьма высокой к препаратам пенициллинового ряда (пенициллин, оксациллин) до незначительной (цефалоспорины).

Выводы

В условиях высокой региональной и индивидуальной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом с сопутствующей неспецифической бронхолегочной патологией в виде обострения ХОБЛ или НБ лечение должно быть индивидуализировано. У впервые выявленных больных-бактериовыделителей, а также при обострениях и рецидивах туберкулеза в стартовый режим химиотерапии должен включаться фторхинолон. Учитывая высокую частоту устойчивости неспецифической флоры к ципрофлоксацину, предпочтительно использовать современные «респираторные» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). Данный подход позволяет избежать дополнительного назначения антибиотика широкого спектра и способствует снижению лекарственной нагрузки на пациента.

***Захаров Алексей Сергеевич**, тел. + 7 (926) 230-58-80, e-mail: steamcatcher@gmail.com*

АКТИВНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Э.В. Карамов, Г.В. Корнилаева, А.Э. Синявин, Ю.В. Жернов

ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва

С помощью специальных компьютерных программ осуществлено моделирование активности в отношении вируса иммунодефицита человека 13 противотуберкулезных препаратов (рифампицин, рифабутин, рифапентин, дапсон, ацедапсон, сульфоксон, ПАСК, метронидазол, линезолид, SQ109, этамбутол, изониазид и этионамид). Препараты с наиболее высокими предсказанными антиВИЧ-свойствами (*in silico*) были проверены в экспериментальной вирус-клеточной системе.

Три препарата: изониазид (ингибитор синтеза бактериальной клеточной стенки), метронидазол (ингибитор синтеза нуклеиновых кислот) и линезолид (ингибитор синтеза белка) показали ярко выраженную антиВИЧ-активность.

Дополнительные тесты продемонстрировали, что метронидазол и линезолид, в отличие от изониазида, способны подавлять ВИЧ-инфекцию более чем на 90%, что является важным параметром для характеристики ингибирующей активности исследуемых соединений.

Применение таких препаратов в терапии коинфекции ВИЧ/туберкулез позволит, понижая вирусную нагрузку и сохраняя $CD4^+$-клетки на высоком уровне, отдалить начало антиретровирусной терапии и снизить риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

***Карамов Эдуард Владимирович**, тел. + 7 (499) 190-30-48, e-mail: karamov2004@yandex.ru*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ш.Ш. Массавиров

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Актуальность исследования

Туберкулез является наиболее частым инфекционным заболеванием у ВИЧ-инфицированных в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и наиболее частой причиной смерти больных СПИДом. Низкий показатель заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в Узбекистане свидетельствует о значительном недовыявлении сочетанного заболевания, что подтверждается показателями смертности – большая часть выявленных больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом умирает (83%) в связи с тяжелыми, несвоевременно выявленными формами последнего.

Цель исследования

Изучить эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Изучено 108 больных, пролеченных в Городской клинической туберкулезной больнице № 1 (ГКТБ № 1) г. Ташкента в 2015 г. Пациенты разделены на две группы: I (основная) – 58 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез (ВИЧ/ТБ), из них у 9 (15,5%) больных ВИЧ-инфекция обнаружена уже в ГКТБ № 1, II (контрольная) – 50 больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования

Возрастно-половой состав в обеих группах был идентичен. В обеих группах преобладали мужчины – 81,0% и 76,0%, соответственно, в возрасте от 30 до 39 лет (46,6% и 54%) и от 40 до 49 лет (34,5% и 30%, соответственно). Инфильтративный туберкулез в I группе был установлен у 34,4% больных (во II – 56,0%), очаговый – у 22,4% (10,0%), диссеминированный – у 17,2% (6,0%), экссудативный плеврит – у 17,7% (12,0%), фиброзно-кавернозный – у 6,8% (10,0%). У одного из пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез был диагностирован туберкулезный бронхоаденит (1,7%), а у трех больных из II группы – кавернозный туберкулез легких (6,0%). Клинические проявления у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез отличались более выраженными инфекционно-токсическим, астеновегетативным и бронхолегочным синдромами. Лимфоаденопатия, повышение температуры и потеря массы тела являются типичными клиническими признаками при туберкулезе, однако частота их развития выше у больных с коинфекцией.

У пациентов с ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулезом выявлен ряд оппортунистических заболеваний: у 43 (74,1%) больных диагностирован орофарингеальный кандидоз, у трех (5,2%) – генерализованный кандидоз, герпес-вирусы (HSV-1 и HSV-2) определены у девяти (15,5%) больных, цитомегаловирус – у шести (10,3%), в двух случаях (3,4%) диагностирована пневмоцистная пневмония; у одного больного развилась саркома Капоши (1,7%).

Определение случая туберкулеза и категории лечения у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез проводили по тем же правилам, что и у ВИЧ-отрицательных пациентов. Все больные получали стандартные режимы химиотерапии I и II, а также патогенетическую и симптоматическую терапию, а пациенты основной группы – еще и сульфаметоксазол/триметоприм 160/800 мг ежедневно до окончания курса химиотерапии. Эффективность лечения оценивали по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада.

В основной группе в мокроте методом бактериоскопии кислотоустойчивые микобактерии обнаружены у 24 (41,3%) больных, в контрольной группе – у 32 (64%), однако абациллирование в основной группе достигнуто лишь у 10 пациентов (41,6%) против 28 (87,5%) в группе сравнения. Закрытия полостей распада не было ни в одном случае; уменьшение полостей распада в контрольной группе выше, чем у больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулез (40,0% и 12,1%, соответственно). Исход лечения: в контрольной группе эффективность лечения составила 98% (улучшение у 49 чел.), тогда как в основной группе она равна всего 72,4% (улучшение – у 16 чел., 27,6%, незначительное улучшение – у 26 чел., 44,8%), динамики не отмечено у пятерых (8,6%) пациентов, нарушили режим лечения двое (3,4%), умерли девять (15,5%).

Выводы

Туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции приобретает более тяжелое клиническое течение, сопровождается рядом осложнений и сопутствующих заболеваний, в том числе СПИД-ассоциированных, и характеризуется высокими показателями летальности. Стандартный режим химиотерапии недостаточно эффективен, что связано с выраженным иммунодефицитным состоянием и развитием других оппортунистических заболеваний.

***Массавиров Шерали Шерикваевич**, тел. + 9 (9890) 987-23-24, e-mail: dr.sherali77@mail.ru*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

И.А. Морозов[1], В.Ю. Мишин[1, 2], А.Л. Собкин[2], В.А. Гусева[2]

Цель исследования

Клиническое исследование эффективности и переносимости химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких при применении инъекционных форм изониазида, рифампицина, левофлоксацина и канамицина в сравнении с пероральным приемом раздельных таблетированных форм этих противотуберкулезных препаратов (ПТП).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 80 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в возрасте 18–34 лет, выделявших МБТ, которые в течение 3 мес. интенсивной фазы лечения, до получения данных о лекарственной чувствительности МБТ, лечились изониазидом (H), рифампицином (R), пиразинамидом (Z), этамбутолом (E), канамицином (K) и левофлоксацином (Lev). Мужчин было 31 (38,8%), женщин – 49 (61,2%).

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

В I группу вошли 40 больных, которые регионально лимфотропно получали H, R и/или K, внутривенно – Lev, H и/или R и перорально – Z, E. II группу составили также 40 пациентов, которые получали раздельно перорально H, R, Z, E, Lev и внутримышечно – K.

Преобладающей клинической формой туберкулеза была инфильтративная (у пациентов I группы – 72,5%, II – 82,5%). Преимущественно процесс локализовался в пределах 1–2 долей легкого (в I группе – 47,5%, во II – 50,0%) с размерами каверн 2–3 см в диаметре (соответственно, 55,0% и 52,5%). МЛУ в I группе выявлена у 25,0% больных, во II – у 22,5%. Различия между группами во всех случаях недостоверны ($p > 0,05$).

Прекращение бактериовыделения через 3 мес. химиотерапии у больных I группы отмечено в 92,5% случаев, у пациентов II группы – в 82,5% ($p > 0,05$). При этом следует отметить, что парентеральное (региональное лимфотропное и внутривенное) введение растворимых форм ПТП позволяет в большем проценте случаев преодолеть первичную лекарственную устойчивость МБТ, в том числе и МЛУ. Наиболее существенная разница через 3 мес. химиотерапии установлена по показателю закрытия каверн в легких: у больных I группы они закрылись в 80% случаев, что было в 1,9 раза больше, чем во II группе (42,5%, $p < 0,05$).

Нежелательные побочные реакции на парентеральное введение инъекционных форм ПТП выявлены у 17,5% больных и при пероральном приеме раздельных таблетированных форм – у 20,0%, при этом неустранимые реакции наблюдались в 5% случаев, независимо от метода введения лекарств.

Выводы

1. У впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста наиболее эффективным является парентеральное введение инъекционных форм ПТП, позволяющее через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 92,5% случаев и закрытия каверн в легких в 80%.

2. У впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких молодого возраста пероральное применение таблетированных форм ПТП позволяет через 3 мес. добиться прекращения бактериовыделения в 85,2% случаев и закрытия каверн в легких – в 42,5%.

***Морозов Илья Андреевич**, тел. + 7 (926) 287-55-29, e-mail: morozov@sent.com*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАЛЛОКОНСТРУКЦИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Г.С. Мухамедьянов[1], Р.А. Шарипов[1], Р.К. Ягафарова[2], З.Х. Хафизова[1], М.М. Азаматова[1], Н.Д. Аллаяров[3]

Актуальность исследования

В последнее время имеет место снижение количества больных туберкулезом костной системы, но если в 80-90-х гг. XX века на оперативное лечение направляли преимущественно больных с локальными формами туберкулеза в фазе стабилизации, то в последние годы расширились показания к операции при распространенных и прогрессирующих формах внелегочного туберкулеза, зачастую сочетающихся с поражением легких. Их лечение и содержание требует больших материальных затрат, создавая значительную социальную проблему; хирургическое лечение таких больных из-за высокого риска осложнений и прогрессирования туберкулеза после операции представляет серьезную проблему. Бурное развитие технологий в конце XX века позволило значительно улучшить результаты лечения, изменить тактику и расширить показания к оперативному лечению. Современная система хирургического лечения туберкулеза и остеомиелита позвоночника основана на радикальных, радикально-восстановительных и реконструктивных операциях. Остается открытым вопрос о необходимости инструментальной стабилизации пояснично-крестцового отдела позвоночника при его воспалительных заболеваниях, но в хирургии дегенеративно-дистрофических поражений и повреждений оптимальной для данной локализации считается транспедикулярная фиксация. Другой проблемой в оказании медицинской помощи пациентам с открытой формой туберкулеза легких является недоступность адекватного лечения сопутствующей соматической патологии вследствие отсутствия специалистов соответствующего профиля в противотуберкулезных учреждениях.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с активным туберкулезным спондилитом путем хирургической стабилизации позвоночника в сочетании с воздействием на очаг поражения; решить проблемы ортопедического лечения больных с легочным туберкулезом в сочетании с травматическим поражением костной системы.

[1] ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа.
[2] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.
[3] Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

Материалы и методы исследования

Хирургическое лечение по поводу патологии костной системы с использованием современных методик проведено у 16 пациентов (10 мужчин и шесть женщин, средний возраст – 55 лет).

Шести пациентам выполнена транспедикулярная фиксация (ТПФ) позвоночника; у двух – оперативное лечение сочеталось с некрэктомией тел позвонков с передним спондилодезом лифт-системой, а еще у двух – с некрэктомией тел позвонков и абсцессотомией паравертебральных абсцессов; одному пациенту операция была выполнена одномоментно, остальным трем – с разделением этапов операции на 14 дней; двум пациентам выполнена некрэктомия тел позвонков с передним спондилодезом лифт-системой; одному пациенту выполнена некрэктомия тел позвонков с аутопластикой дефекта из гребня подвздошной кости и накостной фиксацией пластиной; двое пациентов с фиброзной-кавернозным туберкулезом легких (что послужило препятствием для их госпитализации в общую лечебную сеть) оперированы по поводу переломов плечевой кости со смещением отломков, им установлена блокирующая интрамедуллярная система с репозицией костей.

Девять больных были оперированы по поводу туберкулезного спондилита, все они ранее не состояли на учете по поводу туберкулеза. После проведения необходимых диагностических исследований и курса химиотерапии по режиму I в связи с отсутствием рентгенологической и клинической положительной динамики, а в четырех случаях – и ухудшения, больным было предложено оперативное лечение. В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечена положительная неврологическая динамика, летальных исходов не было. Из послеоперационных осложнений наблюдалась аллергическая реакция в одном случае, у двух пациентов – серома послеоперационной раны, у одной пациентки после выполнения некрэктомии тел поясничных позвонков с абсцессотомией и ТПФ купировались явления нижней параплегии, однако появился болевой синдром в нижних конечностях.

Двум пациентам выполнен артродез коленных суставов с использованием винтов и наложением компрессионно-дистракционных аппаратов Илизарова после неоднократной неэффективной некрэктомии. Осложнений в данной группе пациентов не наблюдалось.

Выводы

Исследование показало хороший клинический результат при применении современных хирургических технологий в лечении костно-суставного туберкулеза, способствуя ранней активизации пациентов, уменьшению срока их реабилитации, препятствуя развитию глубокой инвалидизации пациентов. Обоснована возможность оказания травматологической помощи больным туберкулезом в условиях противотуберкулезного учреждения.

***Мухамедьянов Гайсар Саматович**, тел. + 7 (917) 385-02-89, e-mail: mgs1977@yandex.ru*

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНОВОГО МАТЕРИАЛА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КОСТЕЙ

Г.С. Мухамедьянов[1], Р.А. Шарипов[1], Р.К. Ягафарова[2], З.Х. Хафизова[1], М.М. Азаматова[1]

Актуальность исследования

Актуальность проблемы костно-суставного туберкулеза (КСТ) высока по-прежнему и обоснована ростом поздно диагностируемых случаев заболевания. В Республике Башкортостан КСТ в последние пять лет занимает лидирующее положение в структуре больных внелегочным туберкулезом, причем диагностируется у пациентов старшей возрастной группы (45 и более лет), у одной трети из них наблюдается сочетание с различными формами легочного туберкулеза, а также с гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Абсцессы и свищи осложняют течение процесса в 45% случаев, контрактуры суставов и деформация позвоночника – в 80–90% случаев, а неврологические нарушения встречаются у одной трети пациентов. Несвоевременная диагностика КСТ объясняет «утяжеление» контингента больных, что требует проведения многоэтапных операций, снижение эффективности хирургического лечения и качества жизни больных. Установлено, что эффективность специфической химиотерапии у больных КСТ крайне низка и в комплексное лечение этих больных обязательно должны быть включены хирургические методы лечения, причем больные должны оперироваться на всех этапах развития болезни. Развитие хирургии туберкулеза костей определяют «поиски нового пластического материала, способного заменить аутокость», так как остаточные полости после некрэктомии туберкулезных очагов в костях препятствуют раннему заживлению ран. В свое время ксенотрансплантация не получила развития из-за боязни бионесовместимости тканей человека и животных разных видов. В литературе мы не встречали данные о

[1] ГБУЗ «Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер Минздрава Республики Башкортостан», г. Уфа.
[2] ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

возможности пломбирования остаточных полостей костей ксенотрасплантантами после иссечения туберкулезных свищей. Однако новые технологии позволяют получить биоматериал из органов животных, обработанный таким образом, что эпидерма, жировая клетчатка и все дермальные клетки удаляются без нарушения коллагеновой матрицы, что лишает его чужеродной антигенной структуры, вследствие чего он является неиммуногенным инертным материалом.

Цель исследования

Ускорить излечение больных с хроническими туберкулезными свищами костей путем использования в хирургическом лечении коллагенового материала животного происхождения.

Материалы и методы исследования

Хирургическое лечение с использованием коллагенового материала выполнено у трех пациентов (двое мужчин и одна женщина, средний возраст – 35 лет). Длительность заболевания в среднем составила два года, двое больных были ранее неоднократно оперированы в различных лечебных учреждениях и только после гистологического подтверждения диагноза туберкулеза были направлены в РКПТД Минздрава Республики Башкортостан, где получали специфическую химиотерапию (с недостаточным эффектом) и подвергались некрэктомиям. Один пациент проходил диагностическое обследование с целью исключения специфического процесса, получал лечение по III режиму химиотерапии и был оперирован вследствие отрицательной рентгенологической динамики. При оперативном лечении использовали коллагеновый материал «Коллост», обладающий механической пластичностью, которая позволяла достичь максимальной конгруэнтности остаточной полости и введенной в нее пломбировочной массы. Пациентам была выполнена некрэктомия с иссечением туберкулезных свищей костей, затем – пломбировка остаточных полостей коллагеновым материалом «Коллост». В послеоперационном периоде проводили перевязки, специфическую химиотерапию. В двух случаях отмечено вторичное заживление ран (у тех больных, которые были неоднократно оперированы), однако отторжения коллагенового материала не произошло. У впервые оперированного больного рана зажила первичным натяжением. Во всех случаях не наблюдали аллергических реакций, закрытие остаточных полостей произошло без признаков вторичного инфицирования. Средний срок закрытия полостей составил 3 месяца.

Выводы

Использование коллагенового материала «Коллост» в комплексном лечении туберкулезных свищей костей позволяет улучшить результаты лечения данной группы больных, ускорить время заживления свищей. Простота применения позволяет рекомендовать его в клинической практике в лечении для закрытия длительно незаживающих свищевых дефектов.

***Мухамедьянов Гайсар Саматович**, тел. + 7 (917) 385-02-89, e-mail: mgs1977@yandex.ru*

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОПИНГОВЫХ СТРАТЕГИЙ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

***С.Н. Новикова*[1], *Ю.И. Шахова*[2], *Т.И. Ледовская*[2], *Н.В. Рублева*[1], *И.Ю. Лебедев*[1]**

Актуальность исследования

В современной социальной и клинической психологии активно обсуждаются гендерные особенности пациентов. По современным представлениям, *гендер* – это социально-биологическая характеристика, с помощью которой люди дают определение понятиям «мужчина» и «женщина». С биологическими факторами гендера связаны двигательная подвижность, возможности применения мышечной силы в том или ином виде деятельности, возбудимость нервных процессов, скорость психофизиологических реакций и т.п. В социально-психологическом плане различные аспекты биологического пола личности связаны с процессом социального восприятия, системой социальных отношений, возникающих на основе любого из аспектов сексуальности. Интеллектуальные и эмоциональные различия между мужчиной и женщиной также существуют, хотя и носят скорее качественный, чем количественный характер. Мужчины и женщины по-разному воспринимают окружающую действительность, по-разному ее оценивают.

Данные литературы о гендерном влиянии на копинговые стратегии пациентов и их приверженность лечению многообразны и часто противоречивы. Однако нет сомнения в том, что это влияние существует и его необходимо учитывать в принятии рациональных клинических решений при выборе стратегии лечебно-реабилитационных мероприятий. Это особенно важно в клинике туберкулеза, где современные стандарты химиотерапии не исключают необходимости учитывать индивидуальные и гендерные особенности больных, для которых

[1] ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.
[2] ОБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Курск.

характерны недостаточная критика своего состояния, озабоченность инфекционным характером заболевания и длительностью предстоящего лечения. Без такой оценки невозможна психологическая и медикаментозная коррекция поведенческих реакций больных, а значит, и успех проводимого лечения.

Цель исследования

Изучить влияние гендерных особенностей туберкулезных больных на формирование их копинговых стратегий и приверженность современному лечению.

Материалы и методы исследования

Рандомизированным методом отобраны 100 больных (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте 25–50 лет с разными формами впервые выявленного туберкулеза легких с лекарственно-чувствительными возбудителями (основная группа); контрольная группа, аналогичная по полу, возрасту и формам заболевания, также состояла из 100 чел. Всех больных обследовали при поступлении и перед выпиской из стационара по окончании интенсивной фазы лечения. Приверженность к лечению оценивали по скрининговой методике, разработанной для мужчин и женщин (заявка на изобретение № 2013148315), копинговые стратегии – по Р. Лазарус и С. Фолкман, (1988). Все больные получали стандартное лечение, которое в основной группе было дополнено мерами специально разработанной лечебно-реабилитационной программы, включающей препараты интерферон и омега-3. Оценку результатов лечения проводили после окончания полного курса химиотерапии.

Результаты исследования

Показатели приверженности к лечению у женщин оказались выше, чем у мужчин (соответственно, 4,2 ± 0,1 против 3,0 ± 0,2 стена, $p < 0,05$), что сочеталось с более добросовестным приемом противотуберкулезных препаратов, аккуратным соблюдением больничного режима и лучшими, чем у мужчин, показателями эффективности лечения. При анализе копинговых стратегий у мужчин и женщин существенной разницы не обнаружено. Однако при сопоставлении субшкал стратегий совладания у больных с низкой и высокой приверженностью к лечению была получена существенная разница ($p < 0,05$) между показателями дистанцирования (53,36 ± 1,42 против 46,36 ± 1,33), бегства-избегания (54,08 ± 1,48 против 45,92 ± 1,13), планирования решения (42,39 ± 1,74 против 51,02 ± 1,07. Личностные особенности женщин в целом характеризовались направленностью на создание гармоничных взаимоотношений с окружающими, поддержание равновесия в социуме, партнерство и большую свободу в выражении своих чувств и эмоций. У них оказалась меньшая внушаемость, чем у мужчин (3,5 балла против 5,7; $p < 0,001$), что, на наш взгляд, обусловлено более высоким уровнем образования у исследованного контингента больных.

Поведение мужчин характеризовалось низкой эмпатичностью и эмоциональностью в отношениях с окружающими, частым сдерживанием своих эмоций. Мужской стиль поведения выглядел более соревновательным и конфликтным, мужчины были менее откровенны и неохотно делились как своими переживаниями, так и другой информацией о себе. Они чаще испытывали напряжение, пытаясь снять его с помощью алкоголя, неохотно воспринимали меры по реализации предлагаемой лечебно-реабилитационной программы и чаще нарушали лечебный режим.

После окончания интенсивного курса лечения закрытие и существенное уменьшение полостей распада установлено в основной группе в 70,0%, в контрольной – в 52,0% ($p < 0,05$). Прекращение бактериовыделения существенно не различалось в группах наблюдения, достигая 82,0%. Женщины продолжали эмоционально воспринимать свое заболевание, но демонстрировали более гармоничные взаимоотношения с окружающими, стремление к поддержанию равновесия в социуме, тренд на партнерство, взаимозависимость и успешность в коммуникативной сфере. Мужчины сохраняли большую соревновательность и конфликтность по сравнению с женщинами, однако демонстрировали более высокую приверженность к лечению в случае его эффективности.

Выводы

В планировании и реализации лечебно-реабилитационных программ для больных туберкулезом легких необходимо принимать во внимание гендерные особенности пациентов, которые существенно влияют на приверженность лечению, а через него – на такие копинговые стратегии, как дистанцирование, бегство-избегание и планирование решения, что в конечном итоге отражается на эффективности проводимого лечения.

***Новикова Светлана Николаевна**, тел. + 7 (910) 213-53-25, e-mail: as.prof.lebedev@gmail.com*

О ТОРАКОПЛАСТИКЕ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

В.К. Полянский, О.В. Кузьмин, В.С. Волков, А.В. Лятошинский

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

Актуальность исследования

По данным литературы, частота применения торакопластики как лечебного средства у впервые выявленных и неэффективно леченных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ колеблется от 5 до 13%, а общая эффективность операций торакопластики составляет 86,7% при госпитальной летальности 5,9%.

Цель исследования

Оценить роль и возможности торакопластики как лечебного средства у больных туберкулезной эмпиемой плевры.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 346 больных хронической туберкулезной эмпиемой плевры (ХТЭП), которым выполнены различные оперативные вмешательства, у 39 (11,3%) – с торакопластикой.

Результаты исследования

Плевропневмонэктомия с торакопластикой выполнена у шести больных (1,7%). Протяженность торакопластики по вертикали зависела от объема грудной полости: 8 ребер было резецировано у одного больного, 7 ребер – у четырех больных, 6 ребер – у одного больного. У восьми (2,3%) больных выполнена плеврэктомия, декортикация с резекцией легкого и корригирующая торакопластика, у трех – плеврэктомия, декортикация легкого с торакопластикой. Торакопластика с целью ликвидации остаточной плевральной полости, закрытия стойкого бронхиального свища произведена у 22 больных (6,4%), перезекция культи главного бронха с торакопластикой – у двух (0,6%) больных. У большинства этих пациентов специфический гнойный процесс в плевре поддерживался остеомиелитом (хондритом) ребер или бронхоплевральными свищами. Выполнение торакопластики включало: декостацию с мобилизацией грудной стенки в объеме полости, оздоровление плевральной полости путем иссечения грануляционных тканей и обработки ее стенок химическим, физическим и механическим методами. При этом стремились максимально выделить межреберные мышцы, иссечь и ушить бронхиальные свищи, подшить к ним мышцы. Оперативные вмешательства предусматривали выполнение торакопластики в объеме полости эмпиемы, париетальной плеврэктомии, ушивания и пластики свища, пластики полости эмпиемы. У одного пациента после пневмонэктомии выполнена перезекция культи правого главного бронха с семиреберной торакопластикой. Полость эмпиемы ликвидировали плотным приближением декостированной, податливой после иссечения, хотя и утолщенной плевры грудной стенки к средостению. У четырех больных с распространенной (субтотальной) туберкулезной эмпиемой плевры, причиной которой послужил экссудативный плеврит, резецировано по 7 ребер у каждого.

У больных ограниченной эмпиемой плевры (12 случаев, все с пострезекционной эмпиемой плевры) объем торакопластики составил 5 ребер у 9 больных, 7 ребер – у двух, 3 ребра – у одного больного. Бронхиальные фистулы ушивали атравматической иглой. Для пластики свища и полости эмпиемы применяли межреберные мышцы (12 случаев), межреберные и подлопаточную (шесть случаев), подлопаточную и широчайшую мышцы (три случая), а также рубцово-мышечные ткани в виде надкостнично-межреберных лоскутов с частью париетальной шварты. Во всех случаях оперативное вмешательство заканчивали дренированием полости и раны мягких тканей через отдельные контрапертуры, герметичным ушиванием раны и наложением повязки с пелотом. В качестве пелота использовали поролоновую губку или ватную подушку. Вакуумное дренирование сохраняли в течение 3–5 дней после операции, а давящую повязку с пелотом, как правило, не менее 2–3 недель. У пяти больных с длительно существовавшими бронхиальными свищами их мышечную пластику сочетали с временной окклюзией бронхов через фибробронхоскоп. Окклюзию выполняли или накануне, или в ходе операции перед ушиванием и миопластикой бронхиального свища. Этим прекращали поступление воздуха к ушитому бронхиальному свищу и предупреждали смещение мышечного лоскута. Средний срок стационарного лечения этой группы больных составил 245 дней, в том числе после операции – 65,3 дня. Двое больных были выписаны со щелевидной остаточной полостью и один – с плеврокожным свищом, развившимся в результате рецидива хронической туберкулезной эмпиемы плевры. В процессе амбулаторного лечения у больных наступило заживление плеврокожного свища.

Функция внешнего дыхания перед выпиской из стационара изучена у 14 пациентов, перенесших торакопластику, а через 2 месяца после операции – у 12 пациентов. Результаты этих исследований свидетельствуют, что после торакомиопластических операций сохраняются ее стойкие нарушения. Полное выключение или значительное ослабление дыхания определенных отделов легкого (в зависимости от числа резецированных ребер и размеров иссеченных фрагментов) необратимо.

Выводы

Ретроспективный анализ наших наблюдений позволяет прийти к заключению, что торакомиопластические вмешательства показаны не столько для устранения остаточной плевральной полости, сколько для ликвидации факторов, поддерживающих развитие или торпидное течение эмпиемы плевры (остеомиелиты ребер, хондриты, бронхиальные свищи). Торакопластика, особенно в сочетании с мышечной пластикой, достаточно эффективна, представляет собой радикальный метод лечения эмпием плевры, в том числе наиболее тяжелых (тотальных, рецидивных и сочетающихся с бронхиальными свищами).

***Савицкий Геннадий Григорьевич**, тел. + 7 (903) 714-59-41, e-mail: savitskiygg@mail.ru*

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

В.К. Полянский, О.В. Кузьмин, А.Е. Левченко, Н.М. Колмаков

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

Актуальность исследования

Распространенные деструктивные формы туберкулеза легких представляют наибольшую опасность для жизни больных, так как эффективность терапевтических мероприятий в большинстве этих случаев низкая ввиду устойчивости возбудителя к специфическим препаратам. Методом выбора в таких случаях являются хирургические методы лечения.

Цель исследования

Оценить роль и возможности хирургических методов лечения больных распространенным деструктивным туберкулезом легких.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты хирургического лечения 514 больных распространенным деструктивным туберкулезом легких. Среди них было 488 (94,9%) мужчин и 26 (5,1%) женщин, большинство (74,2%) в возрасте до 30 лет. Кавернозный туберкулез легких диагностирован у 36,4%, фиброзно-кавернозный – у 41,3%, диссеминированный – у 22,3% пациентов. Односторонний процесс имел место у 46,4%, двусторонний – у 53,6% пациентов. Активными бактериовыделителями были 88,9%, из них 40,5% – с лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным химиопрепаратам, в т.ч. 28,0% с множественной и 0,8% – с широкой лекарственной устойчивостью.

Результаты исследования

Основными задачами предоперационной подготовки являлись достижение устойчивой стабилизации и ограничения специфического процесса, ликвидация свежих очагов диссеминаций и инфильтративных изменений в легких. На фоне комплексной противотуберкулезной терапии применяли тактику этапных хирургических вмешательств, включающих предварительное микродренирование полостей распада (каверн), местное антибактериальное и физиотерапевтическое воздействие на туберкулезный процесс, коллапсотерапию (чаще пневмоперитонеум). После улучшения состояния больным выполняли основной этап хирургического лечения. Применяли три основных вида вмешательств: плевропневмонэктомию – у 29 (5,7%) пациентов, лоб- и билобэктомию – у 274 (53,3%) и полисегментарную резекцию легкого – у 181 (35,2%), а также нерезекционные вмешательства – кавернопластику, торакопластику – у 30 (5,8%) больных. Резекцию легкого в 246 (47,8%) случаях дополнили пломбировкой купола плевры кетгутом или интраплевральной корригирующей торакопластикой. Операции у 94,8% больных выполнили в плановом порядке, у 3,6% – по срочным, у 1,6% – по неотложным показаниям. Послеоперационные осложнения возникли в 42 (8,2%) случаях: внутриплевральное кровотечение (8), остаточная полость (5), эмпиема плевры (2), ателектаз (9), нагноение раны (7), пневмония (9), острая дыхательная недостаточность (2). У 40 пациентов указанные осложнения были ликвидированы, у двух (0,4%) – закончились летальным исходом из-за прогрессирования туберкулезного процесса.

Выводы

Хирургические вмешательства являются существенным резервом повышения эффективности лечения больных с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких. Операции носят сугубо специализированный характер и требуют строго индивидуального подхода. Дополнение резекции легкого коррекцией гемиторакса снижает риск обострения туберкулеза. В выборе оптимальных сроков оперативного лечения как завершающего этапа комплексной терапии большое значение имеют преемственность и координация работы фтизиатров и хирургов.

***Савицкий Геннадий Григорьевич**, тел. + 7 (903) 714-59-41, e-mail: savitskiygg@mail.ru*

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.В. Ситникова[1], О.Г. Иванова[2], А.В. Мордык[2], А.В. Кондря[2]

Актуальность исследования

Туберкулез является основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией, а потому эффективность противотуберкулезной терапии у больных с ВИЧ-инфекцией очень важна, поскольку летальность в группе ВИЧ-позитивных значительно выше. У больных, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию и антиретровирусную терапию (АРВТ), увеличивается количество принимаемых лекарственных препаратов, возникает опасность их неблагоприятного взаимодействия, что значительно влияет на частоту развития нежелательных побочных реакций (НПР). По данным небольшого количества исследований, НПР на противотуберкулезные препараты (ПТП) в сочетании с АРВТ встречаются в 25,7–42,6%, причем большинство из них проявляются в первые два месяца лечения, и частота их возрастает при повторных курсах химиотерапии.

Цель исследования

Анализ частоты нейротоксических реакций противотуберкулезных препаратов у больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное сравнительное исследование включило 343 больных с впервые выявленным туберкулезом легких, которые были разделены на две группы. Основную группу (ОГ) составили 213 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез, группу сравнения (ГС) – 130 больных туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции. Все пациенты получали лечение в КУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4». Анализировали данные анамнеза, результаты клинических, рентгенологических, бактериологических, молекулярно-генетических исследований. Результаты обработаны с помощью программы BioStat и стандартных методик описательной статистики; различия по критерию χ^2 считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ОГ мужчин было 77,9%, в ГС – 60,7% ($p = 0,0001$). У пациентов ОГ были установлены следующие стадии ВИЧ-инфекции: 2Б – 2,8%, 2В – 9,9%, 3 – 13,6%, 4А – 33,8%, 4Б – 4,69%, 4В – 16,4%, у 18,8% больных стадия ВИЧ-инфекции не была определена из-за краткости пребывания в стационаре. Алкоголизмом страдали 41% больных в ОГ и 7,7% в ГС ($p = 0,0001$).

В ОГ выявлены следующие сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В – у 32 (15,0%) пациентов, вирусный гепатит С – у 147 (69,0%), язвенная болезнь желудка – у 32 (15,0%), прочие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 22 (10,3%), сахарный диабет – у девяти (4,2%), ХОБЛ – у 47 (22,1%), эпилепсия – у восьми (3,8%), энцефалопатия – у четырех (1,9%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 40 (18,8%). В ГС вирусный гепатит В выявлен у трех пациентов (2,3%, $p = 0,0001$), вирусный гепатит С – у пяти (3,8%, $p = 0,0001$), язвенная болезнь желудка – у девяти (6,9%, $p = 0,038$), другие заболевания ЖКТ – у 22 (16,9%), сахарный диабет – у 11 (8,5%, $p = 0,165$), ХОБЛ – у 17 (13,1%, $p = 0,054$), энцефалопатия – у двух (1,5%, $p = 0,848$), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 30 (23,1%, $p = 0,412$).

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулез легких: 135 (63,4%) в ОГ и 90 (69,2%) – в ГС ($p = 0,322$). Фиброзно-кавернозный туберкулез был установлен у 14 (6,6%) больных в ОГ и у 12 (9,2%) – в ГС (0,479, $p = 0,489$), диссеминированный туберкулез – у девяти (4,2%) и 18 (13,8%, $p = 0,003$), очаговый туберкулез – у семи (3,3%) и трех (2,3%, $p = 0,848$). Прочие формы туберкулеза диагностированы в обеих группах в единичных случаях. МБТ выделены у 76 (35,7%) пациентов в ОГ и у 101 (77,7%) – в ГС ($p = 0,0001$).

Больные получали комплексное лечение: противотуберкулезную химиотерапию (4–6 препаратов), дезинтоксикационную терапию, витамины, гепатопротекторы, а также АРВТ (в ОГ). АРВТ получали 65 (30,5%) больных, у 21 (9,9%) показания к назначению АРВТ отсутствовали, (59,6%) больных от АРВТ отказались. НПР ПТП зарегистрированы у 201 (94,4%) пациента в ОГ и у 56 (43,1%) – в ГС ($p = 0,0001$). В структуре НПР в ОГ нейротоксические реакции составили 23,9% (51 случай), лекарственные гепатиты – 40,4% (86), кардиотоксические – 9,9% (21), лекарственный нефрит –11,3% (24), вестибуло-кохлеарный неврит – 1,9% (4), аллергические реакции – 7,0% (15). В ГС нейротоксические реакции составили 50% (28 случаев) от числа НПР, лекарственные гепатиты – 53,6% (30) кардиотоксические – 3,8% (5), неврит вестибуло-кохлеарного нерва – 4,6% (6), лекарственный нефрит – 3,1% (4), аллергические реакции – 19,6% (11 случаев, $p = 0,015$).

Заключение

У больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом легких нежелательные побочные реакции ПТП встречались в 3,5 раза чаще, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Нейротоксические реакции в группе пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом встречались в 1,5 раза реже,

[1] КУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», г. Омск.
[2] ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

чем в группе сравнения, и их развитие требовало углубленной диагностики для исключения нейроинфекций, поражения ЦНС, вызванного ВИЧ, и туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек. Развитию нейротоксических реакций способствовали перенесенные пациентом ранее черепно-мозговые травмы, употребление психоактивных веществ.

***Иванова Ольга Георгиевна**, тел. + 7 (908) 806-68-56, e-mail: olga-ivanova1969@mail.ru*

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

М.В. Титюхина, Н.З. Хоменко, М.В. Синицын, Н.И. Чистякова, С.Н. Халина

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

Актуальность исследования

Эффективность лечения туберкулеза зависит от множества факторов. Патогенетически обусловленное нарушение микроциркуляции и обменных процессов в клетках всех органов в конце концов приводит к истощению адаптационных сил организма. Массивная антибактериальная терапия ведет к нарушению микробиоты кишечника, метаболическому повреждению энтероцитов на всем протяжении ЖКТ и нарушению всасывания. Развитие системной воспалительной реакции при туберкулезном воспалении, снижение аппетита и нередко развивающаяся антибиотик-ассоциированная диарея неизбежно ведут к выраженным катаболическим процессам и развитию нутритивной недостаточности.

Материалы и методы исследования

В течение 2015 г. дополнительное энтеральное питание получали 246 больных туберкулезом различных форм и локализаций и с сопутствующей патологией. Из них 55 (22,3%) были инфицированы ВИЧ. Показанием для назначения дополнительного энтерального питания были снижение ИМТ менее 19, снижение общего белка, альбумина и трансферрина в плазме, прогрессирование туберкулезного процесса или ВИЧ-инфекции, развитие нежелательных побочных реакций (токсического гепатита, антибиотик-ассоциированной диареи).

Результаты исследования

В хирургических отделениях (общая и торакальная хирургия, урология, гинекология, роддом) получали питание 132 пациента, в реанимационных отделениях – 32 и во фтизиатрических – 82 больных. При этом специализированные смеси получали 22 больных с патологией печени, 15 больных с патологией почек, 30 больных сахарным диабетом. Один больной с активным туберкулезом главного бронха и ВИЧ-инфекцией 4 месяца находился на зондовом питании только энтеральными смесями. Нутритивная недостаточность была ликвидирована, нормализовался белковый обмен, больной прибавил в весе 2,5 кг, был успешно оперирован и выписан с выздоровлением по туберкулезу.

24 пациента с антибиотик-ассоциированной диареей получали специальную смесь с пробиотиком с хорошим эффектом. Необходимо отметить, что полная отмена ПТТ потребовалась у девяти больных, лечение которых осложнилось токсическим (лекарственным) гепатитом, и у 12 – с диареей. У остальных больных с нежелательными побочными реакциями проведена коррекция химиотерапии.

В процессе работы мы заметили, что у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез содержание общего белка в плазме не отражает состояние нутритивного (белкового) статуса. Обследовано 29 больных, находящихся на лечении в клинике. ИМТ у них составлял от 13 до 17,5. При стандартном лабораторном исследовании крови содержание общего белка и альбумина было нормальным у 24 и 22 больных, соответственно. Содержание же трансферрина было нормальным только у четырех пациентов, его снижение до 1 г/л выявлено у 16 больных, менее 1 г/л – у девяти пациентов. Значительное снижение трансферрина позволяет заявлять об истощении висцерального пула белка и смешанном генезе нутритивной недостаточности, что в условиях агрессивного медикаментозного лечения требует обязательной коррекции путем применения энтерального питания. В 13 случаях мы не смогли существенно воздействовать на течение патологического процесса, и больные умерли.

Выводы

У больных туберкулезом различных форм и локализаций с осложненным его течением в сочетании с ВИЧ-инфекцией часто имеет место нутритивная недостаточность, которая значительно осложняет лечение больного. Нормализация нутритивного статуса значительно расширяет возможности для проведения адекватной противотуберкулезной терапии. Назначение дополнительного энтерального питания (сиппинг) создает условия для повышения переносимости ХТ и полноценных репаративных процессов, что положительно скажется на течении инфекционного процесса и результатах лечения.

***Титюхина Марина Викторовна**, тел. + 7 (915) 135-88-25, e-mail: marina-tit@mail.ru*

УДК 616.89:{616–002.182+616.22–007.253:616.329}

СЛУЧАЙ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ, СОЧЕТАННОГО С ТРАХЕОПИЩЕВОДНЫМ СВИЩОМ

Ю.Ю. Гармаш[1], А.А. Воробьев[1], Е.А. Тарабрин[2], Ю.Р. Зюзя[3], В.Н. Трусов[1], Г.И. Семенов[1]

PULMONARY SARCOIDOSIS COMBINED WITH TRACHEA-ESOPHAGEAL FISTULA (CLINICAL CASE)

Yu.Yu. Garmash, A.A. Vorob'ev, E.A. Tarabrin, Yu.R. Zyuzya, V.N. Trusov, G.I. Semenov

Представлен пациент с множественными пороками развития, большинство из которых были установлены и исправлены хирургическим путем в детском возрасте. Но порок развития трахеи с трахеопищеводным соустьем был обнаружен лишь в 25-летнем возрасте как случайная находка при обследовании по поводу впервые выявленной диссеминации в легких и внутригрудной лимфоаденопатии.

У пациента К., 1989 года рождения, из семьи военнослужащего, уроженца острова Сахалина, но проживающего преимущественно в г. Москве, с рождения отмечали поперхивание и кашель при приеме пищи. С раннего детства наблюдали частые бронхиты и пневмонии. В дошкольном возрасте перенес двустороннее грыжесечение по поводу паховой грыжи, низведение яичка и грыжесечение с пластикой по поводу пупочной грыжи. В 11-летнем возрасте в Московской детской городской клинической больнице имени Г.Н. Сперанского произведено оперативное разобщение перекрестной дистопии левой удвоенной почки, до 15 лет пациент отмечал энурез, имел инвалидность с детства, которая в последующем была снята. В армии не служил из-за врожденной патологии почек. Образование среднее специальное по профессиям повара и электромеханика, в течение последних четырех лет работает машинистом эскалатора. Выкуривал по пачке сигарет в день в течение 10 лет.

Флюорографическое обследование легких проходил регулярно, последнее, без вызова на контрольное обследование, выполнено в 2013 г. Имеет контакт с больным туберкулезом отчимом, который наблюдается в противотуберкулезном учреждении Московской области. С 2014 г. отмечал учащение простудных заболеваний, осложняющихся бронхитом. Лечение осуществлялось у терапевта в поликлинике амбулаторно. При плановом флюорографическом обследовании в августе 2014 г. выявлена распространенная сливная диссеминация в легких и гиперплазия внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ). Заподозрен диссеминированный туберкулез легких, направлен в филиал ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – МНПЦ борьбы с туберкулезом), где при проведении стандартного микробиологического, молекулярно-генетического и иммунологического обследования признаков туберкулезного поражения не выявлено.

При трахеобронхоскопии 08.12.2014 г. обнаружено наличие на мембранозной стенке трахеи на границе верхней и средней трети, в 23 см от правого нижнего носового хода, порока развития трахеи – устья, сообщающегося с пищеводом. Трахеопищеводное соустье не сопровождалось воспалительными и пролиферативными изменениями видимых отделов бронхов. При морфологическом исследовании материала, полученного путем чрезбронхиальной щипцевой биопсии легочной ткани через бронхи C_2 и C_3 правого легкого, обнаружены воспалительные экссудативные изменения легочной ткани и эпителиоидноклеточная гранулема с одной гигантской многоядерной клеткой типа инородных тел. При окраске биопсийного материала по Цилю–Нельсену кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не найдены. При микроскопии бронхоальвеолярного смыва большинство клеточных элементов составляли нейтрофилы (52%), альвеолярных макрофагов было 27%, лимфоцитов – 16%, эозинофилов – 5%, все клеточные элементы, в т. ч. и нейтрофилы, имели признаки дистрофических изменений.

Решением Центральной врачебной комиссии по фтизиатрии г. Москвы для морфологической верификации до конца неясного диссеминированного процесса в легких и определения возможности разобщения трахеопищеводного соустья пациенту предложено хирургическое вмешательство.

С 25.12.2014 г. по 19.02.2015 г. больной находился в торакальном хирургическом отделении МНПЦ борьбы с туберкулезом. Предъявлял жалобы на кашель со слизистой мокротой, поперхивание. Иные респираторные, также как и интоксикационные

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».
[3] ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».

жалобы отсутствовали. Объективно состояние пациента было удовлетворительным; рост 184 см, вес 77,0 кг. При физикальном исследовании патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. Периферические лимфатические узлы не пальпировались; на коже живота – старые послеоперационные рубцы без признаков воспаления.

Патологических изменений при общем клиническом и развернутом биохимическом исследовании крови, при общем клиническом анализе мочи не выявлено. На ЭКГ сердечный ритм синусовый, 74 сокращения в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо; нерезкие диффузные изменения миокарда желудочков неспецифического характера. Спирометрические показатели вентиляционной функции легких были в пределах вариантов нормы. Сатурация кислорода – 98%, но выявлена гипоксемия (paO_2 69,5 мм рт. ст.) и гиперкапния ($paCO_2$ 46,2 мм рт. ст.).

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки от 26.12.2014 г. смещения тени средостения не отмечено; в легких выявлены распространенные зоны интерстициального фиброза, образующие справа конгломератные участки консолидации легочной ткани, с преимущественной локализацией в верхне-средних кортикальных отделах, связанные с локально утолщенной костальной плеврой. Увеличены все группы ВГЛУ, включая паратрахеальные (до 28 мм), параортальные (до 30 мм), бронхопульмональные (до 17–23 мм). Просвет пищевода был расширен, зиял на всем протяжении до диафрагмы. На уровне II грудного позвонка выявлено нарушение целостности стенки пищевода в косом направлении и свищевое сообщение с трахеей. Сердце и крупные сосуды не расширены.

При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием (оптирей 350 в количестве 100 мл) от 15.01.2015 г. выявлено отсутствие правой почки. Единственная левая почка определялась в типичном месте, была ротирована, имела неполное удвоение чашечно-лоханочной системы – определялись две лоханки, обе были расположены интраренально. Со стороны питающей ее артерии никаких аномалий не выявлено. Мочеточник контрастирован на всем протяжении, без аномалий. Функция единственной левой почки оценена как своевременная. По заднему внутреннему краю селезенки определялась добавочная долька размерами 18 × 20 мм (вариант строения); ее плотность, структура и отношение к контрастному веществу были абсолютно аналогичны тканям основного массива селезенки.

Пациент был консультирован главным внештатным специалистом – торакальным хирургом Департамента здравоохранения города Москвы Е.А. Тарабриным, была согласована возможность проведения симультанных операций – ликвидации трахеопищеводного сообщения из шейного (яремного) доступа и открытой биопсии легких и лимфатического узла средостения.

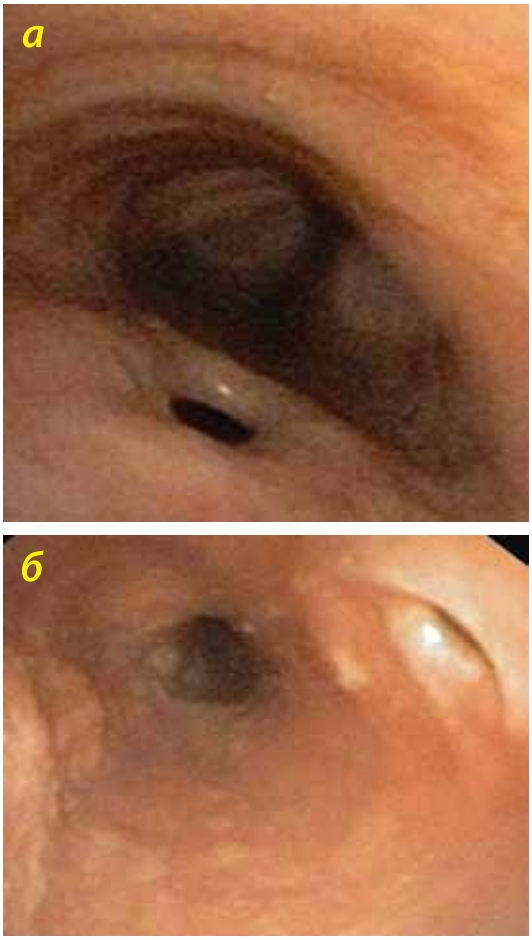


Рис. 1. Больной К., фибробронхоскопия и гастроскопия от 08.12.2014 г. (эндофото); трахеопищеводный свищ: а – вид из трахеи; б – вид из пищевода

22.01.2015 г. пациенту выполнены две симультанные операции: видеоассистированная резекция C_5 правого легкого с удалением лимфатических узлов средостения и боковая цервикотомия слева с разобщением трахеопищеводного свища.

Согласно протоколам операций, в 10 часов 45 минут была выполнена боковая цервикотомия по переднему краю левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы. Рассечен с прошиванием перешеек щитовидной железы. Выделен шейный отдел трахеи, взят на держалку. Тупым путем выполнена мобилизация грудного отдела трахеи, интраоперационная эндоскопическая трансиллюминация (осмотр органа в проходящем свете). Установлено, что трахеопищеводный свищ локализуется в грудном отделе, достижим для разобщения при максимальной тракции трахеи краниально. Дополнительно выделен пищевод в грудном отделе, также взят на держалку. При тракции пищевода и трахеи выделены стенки трахеопищеводного свища и взяты на держалку. Сшивающими аппаратами УДО-30 и УДО-38 выполнено прошивание свища с последующим пересечением. Линия механического шва пищевода дополнительно ушита мышечно-мышечным швом. Выполнен эндоскопический контроль – отмечено втяжение

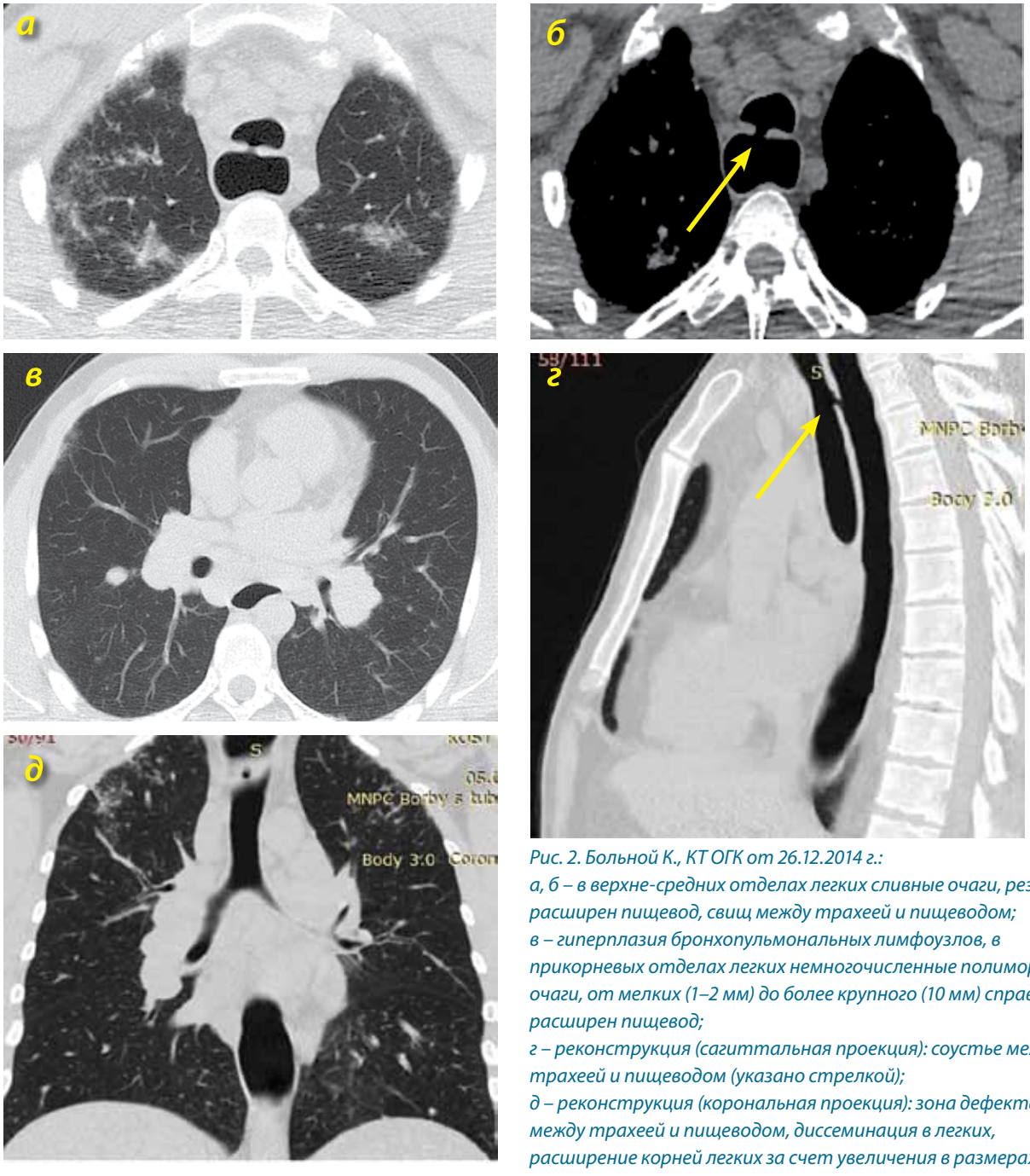


Рис. 2. Больной К., КТ ОГК от 26.12.2014 г.:
а, б – в верхне-средних отделах легких сливные очаги, резко расширен пищевод, свищ между трахеей и пищеводом;
в – гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов, в прикорневых отделах легких немногочисленные полиморфные очаги, от мелких (1–2 мм) до более крупного (10 мм) справа, расширен пищевод;
г – реконструкция (сагиттальная проекция): соустье между трахеей и пищеводом (указано стрелкой);
д – реконструкция (корональная проекция): зона дефекта между трахеей и пищеводом, диссеминация в легких, расширение корней легких за счет увеличения в размерах лимфатических узлов

мембранозной стенки трахеи в зоне ранее выявленного свища. При проверке стенки трахеи на герметизм – просачивания воздуха через линию механического шва нет. Выкроен лоскут грудинно-ключично-сосцевидной мышцы, ротирован в средостение и фиксирован швами вокруг зоны ушивания пищевода. Гемостаз удовлетворительный. Рана промыта водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, в средостение введен дренаж, послойно ушита, асептическая повязка, кровопотеря незначительная. Операция длилась 2 часа.

В 13 часов 15 минут была выполнена боковая торакотомия справа по IV межреберью. В плевральной полости сращений не выявлено. На париетальной плевре специфических патологических изменений не обнаружено. При ревизии в легочной ткани в субплевральных отделах обнаружены округлые плотные очаги до 5 мм в диаметре и поля мелкоочаговых изменений на фоне фиброза, в корне легкого – увеличенные лимфатические узлы под утолщенной медиастинальной плеврой и субплевральной жировой клетчаткой. Наиболее доступный резекции участок легочной ткани в C_5 правого легкого резецирован с помощью аппаратов ECHELON ENDOPATH 60, степлер эндоскопический длинный с линейным ножом длиной 60 мм, и ушивателя органов УДО-38. На разрезе резектата обнаружен

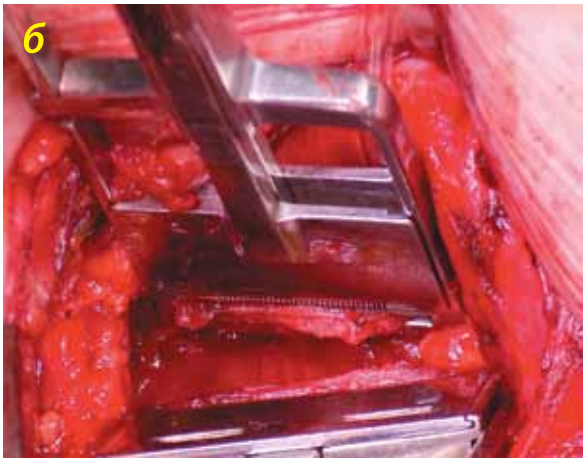


Рис. 3. Больной К., оперативное вмешательство от 22.01.2015 г.:
а – операционное поле: трахея и пищевод выделены и взяты на держалку;
б – разобщение трахеопищеводного соустья путем наложения механических швов по краю пищевода и трахеи;
в – удаленный участок легкого (снизу) и внутригрудной лимфоузел

субплевральный внутрилегочный лимфоузел и мелкоочаговая диссеминация на фоне фиброза. Выделен крупный лимфатический узел кпереди от корня и удален. Выполнен гемостаз в ложе удаленного узла пластиной тахокомба. В плевральную полость введен дренаж. Рана грудной стенки послойно ушита. Продолжительность второй операции – 1 час 30 минут, кровопотеря – 250 мл.

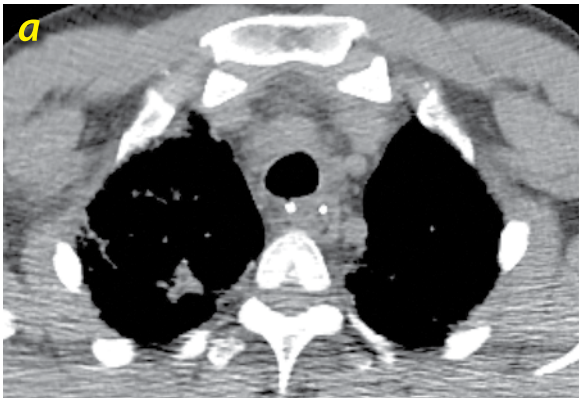
Пациенту в течение трех суток проводили дозированную вакуум-аспирацию слева из верхнего средостения и из правой плевральной полости с разрежением в 20 см водного столба. Проведены длительная комплексная антибактериальная (цефтриаксон, метронидазол) и инфузионная (кристаллоидные растворы до 1200 мл в сутки) терапия, полное парентеральное питание (кабивен 2–3 л в сутки внутривенно) с исключением энтерального кормления, глотания слюны и полоскания горла.

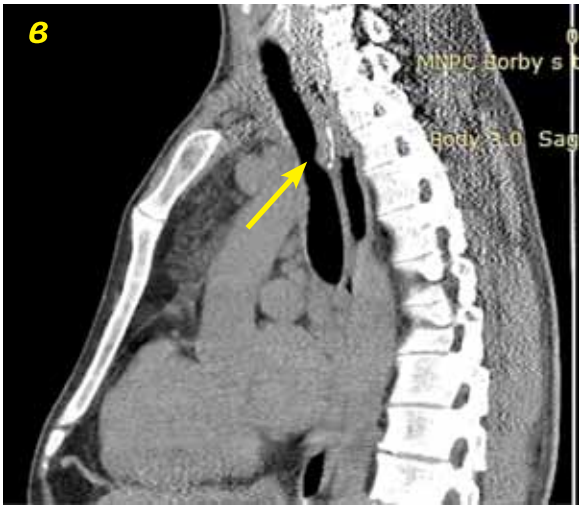
Течение послеоперационного периода благоприятное, заживление операционных ран – первичным натяжением. Наблюдалась функциональная гипотонусная дисфония, на фоне голосового покоя в течение 30 дней голос восстановился. На контрольной МСКТ от 17.02.2015 г. правое легкое полностью расправлено, в зоне механического шва наблюдалось небольшое уплотнение легочной ткани, сохранялись участки консолидации легочной ткани и гиперплазированные лимфоузлы корней и средостения.

При морфологическом исследовании выявлено наличие гранулематозного воспаления легких и лимфатических узлов, соответствующее саркоидозу. Из протокола патоморфологического исследования: ткань лимфоузла практически полностью замещена мономорфными не сливающимися макрофагально-эпителиоидноклеточными гранулемами с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Все гранулемы с кольцевидным фиброзом по периферии, типа «штампованных». В единичных гранулемах в центре имеются микроочаги гиалинизированного некроза. При окраске по Цилю–Нельсену КУМ не найдены. При микроскопическом исследовании резецированная легочная ткань была воздушной, альвеолярные перегородки тонкие, плевра без утолщений. В интерстиции – мелкие скопления не сливающихся мономорфных «штампованных» гранулем, с кольцевидным фиброзом, встречались мелкие округлые очажки гиализированного некроза с фиброзом и «штампованными» гранулемами по периферии. При окраске по Цилю–Нельсену КУМ не найдены.

При цитологическом исследовании соскобов из лимфоузла и из легкого среди лимфоидных элементов, эпителиоидных клеток, единичных нейтрофилов, коллагеновых волокон как в легком, так и в лимфоузле были обнаружены L-формы микобактерий туберкулеза, но при окраске цитологических препаратов по Цилю–Нельсену КУМ не найдено.

На основании полученных результатов клинико-рентгенологического, инструментального, микробиологического, молекулярно-генетического и морфологического исследований материала хирургических биопсий был установлен диагноз: Саркоидоз ВГЛУ и легких, активная фаза. Учитывая недавнее





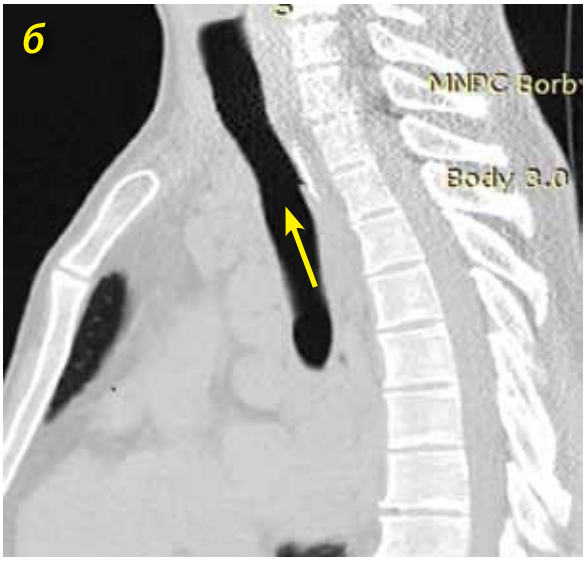


Рис. 4. Больной К., КТ ОГК от 17.02.2015 г.: аксиальная (а) и сагиттальная (б, в) реконструкции, операционный шов, расширение пищевода и соустье между трахеей и пищеводом ликвидировано

обширное оперативное вмешательство, клиническое благополучие и отсутствие функциональных изменений, от назначения пациенту системной глюкокортикостероидной (ГКС) терапии было решено воздержаться. Начат прием витамина Е 500 мг в сутки и мексидола по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2 недель, затем по 125 мг 3 раза в сутки в течение 2 месяцев.

При плановой консультации в начале августа 2015 г. пациент пожаловался на охриплость голоса и сухой кашель. Отоларингологом диагностирован острый ларингит, парез левой половины гортани. На фоне семидневного курса амоксиклава по 500 мг 3 раза в сутки, ингаляций аскорбиновой кислоты и эуфиллина явления ларингита полностью купированы и голос восстановился.

При МСКТ органов грудной клетки от 04.08.2015 г. по задней стенке трахеи в средней ее трети выявлено появление дивертикула глубиной в сагиттальном направлении 10 мм и вертикальной протяженностью 15 мм. По задней стенке дивертикула определяются танталовые скобки, некоторые из них разобщены. На этом уровне по передней стенке пищевода определяется цепь танталовых скобок, ход которой не нарушен. В пищеводе дивертикулы не обнаружены. Соустье между пищеводом и трахеей при этом исследовании не найдено. Очаговые и инфильтративные изменения в легких, по сравнению с декабрем 2014 г., увеличились количественно и в размерах, наибольшее количество сливающихся очагов сосредоточено в верхних долях с обеих сторон, в нижних долях меньше численность очагов и их склонность к слиянию, наиболее крупные справа – 12 мм, слева – 7–8 мм. Увеличены все группы внутригрудных лимфатических узлов: паратрахеальные, бифуркационные и парааортальные до 22–24 мм, бронхопульмональные с обеих сторон до 12 мм. Петрификаты ни в одной из групп ВГЛУ не выявлены.

При контрастировании пищевода барием в трахеальном сегменте по передней стенке определено его стойкое сужение, что соответствовало уровню дивертикула трахеи, выявленного при МСКТ. Контрастное вещество в бронхиальном дереве не было обнаружено.

Для исключения рецидива трахеопищеводного сообщения и при необходимости выполнения повторного хирургического вмешательства пациенту в условиях НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в сентябре 2015 г. выполнена трахеобронхоскопия под общим наркозом. Трахеопищеводного соустья и показаний к операции не выявлено.

С октября 2015 г. пациент обнаружил появление на коже передней поверхности коленных суставов безболезненных ярко-розовых очагов с подкожным уплотнением, характерных для саркоидоза кожи. Прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания с нарастанием диссеминации в легких со слиянием очагов в инфильтративные фокусы, снижением ЖЕЛ, появлением умеренных нарушений вентиляционной функции и проходимости периферических воздушных

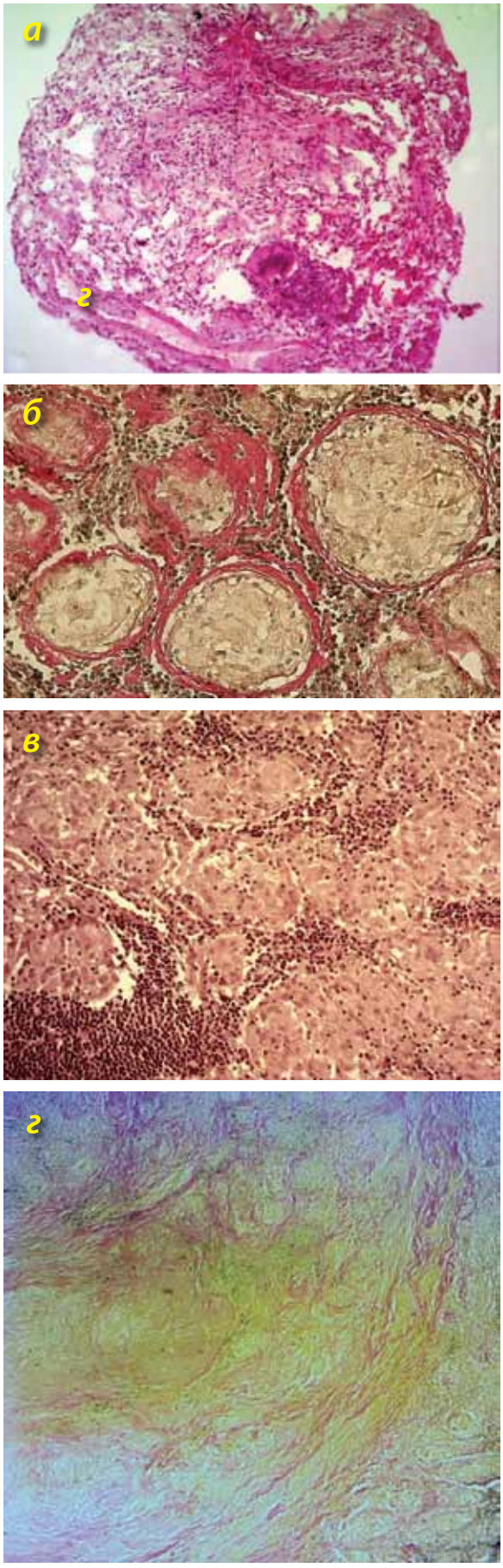


Рис. 5. Больной К., микроскопическое исследование ткани легкого (а) и внутригрудного лимфоузла (б, г):
а – активная фаза саркоидоза легких (обострение процесса) – сливающиеся гранулемы без кольцевидного фиброза, экссудативная реакция в легочной ткани, утолщение альвеолярных перегородок с мононуклеарной инфильтрацией, что придает процессу сходство с туберкулезным воспалением;
б – активная фаза саркоидоза внутригрудного лимфоузла – гранулемы с тенденцией к слиянию, нет «штампованности» гранулем, отсутствует кольцевидный фиброз, что придает процессу сходство с туберкулезным воспалением;
в – типичные для саркоидоза лимфатического узла «штампованные» гранулемы с четким кольцевидным фиброзом (архивный материал);
г – при окраске по Ван Гизону (на коллагеновые волокна) в участке некроза определяются очертания «штампованных гранулем»; перифокально – типичные для саркоидоза «штампованные» гранулемы с кольцевидным фиброзом

путей, присоединением внелегочных проявлений являлось абсолютным показанием для проведения системной терапии ГКС. По получении согласия пациента с 23.11.2015 г. начата терапия преднизолоном в дозе 30 мг в сутки перорально на фоне калийной диеты, калийных препаратов, мочегонных средств.

На фоне терапии у пациента отмечены умеренные симптомы вторичного синдрома Кушинга («лунообразность лица»), увеличение массы тела на 5,0 кг, артериальная гипертензия и сердцебиения при повышении АД. При МСКТ органов грудной клетки через 8 недель ГКС терапии в январе 2016 г. отмечены практически полная регрессия инфильтративных и очаговых изменений в легких, уменьшение размеров большинства ВГЛУ, сохранялись участки локального пневмофиброза в верхних долях легких и диффузный пневмосклероз. Быстрый эффект системной ГКС терапии позволил окончательно утвердиться в диагнозе саркоидоза органов дыхания. С января 2016 г. проводили снижение дозы преднизолона по 5 мг/сут каждые 4 недели до поддерживающей дозы 10 мг/сут, которая была сохранена в течение 8 месяцев. Системная ГКС терапия была прекращена в ноябре 2016 г., ее общая длительность составила 12 месяцев.

Заключение

Клинические признаки хронической аспирации дыхательных путей (поперхивание, кашель при приеме пищи), повторные неспецифические инфекции органов дыхания, систематическое наблюдение пациента как инвалида детства, неоднократное пребывание в специализированных детских учреждениях предрасполагало к ранней диагностике и коррекции врожденного порока трахеи. Это способствовало бы снижению риска и частоты аспирационных неспецифических

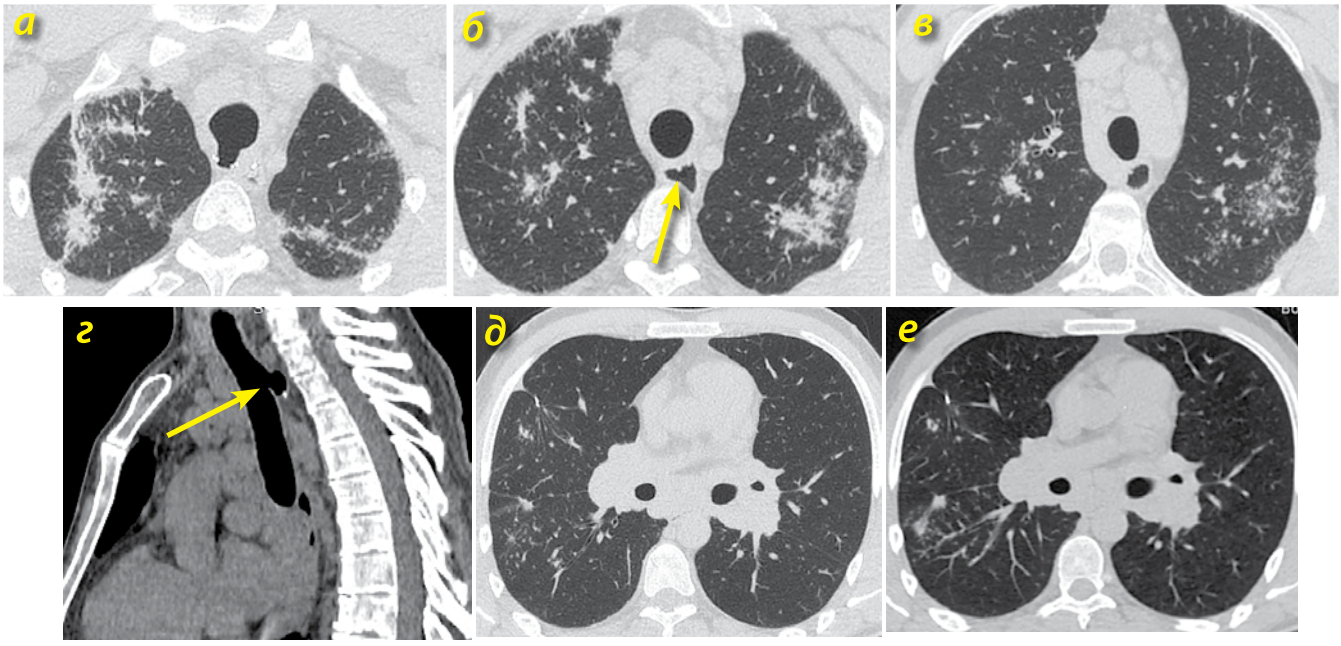


Рис. 6. Больной К., КТ ОГК от 04.08.2015 г.: прогрессирование очаговых и интерстициальных изменений в легких:
а–г – в верхне-средних отделах легких сливные очаги и участки инфильтрации паренхимы; множество гиперплазированных внутригрудных лимфоузлов переднего средостения; появился дивертикул в области операции (обозначен стрелками на рис. «б» и «г»);
д, е – гиперплазия бронхопульмональных лимфоузлов, перибронховаскулярная лимфогенная диссеминация в прикорневых отделах легких с участками слияния справа

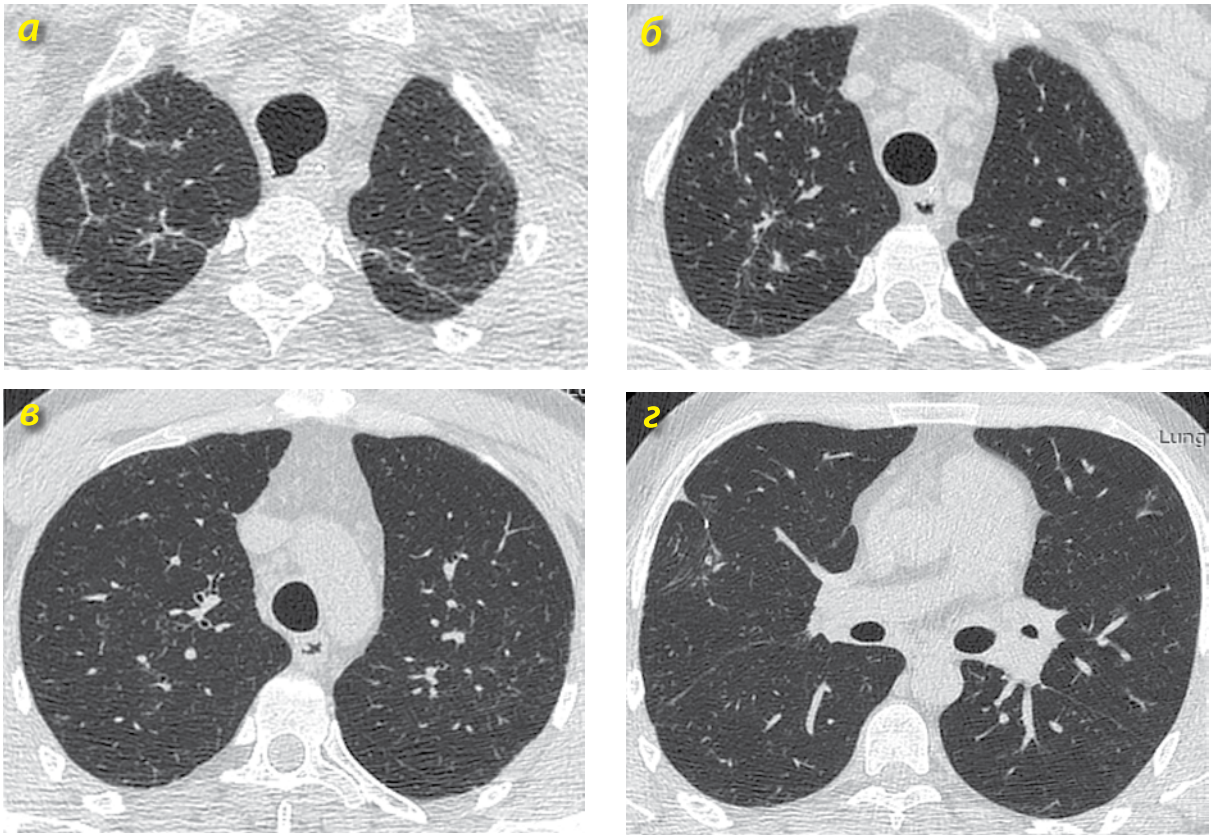


Рис. 7. Больной К., КТ ОГК от 01.06.2016 г.:
а–г – регрессия диссеминации в легких, сохраняются пневмосклероз и мелкие бронхоэктазы, размеры лимфоузлов в корнях легких и в переднем средостении нормализовались, дивертикул задней стенки трахеи в прежнем виде

воспалений и, возможно, предотвратило бы развитие аутоиммунного процесса в легких.

Характер легочного процесса продолжительное время оставался не ясным. Контакт с больным туберкулезом, преимущественное поражение верхних отделов легких, склонность к слиянию очагов, преобладание экссудативных изменений в легочной ткани на фоне признаков гранулематозного воспаления, эозинофильно-нейтрофильный характер лаважной жидкости, обнаружение в центре гранулем микроочагов гиалинизированного некроза, наличие L-форм микобактерий туберкуклеза в соскобах из лимфоузла и из легкого настораживали в отношении туберкулеза.

По совокупности клинических, рентгенологических, иммунологических, молекулярно-генетических, микробиологических результатов обследования с учетом характерных патоморфологических признаков был поставлен диагноз саркоидоза органов дыхания. Окончательно утвердиться в установленном диагнозе позволил быстрый эффект системной ГКС терапии.

Интраоперационная эндоскопическая трансиллюминация позволила установить, что трахеопищеводный свищ локализуется в грудном отделе, достижим для разобщения при максимальной тракции трахеи краниально. Непосредственное выделение стенки трахеопищеводного свища, успешно достигнутое хирургами (вследствие особенностей развития и в результате эффективной интраоперационной тракции пищевода и трахеи), позволило выполнить прошивание свища и последующее его пересечение.

Сведения об авторах

Гармаш Юлия Юрьевна *– заместитель главного врача ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 365-50-97, факс + 7 (495) 785-20-82
e-mail: ygarmash@mail.ru

Воробьев Андрей Александрович *– заместитель главного врача по торакальной хирургии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 344-55-76, факс + 7 (495) 785-20-82
e-mail: andre-vorobev@yandex.ru

Тарабрин Евгений Александрович *– заведующий научным отделением неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист торакальный хирург Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук*

Адрес: 129010, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3
Тел.: + 7 (910) 439-30-21, + 7 (495) 766-42-30
e-mail: DrTarabrin@ya.ru

Зюзя Юлия Рашидовна *– заведующая централизованным патологоанатомическим отделом ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес:105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15
Тел. + 7 (916) 550-28-95
e-mail: zuzaju@mail.ru

Трусов Всеволод Николаевич *– заведующий туберкулезным хирургическим отделением № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы«Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (910) 422-76-41, + 7 (495) 603-30-93
e-mail: TRUSOVVSEVOLOD@yandex.ru

Семенов Геннадий Иванович *– врач торакальный хирург туберкулезного хирургического отделения № 2 Клиники № 1 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: + 7 (916) 792-20-76, + 7 (495) 603-30-93
e-mail: gennadysemenov@gmail.com

УДК 615.281.9.–035.–045:616–002.5:347.157.1

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ КАК МИРОВАЯ ТЕНДЕНЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ

Н.И. Клевно[1], В.А. Аксенова[1], А.Д. Пахлавонова[2], А.В. Казаков[2]

COMBINED ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AS A WORLD TREND TREATMENT FOR CHILDREN WITH TUBERCULOSIS

N.I. Klevno, V.A. Aksenova, A.D. Pakhlavonova, A.V. Kazakov

В статье представлен обзор литературы по применению комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) в лечении больных туберкулезом. Приведены некоторые рекомендательные документы ВОЗ в отношении применения КПФД у детей. Представлен ассортимент разрешенных комбинированных препаратов в Российской Федерации и возможности их применения в режимах химиотерапии для лечения больных туберкулезом детей.

***Ключевые слова**: лечение туберкулеза, комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами, туберкулез у детей.*

This article is based of literature reviews on the use of combined fixed-dose combinations (FDCs) in the treatment pulmonary tuberculosis. Some of the WHO guidance documents on the use of FDCs in children are provided. The assortment of permitted combined preparations in the Russian Federation and the possibility of their use in the regimens of chemotherapy for the treatment of children with tuberculosis are presented.

***Key words**: treatment of tuberculosis, antituberculous fixed-dose combinations (FDCs), children*

Введение

Туберкулез остается одним из самых распространенных заболеваний в мире, в том числе высока его распространенность среди детского населения, и наша страна не исключение [1]. Возбудитель заболевания – микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*), благодаря наличию кислотоустойчивой оболочки очень устойчивы не только во внешней среде, но и в организме человека. Важным свойством МБТ является их способность к изменчивости морфологических свойств, формированию устойчивости к противотуберкулезным препаратам, которая закрепляется генетически, что создало серьезную проблему общественного здравоохранения во всем мире – распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Эти особенности возбудителя приводят к тому, что лечение больных туберкулезом – процесс очень долгий и требует комплексного подхода, включающего прежде всего этиотропную терапию – химиотерапию.

При этом необходимо соблюдать один из основных принципов химиотерапии – одномоментное назначение не менее четырех-шести противотуберкулезных препаратов в фазу интенсивной терапии.

Учитывая, что препараты должны назначаться с соблюдением необходимых дозировок на длительный промежуток времени, лечение, естественно, сопряжено с приемом пациентами большого количества таблеток, что особенно затруднительно для детей раннего и младшего возраста.

Упрощение процедуры приема лекарственных средств пациентами, соблюдение схемы химиотерапии как больными, так и медицинскими работниками, может быть связано с использованием комбинированных противотуберкулезных препаратов.

Цель исследования

Изучить возможность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов в лечении детей на основе анализа литературных источников и нормативно-рекомендательных документов.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет):
[1] НИИ фтизиопульмонологии.
[2] Кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили литературные источники, рекомендации Всемирной организации здравоохранения и нормативные документы, разрешающие применение комбинированных препаратов в лечении больных туберкулезом.

Обсуждение

Комбинированные препараты — это лекарственные формы, содержащие два и более активных фармакологических вещества. Новейшие достижения фармакологии позволяют успешно комбинировать противотуберкулезные препараты: в одной таблетке можно объединять два, три или даже четыре препарата первого ряда с соблюдением соответствующих дозировок.

Можно отметить некоторые преимущества комбинированных препаратов [22]:

• удобство применения для пациента (избавляет его память и внимание от необходимости составлять сложные комбинации из различных таблеток, глотать их «горстями» и т.д.);

• психологический и социальный комфорт (существенно проще проглотить одну таблетку, чем несколько);

• повышается приверженность лечению со стороны родителей и детей.

Кроме того, существуют «объективные» достоинства комбинированных препаратов:

• потенцирование действия (за счет однонаправленного эффекта ингредиентов, уменьшения инактивации лекарственного вещества в организме (подавление биотрансформации);

• снижение риска побочных эффектов препаратов;

• снижение риска формирования лекарственной устойчивости возбудителя к лекарственным препаратам.

В 1977 г. был впервые опубликован ведущийся ВОЗ примерный Типовой перечень основных лекарственных средств [11]. Перечень обновляется и пересматривается каждые два года Комитетом экспертов ВОЗ по отбору и использованию основных лекарственных средств. В марте 2017 г. в штаб-квартире ВОЗ состоялось 21-е совещание Комитета экспертов, на котором было рассмотрено 92 заявки и добавлено в примерный перечень 55 лекарственных средств (30 – в основной перечень и 25 – в перечень для детей) [20]. В июне 2017 г. в перечень внесли несколько новых лекарственных средств, в том числе для лечения туберкулеза у детей:

• деламанид и клофазимин (для лечения детей и подростков с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ);

• удобные для приема детьми комбинированные лекарственные формы с фиксированными дозами изониазида, рифампицина, этамбутола и пиразинамида *(http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/ru/)*.

Нужно сказать, комбинированные препараты к применению в практическом здравоохранении рекомендованы ВОЗ давно. Начиная с 1984 г., особенно с 1988 г., ВОЗ и МСТБЛ (Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких) рекомендуют в рамках стратегии DOTS (укороченные курсы химиотерапии под непосредственным контролем) переход от первичных режимов лечения туберкулеза, основанных на монокомпонентных препаратах, к режимам с использованием комбинированных препаратов с фиксированными дозами (КПФД) [11].

В 1993 г. были опубликованы Руководящие принципы лечения туберкулеза, разработанные ВОЗ, с рекомендациями применения комбинированных туберкулостатиков [20].

Периодически документы и рекомендации ВОЗ, касающиеся лечения туберкулеза, обновлялись, вносились дополнения по применению комбинированных препаратов. С 1999 г. появились КПФД, включающие в себя четыре компонента – препараты первого ряда [22].

В 2002 г. ВОЗ опубликовала Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию в лечении туберкулеза у детей комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами [11]. Изданный документ нацелен на то, чтобы способствовать использованию комбинированных препаратов с фиксированными дозами при лечении туберкулеза у детей с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, формированию режимов химиотерапии на основе двух-, трех- и четырехкомпонентных препаратов. В настоящем документе прописаны рекомендованные ВОЗ дозировки (табл. 1) и лекарственные формы КПФД, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов.

Таблица 1. Рекомендуемые дозировки основных противотуберкулезных препаратов

Наименование препарата (обозначение)	Действие препарата	Рекомендуемая доза (диапазон) в мг/кг веса больного	
		применение по ежедневной схеме	применение по прерывистой схеме (3 раза в неделю)
рифампицин (R)	бактерицидное	10 (8-12)	10 (8-12)
изониазид (H)	бактерицидное	5 (4-6)	10 (8-12)
пиразинамид (Z)	бактерицидное	25 (20-30)	35 (30-40)
стрептомицин (S)	бактерицидное	15 (12-18)	15 (12-18)
этамбутол (E)	бактериостатическое	15 (15-20)	30 (25-35)

Таблица 2. Комбинированные препараты с фиксированными дозами, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов (ВОЗ, 2002)

Наименование препарата (обозначение)	Форма выпуска	Дозировка при ежедневном приеме (мг)
рифампицин + изониазид (R H)	таблетки	150,0 +75,0 300,0 +150,0
	таблетки или упаковка гранул*	60,0 + 30,0
этамбутол + изониазид (EH)	таблетки	400,0 + 150,0
рифампицин + изониазид + пиразинамид (RHZ)	таблетки или упаковка гранул*	150,0 + 75,0 + 400,0 60,0 + 30,0 +150,0
рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол (RHZE)	таблетки	150,0 + 75,0 + 400,0 +275,0

Примечание: * применяются только у детей.

В последующих Практических рекомендациях ВОЗ дозы претерпели некоторые изменения, изониазид рекомендовано назначать в дозе 10 мг/кг массы тела (см. ниже).

Общеизвестно, что наиболее высокой активностью в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ) обладают изониазид и рифампицин, поэтому стратегия современной химиотерапии пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом строится на использовании сочетания именно этих препаратов с другими препаратами первого ряда (табл. 2).

В последующем во всех обновленных руководствах и рекомендациях ВОЗ в разделах лечения туберкулеза и профилактики туберкулеза у детей также указано на применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

В 2010 г. Департамент «Остановить туберкулез» ВОЗ подготовил 4-е издание «Лечение туберкулеза: рекомендации» в полном соответствии с новой процедурой ВОЗ по подготовке руководства на основе доказательной базы [5]. В издании представлен ряд важных рекомендаций по лечению, в том числе подтверждаются прежние рекомендации по использованию противотуберкулезных комбинированных препаратов с фиксированными дозировками как дополнительные меры по предотвращению приобретения лекарственной устойчивости МБТ.

В декабре 2015 г. ВОЗ и Глобальный альянс по разработке противотуберкулезных лекарственных препаратов (TB Alliance) при поддержке со стороны UNITAID (Международный механизм закупки лекарств) обеспечили доступность удобных в применении КПФД для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза у детей с массой тела менее 25 кг (взрослые дозировки можно использовать в случае, когда масса тела ребенка приближается к 25 кг):

• для интенсивной фазы лечения: 3 КПФД – комбинация трех препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг + пиразинамид 150 мг);

• для поддерживающей фазы лечения: 2 КПФД – комбинация двух препаратов с фиксированными дозами (рифампицин 75 мг + изониазид 50 мг).

Разработка КПФД для детей проводилась в соответствии с пересмотренными дозировками, опубликованными во втором издании Руководства ВОЗ по лечению туберкулеза у детей для национальных программ по борьбе с туберкулезом (2014) *(Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, http://www.who.int/tb/)*.

Нужно отметить, что зарубежные публикации по применению в клинической практике КПФД для лечения больных туберкулезом отмечают большую приверженность лечению больных за счет уменьшения количества применяемых таблеток, упрощенного контроля со стороны врачей [15, 16, 15]. В то же время эффективность и безопасность применения противотуберкулезных КПФД не уступает раздельному приему этих же препаратов [19, 20].

Обзор статей на английском языке в период с 1987 по 2015 годы, в которых были проанализированы результаты лечения КПФД пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания из стран с высоким уровнем заболевания, показал: комбинированные препараты с фиксированными дозами, в сравнении с классическими монопрепаратами первого ряда в стандартных дозировках, одинаково эффективны при лечении туберкулеза органов дыхания [19].

В отечественной практике опыт применения КПФД невелик. На целесообразность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов указывали И.В. Богадельникова и М.И. Перельман (1997 г.) «…Возможности антибактериальной терапии расширяют также разработка и более широкое применение новых форм многокомпонентных противотуберкулезных препаратов. Они высокоэффективны, обычно хорошо переносятся и значительно удобнее в использовании для больных и медицинского персонала. Применение комбинированных многокомпонентных препаратов может стать надежным способом проведения контролируемой терапии туберкулеза» [2].

Многими авторами публикаций в нашей стране по применению комбинированных противотуберкулезных препаратов у впервые выявленных больных туберкулезом [4, 6, 8], больных с рецидивами заболевания [7], как с бактериовыделением, так и без бактериовыделения, отмечено, что КПФД не уступают по

Таблица 3. Комбинированные противотуберкулезные препараты производства АО «АКРИХИН» для лечения детей и подростков

Наименование препарата-МНН (обозначение)	Форма выпуска	Дозировка (мг)
изониазид + пиразинамид (HZ)	таблетки	150,0 + 500,0
изониазид + пиразинамид + пиридоксина гидрохлорид (HZB6)	таблетки	150,0 + 500,0 + 15,0
Изониазид + этамбутол (HE)	таблетки	150,0 + 400,0
Изониазид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид (HEB_6)	таблетки	150,0 + 400,0 + 15,0
изониазид + рифампицин + пиразинамид + этамбутол + пиридоксина гидрохлорид (HRZE B_6)	таблетки	60,0 + 120,0 + 300,0 + 400,0 + 20,0

своей активности входящим в их состав компонентам при их раздельном применении. Комбинированные препараты обеспечивают более надежный контроль приема лекарственных средств, снижают риск передозировки отдельных противотуберкулезных препаратов, удобны при использовании в стационаре, особенно в амбулаторных условиях. Риск возникновения нежелательных явлений при приеме комбинированных препаратов ниже, их характер идентичен побочным эффектам отдельных противотуберкулезных препаратов. Авторы многих работ отмечают эффективное использование КПФД при лечении больных туберкулезом в интенсивную фазу химиотерапии, в т.ч. за счет снижения медикаментозной нагрузки и нежелательных явлений на препараты, приверженности лечению пациентов и контролируемому приему препаратов со стороны медицинского персонала [5, 7, 9].

В отдельных публикациях доказаны сопоставимость фармакокинетических показателей и соответствие доз комбинированных препаратов с противотуберкулезными препаратами, назначаемыми раздельно [9, 10].

К сожалению, практически все исследования по эффективности и безопасности применения комбинированных противотуберкулезных препаратов касаются взрослых больных туберкулезом. Во фтизиопедиатрической практике применение КПФД неоправданно ограничено. При этом все возможности назначения комбинированных препаратов в лечении туберкулеза у детей имеются.

Применение комбинированных противотуберкулезных препаратов регламентировано приказом Минздрава России от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», где в разделе VIII «Общие положения химиотерапии туберкулеза» (п. 6) указано: «…в лечении больных туберкулезом могут использоваться комбинированные противотуберкулезные препараты…» [12].

Ассортимент комбинированных противотуберкулезных препаратов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации, достаточно велик.

Комбинированные противотуберкулезные препараты представлены в основном таблетированными формами (92%), оставшиеся 8% составляют препараты для инъекционного введения. Большинство препаратов являются отечественными (54,2% общего числа зарегистрированных комбинированных препаратов с учетом форм выпуска и дозировок). 45,8% препаратов производятся зарубежными фирмами (Индии – 33,3% и Германии – 12,5%). Лидирующая позиция в выпуске КПФД принадлежит АО «ХФК «Акрихин» (Россия) – 37,5% общего числа зарегистрированных комбинированных противотуберкулезных препаратов с учетом форм выпуска и дозировок [18].

АО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин» является одним из ведущих предприятий фармацевтической отрасли. Около 38% препаратов, в том числе противотуберкулезных, включено в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Минздрава. 83% выпускаемой продукции входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и изделий медицинского назначения Правительства Российской Федерации [18].

Отечественные комбинированные противотуберкулезные препараты производства АО «АКРИХИН», которые входят в перечень ЖНВЛП и Анатомо-терапевтическую химическую классификацию (АТХ, код АТХ – J04 AM), рекомендованную ВОЗ, успешно можно использовать для лечения туберкулеза у детей, применяя в схеме I и III режимов химиотерапии как в фазу интенсивной терапии, так и в фазу продолжения. Перечень препаратов и дозировки представлены в таблице 3.

При назначении комбинированных препаратов необходимо добиваться соблюдения терапевтических дозировок, корректируя дозу включенных в состав КПФД противотуберкулезных препаратов в зависимости от веса пациента. Дозы препаратов должны соответствовать средним терапевтическим, принятым в нашей стране (таблица 4).

Помимо химиотерапии комбинированные противотуберкулезные препараты удобны для проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

Для превентивного лечения детей старшего возраста и подростков можно использовать комбинацию КПФД: изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг (Фтизопирам®), изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг (Фтизопирам®B_6). Для превентивного лечения детей старше 12 лет в отдельных случаях можно использовать комбинацию

Таблица 4. Дозировки основных противотуберкулезных препаратов

Наименование препарата	Дозировка в мг/кг массы тела (диапазон)	Допустимая доза (мг/сутки)
изониазид (H)	10 (7–15)	не более 600,0
рифампицин (R)	10 (15–20)	не более 600,0
пиразинамид (Z)	30 (30–40)	не более 2000,0
этамбутол (E)	20 (20–25)	не более 2000,0
стрептомицин (S)	15 (15-20)	не более 1000,0

Источник: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у детей.

изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг (Фтизоэтам®) и (или) изониазид 150 мг + этамбутол 400 мг + пиридоксина гидрохлорид 15 мг (Фтизоэтам®B_6).

Выводы

1. Использование двух-, трех- и четырехкомпонентных комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозировками не отменяет надлежащих процедур ведения каждого больного и лечения под контролем, что является необходимым условием успешного лечения, в конечном итоге – выздоровления пациента.

2. При одинаковой клинической эффективности комбинированные препараты позволяют снизить количество применяемых таблеток и тем самым облегчают соблюдение режима химиотерапии как для пациентов, так и для врачей, повышают приверженность лечению.

3. Применение комбинированных препаратов снижает риск развития нежелательных явлений на препараты, следовательно, перерывов в лечении и вероятность развития штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью.

4. Имеется достаточное количество противотуберкулезных комбинированных препаратов производства АО «АКРИХИН» для проведения химиотерапии и превентивного лечения детей и подростков.

5. Использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами в детской фтизиатрической практике недостаточно и требует надлежащего клинического исследования и внедрения.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3 – С. 40-46.

2. Богадельникова И.В., Перельман М.И. Антибактериальная терапия туберкулеза легких: учебное пособие / под ред. И.В. Богадельниковой и М.И. Перельмана – М., 1997. – 80 с.

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

4. Келасова Н.В., Аксенова В.А. Эффективность лечения препаратом «ЛОМЕКОМБ» молодых больных туберкулезом легких // Врач. – 2007. – № 8. – С. 30-32.

5. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ, 2011. –185 с. – ISBN 978 92 4 454783 0 // www.who.int).

6. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г., Дитятков А.Е. Лечение впервые выявленных больных туберкулезом легких комбинированными таблетками с фиксированными дозами // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3. – № 2. – С. 58-60.

7. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. и др. Эффективность комбинированного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулеза легких // Туберкулез в России. Материалы 8-го Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 441-442.

8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. и др. Эффективность и побочное действие комбинированного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких / Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя: учебное пособие для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

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

10. Мохирева Л.В. Эффективность применения комбинированных противотуберкулезных препаратов у больных впервые выявленным туберкулезом легких: автореф. дис. … док. мед. наук. – М., 2013. – 28 с.

11. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулезом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами. ВОЗ.– 2002. –89 с.//htt:// www.who.int /tb/.

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».

13. Парамонова Н.А., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Ушивец Ж.В. Анализ ассортимента комбинированных противотуберкулезных препаратов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации // Вестник Смоленской медицинской академии. – № 1. – 2010. – С. 163-164.

14. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 № 2135-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
15. Al-Shaer M.H., Mansour H., Elewa H. et al. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar // BMC Infect. Dis. – 2017. – Vol. 17. – N. 1 –118. DOI:10.1186/s12879-017-2231-1.
16. Aseffa A., Chukwu J.N., Vahedi M. et al. 4FDC Study Group. Efficacy and safety of "'fixed dose" versus "loose" drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high TB-burden African countries: a randomized controlled trial // PLoS One. – 2016. – Vol. 20 – N. 11 (6). DOI:10.1371/journal.pone.0157434.
17. Connor J., Rafter N., Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence. A systematic review // Bulletin of the World Health Organization. – 2004. – Vol. 12. – N. 82. – P. 935–939.
18. Gallardo C.R., Rigau Comas D., Valderrama Rodríguez A. et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single drug formulations for treating pulmonary tuberculosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009913.
19. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. – WHO/HTM/TB/2017.05.74. ISBN 978-92-4 -155000-0.
20. Lienhardt C., Cook S.V., Burgos M. et al. Efficacy and safety of a 4-Drug Fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis. The Study C randomized controlled trial // JAMA. – 2011. – Vol. 305. – N. 14. – P. 1415–1423. DOI:10.1001/jama.2011.436.
21. Mahadeo R., Gounder S., Graham S. M. Changing from single-drug to fixed-dose combinations: experience from Fiji // Public health action. – 2014. – Vol. 4. – N. 3. – P. 169-173. DOI: 10.5588/pha.14.0024.
22. World Health Organization. Communicable Diseases Cluster. Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis: report of an informal meeting held in Geneva, Tuesday, 27 April 1999. WHO/CDS/CPC/TB/99.267. – 45 p.

Сведения об авторах

Клевно Надежда Ивановна *– ведущий научный сотрудник отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук*
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. + 7 (495) 681-92-36
e-mail: n.i.klevno@mail.ru

Аксенова Валентина Александровна *– заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. + 7 (495) 681-92-36
e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Пахлавонова Азиза Дамировна *– аспирант кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)*
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. + 7 (926) 135-75-62
e-mail: azizapakhlavonova@yandex.ru

Казаков Алексей Владимирович *– доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидат медицинских наук*
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4
Тел. + 7 (495) 681-92-36
e-mail: alexeykazakov1982@yandex.ru

Гульнара Саидовна Оганезова – главный фтизиатр Южного административного округа Москвы. Сумев значительно улучшить показатели по заболеваемости и смертности от туберкулеза в своем огромном округе, в прошлом году она признана лучшим фтизиатром столицы.

ЛУЧШИЙ МОСКОВСКИЙ ФТИЗИАТР

Диалог ведет врач и журналист Татьяна Мохрякова

– Гульнара Саидовна, ваш округ с населением почти два миллиона человек – непростой фронт для борьбы с туберкулезом. Но результаты впечатлили даже Департамент здравоохранения столицы, объявивший Вас специалистом года, лучшим врачом-фтизиатром в проведенном в 2016 году рейтинге терапевтов России «Топ -500»...

– Честно говоря, была приятно удивлена такому признанию. Считаю, что в Москве много достойных фтизиатров. И понимаю, как сложно, но необходимо соответствовать этому званию. Южный округ действительно огромен. По населенности сопоставим с Пермским краем – почти два миллиона человек. С 2014 по 2016 год мы смогли снизить смертность от туберкулеза в нем почти в два раза: с 41 до 25 человек в год. И что особенно важно – в три раза снизили количество впервые выявленных больных, умерших от туберкулеза до года после постановки нашего диагноза. В 2014 году их было девять человек, в 2016-м – всего трое.

ЦИФРЫ И ФАКТЫ В РАБОТЕ ФТИЗИАТРОВ

– Цифры и факты впечатляют. Как стало возможным достижение таких результатов?

– Став в 2014 году руководителем филиала Московского центра борьбы с туберкулезом (далее – Центра) по Южному административному округу столицы, первые два года я даже дома не переставала анализировать и размышлять об эффективном планировании. Считаю важными анализ ситуации, выявление пробелов, обсуждение и разбор их, а также целей и задач с коллективом. Опыт работы показывает: нужна не только ежедневная лечебная и профилактическая работа на участках, но и кропотливая работа над ошибками и недочетами.

Например, после разбора ситуации с показателями смертности в округе от туберкулеза мне стало ясно, что умирают маломобильные пациенты из групп риска, необследованные, а порой и не известные диспансеру. Одним лишь фтизиатрам невозможно справиться с этой проблемой. Для ее решения нужны помощь и содействие врачей общей лечебной сети, которым необходимо регулярно и максимально обследовать маломобильных пациентов.

– То есть надо знать не только суть амбулаторной фтизиатрической службы, но и общей лечебной сети?

– Безусловно. Мне очень помогла и помогает в работе с общей лечебной сетью заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе нашего Центра Регина Равильевна Афанасьева, которая великолепно знает работу участковой фтизиатрической службы. Придя в округ из стационара, начав тесно взаимодействовать с Р.Р. Афанасьевой, поняв суть работы амбулаторной службы, могу с уверенностью сказать, что сейчас я начала бы свой путь во фтизиатрии только участковым фтизиатром.

– Почему?

– Чтобы, находясь на первой линии обороны против туберкулеза, делать все возможное для пациентов: знать свой участок, вовремя выявлять и обследовать бытовые и производственные очаги туберкулезной инфекции, вести профилактическую и лечебную работу и по максимуму решать проблемы на амбулаторном уровне. Ведь это задача фтизиатра – вовремя выявить, максимально быстро вылечить пациента от туберкулеза и не допустить новых случаев заражения этой опасной болезнью в обществе.

– Говорят, в округе многие врачи общей лечебной сети знают Вас в лицо.

– Знают, потому что мы постоянно сотрудничаем. Уверена: прежде чем спрашивать результат, коллегам из поликлиник и стационаров надо объяснить задачи взаимодействия с фтизиатрами диспансера и пациентами. Их помощь очень важна и фтизиатрам, и обществу.

Вместе с врачами-фтизиатрами мы обошли все поликлиники и стационары в Южном округе – 30 взрослых и 21 детский.

Руководитель Департамента здравоохранения Москвы А.И. Хрипун вручает Г.С. Оганезовой диплом «Специалист года»

Я лично переговорила со всеми заведующими отделениями и главными врачами. Улучшение статистики по смертности от туберкулеза в округе – главный результат этой работы. Надо понимать, что один фтизиатр – не воин в таком огромном поле, как Южный округ столицы. Победить туберкулез или максимально подавить инфекцию возможно, только объединив усилия с врачами общей лечебной сети.

– Что значит на практике это взаимодействие?

– Во всех столичных стационарах пациенту при поступлении делают флюорографию. При выявлении туберкулеза легких тактика врачам ясна: больного переводят во фтизиатрическую клинику. Но бывает, что в легких чисто, а почки, кости, глаза или кишечник поражены микобактериями туберкулеза. В этом случае диагностика полностью ложится на плечи того специалиста, кто ведет пациента: ортопеда, уролога, хирурга, гинеколога, дерматолога, окулиста. В Южном округе Москвы мы обсудили проблему туберкулеза со всеми узкими специалистами.

Приведу пример такой работы. Из одной крупной больницы к нам последовательно пришли два пациента, несколько раз прооперированных в ЛОР-отделении с гнойным отитом. При рецидиве процесса обоих направили к нам в филиал, и у обоих был выявлен туберкулез среднего уха. После этого случая мы провели специальную конференцию в этой больнице, акцентировав внимание врачей на группах риска, в которых необходимо проводить диагностику туберкулеза, объяснили алгоритм действий. И пациенты стали приходить из этой больницы, потому что врачи помнят о туберкулезе. Такая же ситуация была с урологами. То есть порой незнание врачами узких специальностей о реально возможном заражении туберкулезом всех органов, кроме волос, ногтей и зубов, затрудняет диагностику и усложняет впоследствии лечение.

На конференции московских фтизиатров (слева направо): Р.Р. Афанасьева, Г.С. Оганезова, Ю.Р. Руднева, О.Э. Соборникова

– То есть процент внелегочного туберкулеза растет по мере знаний узких специалистов о возможности изолированного туберкулеза того или иного органа человека?

– И да, и нет. Внелегочного туберкулеза становится меньше в результате благоприятной обстановки по туберкулезу в Москве. Но здоровье каждого пациента для нас – приоритет. Весь вопрос в том, когда эти пациенты будут обследованы до фтизиатра. Сегодня практически сразу выявляется только туберкулез легких. Люди с туберкулезом различных органов нередко приходят к фтизиатру инвалидами, когда пораженный инфекцией орган уже не функционирует.

Задача узких специалистов – подумать о туберкулезе заранее. Здесь нам стала большим подспорьем проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Когда она положительная, мы смотрим не только КТ грудной клетки, но и обращаем внимание на сопутствующую патологию: исключаем туберкулез внелегочной локализации.

– Насколько важны цифры и факты для фтизиатра?

– Важны. Сейчас в московской фтизиатрии правильно организована статистика, на основе анализа данных которой выстроены стратегия и тактика работы столичной противотуберкулезной службы. Падают заболеваемость и смертность от туберкулеза. Это дает положительные эмоции фтизиатрам и всему обществу: цифры вдохновляют.

– Возможна ли игра с этими цифрами?

– Нет. Если мы сейчас что-то замолчим, сделаем выгодный нам подход к имеющейся проблеме, мы можем запустить ситуацию. А если мы видим не очень приятные для себя цифры, то вынуждены проанализировать проблемы и определить задачи по их исправлению.

– Известно, что в современной Москве ситуация по туберкулезу благоприятная: город входит в пятерку российских лидеров, и больший процент заболевших в нем – мигранты. Как вы работаете с мигрантами?

– Приоритетными для фтизиатров округа стали выявление туберкулеза у мигрирующего населения и профилактическая

После интервью на «Радио Москвы» с директором ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ» Давидом Мелик-Гусейновым

работа среди москвичей. Мы разработали и внедрили очень удобный и практичный алгоритм обследования очага туберкулезной инфекции для участковых фтизиатров, которым коллеги активно пользуются. При выявлении туберкулеза у любого пациента (постоянного жителя ЮАО или мигранта) мы в сжатый срок проводим обследование контактных лиц и поиск источника инфекции на той территории, откуда прибыл пациент с обязательной обратной связью. В 2016 году в нашем филиале оформлено более 100 документов о нежелательности пребывания на территории Российской Федерации иностранных граждан с туберкулезом.

– Что важно для фтизиатра, кроме профессиональных знаний?

– Терпение и доброе отношение к пациентам, которых фтизиатр должен успокоить и убедить непрерывно лечиться. Я люблю своих пациентов, и это помогает в общении с ними.

Большое внимание уделяю профилактической и санитарно-просветительской работе. Выступаю на радио и телевидении. В нашем филиале стартовала школа для больных туберкулезом, где за восемь занятий мы интересно и убедительно рассказываем о проблеме. Туберкулез – болезнь, при которой надо уделять много времени не только лечению, но и профилактике. Ведь если мы не найдем времени для него, он найдет время для нас.

– Как Вы считаете, нужны звания, выделяющие лучших в медицине?

– Думаю, что необходимы. Это обязывает совершенствоваться. Никто из врачей не работает только ради того, чтобы получить звание лучшего. Фтизиатры, например, стараются улучшить ситуацию по туберкулезу на своих участках, в своих городах. А как человек, получивший звание «Специалист года», могу сказать, что приятно, когда тебя замечают и признают профессионалом.

О ПУТИ В ПРОФЕССИИ

– Какие значимые события на профессиональном поприще Вы можете выделить?

– Конечно, первое – это встреча с преподавателями кафедры, которые заложили прекрасную профессиональную базу. Всегда с добрыми чувствами вспоминаю своего учителя – Нину Константиновну Борисову, заведующую кафедрой РМАПО тех лет. Как и преподаватели кафедры – Владимир Давыдович Гольдштейн, Илья Петрович Жингель, она была ученицей А.Е. Рабухина. Мне удалось у них многому научиться. Н.К. Борисова всегда восхищала знанием рентгенологии, фтизиатрии и педагогики. После ее рассказов о профессии многие слушатели хотели стать фтизиатрами. Преподавая фтизиатрию во Втором Медицинском (РНИМУ им. Пирогова), стараюсь, вспоминая учителей, излагать материал понятно и интересно, а если получается убедить одного-двух студентов с потока избрать фтизиатрию своей профессией, бываю очень этому рада.

Второе – практика, в которую я окунулась.. После ординатуры на кафедре мне казалось, что я многое знаю и умею. Но самостоятельная работа, особенно на старте, сложна непредвиденными, нестандартными ситуациями, с которыми надо уметь быстро и без осложнений для пациента справиться. И здесь мне опять повезло. Я пришла работать в

Коллектив кафедры Н.К. Борисовой (в первом ряду в центре) с курсантами

скоропомощную туберкулезную больницу, оказывающую круглосуточную неотложную помощь пациентам с различными формами туберкулеза (теперь это Клиника № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом), в отделение под руководством Елены Григорьевны Климовой, высокого профессионала, человека кристальной порядочности, бывшего хирурга, долго работавшей во фтизиатрии, умеющей лечить и, что немаловажно, общаться с людьми разного возраста и социального статуса. Она уже на пенсии, но я и сейчас не забываю ее, раз в году обязательно с ней встречаюсь.

За годы работы в стационаре я научилась принимать правильные решения, что помогает чувствовать себя уверенно в профессии.

И еще важным этапом своей профессиональной жизни считаю работу под руководством Елены Михайловны Богородской, задавшей толчок развитию московской фтизиатрии, подобравшей команду профессионалов. В г. Москве создана Центральная врачебная комиссия, Центр госпитализации, еженедельно руководители всех служб обсуждают проблемы и обмениваются опытом на медицинском совете под руководством директора и ее заместителей. Считаю, что московская фтизиатрия за четыре года достигла потрясающих результатов именно потому, что ничего не упущено из вида руководителя.

– Кто для Вас авторитет в московской фтизиатрии?

– Бесспорно, Елена Михайловна Богородская. Она великолепно знает специальность и успешно определяет стратегию и тактику работы огромного коллектива московских фтизиатров: работает эффективно, целеустремленно, вдохновенно, для блага москвичей. И Сергей Евгеньевич Борисов. Он вдохновляет меня как преподаватель и Фтизиатр с большой буквы. Среди руководителей филиалов Центра – Людмила Викентьевна Мохирева, Ирина Евгеньевна Косырева, Евгения Петровна Волошина. А вообще, у нас все заведующие филиалами на своих местах.

– Выделяете ли Вы кого-то в российской фтизиатрии?

– Работая в РМАПО, я много ездила по России. Мне близок стиль работы рязанской фтизиатрии под руководством Елены Николаевны Долженко. Она умеет взять все рациональное и лучшее из опыта работы других учреждений, в том числе московских фтизиатров, активна в социальных сетях.

– Какие качества нужны руководителю?

– Профессионализм в своей сфере и качества организатора. Он должен прийти, сориентироваться и выстроить стратегию. Далее должен уметь объяснить людям, что он от них хочет. Административные рычаги иногда необходимы, но, чтобы адекватно требовать, важно знать сотрудников и понимать способности каждого, уметь научить и посоветовать.

Руководители филиалов МНПЦ борьбы с туберкулезом на пресс-конференции Е.М. Богородской 21 марта 2017 года. Слева направо: Г.С. Оганезова, И.Е. Косырева, Е.П. Волошина, М.В. Левченко

– От окончания ординатуры до сегодняшнего дня, когда Вы руководите фтизиатрией в огромном округе Москвы, наверняка были периоды руководства разных масштабов.

– Был период заведования консультативным отделением внелегочного туберкулеза. Занималась клинико-экспертной работой в Клинике № 2. Я люблю организовывать работу и людей, собирать команду и получать результат. Амбициозная мечта – сделать округ лучшим по борьбе с туберкулезом в Москве.

– Есть ли разница в подходах к делу у руководителя отделения и филиала?

– Как говорят, если научишься управлять тремя подчиненными, то дальше количество не имеет значения. Понимая масштаб работы, руководителю важно правильно расставить приоритеты. А главное, конечно, кадры: как известно, они решают все.

Да, и еще необходимо дать определенное время руководителю и кадрам привыкнуть друг к другу. Думаю, что два года – то время, после которого коллектив и руководитель чувствуют друг друга, знают, что от кого ожидать. Считаю себя ответственной за коллектив, стараюсь его сберечь и помочь каждому сотруднику в сложной профессиональной или личной ситуации. Всех своих сотрудников считаю командой единомышленников.

О ФТИЗИАТРИИ

– Чем различаются фтизиатрия XX века и XXI?

Фтизиатрия XX века… Сначала все было плохо, после 50-х годов все стало налаживаться, заболеваемость значительно уменьшилась. В 90-е годы произошел слом: социально-экономические проблемы, массовая миграция населения, ВИЧ-инфекция, лекарственная устойчивость микобактерии. Все это создало массу проблем во фтизиатрии XXI века. К счастью, с большинством из них мы справились.

Бороться с туберкулезом можно по-разному: вакцинировать детей, проводить им туберкулинодиагностику, работать

с общей лечебной сетью, вовремя выявлять туберкулез, активно лечить его.

– Как Вы относитесь к глобализации вообще и глобализации во фтизиатрии?

– К глобализации отношусь положительно: для нас открылся весь мир. Во фтизиатрии она дает возможность активного общения, чтобы перенимать опыт врачей и ученых других стран во благо людей.

– Предлагаю вернуться от глобализации к локальным проблемам города и округа. В своем округе Вы взаимодействуете с детскими садами, школами, лицеями. С кем больше проблем: с детьми, их родителями или с директорами?

– У нас этот раздел работы ведет, стратегически хорошо выстроив, заведующая детским отделением Наталья Михайловна Григорьева. Проблемы бывают с родителями, которые противятся вакцинации, лечению. Они забывают или не знают, что вакцинация спасла детей от туберкулезных менингитов и смерти. Мероприятия, которые мы проводим, защищают детей от такой опасной инфекции, как туберкулез. Родители должны обследовать детей, не оставлять их в опасности. Директора школ – в сложной ситуации, и мы помогаем им вести разъяснительную работу.

– Многие родители сегодня выступают против пробы Манту – диагностической пробы с туберкулином. Может ли туберкулин уйти из обращения?

– Может, но должен быть заменен. Сегодня у нас есть проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®), который выявляет тех, у кого МБТ может привести к развитию заболевания туберкулезом, у кого в организме происходит размножение возбудителя. Реакцию Манту, по новым нормативным документам, оставляют до 8 лет. Потому что мы должны определить, инфицирован ли ребенок. В 7 лет проводится ревакцинация, если проба Манту отрицательная.

– А БЦЖ может уйти?

– Пока нет ничего другого – не может. У нас отличная вакцина БЦЖ-М.

– Вы взаимодействуете с Детским отделом Центра?

– Конечно. Прежде всего с Татьяной Александровной Севостьяновой – главным детским фтизиатром Москвы. Взаимодействую также с руководителем Детского отделения Центра Григорием Владимировичем Климовым – продолжателем династии, который сегодня многим известен не только в столице, но и в стране как грамотный фтизиатр и блогер. У меня особое отношение к детской фтизиатрии, так как я по образованию педиатр и начинала работать как фтизиопедиатр. Потом ушла работать со взрослыми пациентами.

Гульнара Саидовна в рабочем кабинете

– Вы защитили кандидатскую диссертацию, работая детским фтизиатром? Чему она была посвящена?

– Моя научная деятельность проходила под руководством профессора Н.К. Борисовой на базе больницы МПС, где тогда размещалась кафедра фтизиатрии РМАПО, были детское и торакальное отделения. В диссертации я показала особенности течения туберкулеза и неспецифических заболеваний легких на фоне пороков развития органов грудной клетки.

– Сейчас продолжаете научную работу или Вас больше интересует организаторская деятельность?

– Сегодня больше занимаюсь организаторской работой. Как я уже сказала, у меня есть амбициозная идея – сделать Южный округ столицы лучшим, после чего хотела бы показать опробованные нами на практике способы решения проблемы борьбы с туберкулезом на территории, где проживают два миллиона человек.

– Где Вы черпаете энергию?

– Наверное, это генетика. Моей маме 75 лет, она до сих пор работает педиатром в коммерческой клинике подмосковного города Одинцово с полными приемами. Главному врачу клиники, где она работает, сказали: «Когда Аитова уйдет, педиатрия у нас рухнет». Я горжусь своей мамой.

– Что Вас вдохновляет, кроме фтизиатрии?

– Дети и муж. У меня три дочери. А еще дача, цветы, фитнес.

Гульнара Саидовна, Вы действительно лучший московский фтизиатр!
Желаем Вам воплощения идеи сделать округ лучшим!

Редакционная коллегия